



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz de
Taraxacum officinale Wigg “diente león” en ratones (*Mus musculus*).**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico
Farmacéutico

Presentado por:

Br. Castañeda Cuadros, Renzo Gerardo.

Br. Miranda Velarde, Anthony Boris.

Asesora:

Dra. JUANA ELVIRA CHÁVEZ FLORES

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

Esta tesis la dedico con todo mi amor y cariño a mis amados padres Carlos Gerardo Castañeda Veckarich y Elsa Angélica Cuadros Manrique, por su sacrificio y apoyo constante, en la construcción de mi vida profesional, son y serán mi gran base para cada una de mis metas propuestas.

A mis hermanos Carlos, Caren, Sandro y Carla Castañeda Cuadros, quien con su apoyo incondicional me motivaron para seguir adelante y cumplir con mis propósitos.

A mis lindos sobrinos, por demostrarme su cariño y amor verdadero Cesitar, Dieguito, Pablito, José Carlitos y la bella Carlita, gracias a todos.

Br. Castañeda Cuadros, Renzo Gerardo

DEDICATORIA

Dedico este humilde trabajo a:

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi madre Aricelli Miranda, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaste. Mamá gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti.

Mis abuelos Erika Velarde (Q.E.P.D.) y Procopio Miranda (Q.E.P.D.), por quererme y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes.

Mis hermanos, Alexander Miranda, Lita Delgado y Leslie Huaman, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

Mis sobrinos, Aitiana, Lyonel y Abryanna para que vean en mí un ejemplo a seguir.

A ti Jenn por ser mi compañera y gran apoyo en mi vida social, como sentimental, esto también es para ti, para resaltar que debemos cumplir nuestras metas como lo tenemos planeado.

Todos aquellos familiares y amigos que no recordé al momento de escribir esto. Ustedes saben quiénes son.

Br. Miranda Velarde, Anthony Boris

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones (*Mus musculus*). La especie vegetal se recolectó en el departamento de Lima, fue macerada por 7 días en etanol 70°. Se realizó la prueba de solubilidad y el análisis cualitativo. Para determinar la actividad analgésica se empleó el modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,8%. (Koster y Col. modificado 1959), se utilizaron 49 ratones cepa Balbin/C53/CNPB y los grupos evaluados fueron: Control negativo (agua destilada), control positivo (ácido acético 0,8%), extracto etanólico al 25, 50 y 100 mg/kg y se comparó con paracetamol 300 mg/kg, tramadol 40 mg/kg. Para determinar el efecto antiinflamatorio se empleó el método de edema subplantar según Winter et.al. modificado. Los fármacos que se usaron como estándares fueron: Dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg, se determinó que es soluble en solventes polares, en el análisis cualitativo se identificó la presencia de flavonoides y alcaloides. Se evaluó la actividad analgésica del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, en dosis efectiva a 100 mg/kg con un porcentaje de inhibición de contorsiones del 69% y una actividad efectiva antiinflamatoria en la dosis de 25 mg/kg, la cual tiene una evolución porcentual de inhibición del 56% al 99 % en un lapso de seis horas. El extracto etanólico de la raíz *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” posee un importante efecto analgésico y antiinflamatorio, la presencia de compuestos de relevancia farmacológica que deberían ser aislados e identificados para su mejor aprovechamiento terapéutico.

Palabras clave: *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, actividad analgésica, antiinflamatoria.

SUMMARY

The objective of the present study was to determine the analgesic and antiinflammatory activity of the ethanolic extract of the root *Taraxacum officinale* Wigg "dandelion" in mice (*Mus musculus*). The plant species was collected in the department of Lima, was macerated for 7 days in ethanol 70O. The solubility test and the qualitative analysis were carried out. To determine the analgesic activity, the model of abdominal contortions by glacial acetic acid at 0.8% was used. (Koster and Col. modified 1959), 49 Balbin / C53 / CNPB strain mice were used and the groups evaluated were: Negative control (distilled water), positive control (acetic acid 0.8%), ethanol extract at 25, 50 and 100 mg / kg and compared with paracetamol 300 mg / kg, tramadol 40 mg / kg. To determine the anti-inflammatory effect, the subplantar edema method was used according to Winter et.al. modified. The drugs that were used as standards were: Dexamethasone 4 mg / kg and diclofenac 50 mg / kg, it was determined to be soluble in polar solvents, in the qualitative analysis the presence of flavonoids and alkaloids was identified. The analgesic activity of the ethanolic extract of the root of *Taraxacum officinale* Wigg "dandelion" was evaluated, in effective dose at 100 mg / kg with a percentage of inhibition of contortions of 69% and an effective anti-inflammatory activity in the dose of 25 mg / kg, which has a percentage evolution of inhibition from 56% to 99% in a period of six hours. The ethanolic extract of the root *Taraxacum officinale* Wigg "dandelion" has an important analgesic and anti-inflammatory effect, the presence of compounds of pharmacological relevance that should be isolated and identified for their better therapeutic use.

Keywords: ***Taraxacum officinale*** Wigg "dandelion", activity analgesic, anti-inflammatory.

INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
SUMMARY	
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Justificación del problema	2
1.4. Objetivos	3
1.4.1. Objetivo general	3
1.4.2. Objetivos específicos	3
1.5. Variables	3
1.5.1. Variable dependiente	3
1.5.2. Variable independiente	3
1.6. Hipótesis	3
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes de la Investigación	4
2.1.1. Antecedentes internacionales	4
2.1.2. Antecedentes nacionales	8
2.2. Bases teóricas	10
2.2.1. Inflamación	10
2.2.2. Prostaglandinas	11
2.2.3. Dolor	15
2.2.3.1. Tipos de dolor.	16
2.2.3.2. Analgésicos no opiáceos.	21
2.2.3.3. Analgésicos opioides.	22
2.2.3.4. Terapéutica del dolor e inflamación	23
2.2.3.5. Efectos adversos	25

2.2.4.	Estudio botánico de la especie vegetal <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”	26
2.2.4.1.	Familia Asteraceae (Asteráceas).	26
2.2.4.2.	Toxicidad y dosis recomendadas de consumo de la raíz de de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente león”.	28
2.2.4.3.	Composición Química de la raíz de de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente león”.	28
2.2.5.	Flavonoides	32
2.2.5.1.	Estructura molecular de las flavonas	32
2.2.5.2.	Distribución de los flavonoides	33
2.2.5.3.	Características de los flavonoides.	33
2.2.5.4.	Biosíntesis de flavonoides en las plantas.	33
2.2.5.5.	Flavonoides y la salud.	35
2.2.6.	Alcaloides	36
2.2.6.1.	Definición	36
2.2.6.2.	Distribución y localización en las plantas	37
2.2.6.3.	Biosíntesis de alcaloides en las plantas	38
III.	PARTE EXPERIMENTAL	41
3.1.	Diseño metodológico	
3.1.1.	Tipo de investigación	41
3.1.2.	Diseño de la investigación	41
3.2.	Materiales	41
3.2.1.	Materiales para el estudio cualitativo	41
3.2.2.	Materiales para el estudio farmacológico	42
3.2.3.	Material biológico	42
3.2.4.	Material vegetal	42
3.3.	Muestra	42
3.3.1.	Muestra vegetal.	42
3.3.2.	Muestra biológico.	43

3.4.	Métodos	43
3.4.1.	Preparación del extracto etanólico de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”.	43
3.4.2.	Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto etanólico de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”.	43
3.4.2.1.	Prueba de solubilidad	43
3.4.2.2.	análisis cualitativo	44
3.4.3.	Actividad farmacológica	44
3.4.3.1.	Actividad Analgésica	44
3.4.3.2.	Actividad Antiinflamatoria	45
3.4.4.	Pruebas del análisis estadístico.	46
IV.	RESULTADOS	47
4.1.	Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”.	47
4.2.	Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”.	48
4.3.	Análisis estadístico.	49
4.3.1.	Actividad Analgésica	49
4.3.2.	Actividad Antiinflamatoria	57
V.	DISCUSIÓN	64
VI.	CONCLUSIONES	68
VII.	RECOMENDACIONES	69
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	70
IX.	ANEXO	74

INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Reacción de la ciclooxigenasa	11
Figura 2. Conversión de la PGG ₂ en PGH ₂ ; reacción de la PG hidroperoxidasa (PGH sintasa).	12
Figura 3. Síntesis del TX ₂ a partir de PGH ₂	13
Figura 4. Ruta principal de la biosíntesis de las prostaglandinas.	14
Figura 5. Sitios de acción de inhibidores de la síntesis de prostaglandina	15
Figura 6. Escala analgésica del dolor según la O.M.S.	19
Figura 7. Raíz fresca de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”	27
Figura 8. Estructura química de un flavonoide	32
Figura 9. Ruta de la biosíntesis de los flavonoides en las plantas	34
Figura 10. Principales tipos de alcaloides	36
Figura 11. Ruta de biosíntesis de alcaloides en las plantas.	40
Figura 12 Representación porcentual del efecto analgésico de los diferentes tratamientos.	52
Figura 13 Representación de la media de contorsiones en diferentes tratamientos.	53
Figura 14 Evolución del porcentaje de inhibición de la inflamación de 1 a 6 horas en ratones.	60

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1.	Tipos de dolor y generalidades. 17
Tabla 2.	Uso del paracetamol analgésico no opiáceo. 21
Tabla 3.	Uso del tramadol analgésico opiáceo 22
Tabla 4.	Terapéutica del dolor e inflamación (rasgos generales). 24
Tabla 5.	Compuestos fitoquímicos mayoritarios de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg. 30
Tabla 6.	Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”. 47
Tabla 7.	Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”. 48
Tabla 8.	Método experimental sobre la actividad analgésica 49
Tabla 9.	Estadísticas descriptivas del promedio de contorsiones abdominales inducidas con ácido acético glacial 0,8%. 50
Tabla 10.	Prueba de homogeneidad de varianzas en la actividad analgésica. 54
Tabla 11.	Prueba ANOVA de un factor sobre la actividad analgésica. 54
Tabla 12.	Comparaciones múltiples de la diferencia mínima significativa. 55
Tabla 13.	Resultados del método experimental sobre la actividad antiinflamatoria 57
Tabla 14.	Estadísticas descriptivas del número promedio del porcentaje de inflamación. 58
Tabla 15.	Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis del porcentaje de inflamación 61
Tabla 16.	Prueba de comparaciones múltiples Games-Howell en la actividad antiinflamatoria 62

INDICE DE ANEXO

	Pág.
Anexo 1. Taxonomía de la especie	74
Anexo 2. Recolección de la raíz de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”	75
Anexo 3. Litografía del “diente de león” <i>Taraxacum officinale</i> Wigg	75
Anexo 4. Desecado de la raíz de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león” en la estufa.	76
Anexo 5. Molienda de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”	76
Anexo 6. Preparación del macerado etanólico	77
Anexo 7. Mezcla alcohol 70 % con muestra vegetal pulverizada	77
Anexo 8. Filtración de la muestra	77
Anexo 9. Extracto etanólico	77
Anexo 10. Reactivos prueba de solubilidad	78
Anexo 11. Prueba de solubilidad del extracto etanólico	78
Anexo 12. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de <i>Taraxacum officinale</i> Wigg “diente de león”	78
Anexo 13. Actividad analgésica	79
Anexo 14. Ratones raza albinos BALB/C/CNPB DE 25-30 G	79
Anexo 15. Evaluación de las contorsiones abdominales por ácido acético 0,8%	79

ABREVIATURAS

AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
AN:	Antinociceptivo
CDC:	Centro de Enfermedades Contagiosas (Communicable Disease Center)
CNPB:	Centro Nacional de Productos Biológicos
CoXs:	Ciclooxigenasas
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
EtOH:	Etanólico
Ext:	Extracto
IFAS:	Ingrediente Farmacéutico Activo
INS:	Instituto Nacional de Salud
LPS:	Lipopolisacarido bacteriano
LTs:	Leucotrienos
m.s.n.m:	Metros sobre el nivel del mar
PAF:	Factor activador plaquetario
PAL:	Fenilalanina amonioliasa
PEP:	Fosfoinopiruvato
PGG2:	Prostaglandina G2
PGH2:	Prostaglandina H2
PGI2:	Prostaciclina
PGs:	Prostaglandinas
TXA2 :	Tromboxano

:

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La búsqueda de principios activos para la elaboración de medicamentos ocupa un lugar importante en la investigación. El Perú es un país con una amplia diversidad de recursos vegetales, de las cuales muchas poseen propiedades terapéuticas no comprobadas científicamente. Estas plantas medicinales podrían ser utilizadas como complemento alternativo a diversas patologías; como para el tratamiento del dolor e inflamación.

El dolor según la International Association for the Study of Pain (IASP) tiene una alta prevalencia y un gran impacto individual, familiar, laboral, social y económico, este aumenta con la edad llegando un 42,6% en mayores de 65 años, que padecen de dolor en las extremidades inferiores, también los jóvenes son más frecuentes de padecer dolores. Así mismo, la inflamación es una respuesta ante una agresión externa que está relacionado con el dolor ¹.

Se considera que el dolor, la fiebre y la inflamación, constituyen síntomas primarios de las enfermedades, lo que ha propiciado la búsqueda sistematizada de sustancias que sean capaces de aliviar o desinflamar estas manifestaciones del organismo por alguna alteración fisiológica; como una experiencia desagradable que alerta al individuo cuando ocurre un daño tisular causado por estímulos químicos, térmicos o mecánicos ².

El presente estudio tiene como finalidad demostrar el usos tradicional en el dolor e inflamación de la especie vegetal *Taraxacum officinale* Wigg “diente león”, a la que se atribuyen tradicionalmente muchas propiedades medicinales que aún no han sido estudiadas e incentivar a la investigación de esta y otras plantas medicinales .

Uno de los objetivos fundamentales del trabajo es contribuir con la terapia del dolor e inflamación para mejorar la calidad de vida de las

personas, por medio de la búsqueda de nuevas IFAS. Por lo que, en este trabajo se plantea científicamente demostrar el uso tradicional de la actividad analgésica y antiinflamatoria de una solución formulada a base del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente león” en ratones (*Mus musculus*).

1.2. Formulación del problema

¿Tendrá actividad analgésica y antiinflamatoria el extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones?

1.3. Justificación del problema

El presente trabajo de investigación experimental, podría contribuir con los tratamientos terapéuticos analgésicos y antiinflamatorios de diferentes patologías agudas y crónicas, utilizando como alternativa el extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, frente a otros IFAS que presentan altas incidencias de reacciones adversas medicamentosas y otros con daños de carácter tóxicos, trastornos gastrointestinales. Según el Boletín de farmacovigilancia y tecnovigilancia N° 10, (Diciembre 2015) ³, fueron reportados 2947 trastornos gastrointestinales con una incidencia de 0,4% tramadol, 4,67% paracetamol, 13,42% diclofenaco. De acuerdo a la gravedad se tiene que el 9,30% (83) fueron notificadas como graves y el 90,70% (809) entre leves y moderadas.

Esta especie vegetal sería una alternativa terapéutica prometedora para el posible desarrollo a futuro de terapias analgésicas y antiinflamatorias que tengan como IFA alguno de los campos aquí estudiados.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Evaluar la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones.

1.4.2. Objetivo específico:

1. Realizar la prueba de solubilidad del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”
2. Identificar mediante análisis cualitativo la presencia de metabolitos relacionados con la actividad estudiada en el extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”
3. Comprobar la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones.

1.5. Variables

1.5.1. Variable dependiente:

- Actividad analgésica y antiinflamatoria.

1.5.2. Variable independiente:

- Extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”

1.6. Hipótesis

- El extracto etanólico de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” tiene actividad analgésica y antiinflamatoria en ratones.

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes de la Investigación:

2.1.1. Antecedentes internacionales

Duménigo A, Frías A, Garcia N, et, al. Cuba (2014) ⁴. Actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxaura rugosa* (J. Ellis & Solander) J.V. Lamouroux. Objetivo: Evaluar la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto en diclorometano del alga roja *Galaxaura rugosa*, así como la composición fitoquímica de esta especie. Metodología: Las algas se colectaron en el litoral Norte de La Habana. La caracterización fitoquímica del alga se realizó según el Método de Chabra. Para la preparación del extracto se sometió la muestra a extracción Soxhlet con diclorometano a 40 °C. La actividad antiinflamatoria tópica se estudió en el modelo de edema de la oreja inducido por aceite de Croton en ratones machos OF-1, a las dosis de 10*10⁻³; 0,125; 0,25; 0,5; 1 y 2 mg/oreja. Se evaluó también la actividad analgésica del extracto en el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético al 0,8 %, por vía intraperitoneal (i.p.), a las dosis de 3; 6; 12,5; 25 y 100 mg/kg. Resultados: *Galaxaura rugosa* presentó en su composición fitoquímica compuestos grasos, lactónicos, triterpénicos y/o esteroidales y carbohidratos. El extracto en diclorometano de *Galaxaura rugosa* a partir de la dosis de 0,125 mg/oreja presenta una potente actividad antiinflamatoria (superior al 40 %). El extracto logró reducir las contorsiones en más de un 75 % a partir de la dosis de 6 mg/kg. Conclusión: Se evaluó la actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxaura rugosa*, mostrando una reducción en las contorsiones en más de un 75 % a partir de la dosis de 6 mg/kg.

García A, Victoria M, Cabrera H, et. (2015) ⁵. Validación preclínica de la actividad analgésica y antiinflamatoria de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides* (Spreng.) Griseb “manzanilla de la

tierra". Objetivos: Evaluar la actividad analgésica y antiinflamatoria preclínica de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides*. Metodología: Se colectaron las partes aéreas frescas de *Phania matricarioides* y se realizó la decocción. Se hicieron estudios farmacológicos de contorciones inducidas por ácido acético 0,75 %, (0,1 mL/10 g, intraperitoneal); retirada de la cola por inmersión en agua 55 °C en ratones, en dosis de 1g. y 5 g. de material vegetal/kg de peso corporal; edema de oreja inducido por aceite de Croton, vía oral (0,1 y 1g./kg); tópica (20 mL/10 g de decocción al 10, 30, y 50 %) en ratones y granuloma inducido por algodón en ratas. Resultados: La decocción inhibió de forma significativa a dosis dependiente (5 g. /kg) la respuesta dolorosa inducida por ácido acético, pero no la retirada de cola, ni la respuesta inflamatoria en el granuloma por algodón; en edema de oreja se inhibió la inflamación por vía oral y tópica. Conclusión: Se evaluó la actividad analgésica y antiinflamatoria preclínica de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides*, mostrando una dosis efectiva a 5 g. /kg donde presento efectos beneficiosos, afirmando su actividad en los casos de afecciones digestivas y dermatológicas.

Pastorello M, Ciangherotti C, Varella M, et. (2012) ⁶. Actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. "petunia silvestre" Objetivos: Evaluar la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. Metodología: Para determinar la actividad antiinflamatoria del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. se empleó el método de inducción del edema por carragenina en la pata de rata (Winter, 1962; bhatt, 1977). Para evaluar el posible efecto analgésico de la especie vegetal, se empleó el método de inducción de dolor visceral a través de la administración de un irritante químico (Koster y col., 1959; Zimmermanm 1983; Williamson y col., 1996; silva y col., 2003; ahmed y col., 2004). En este método, el ácido acético fue administrado intraperitonealmente a los animales de experimentación con el fin de inducir dolor visceral. Resultados: la inyección intraplantar de la carragenina desarrolló edema

significativo en la pata de la rata control de forma comparable, se evidenció una importante actividad antiinflamatoria del *Ruellia tuberosa* L., 38,7% y 31,5% a la 1 y 3h, respectivamente. En la prueba de contorsión inducida por ácido acético, los animales controles mostraron contorsiones del orden cercano a las 30 unidades. El tratamiento con el *Ruellia tuberosa* L., redujo el número de contorsiones con respecto al control (85,7% para la dosis de 50 mg/kg). Conclusión: El extracto acuoso de *Ruellia tuberosa* L, posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias, validando su uso para el tratamiento del dolor y la inflamación.

Gomez-Barrios V, Matos M, et. (2010) ⁷. Efecto analgésico y antiinflamatorio del extracto acuoso de *Cestrum buxifolium kunth*.
Objetivos: Comprobar el efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de *cestrum buxifolium kunth*. Metodología: Para determinar el posible efecto analgésico del *cestrum buxifolium kunth* se empleó la prueba de la retirada de la cola en ratones (Davies y col., 1946). Los animales de experimentación fueron seleccionados de acuerdo con el tiempo de respuesta (retirada de la cola) al estímulo de calor radiante, descartándose aquellos animales que tenían un tiempo de respuesta mayor que seis (6) segundos. Para determinar la posible actividad antiinflamatoria de extracto acuoso del *cestrum buxifolium kunth* se empleó el método de inducción del edema por carragenina en la pata de la rata (Winter, 1962; Bhatt, 1977). Resultados: El tiempo de latencia de retirada de la cola en los animales tratados con el extracto de *cestrum buxifolium kunth* fue significativamente mayor en todos los tiempos evaluados, con respecto al control. La inyección intraplantar de la carragenina provocó un edema significativo en la pata de la rata del grupo control. La administración i.p. del extracto acuoso de *cestrum buxifolium kunth* suprimió significativamente la respuesta inflamatoria a los 30, 60 y 180 minutos posteriores a la inducción del edema comparados con el grupo control; mostrando una potente y temprana inhibición del edema del 70% a los 30 min, la cual se mantiene a los 60 (25%) y 180 min (37%). Conclusión: El extracto acuoso del *cestrum buxifolium kunth* posee un

importante efecto analgésico y antiinflamatorio, de forma comparable con diversos fármacos de referencia, sugiriendo la presencia de compuestos hidrosolubles de relevancia farmacológica que deberían ser aislados e identificados para su mejor aprovechamiento terapéutico.

Shutz K, Dietmar R, et. (2004)⁸. Caracterización de ácidos fenólicos y flavonoides en el diente de león (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.) raíz e hierba por cromatografía líquida de alta resolución / masa de ionización por electrospray espectrometría. Objetivos: Caracterizar el perfil polifenólico del diente de león (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.). Metodología: Se ha aplicado un método LC/MS desarrollado recientemente para la determinación de compuestos fenólicos de alcachofas para el análisis de polifenoles en el jugo de diente de león. La aparición de varios hidroxicinámicos ácido derivados y quercetina glucósidos en jugo de diente de león se informa por primera vez. LC / MS se realizaron análisis con el sistema de HPLC descrito anteriormente acoplado en línea a un espectrómetro Bruker (Bremen, Alemania) modelo Esquire 3000 espectrómetro de trampa de masas de iones β equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI). Resultados: La preparación de muestra de jugo de diente de león se llevó a cabo de acuerdo con un estudio anterior. Fraccionamiento con sorbetes C18 demostrado a ser muy eficaz para la separación de fenolácidos de flavona y flavonol glucósidos por dilución sucesiva con metanol acuoso al 10% y metanol puro. Conclusión: Se caracterizaron más de 30 compuestos fenólicos en el jugo del diente de león por cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas. Entre estos, se encuentran quercetina (glucósidos) y los ácidos cafeoilquínicos se han descrito por primera vez. CID de los iones pseudomoleculares de la Los ácidos cafeoilquínicos permitieron la diferenciación de los isómeros individuales por sus patrones específicos de fragmentación. Además, ácido chicórico estaba identificado como el mayor compuesto en el diente de león.

2.1.2. Antecedentes nacionales

Salazar A, Goicochea S. (2016) ⁹ Acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. Objetivos: Evaluar la actividad analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. Metodología: Estudio experimental, preclínico y prospectivo. Se distribuyeron 48 ratones en seis grupos control: Ácido acético, diclofenaco, tramadol, agua destilada, diazepam y cafeína. Se realizaron pruebas para el análisis de las variables cuantitativas y para las variables cualitativas. Resultados: La inhibición de las contorsiones fue 62,27 %, 56,86 %, 44,12 % y 42,06 % para los grupos 5, 2, 4 y 3, respectivamente. Las manifestaciones neurológicas de los grupos experimentales mostraron presencia y significancia de las variables excitación, sacudidas de cabeza, rascarse, incoordinación motora, cola de Straub, piloerección y estereotípicas. Las variables estereotípicas y rascado se presentaron en las dos fracciones. Conclusión: Se evaluó la actividad analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L., mostrando una dosis efectiva a 750 y 650 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 62,27% y 56,86% independientemente, presentaron también efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central.

Rodriguez E, Esteban V. (2016) ¹⁰ Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “pan de árbol” en ratones. Objetivos: Determinar la actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” en ratones. Metodología: Se pesaron 4 kg de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” y se macero en etanol al 70 % durante 7 días, con agitación diaria, en un frasco de vidrio color ámbar. Posteriormente, se realizó el filtrado por gravedad de

la solución para eliminar el solvente y obtener un extracto seco, primero con gasa y luego con papel filtro rápido y lento hasta obtener una solución transparente. Resultados: El efecto del diclofenaco al 1% en gel comparado con el efecto de la crema formulada a base del extracto al 10% presenta un 67% y 65% respectivamente de inhibición de la inflamación. Por consiguiente, se demuestra actividad antiinflamatoria efectiva de la crema formulada a base del extracto al 10%. Conclusión: Se evaluó la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol”, mostrando una dosis efectiva a 100 y 200 mg/kg con un porcentaje de inhibición cercano al paracetamol a dosis de 300 mg/kg y en crema al 10%, cercano al diclofenaco al 1% en gel en ratones.

Cárdenas J. (2014) ¹¹. Acción analgésica, antiinflamatoria de la infusión acuosa de *Grindelia Boliviana Rusby* (Chiri chiri) en ratones albinos. Objetivos: Determinar la acción Analgésica, antiinflamatoria de la infusión acuosa de *Grindelia boliviana Rusby* (Chiri chiri) en ratones albinos. Metodología: utilizando el modelo biológico de edema de pata inducido por formol al 5% descrito por Winter (1962) y posteriormente modificado para ratones por Sugishita (1981) y la prueba del analgésimetro es el método descrito por Randall, para el cual se utilizó ratones albinos de 23 ± 2 g de peso aproximado los cuales fueron sometidas a un ayuno de 24 horas. Resultados: los porcentajes de inflamación se determinó que la infusión de *Grindelia boliviana Rusby* (Chiri chiri) presento efecto antiinflamatorio y analgésico in vivo a dosis de 12.5 mg y 25 mg con significancia estadística ($p < 0.05$). Conclusión: *Grindelia boliviana Rusby* (Chiri chiri) presenta una muy buena actividad antiinflamatoria y analgésica, pero presenta toxicidad es lo que debería tener en cuenta.

2.2. Bases teóricas:

2.2.1. Inflamación.

El proceso inflamatorio es la respuesta a un estímulo nocivo. Puede ser desencadenado por una amplia variedad de compuestos nocivos (p. ej., infecciones, anticuerpos, lesiones físicas). La capacidad para establecer una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia ante los patógenos ambientales y las lesiones; en algunas situaciones y enfermedades, la respuesta inflamatoria se acentúa y persiste en beneficio ostensible e incluso con consecuencias adversas graves ¹².

La inflamación ocurre en tres fases distintas, por diferentes mecanismos:

1. Una fase transitoria aguda, caracterizada por vasodilatación local, hiperemia activa e incremento en la permeabilidad capilar.
2. Una fase subaguda tardía, visiblemente caracterizada por un periodo de hiperemia pasiva, infiltración de leucocitos y fagocitos.
3. Una fase proliferativa crónica, en el cual ocurre degeneración de tejidos, lesión endotelial y fibrosis ¹³.

La inflamación es una respuesta a un estímulo específico, mediada por diferentes señales bioquímicas y fisiológicas. Los mediadores pertenecen a diferentes clases químicas como aminas biógenas (histaminas, serotonina), proteínas y péptidos (enzimas hidrolíticas, citoquinas, factores de crecimiento, factores activadores de colonia, factores de complemento, anticuerpos, quininas), especies reactivas de oxígeno (anión superóxido, hidroperóxido, radicales hidroxilos), y lípidos (factores activadores de plaquetas, prostanoïdes, leucotrienos). Estos mediadores inician, mantienen, agravan y modulan el curso inflamatorio ¹².

2.2.2. Las Prostaglandinas (PGs)

Son una mezcla de ácidos liposolubles, conocidos por las siglas PG seguida de la letra E, F, A o B y un índice numérico que puede ser seguido de una letra griega. Las prostaglandinas son reguladores bien conocidos del crecimiento de la célula. Se sintetizan a partir del ácido araquidónico por la acción de diferentes enzimas como las ciclooxigenasas (CoXs).

La vía por la cual el ácido araquidónico (Figura 1) se metaboliza a eicosanoides depende del tejido, del estímulo y de la presencia de inductores o inhibidores endógenos y farmacológicos ¹⁴.

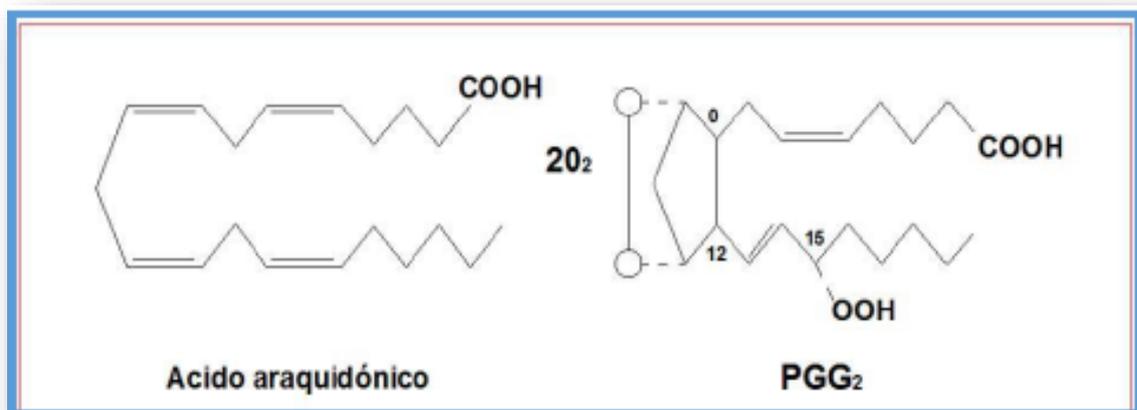


Figura 1. Reacción de la ciclooxigenasa ¹².

Las prostaglandinas (Figura 2) constituyen una parte de productos fisiológicamente activos del metabolismo del ácido araquidónico, permitiendo el descubrimiento del tromboxano A₂ (TXA₂), de la prostaciclina (PGI₂) y de los leucotrienos (LTs) ¹⁵.

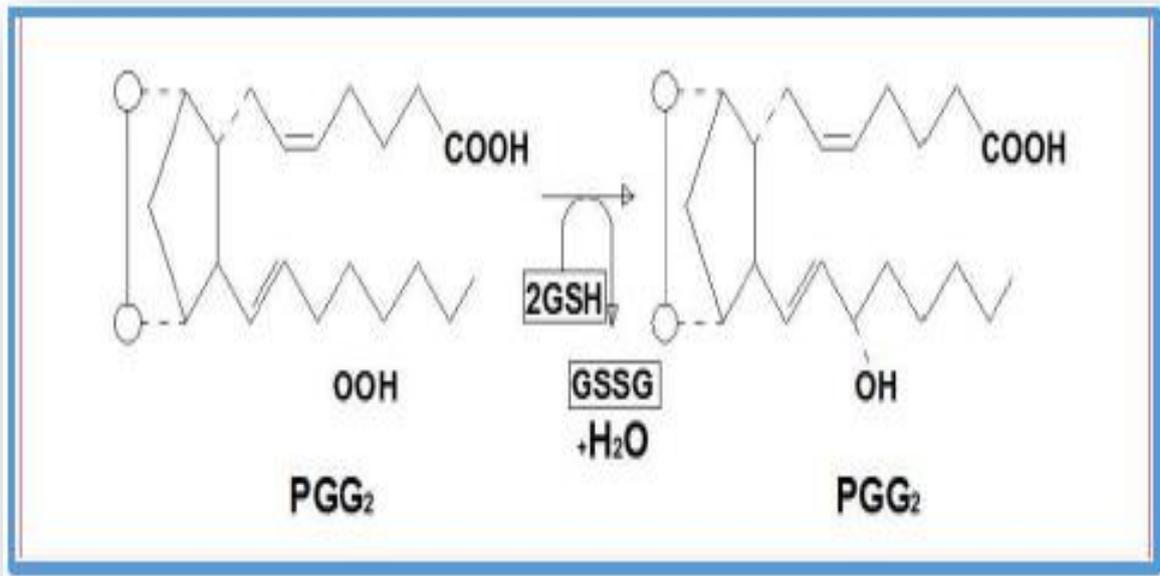


Figura 2. Conversión de la PGG₂ en PGH₂; reacción de la PG hidroperoxidasa (PGH sintasa) ¹².

El sistema enzimático central de la biosíntesis de prostaglandinas (Figura 3) es la prostaglandina G/H sintasa (PGS), bifuncional que cataliza la ciclación oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados. El ácido araquidónico proviene de los fosfolípidos de membrana por acción de la hidrolasa fosfolipasa A₂. Este paso de rotura es el paso limitante de velocidad en la síntesis de prostaglandinas, y ciertos agentes que estimulan la producción de prostaglandinas lo hacen estimulando la actividad de la fosfolipasa A₂. Existen dos formas de ciclooxigenasa (CoX) o prostaglandina G/H sintasa (PGS).

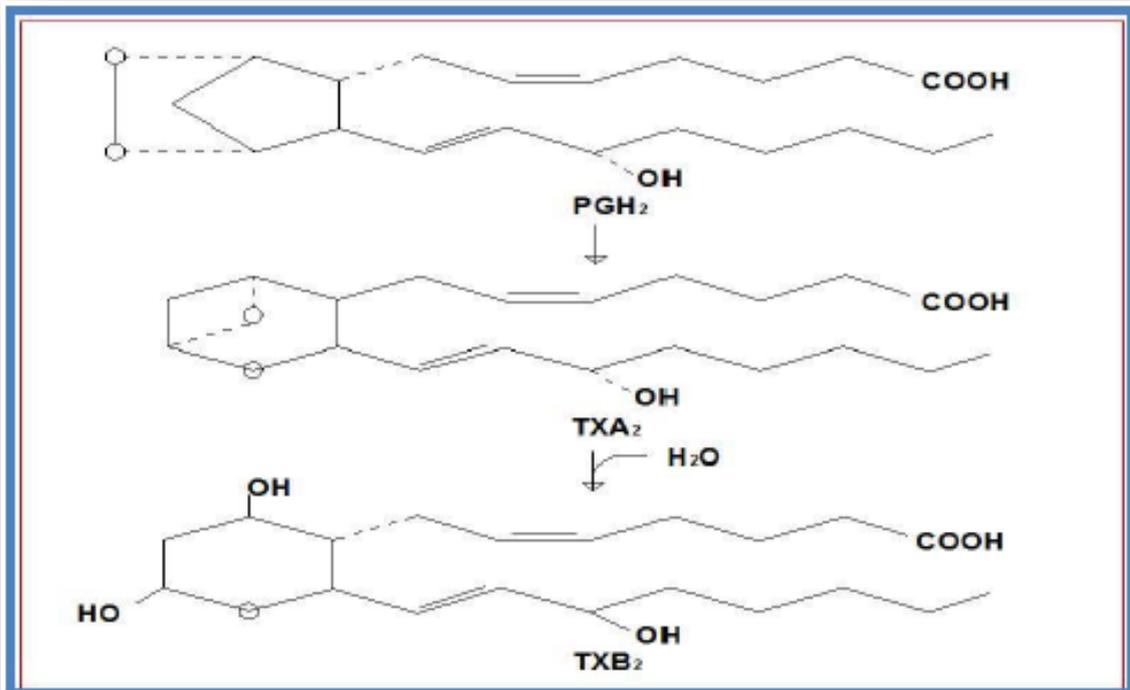


Figura 3. Síntesis del TXB₂ a partir de PGH₂ ¹².

La CoX - 1, o PGS - 1, (Figura 4) es una enzima constitutiva que se encuentra en la mucosa gástrica, las plaquetas, el endotelio vascular y el riñón. La CoX - 2, o PGS - 2 es inducible, y se genera en respuesta a la inflamación. La CoX - 2 se expresa principalmente en macrófagos activados y en monocitos cuando son estimulados por el factor activador plaquetario (PAF), la interleuquina - 1, o el lipopolisacárido bacteriano (LPS), y en las células del músculo liso, células epiteliales, endoteliales y neuronas. La inducción de la PGS - 2 es inhibida por los glucocorticoides. Las dos formas de PGS catalizan la oxigenación del ácido araquidónico a PGG₂ como la reducción de la PGG₂ a PGH₂ ¹⁵.

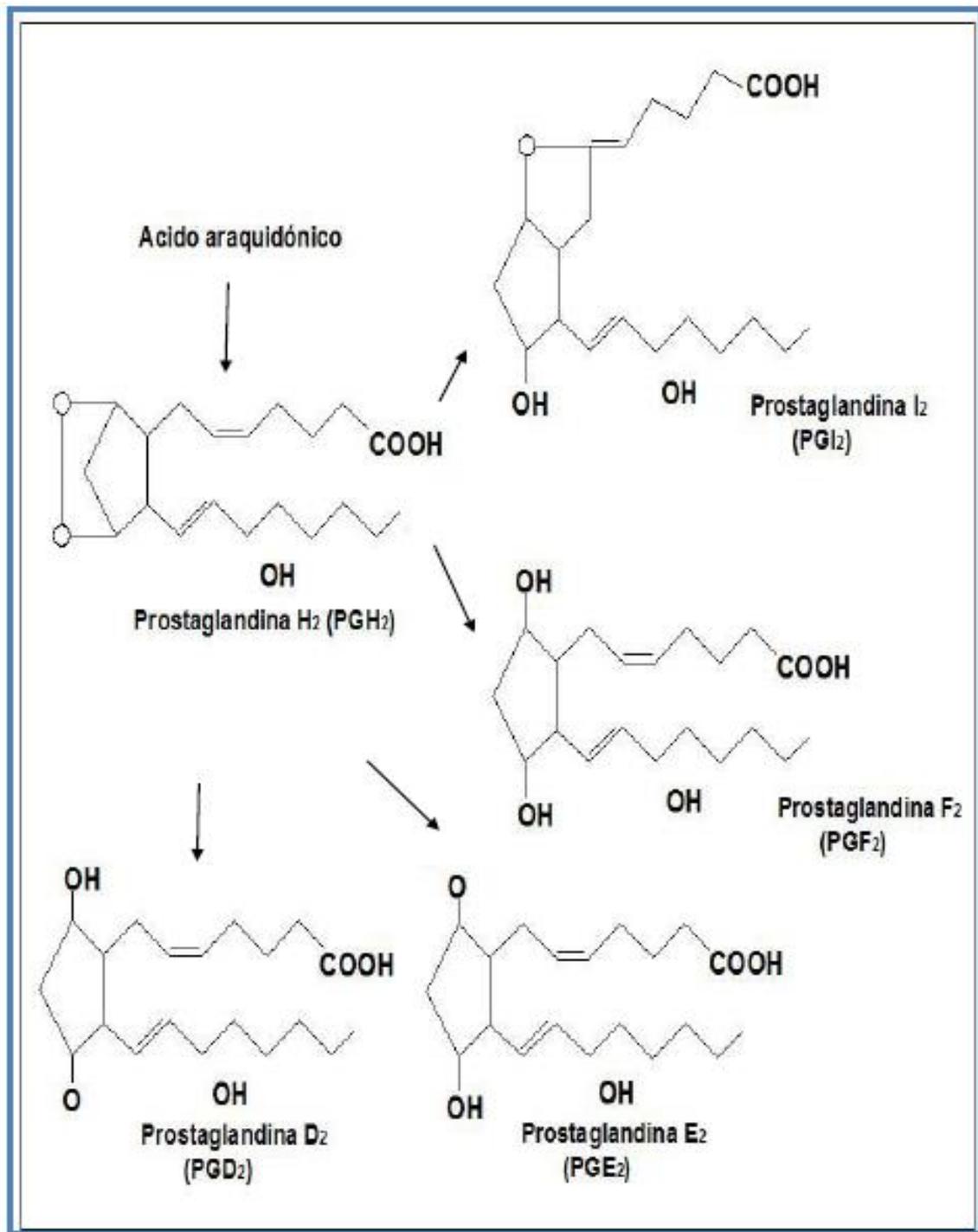


Figura 4. Ruta principal de la biosíntesis de las prostaglandinas ¹².

Los glucocorticoides (Figura 5) atraviesan la membrana citoplasmática e interactúa con los receptores específicos en el citoplasma, produciendo un cambio en la conformación y facilitando su translocación al interior del núcleo celular afectando la transcripción de genes, por ende su acción no es inmediata y su efecto se observa en un tiempo mayor después de su administración.

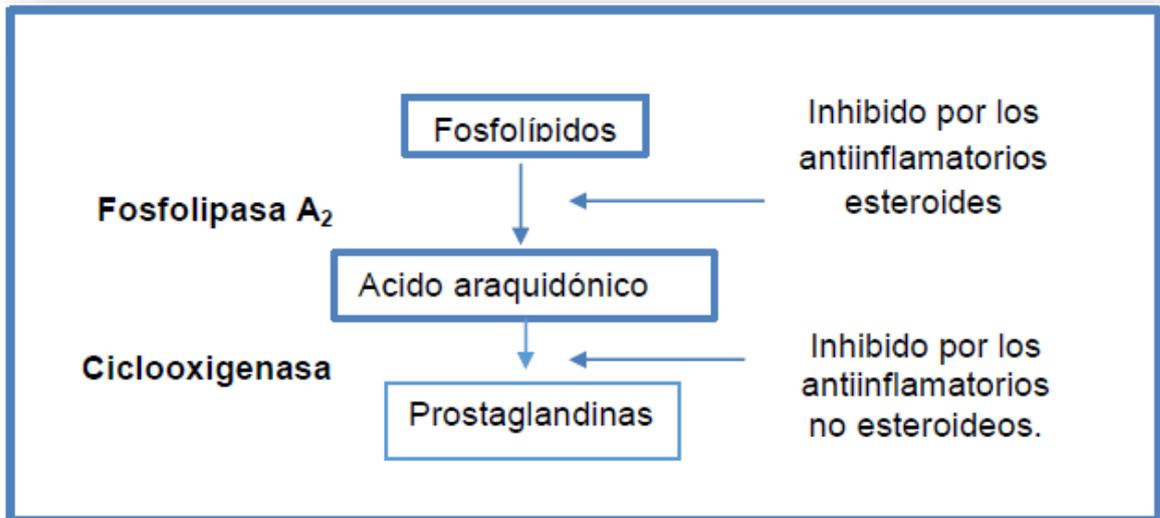


Figura 5. Sitios de acción de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ¹².

2.2.3. Dolor.

El dolor corresponde a procesos patológicos variados. Es expresada de diferente manera según el paciente, su edad y su cultura. Es una sensación extremadamente subjetiva, lo que significa que solamente el paciente puede apreciar su intensidad. La evaluación regula de la intensidad del dolor es indispensable para establecer un tratamiento eficaz.

El dolor clínico, a efectos prácticos, puede ser dividido en dos categorías: dolor agudo y dolor crónico, siendo las diferencias tan peculiares entre ambos, tanto desde el punto de vista etiológico, fisiopatológico como terapéutico, que deben ser considerados como dos entidades completamente distintas ¹⁶.

2.2.3.1. Tipos de Dolor.

a. Según su Duración son:

1. Dolor Agudo: El dolor agudo indica (Tabla 1) la existencia de una lesión tisular, tras la activación de mecanismos nociceptivos y por ello se le considera “útil”, ya que alerta de la existencia de un proceso, pudiendo ser un dato de gran valor semiológico en la enfermedad y cuyo diagnóstico se orienta por su naturaleza, extensión, duración e intensidad. Si no se presentan complicaciones, la evolución del dolor será paralela a la de la lesión que la originó ¹⁶.

2. Dolor Crónico: El dolor crónico constituye una entidad nosológica por sí mismo. La cronificación del dolor disminuye el umbral de excitación, y produce modificaciones psíquicas que dan lugar a la “fijación del dolor”. Es un dolor “inútil”, sin valor semiológico y sin propiedades fisiológicas reparadoras, y cuyo tratamiento debe incluir tres vertientes farmacológica, psicológica y rehabilitadora.
Este tipo de dolor persiste tras un periodo razonable, después de la resolución del proceso originario, no siendo útil para el sujeto e imponiendo al individuo así como a su familia a un severo estrés físico, psíquico y económico, siendo además la causa más frecuentes de incapacidad y constituyendo un serio problema para la sociedad.

Tabla 1. Tipos de dolor y generalidades ¹⁶.

	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Causa	Estímulo nociceptivo Lesión tisular	Multifactorial
Características	Temporal Limitado	Persistente Mal localizado
Respuesta orgánica	Adrenérgica: ≠ Frec cardiaca ≠ Frec respiratoria Ansiedad	Vegetativa: Anorexia Insomnio Constipación Depresión
Objetivo terapéutico	Curación	Alivio y adaptación
Vía tratamiento	Parenteral, oral	Oral, rectal, transdérmica
Dosis analgésicos	Estándar Responde bien al tratamiento	Individualizada Responde mal al tratamiento habitual

b. Según su Patogenia son:

1. Neuropático. Esta producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.
2. Nociceptivo. Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.
3. Psicógeno. Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de la dosis de analgésicos con escasa eficacia ¹⁶.

c. Según la localización son:

1. Somático. Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculo esquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
2. Visceral. Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides ¹⁶.

d. Según el curso son:

1. Continuo. Persistente a lo largo del día y no desaparece.
2. Irruptivo. Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente ¹⁶.

e. Según la intensidad son:

1. Leve. Puede realizar actividades habituales.
2. Moderado. Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
3. Severo. Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores ¹⁶.

f. Según su farmacología son:

1. Responde bien a los opiáceos (Figura 6). Dolores viscerales y somáticos.
2. Parcialmente sensible a los opiáceos. Dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).
3. Escasamente sensible a opiáceos. Dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anti convulsionantes) ¹⁶.



Figura 6. Escala analgésica del dolor según la O.M.S ¹⁶.

Pacientes con dolor leve inician tratamiento con fármacos como el paracetamol, ácido acetilsalicílico u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (primer escalón). Estos agentes presentan techo terapéutico: Una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, el incremento de la dosis no produce mayor analgesia. La sociedad americana del dolor recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide.

El dolor moderado se puede beneficiar de un tratamiento con opioides menores como la codeína. Se utilizan conjuntamente con analgésicos no opioides, ya que pueden ser aditivos o sinergistas. Los opiáceos actúan a través de receptores en el sistema nervioso central, mientras que los analgésicos no opioides ejercen su acción en la periferia (segundo escalón).

Los coadyuvantes aumentan la eficacia analgésica, se utilizan en el manejo de síntomas concurrentes que exacerban el dolor y para tipos específicos de dolor como el neuropático ¹⁶.

2.2.3.2. Analgésicos no opiáceos.

Son fármacos que se utilizan para el dolor leve y moderado. A pesar de que solamente algunos están indicados en analgesia, todo los AINES presentan acciones antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, en mayor o menor grado, a dosis terapéuticas no han demostrado tolerancia y tienen efecto techo antialgico, por lo que aunque se aumente la dosis por encima de las máximas, no se obtiene mayor analgesia y si se potencian sus efectos tóxicos ¹⁷.

Como el paracetamol: Inhiben la síntesis de eicosanoides inhibiendo la enzima ciclooxigenasa responsable para la transformación del ácido araquidónico en PGG₂ etapa indispensable en la formación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano ¹⁸.

El Paracetamol (Tabla 2) es un analgésico para aliviar dolores musculares, articulares, menstruales, de espalda, garganta, cefaleas y combate la fiebre, aunque a diferencia del ácido acetilsalicílico, no posee propiedades antiinflamatorias. En dosis adecuadas no suele presentar efectos secundarios ¹⁹.

Tabla 2. Uso del paracetamol analgésico no opiáceo ²⁰.

Analgésico	Dosis habitual	Intervalo	Dosis máxim	Ventajas
Paracetamol	500 – 1000 mg	4 - 6 horas	4000 mg / día	<ul style="list-style-type: none">• No tiene actividad antiinflamatoria.• No causa gastropatía ni nefropatía.• A dosis habitual no es hepatotóxico.

2.2.3.3. Analgésicos opioides.

Los opiáceos son compuestos derivados del opio, del cual se ha aislado más de 20 alcaloides y el más activo es la morfina. La morfina y otros alcaloides naturales del opio han dado lugar a una gran cantidad de compuestos que comparten total o parcialmente sus propiedades analgésicas.

El tramadol (Tabla 3) actúa interaccionando con receptores situados en el sistema nervioso central como en el periférico, pertenecientes al sistema opioide endógeno que fisiológicamente a través de péptidos opioides endógenos, regulan la transmisión nociceptiva. Los analgésicos opioides son considerados medicamentos altamente efectivos para el control del dolor agudo, crónico no maligno y crónico oncológico ²¹.

Tabla 3. Uso del tramadol analgésico opiáceo ²⁰.

Opioide	Dosis inicial	T. máximo	Intervalo	Reacciones Adversas medicamentosas.
Tramadol Clorhidrato (opioide débil).	50 – 100 mg vía oral. 100 – 150 mg vía parenteral.	2 horas 1 hora	6 - 8 horas 6 horas	Menor constipación y sedación, deprime escasamente el centro respiratorio y crea tolerancia más lentamente que la morfina. Cardiotoxicidad: Aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial. A altas dosis deprime la contractilidad.

T. máximo: Tiempo en que tarda en alcanzar la concentración máxima.

2.2.3.4. Terapéutica del dolor e inflamación.

El tratamiento (Tabla 4) del dolor está basado en algunos conceptos fundamentales:

- El dolor e inflamación sólo puede tratarse correctamente si se ha evaluado correctamente. El paciente es la sola persona capaz de evaluar la intensidad de su propio dolor. Es indispensable utilizar una escala de evaluación.
- El resultado de las evaluaciones debe ser anotado en la historia del paciente con la misma propiedad que las otras constantes vitales.
- La elección del tratamiento y la dosis se guía no solamente por la evaluación de la intensidad del dolor o inflamación, sino también por la respuesta del paciente que puede ser muy variable en función del individuo ¹⁷.

Tabla 4. Terapéutica del dolor e Inflamación (rasgos generales) ¹⁷.

	Analgésicos/ Antiinflamatorios	Niños	Adultos (excepto mujeres embarazadas/lactantes)	Observaciones
Nivel 1	paracetamol VO	15 mg/kg cada 6 horas o 10 mg/kg cada 4 horas	500 mg a 1 g cada 4 a 6 horas (max. 4 g/día)	El paracetamol IV no es más eficaz que el paracetamol por vía oral. La vía inyectable se reservará para los casos en que la administración por vía oral no es posible.
	paracetamol IV	< 10 kg: 7,5 mg/kg cada 6 horas (max. 30 mg/kg/día) > 10 kg: 15 mg/kg cada 6 horas (max. 60 mg/kg/día)	≤ 50 kg: 15 mg/kg cada 6 horas (max. 60 mg/kg/día) > 50 kg: 1 g cada 6 horas (max. 4 g/día)	
	ácido acetilsalicílico (aspirina) VO	–	300 mg a 1 g cada 4 a 6 horas (max. 3 a 4 g/día)	Debe ser evitado en niños de menos de 16 años.
	diclofenaco IM	–	75 mg/día en una inyección	La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.
	ibuprofeno VO	> 3 meses: 30 mg/kg/día en 3 tomas	1200 a 1800 mg/día en 3 o 4 tomas	Respetar las contraindicaciones.
Nivel 2	codeína VO	> 12 años: 30 a 60 mg cada 4 a 6 horas (max. 240 mg/día)	30 a 60 mg cada 4 a 6 horas (max. 240 mg/día)	Asociar a un laxante si tratamiento > 48 horas.
	tramadol VO	> 6 meses: 2 mg/kg cada 6 horas	50 a 100 mg cada 4 a 6 horas (max. 400 mg/día)	25 a 50 mg cada 12 horas en ancianos o en caso de insuficiencia hepática o renal severa.
	tramadol SC, IM, IV lenta o perfusión	> 6 meses: 2 mg/kg cada 6 horas	50 a 100 mg cada 4 a 6 horas (max. 600 mg/día)	

2.2.3.5. Efectos adversos.

Los analgésicos y antiinflamatorios de venta libre y los que necesitan receta pueden causar serios problemas a la salud si son tomados de manera abusiva y sin supervisión médica.

- Los fármacos que contienen acetaminofén (ingrediente activo de muchos analgésicos, entre ellos el Tylenol), pueden causar daño hepático según la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA).
- Aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular: Si bien los analgésicos AINE son utilizados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea, entre otras, según un estudio, el consumo mayor a los 2,400 mg de ibuprofeno o 150 g de diclofenaco, eleva en 1/3 el riesgo de accidente cerebrovascular, ataque cardíaco y muerte.
- Incrementan el riesgo coronario: Según una revisión de la Unidad de Estudios Epidemiológicos de la Universidad de Oxford realizada en 2013, las personas que consumen dosis elevadas de antiinflamatorios no esteroides (AINE), presentan mayor riesgo coronario.
- Incrementan el riesgo de defectos congénitos: Según un informe de 2013 de los CDC, las mujeres embarazadas que toman analgésicos opiáceos como hidrocodona, codeína u oxicodona, elevan el riesgo de defectos congénitos cardíacos en el bebé, glaucoma, hidrocefalia y espina bífida.
- Producen efecto rebote: Tomar analgésicos regularmente, más de 3 veces por semana, puede producir efecto rebote, dolor de cabeza que reaparece.
- Los analgésicos opiáceos, como por ejemplo: Meperidina, Oxicodona, Morfina, Tramadol, Codeína, Hidrocodona, Hidromorfona, tienen efectos secundarios que incluyen deterioro del juicio y somnolencia. Y no deben consumirse conjuntamente con alcohol, ni conducir durante su consumo ¹⁷.

2.2.4. Estudio botánico de la especie vegetal *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”

2.2.4.1. Familia Asteraceae (Asteráceas).

La familia Asteraceae es una de las más numerosas del reino vegetal, con alrededor de 20.000 especies. Aunque un número reducido de ellas presenta utilidad agronómica, es una familia que comprende especies de gran importancia económica como malezas (por ejemplo los géneros *Bidens* y *Sonchus*), como plantas medicinales (*Matricaria* chamomilla y *Tussilago* farfara), como plantas ornamentales (por ejemplo los géneros *Aster*, *Bellis*, *Cosmos*, *Chrysanthemum*, *Gazania* y *Gerbera*), como plantas oleaginosas (*Carthamus tinctorius* y *Helianthus annuus*), y como plantas hortícolas ²⁹.

Clasificación botánica del diente de león (*Taraxacum officinale* Weber ex F.H.Wigg) (Anexo 1)

REINO : PLANTAE
DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
ORDEN : ASTERALES
FAMILIA : ASTERACEAE
GÉNERO : *Taraxacum*
ESPECIE : *Taraxacum Officinale* Wigg (figura 7).



Figura 7. Raiz fresca de *Taraxacum officinale* Wigg "diente de león".

Es una planta comestible y se emplea en múltiples preparaciones culinarias. En Fitoterapia, el diente de león ha sido usado comúnmente para las molestias del hígado, como un efectivo diurético y depurativo de la sangre, y para el tratamiento de diversos trastornos dermatológicos. Su nombre científico ***Taraxacum officinale*** significa inflamación de ojos, debido a su uso medicinal ancestral para el cuidado de las afecciones oculares ²².

2.2.4.2. Toxicidad y dosis recomendadas de consumo.

La toxicidad que produce el consumo de diente de león es muy baja, debido principalmente a la ausencia de toxinas y alcaloides entre sus compuestos mayoritarios. Diversas investigaciones han demostrado la baja toxicidad del diente de león. Infusiones de extractos de raíz y hojas inyectados intraperitonealmente mostraron valores de LD50 (dosis mortal 50%) de 28,8 y 36,6 g/kg peso corporal, respectivamente, en ratones. Extractos etanólicos de la planta también han corroborado su baja toxicidad al ser testados en modelos murinos a dosis de 10 g/kg (oralmente) y 4 g/kg (intraperitonealmente) de extracto seco por kg de peso corporal. Estudios con conejos tratados por vía oral con plantas secas de diente de león, en dosis de 3 - 6 g/kg de peso corporal, tampoco mostraron signos de toxicidad en los animales tras su tratamiento ²².

2.2.4.3. Composición Química.

La composición química de ***Taraxacum officinale*** Wigg es tan compleja como variada (tabla 5). Contiene lactonas sesquiterpénicas, que son los principios amargos (taraxacina, taraxacerina, o lactucopicrina) responsables de su sabor, principalmente del tipo de los eudesmanólidos y germacranólidos, característicos de las asteráceas. A estos compuestos se les atribuye el potencial anti-inflamatorio y el beneficio del diente de león en el hígado y el aparato digestivo.

Además, en la planta pueden encontrarse compuestos fenólicos simples del grupo de los fenilpropanoides, como los ácidos trans-cinámico y p-cumárico, y sus derivados, como el ácido cafeico, que presentan efecto modulador sobre la inflamación. También contiene compuestos fenólicos complejos como luteolóxido y cosmosiósido, y fitoquímicos del grupo de las cumarinas como la esculetina. Asimismo, en el diente de león se ha detectado una compleja mezcla de compuestos terpenoides y fitosteroles, como faradiol, β -amirina, β -sitosterol, sitgmasterol, taraxérol y taraxasterol que reducen la absorción intestinal de colesterol. Contiene polisacáridos, destacando su alto contenido en inulina, que mejora los sistemas inmune y digestivo; otros azúcares como fructosa; el carotenoide taraxantina característico de esta planta; la resina ácida taraxerina; ácidos grasos (oleico, linoleico, linolénico y palmítico), y taninos. Por otra parte, el diente de león se considera una importante fuente de vitaminas A, C, D, E y B, y de los oligoelementos Ca, Na, Mg, Fe, Si, Cu, P, Zn, Mn, y muy especialmente de K.

En la raíz también se han encontrado numerosos compuestos fenólicos derivados del ácido cafeico siendo los más abundantes los ácidos chicórico, hidroxicinámico, (mono- y di-) cafeoiltartárico, clorogénico, cumarínico, felúrico, hidroxibenzoico, vanílico, siringico e hidroxifenilacético. También se encuentran formando parte de su composición varias cumarinas como umbeliferona, esculetina y escopoletina, e importantes flavonoides como luteolina y apigenina, y algunos derivados de quercetina como rutinósidos y pentósidos. Asimismo, en la raíz del diente de león se encuentra inulina, un carbohidrato de almacenamiento natural presente principalmente en asteráceas, que alcanza en otoño hasta un 40% del contenido total de la raíz ²².

Tabla 5. Compuestos fitoquímicos mayoritarios de *Taraxacum officinale* ²².

FITOQUÍMICOS		RAIZ	HOJAS/FLORES
Terpenos	Lactonas sesquiterpénicas	<ul style="list-style-type: none"> • Glucósidos de taraxinacetina • Dihidrotaraxinacetina • Taraxacólido • Ixerina • Dihidrolactucina • Tetrahidroridentina • Ácido taraxínico 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucopiranosido del ác. Taraxínico • Glucopiranosido del ác. dihidrotaraxínico
	Triterpenos/ Fitosteroles	<ul style="list-style-type: none"> • Amirina • Sitosterol • Faradiol • Arnidiol • Taraxasterol 	<ul style="list-style-type: none"> • Arnidiol • Sitosterol
Compuestos fenólicos	Ácidos fenólicos	<ul style="list-style-type: none"> • Chicórico • Hidroxifenilacético • Siringico • Vanílico • Hidroxibenzoico • Felúrico • Cumarínico • Cafeico • Clorogénico • 4-Cafeoilquínico • Monocafeoiltartárico 	<ul style="list-style-type: none"> • Monocafeoiltartárico (*) • Cafeico (*) • Hidroxifenilacético • Clorogénico (*) • Chicórico
Flavonoides		<ul style="list-style-type: none"> • Luteolina • Apigenina • Derivados de quercetina 	<ul style="list-style-type: none"> • Luteolina 7-0-glucósido (*) • Luteolina 4'-0-glucósido • Luteolina 7-0-rutinósido • Isorhamnetina 3-0-glucósido • Quercetina 7-0-glucósido • Apigenina 7-0-glucósido • Aesculina • Cichorina • Crisoeriol libre (*) • Luteolina libre (*)
Cumarinas		<ul style="list-style-type: none"> • Umbeliferona • Escopoletina • Esculetina 	/
Alcaloides		<ul style="list-style-type: none"> • Taxarina • Berberina 	/

Respecto a la parte aérea de la planta, las lactonas sesquiterpénicas de mayor relevancia son el ácido taraxacólido- β -D-glucopiranosido y el ácido 11,13-dihidrotaraxínico-D-glucopiranosido. El contenido total de polifenoles es mayor respecto al contenido en la raíz. De estos polifenoles, los ácidos fenólicos hidroxifenilacético, chicórico, monocafeiltartárico y clorogénico son encontrados en raíz, hojas y flores, mientras que cumarinas como la cichorina y la esculina, y flavonoides como luteolin-7-O-glucosido, luteolin-7-O-rutinosido, isorhamnetin-3-O-glucosido, quercetin-7-O-glucosido y apigenin-7-O-glucosido, son exclusivos de la parte aérea de la planta. Asimismo, de las flores también han sido aislados algunos isómeros de epóxidos de la luteína, así como el pigmento carotenoide de mayor abundancia en ellas, el taraxieno, un diéster de la taraxantina ²².

Además de la amplia variabilidad encontrada respecto al contenido químico de la planta, en cuanto a la sección de la misma se refiere, también cabe destacar el hecho de que ésta varía de manera importante dependiendo de factores estacionales y ecológicos. En las épocas de menor actividad biológica de la planta, otoño e invierno, la inulina acumulada en la raíz aumenta alcanzando hasta un 40% del contenido total de la raíz. El contenido de sitosterol, estigmasterol y campesterol, esteroides libres de mayor abundancia en hojas, son constantes durante todo el año, a diferencia de los metil-esteroides que aparecen en mayor cantidad durante los meses de invierno, y de los ésteres de sitosterol y cicloartenol cuyos niveles son máximos durante los períodos de mayor luz y temperatura ambiental ²².

2.2.5. Flavonoides.

2.2.5.1. Estructura molecular de las flavonas

Estos compuestos se encuentran de manera natural en los alimentos que consumimos, particularmente en los vegetales. En general el sabor que aportan a los alimentos suele ser amargo llegando incluso a provocar sensaciones de astringencia dependiendo de lo condensado que sean los taninos.

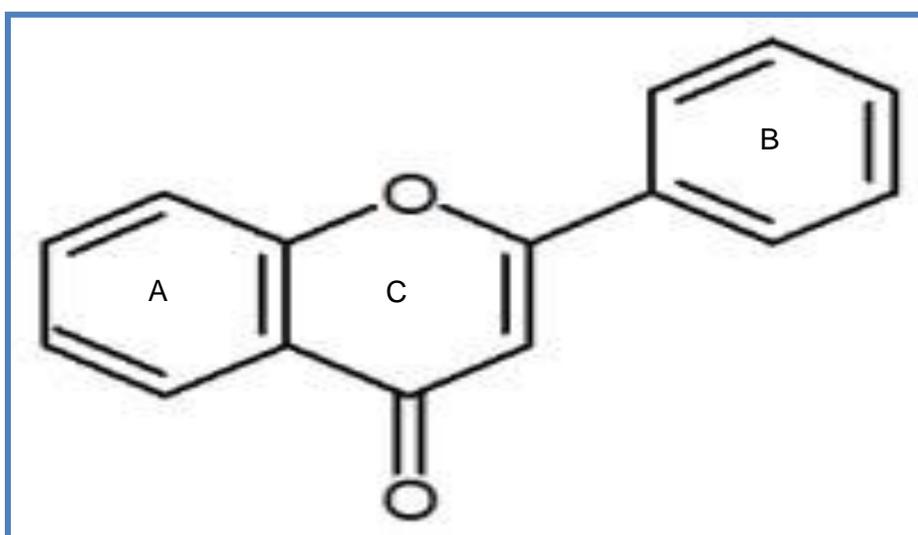


Figura 8. Estructura química de un flavonoide ²³.

Dependiendo del grado de saturación y patrón de sustitución de grupos funcionales en la estructura base, da lugar a flavonoides con designaciones comunes como flavonoides, flavonas, chalconas, auronas, isoflavonoides, etc.; así como a sus derivados glicosidados que portan moléculas de azúcares e incluso derivados ácidos de azúcares. Suelen encontrarse también parcialmente polimerizados dando lugar a dímeros, trímeros, etc; hasta formar complejos multienlazados como los taninos condensados ²³.

2.2.5.2. Distribución de los flavonoides.

Los flavonoides se encuentran en todo los vegetales superiores al estado libre y de glucósidos. Por hidrólisis se desdoblán en materias colorantes como flavónicas y en azúcares (glicosidos pigmentarios) constituyendo la mayor parte de los colorantes amarillos de las flores, hojas y frutos ¹⁷.

2.2.5.3. Características de los flavonoides.

Los flavonoides o bioflavonoides son pigmentos vegetales no nitrogenados. Su función dentro del mundo de las plantas parece ser la de atraer a los polinizadores hacia las flores o los animales que comen los frutos con la intención de que puedan dispensar mejor las semillas.

Muchas veces los flavonoides son la respuesta adaptativa de las plantas a la intensa radiación ultravioleta. Estos componentes protegen a las plantas de los efectos nocivos de estos rayos solares. Algunos dan color amarillo y el nombre general a principios fue *Queflavus* en latín significa "amarillo". De este nombre deriva la palabra Flavonoide ¹⁹.

2.2.5.4. Biosíntesis.

Proceden del metabolismo secundario de los vegetales a través de la ruta del ácido shikímico (anillo B y C) y la ruta de los policéticos (anillo A) ²³.

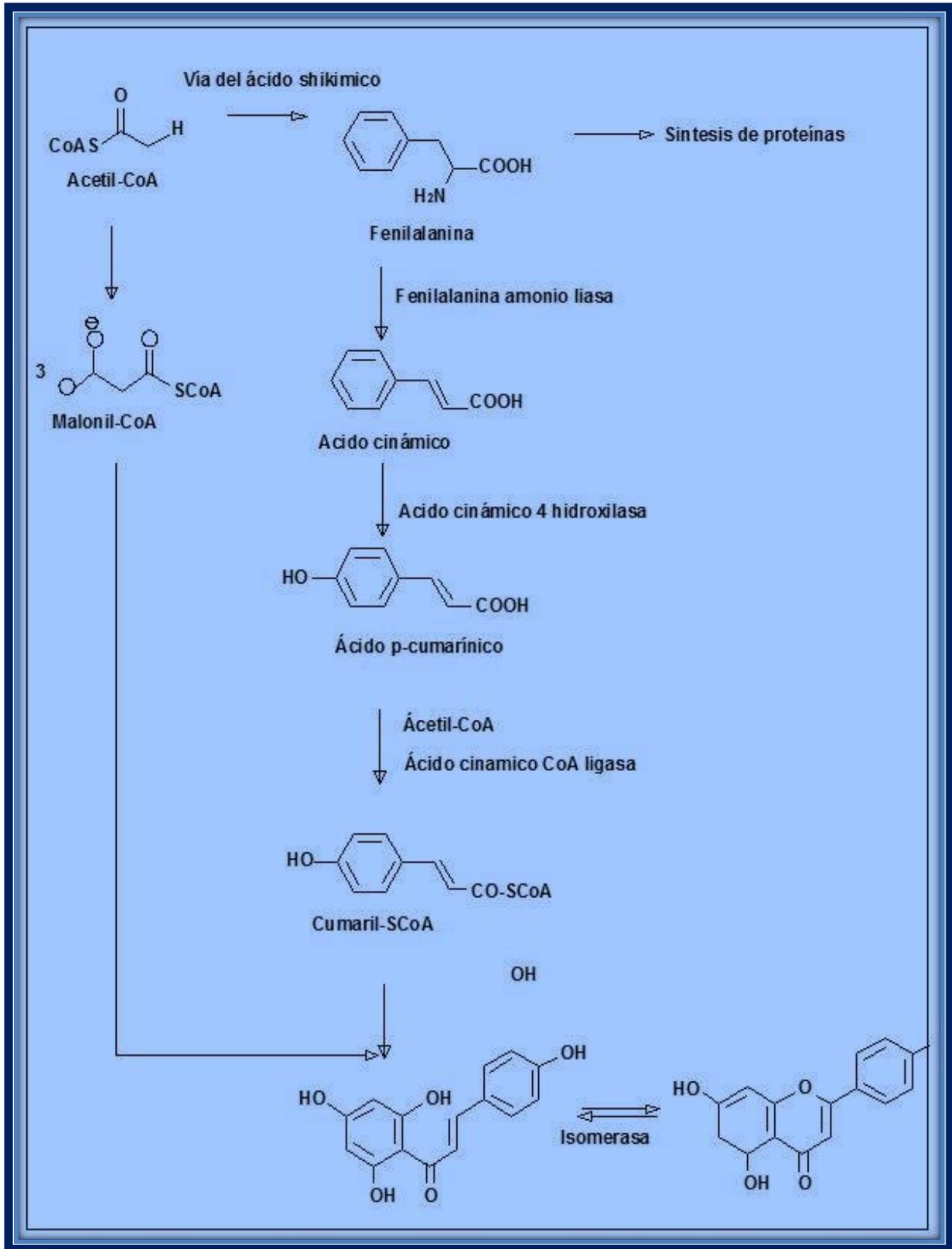


Figura 9. Ruta de biosíntesis de flavonoides en las plantas ²³.

La vía del ácido shikimico se inicia en los plastos por condensación de dos productos fotosintéticos, 4 - P con el fosfoenolpiruvato (PEP), y por diversas modificaciones se obtiene el ácido shikimico, del cual derivan directamente algunos fenoles en los vegetales. La vía del ácido shikimico normalmente prosigue, y la incorporación de una segunda molécula de PEP conduce a la formación de fenilalanina. La vía sintética de los flavonoides comienza cuando la fenilalanina, por acción de la enzima fenilalanina amonioliasa (PAL) se transforma en ácido cinámico, que luego es transformado en ácido p - cumarínico por incorporación de un grupo hidroxilo a nivel de anillo aromático, y la acción de una CoA ligasa lo transforma en cumaril - SCoA, el precursor de la mayoría de los fenoles de origen vegetal, entre los que se encuentran los flavonoides ²³.

2.2.5.5. Flavonoides y la salud.

Los flavonoides o bioflavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales y que nos protegen del daño de los oxidantes; la contaminación ambiental, con la presencia de minerales tóxicos; las sustancias químicas presentes en los alimentos: Colorantes, conservantes, etc; como el organismo humano no puede producir estas sustancias químicas debemos obtenerlas de la alimentación o en forma de suplementos.

No son considerados por los nutricionistas como vitaminas, sin embargo los Flavonoides actúan protegiendo la salud: Limitan la acción de los radicales libres (oxidantes) reduciendo el riesgo de cáncer y enfermedades cardíacas, mejoran los síntomas alérgicos y de artritis, aumenta la actividad de la vitamina C, refuerzan los vasos sanguíneos, bloquean la progresión de las cataratas y la degeneración macular ²³.

2.2.6. Alcaloides

2.2.6.1. Definición.

Corresponden al grupo más numeroso de metabolitos secundarios. Desde la identificación del primer alcaloide, la morfina en 1806, se han descrito más de 12.000 alcaloides y se ha dilucidado la estructura de cerca de 1.000 compuestos pertenecientes a este grupo. Según Pelletier (1883), alcaloide es un compuesto orgánico cíclico que contiene nitrógeno (compuesto heterocíclico) en un estado de oxidación negativo con una distribución limitada entre los organismos vivos ²⁴.

Actualmente existe una definición de alcaloides mucho más amplia, que incluye a todos los productos naturales que contienen nitrógeno que no son clasificados como péptidos, a no proteicos, aminas, glicósidos cianogénicos, glucosinolatos, cofactores, fitohormonas o metabolitos primarios (tales como bases púricas o pirimídicas).

Como su nombre lo sugiere, la mayoría son sustancias alcalinas que a valores de pH citosólico (pH: 7,2) o vacuolar (pH: 5 a 6), protonizan el átomo de nitrógeno, por lo que la mayoría de los alcaloides están cargados positivamente y generalmente forman sales solubles en agua como citratos, malatos, tartratos, benzoatos, etc ²⁵.



Figura 10. Principales tipos de alcaloides ²⁴.

Existen tres tipos principales de alcaloides:

- 1) Alcaloides verdaderos: Son aquellos en los que el átomo de nitrógeno forma parte de un anillo heterocíclico, poseen una significativa actividad farmacológica y biosintéticamente derivan de aminoácidos.
- 2) Protoalcaloides: Son aminas simples en las que el átomo de nitrógeno no forma parte de un anillo heterocíclico, son básicos y son elaborados in vivo a partir de aminoácidos.
- 3) Pseudoalcaloides: Presentan las características de los alcaloides verdaderos, tienen un anillo heterocíclico con N, pero no derivan de aminoácidos ²⁵.

2.2.6.2. Distribución y localización.

Los alcaloides se producen sólo excepcionalmente en bacterias (pyocejanina en *Pseudomonas aeuruginosa*) y raramente en hongos (pcilocina en hongos alucinógenos del género *Pcilocibe*). Dentro del reino vegetal encontramos alcaloides en grupos primitivos como *Lycopodium* y *Equisetum*. También están presentes en plantas superiores, tanto en Gimnospermas como en Angiospermas, en estas últimas en mayor cantidad. Ciertas familias tienen una marcada tendencia a elaborar alcaloides, esto ocurre tanto en monocotiledóneas (Amarilidáceas y Liláceas) como en dicotiledóneas (Papaveráceas, Berberidáceas, Leguminosas, Liliáceas, Solanáceas y Rubiáceas, entre otras). Algunas plantas como el *Catharanthus roseus* tiene más de 100 alcaloides derivados del indol.

La concentración de alcaloides tiene una amplia variación, desde unas pocas ppm como en el caso del alcaloide antitumoral del *Catharanthus* hasta un 15% con respecto a todo el vegetal en el caso de la quinina. La concentración también varía en las distintas partes del vegetal, así la quinina se acumula solo en la corteza y

está ausente en las hojas. Los alcaloides se detectan en distintos tipos de tejidos, primariamente en tejidos de activo crecimiento para luego ser translocados y acumulados en tejidos de almacenamiento. Raramente aparecen en tejidos muertos ²⁵.

2.2.6.3. Biosíntesis.

El esqueleto de la mayoría de los alcaloides deriva de los aminoácidos aunque algunos provienen de otras vías metabólicas, por ejemplo de los terpenoides. En algunos alcaloides como los esteroidales, el átomo de nitrógeno (que deriva de la glutamina o de otras fuentes de grupos aminos) es agregado en los pasos finales de la biosíntesis, es decir el esqueleto de dichos alcaloides no se origina a partir del esqueleto de los aminoácidos ²⁴.

a) Compartimentalización:

Aunque el sitio exacto de síntesis de los alcaloides en la célula vegetal sólo se conoce en pocas especies, se dice que la mayoría de estos compuestos son sintetizados en el citosol, membranas del RE, mitocondria y cloroplastos. Así la berberina es sintetizada en vesículas rodeadas de membranas y los alcaloides de la quinolizidina son sintetizados en el estroma de los cloroplastos. En este caso tanto los alcaloides como el aminoácido del cual derivan (lisina) se encuentran en el mismo compartimento. Los alcaloides no se forman en el espacio extracelular ni en la vacuola ²⁵.

b) Almacenamiento

Los alcaloides son almacenados predominantemente en tejidos que son importantes para la supervivencia y reproducción, tejidos jóvenes en activo crecimiento, raíces, corteza de tallos, flores (especialmente semillas), plántulas y tejidos foto-sintéticamente activos.

La vacuola parece ser la principal estructura para almacenamiento de los alcaloides. En vacuolas de hojas se almacenan: Lupanina en *Lupinus*, hiosciamina en *Atropa*, nicotina en *Nicotiana*, capsaicina en *Capsicum*.

El almacenamiento en vacuolas permite la compartimentalización que se hace necesaria ya que los alcaloides tienen actividad antimetabólica.

Para que un alcaloide cumpla la función de aleloquímico como sustancia de defensa, debe almacenarse en grandes cantidades que podrían interferir con el metabolismo normal. Para evitar esto, los aleloquímicos son almacenados en vacuolas o en células o tejidos especializados (como la epidermis). A las vacuolas de esas células que acumulan alcaloides se las denomina compartimento tóxico o de defensa.

Algunas plantas poseen células de almacenamiento típicas llamadas "idioblastos". Estos fueron localizados en *Corydalis* que almacena cordalina, sanguinarina en *Sanguinaria*, rutacridona en *Ruta*, alcaloides del indol en *Catharanthus* y protopina en *Macleaya*. Numerosas plantas producen pequeñas vesículas de látex (<1 μm de diámetro) que además de su propiedad característica, a menudo contienen sustancias químicas de defensa, por ejemplo alcaloides (que pueden alcanzar concentraciones superiores a 1M). En vesículas laticíferas de *Papaveraceae* se almacenan morfina y otros alcaloides benzil-isoquinolínicos, en *Chelidonium* protoberberina y alcaloides de la benzo-fenantridina, en *Lobelia* lobelina y otros alcaloides de la piperidina ²⁴.

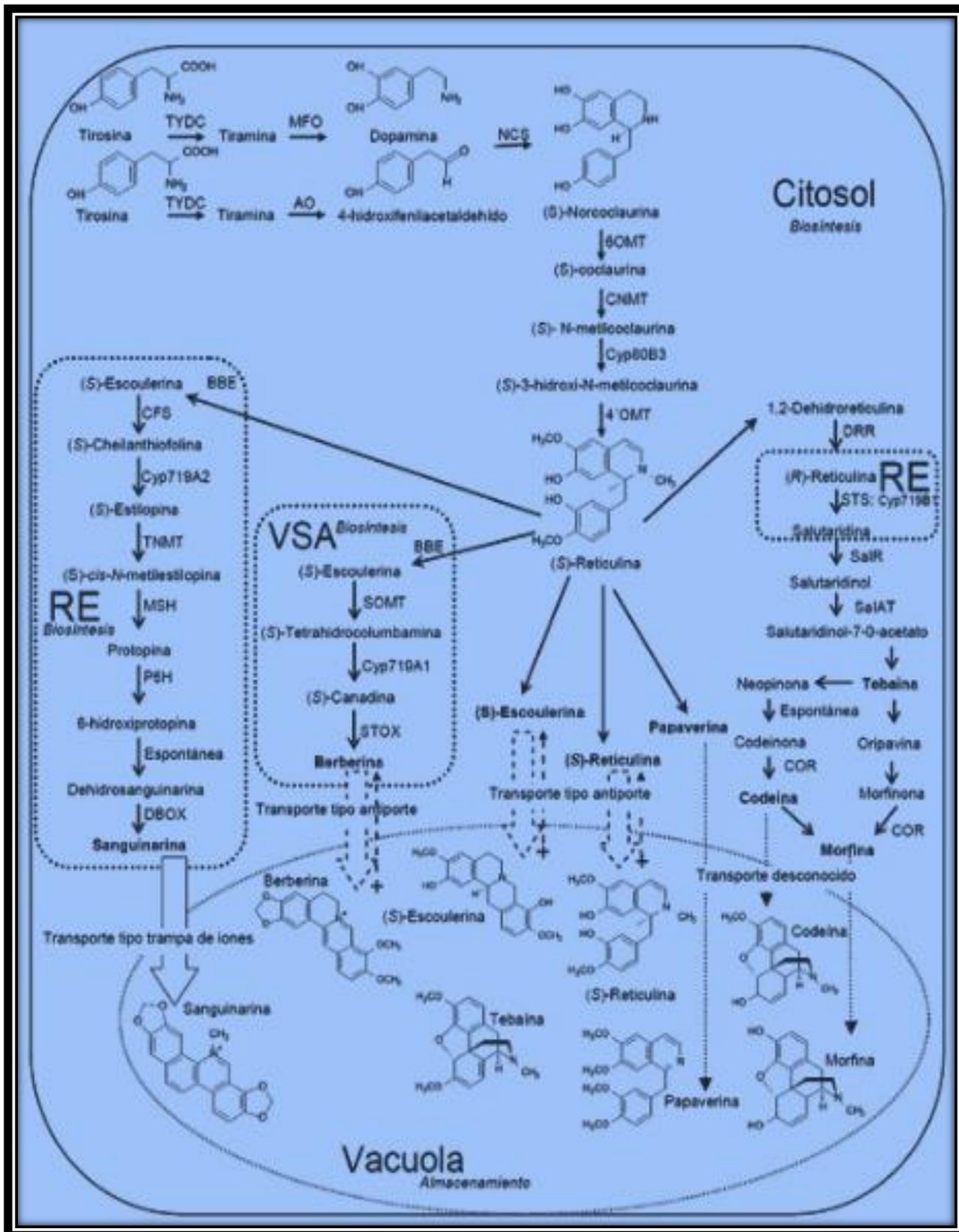


Figura 11. Ruta de biosíntesis de alcaloides en las plantas ²⁴.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Diseño metodológico.

3.1.1. Tipo de investigación:

- Según Nivel o Alcance: Experimental básico.
- Según Estrategia: Prospectivo.
- Según Tendencia: Transversal.
- Según Propósito: Aplicada.

3.1.2. Diseño de la investigación

- Experimental.

3.2. Materiales

3.2.1. Materiales para el estudio cualitativo

- Tubos de ensayo 13 x 10 mL.
- Gradilla de metal.
- Pipeta de 1, 2, 5 y 10 mL.
- Beacker 250 mL y 1L.
- Cocinilla eléctrica modelo: SB302 Stuart Equipment, serie: CB302.
- Propipeta de goma.
- Baqueta de vidrio.
- Espátula de metal.
- Asperjador con bombilla.
- Cubas cromatográficas 10 x 10 cm y 25 x 25 cm.
- Probeta de 100 mL.
- Balanza analítica (Modelo: Sartorius; Serie: TE2145).
- Estufa (Modelo: Memmert).
- Campana extractora (Modelo: KtPeru; Serie: CL - 1000).
- Espectrofotómetro UV- Visible a 280 nm (Modelo: BioSpec mini. Serie: A11S146000028).
- Lámpara UV (Modelo 4305M/MH).
- $AlCl_3$
- Shinoda
- $FeCl_3$
- Gelatina/ NaOH 1%
- Dragendorff
- Mayer

- Popoff
- Wagner
- Salkowski
- Molish
- Fehling A y B
- Ninhidrina 1%
- Libermann- Burchard

3.2.2. Materiales para el estudio farmacológico:

- Balanza (OHAUS) para pesar ratones.
- Jaulas de plástico para ratones.
- Sonda orogástrica N°18 para ratones.
- Placa petri de vidrio pyrex.
- Sacabocado 6 mm de diámetro.
- Balanza analítica (Modelo: Sartorius; Serie:TE2145)

3.2.3. Material biológico:

- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB

3.2.4. Material vegetal:

- Extracto etanólico de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

3.3. Muestra

3.3.1. Muestra vegetal.

Se utilizó 4 kg de raíces frescas de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” del departamento Lima, provincia Lima, distrito de la Molina, en el campus de la Universidad Nacional Agraria de la Molina. Las raíces se sometieron a desecación en estufa a 40 °C por 7 días, se usaron un molino para obtener un polvo fino de las raíces. Se realizó la maceración etanólica por 7 días, del polvo obtenido de la molienda de las raíces

desechadas de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” (600g) y se agito todos los días, después del 7^{mo} día se filtró y se llevó a la estufa a 40 °C hasta que se obtuvo el extracto seco.

3.3.2. Muestra biológica.

Se emplearon 98 ratones albinos (cepa balbin/C53/CNPB) de 25 - 30 g de peso corporal provenientes del Bioterio del Instituto Nacional de Salud en Chorrillos (INS), con 7 días de aclimatación, (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad).

3.4. Métodos

3.4.1. Preparación del extracto etanólico de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león”.

Se pesaron 4 kg de las raíces de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” y se macero en alcohol etílico al 70% durante 7 días, con agitación diaria, en un frasco de vidrio color ámbar. Posteriormente, se realizó el filtrado por gravedad de la solución para eliminar el solvente y obtener un extracto seco, primero con gasa y luego con papel filtro rápido y lento hasta obtener una solución transparente. El filtrado se colocó en una fuente de vidrio para evaporar el alcohol y obtener el extracto seco utilizando para ello secadoras eléctricas. Se dejó concentrar la muestra en la estufa por 5 días. Finalmente, se coloca el extracto en un frasco pequeño color ámbar protegido de la luz y la humedad. Obteniéndose un rendimiento de extracto seco de 300 g.

3.4.2. Prueba de solubilidad y análisis cualitativo.

3.4.2.1. Prueba de solubilidad

Se tomó 20 mg del extracto de las raíces de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” y se colocó en 11 tubos de ensayo para añadir a cada uno 1 mL de disolvente de diferente polaridad.

3.4.2.2. Análisis cualitativo

Se pesó 20 mg de extracto de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, se solubilizo en su solvente soluble metanol. Se colocó 1 mL del extracto en cada tubo de ensayo y se agregaron los reactivos respectivos (tabla 7), donde se identificó los metabolitos primarios y secundarios por coloración y precipitación²⁵.

3.4.3. Actividad farmacológico

3.4.3.1. Actividad analgésica.

Se utilizó el método de Koster y Col. Modificado²⁶. Modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,8%. Se usaron 49 ratones albinos de cepa balbin/C53/CNPB de 25 – 30 g de peso corporal; 24 horas antes de realizar el experimento se retiró el alimento. Se distribuyó de forma aleatoria en 6 grupos de 7 ratones.

Grupos experimentales:

1. Control positivo. Ácido acético glacial al 0,8%
2. Ex - EtOH 25 mg/kg.
3. Ex - EtOH 50 mg/kg.
4. Ex - EtOH 100 mg/kg.
5. Paracetamol 300 mg/kg.
6. Tramadol 40 mg/kg.

Se indujo un efecto protector, por sonda nasogástrica (vía oral), 60 minutos antes de administrar el irritante ácido acético glacial 0,8% por vía Intraperitoneal a dosis de 0,1mL por cada 10g de peso corporal. Seguidamente, Se cuantificó las contorsiones abdominales durante 30 minutos.

La contorsión abdominal es la contracción de la musculatura abdominal con una elongación y estiramiento de las extremidades posteriores. Los resultados se expresaron como porcentaje de

actividad antinociceptiva (% AN).

$$\% \text{ AN} = 100 - \frac{\text{Contorsiones de los ratones con tratamiento}}{\text{Contorsiones de los ratones sin tratamiento}} * 100$$

3.4.3.2. Actividad antiinflamatoria.

Para determinar el efecto antiinflamatorio se utilizará: El método del edema subplantar según Winter et.al.²⁷ Modificado. Se usará 49 ratones albinos de 2 meses de edad mayor de 30 g. de peso corporal de ambos sexos (cepa balbin/C53/CNPB).

Grupos experimentales:

1. Grupo Control. Albúmina al 1%
2. Ex - EtOH 25 mg/kg.
3. Ex - EtOH 50 mg/kg.
4. Ex - EtOH 100 mg/kg.
5. Dexametasona 4 mg/kg.
6. Diclofenaco 50 mg/kg.

Los animales serán privados de alimentos 24 horas antes del ensayo y con acceso libre al agua. Se administrara las concentraciones (25, 50 y 100 mg/kg) vía oral del extracto etanólico de la raíz de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” y los fármacos que se usaran como estándares serán, dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg, luego se sumergirán las patas traseras hasta el maléolo lateral en un pletismómetro para obtener la medición de su basal, después de media hora se realizara la administración subcutánea de albúmina al 1% a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio, posteriormente con un intervalo de una hora se medirá el volumen de la pata trasera derecha del ratón hasta completar las 6 horas.

3.4.4. Pruebas del análisis estadístico.

Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) con el programa IBM SPSS Statistics Base versión 22. Para determinar si existía diferencia significativa, en el estudio de la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones (*Mus musculus*).

Para las pruebas de hipótesis involucradas en el presente trabajo se consideró un nivel de significancia del 5%, por lo cual se utilizó el siguiente criterio: Rechazar la hipótesis nula (H_0), cada vez que el p valor (sig.) fuera menor que 0,05 y aceptar en caso contrario.

Se usaron las siguientes pruebas alternas de comparación Estadística

- Prueba de homogeneidad de varianzas en la actividad analgésica.
- Prueba de ANOVA de un factor sobre la actividad analgésica.
- Comparaciones múltiples diferencia mínima significativa.
- Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis porcentaje de inflamación.
- Comparaciones múltiples Games-Howell con porcentaje de inflamación.

IV. RESULTADOS

4.1. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

Tabla 6. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

N°	SOLVENTES	NOMENCLATURA	RESULTADO
1	Agua destilada	H ₂ O	+
2	Etanol	EtOH	+
3	Metanol	MeOH	+
4	n-butanol	n-buOH	+
5	Acetona	Me ₂ CO	+
6	Acetato de etilo	EtoAc	+
7	Cloroformo	CHCl ₃	+
8	Benceno	Bz	-
9	Hexano	Hex	-
10	Éter etílico	Et ₂ O	-
11	Éter de petróleo	Ep	-

Leyenda: Soluble (+) Insoluble (-)

En el tabla 6 se observa que el extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, es soluble en solventes polares como: Etanol, n - butanol, metanol, acetato de etilo, acetona y agua destilada.

4.2. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

Tabla 7. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

N°	ENSAYO	METABOLITOS	RESULTADO
1	AlCl ₃	Flavonoides	+
2	Shinoda	Flavonoides	+
3	FeCl ₃	Compuestos fenólicos	+
4	Gelatina/ NaOH 1%	Taninos	+
5	Dragendorff	Alcaloides	+
6	Mayer	Alcaloides	+
7	Popoff	Alcaloides	+
8	Wagner	Alcaloides	+
9	Salkowski	Esteroides	+
10	Molish	Azucares	+
11	Fehling A y B	Azucares reductores	+
12	Ninhidrina 1%	Grupo amino libre	-
13	Indice Afrosimetrico	Saponinas esteroidales	-
14	Liebermann-burchard	Esteroides y/o triterpenos	+
Leyenda: Presencia (+) Ausencia (-)			

Basado en las pruebas generales de coloración y precipitación (anexo 12), se determinó la presencia de los siguientes metabolitos (tabla 7). Realizado al extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”. Se evidencia la presencia de flavonoides, alcaloides, esteroides triterpenicos, azucares reductores y no hay presencia de grupo amino libre.

4.3. Análisis estadístico.

4.3.1. Actividad Analgésica del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones.

Tabla 8. Método experimental sobre la actividad analgésica

MUESTRA	ACIDO ACETICO 0,8%	RATON		NÚMERO DE CONTORCIONES
		SEXO	PESO	
Blanco: Acido acetico glacial 0,1mL por cada 10 g de peso	0.36 mL	macho	36.25g	38
	0.34 mL	macho	34.15g	53
	0.34 mL	macho	34.44g	73
	0.34 mL	macho	34.55g	37
	0.39 mL	hembra	39.45g	36
	0.33 mL	hembra	33.65g	33
	0.34 mL	hembra	34.15g	35
Paracetamol 400mg	0.32 mL	macho	32.7g	10
	0.32 mL	macho	32.7g	11
	0.36 mL	macho	36.4g	6
	0.35 mL	hembra	35.1g	5
	0.38 mL	hembra	37.5g	4
	0.36 mL	hembra	36.4g	5
	0.40 mL	hembra	39.7g	2
Tramadol 50 mg	0.39 mL	macho	38.7g	6
	0.37 mL	macho	37g	11
	0.42 mL	macho	42g	15
	0.37 mL	macho	37.4g	5
	0.46 mL	hembra	46g	13
	0.38 mL	hembra	37.5g	5
	0.40 mL	hembra	40.4g	3
Dosis 25mg/kg muestra	0.5 mL	macho	50g	11
	0.3 mL	macho	30g	21
	0.45 mL	macho	45g	43
	0.3 mL	macho	30g	17
	0.33 mL	hembra	33g	10
	0.4 mL	hembra	40g	11
	0.35 mL	hembra	35g	7
Dosis 50mg/kg muestra	0.37 mL	macho	37.1g	20
	0.36 mL	macho	35.6g	39
	0.45 mL	macho	44.6g	8
	0.41 mL	macho	41.1g	6
	0.42 mL	hembra	42.1g	17
	0.42 mL	hembra	41.5g	6
	0.36 mL	hembra	36.4g	28
Dosis 100mg/kg muestra	0.34 mL	macho	33.5g	15
	0.38 mL	macho	38g	15
	0.35 mL	macho	34.5g	8
	0.31 mL	macho	31g	9
	0.38 mL	hembra	37.5g	8
	0.37 mL	hembra	36.5g	32
	0.36 mL	hembra	35.8g	8

En la tabla 8 se muestra el número de contorsiones de cada ratón

Tabla 9. Estadísticas descriptivas del promedio de contorsiones abdominales inducidas con ácido acético glacial 0,8%.

Tratamiento	N	Media	Desviación típica (s)	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	% de Inhibición
Ácido acético glacial 0,8%	7	43.57	14.56	5.50	30.11	57.04	33	73	0%
Paracetamol 400 mg.	7	6.14	3.24	1.22	3.15	9.14	2	11	86%
Tramadol 50 mg.	7	8.29	4.64	1.76	3.99	12.58	3	15	81%
*Muestra 25mg/kg	7	17.71	12.47	4.71	6.18	29.25	6	39	59%
*Muestra 50 mg/kg	7	17.14	12.33	4.66	5.74	28.55	7	43	61%
*Muestra 100 mg/kg	7	13.57	8.73	3.30	5.49	21.65	8	32	69%
Total	42	17.74	15.72	2.43	12.84	22.64	2	73	59%

* Extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.

La tabla 9, nos muestra el número promedio de contorsiones de cada grupo de ratones, como era de suponerse el grupo control negativo (ácido acético 0,8%) tuvo en promedio 43 contorsiones seguido de la muestra a 50 mg, de otro lado el menor valor promedio fue registrado para el grupo tratado con paracetamol (6 contorsiones en promedio), la siguiente columna muestra las desviaciones típicas las cuales nos hablan de la homogeneidad de los resultados en comparación con el promedio de grupo, así el grupo que tuvo respuestas más homogéneas fue también el tratado con paracetamol ($s = 3,24$) mientras que el grupo más heterogéneo en cuanto a las contorsiones fue el grupo control ($s = 14,56$). El error típico es el paso previo para obtener los intervalos de confianza que me permitan generalizar los resultados para el número medio de contorsiones al 95%, así por ejemplo tenemos que el grupo tratado con la muestra de 25 mg presenta en promedio de 5,74 a 28,55 contorsiones con un nivel de confianza del 95%, las penúltimas columnas muestran los valores extremos observados en cada tratamiento, así el valor mínimo fue de dos contorsiones observados en el grupo de Paracetamol y el valor máximo 73 corresponde al grupo control. Finalmente la última columna presenta un resultado muy importante: el porcentaje de inhibición de la actividad en los ratones como un indicador del grado analgésico en los ratones sometidos al experimento. Así tenemos que el mayor efecto se presentó en el grupo tratado con paracetamol (86%), en cuanto a las muestras el grupo tratado con 100 mg presenta el mayor efecto analgésico (69%). Los resultados se ilustran en la figura 12 y figura 13.

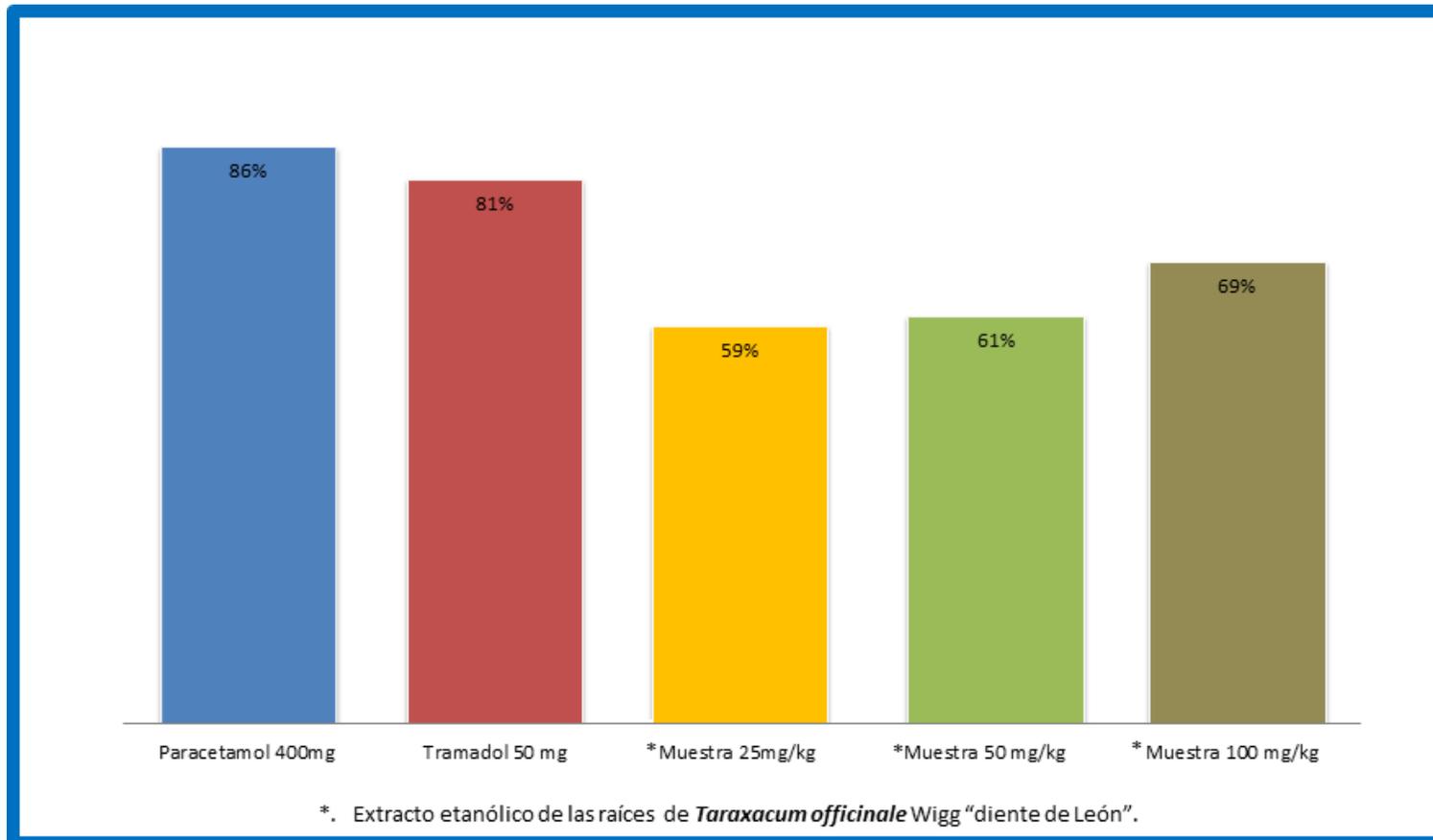
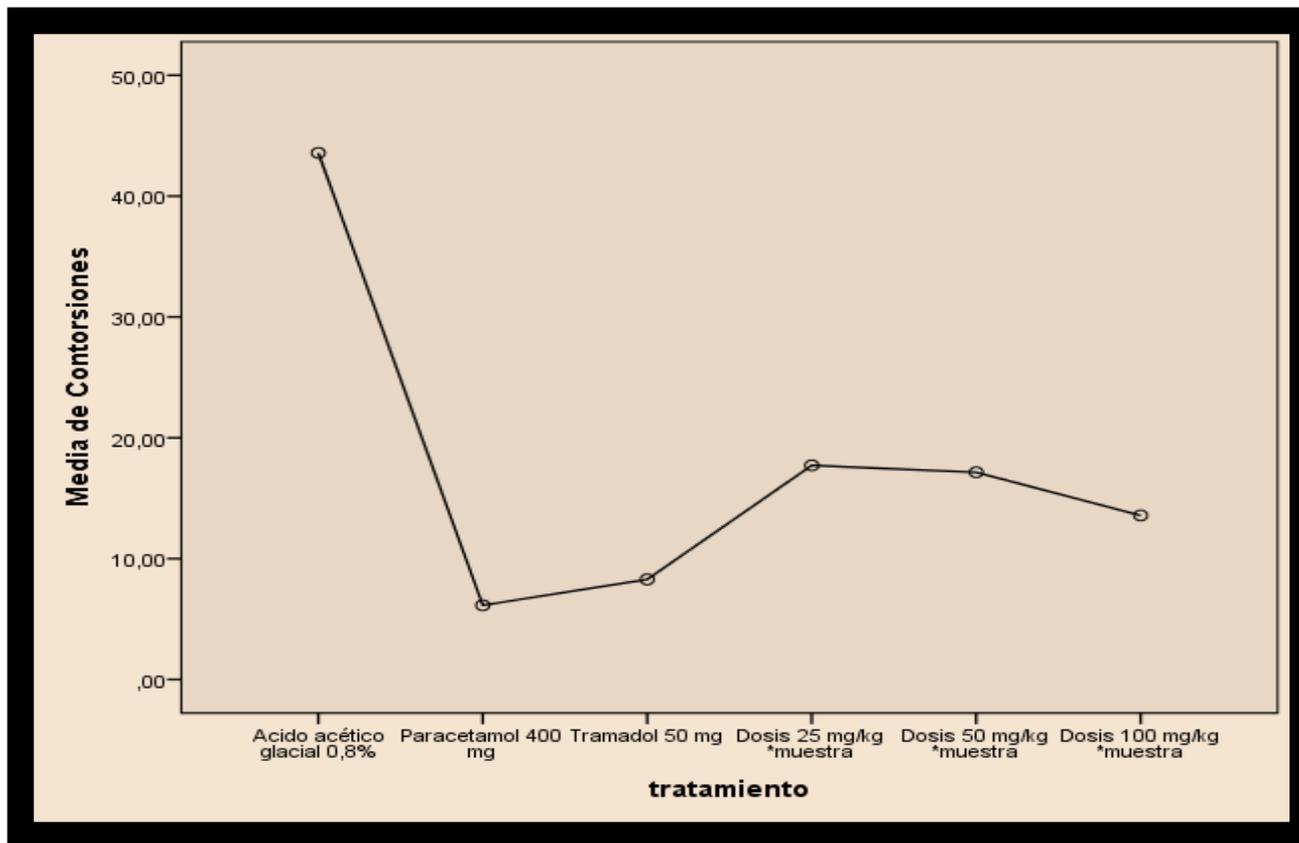


Figura 12. Representación porcentual del efecto analgésico de los diferentes tratamientos.

Podemos observar la representación gráfica utilizando el método de barras en base a los datos obtenidos de nuestra experimentación, mostrando un alto porcentaje de efecto analgésico en la muestra de 100mg/kg (69%).



*. Extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg "diente de león".

Figura 13. Representación de la media de contorsiones en diferentes tratamientos.

Observamos la representación de media de contorsiones en la que se muestra una actividad referencial en las dosis de 25, 50 y 100 mg/kg. Además encontramos una menor cantidad de contorsiones presentadas a una dosis de 100 mg/kg.

1. Pruebas alternas de comparación estadística.

Tabla 10. Prueba de homogeneidad de varianzas en la actividad analgésica.

Contorsiones			
Estadístico de Levene	gl*1	gl*2	Sig. (p valor)
2.129	5	36	.084
gl*: Grado de libertad			

H₀: La dispersión de las contorsiones son iguales en los grupos.

H₁: Al menos existe un grupo que tiene dispersión diferente.

Dado que la significancia es mayor a 0,05 (0,084) aceptamos la H₀, es decir la variabilidad o dispersión en los grupos son similares entre ellos, esta condición nos permite aplicar la prueba de ANOVA la cual exige homogeneidad en las varianzas.

Tabla 11. Prueba de ANOVA de un factor sobre la actividad analgésica.

	Suma de cuadrados	gl*	Media cuadrática	F*	Sig. (p valor)
Inter-grupos	6362.119	5	1272.424	12.157	.000
Intra-grupos	3768.000	36	104.667		
Total	10130.119	41			
gl* : Grado de libertad		F*: Cociente Fisher			

La tabla 11 esta prueba resulta significativa (p valor = 0,000) , por lo tanto existe al menos un tratamiento que produce efectos analgésicos diferenciados, para determinar cuál de ellos es el mejor realizamos comparaciones múltiples mediante contraste de la diferencia mínima significativa (DMS).

Tabla 12. Comparaciones múltiples diferencia mínima significativa (DMS).

Variable dependiente:		Contorsiones			
(I) tratamiento		Diferencia de medias (I-J)	Sig. (p valor)	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Ácido acético glacial 0,8%	Paracetamol 400 mg	37.42*	0.00	26.34	48.52
	Tramadol 50 mg	35.28*	0.00	24.20	46.38
	Dosis 25 mg/kg muestra	25.85*	0.00	14.77	36.95
	Dosis 50 mg/kg muestra	26.42*	0.00	15.34	37.52
	Dosis 100 mg/kg muestra	30.00*	0.00	18.91	41.09
Paracetamol 400 mg	Ácido acético glacial 0,8%	-37.42*	0.00	-48.52	-26.34
	Tramadol 50 mg	-2.14	0.70	-13.23	8.95
	Dosis 25 mg/kg muestra	-11.57*	0.04	-22.66	-0.48
	Dosis 50 mg/kg muestra	-11.00*	0.05	-22.09	0.09
	Dosis 100 mg/kg muestra	-7.43	0.18	-18.52	3.66
Tramadol 50 mg	Ácido acético glacial 0,8%	-35.28*	0.00	-46.38	-24.20
	Paracetamol 400 mg	2.14	0.70	-8.95	13.23
	Dosis 25 mg/kg muestra	-9.43	0.09	-20.52	1.66
	Dosis 50 mg/kg muestra	-8.86	0.11	-19.95	2.23
	Dosis 100 mg/kg muestra	-5.29	0.34	-16.38	5.80

***. La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05.**

La tabla 12, se observa el número promedio de contorsiones de cada grupo, donde compara el grupo control (Ácido acético 0,8%) versus los 5 tratamientos analgésicos, vemos que todos producen efectos analgésicos diferentes al control (p valor < 0,05).

Cuando comparamos el Paracetamol versus la muestra a 25 mg/kg y 50 mg/kg se llega a la conclusión de que estos dos últimos producen un efecto diferente (p valor = 0,05) pero la diferencia de medias resulta negativo (-11,00) lo cual indica que el efecto analgésico es menor comparado con el del paracetamol. La muestra de 100 mg/kg no presenta evidencias de que su efecto sea diferente (posiblemente igual) al Paracetamol (sig mayor a 0,05).

En tercera lugar al comparar el tramadol notamos que las tres muestras de 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg presentan efectos similares a este analgésico de comprobada acción. (p valor > 0,05).

4.3.2. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones.

Tabla 13. Resultados del método experimental sobre la actividad antiinflamatoria

MUESTRA	RATON		PROCESO INFLAMATORIO POR CADA HORA						
	SEXO	PESO	BASAL	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Blanco	macho	41.7g	0.3 mL	0.4 mL	0.43 mL	0.42 mL	0.4 mL	0.4 mL	0.4 mL
	macho	40g	0.34 mL	0.41 mL	0.47 mL	0.47 mL	0.41 mL	0.41 mL	0.41 mL
	macho	43.2g	0.3 mL	0.42 mL	0.45 mL	0.48 mL	0.45 mL	0.44 mL	0.44 mL
	macho	40.8g	0.33mL	0.39 mL	0.48 mL	0.46 mL	0.45 mL	0.44 mL	0.44 mL
	hembra	40.9g	0.3 mL	0.46 mL	0.49 mL	0.47 mL	0.4 mL	0.4 mL	0.4 mL
	hembra	40.4g	0.32 mL	0.42 mL	0.45 mL				
	hembra	41.6g	0.36 mL	0.46 mL	0.48 mL	0.47 mL	0.45 mL	0.45 mL	0.45 mL
Diclofenaco 50mg	macho	48g	0.24 mL	0.35 mL	0.47 mL	0.35 mL	0.3 mL	0.28 mL	0.27 mL
	macho	44g	0.25 mL	0.34 mL	0.45 mL	0.35 mL	0.3 mL	0.27 mL	0.27 mL
	macho	40g	0.21 mL	0.41 mL	0.48 mL	0.4 mL	0.35 mL	0.31 mL	0.29 mL
	hembra	39.3g	0.25 mL	0.37 mL	0.44 mL	0.35 mL	0.29 mL	0.28 mL	0.27 mL
	hembra	39.7g	0.3 mL	0.4 mL	0.43 mL	0.4 mL	0.35 mL	0.34 mL	0.33 mL
	hembra	44.3g	0.23 mL	0.42 mL	0.45 mL	0.4 mL	0.37 mL	0.35 mL	0.32 mL
	hembra	41.2g	0.25 mL	0.47 mL	0.49 mL	0.35 mL	0.31 mL	0.29 mL	0.28 mL
Dexame- tazona 4mg	macho	42g	0.3 mL	0.4 mL	0.45 mL	0.34 mL	0.33 mL	0.33 mL	0.32 mL
	macho	46g	0.3 mL	0.45 mL	0.49 mL	0.37 mL	0.36 mL	0.35 mL	0.34 mL
	macho	40.3g	0.32 mL	0.47 mL	0.51 mL	0.4 mL	0.38 mL	0.37 mL	0.36 mL
	macho	40g	0.31 mL	0.41 mL	0.43 mL	0.35 mL	0.34 mL	0.34 mL	0.33 mL
	hembra	41g	0.31 mL	0.46 mL	0.48 mL	0.39 mL	0.37 mL	0.36 mL	0.34 mL
	hembra	45g	0.3 mL	0.42 mL	0.5 mL	0.41 mL	0.39 mL	0.37 mL	0.35 mL
	hembra	41.5g	0.35 mL	0.43 mL	0.48 mL	0.39 mL	0.38 mL	0.37 mL	0.36 mL
Dosis 25mg/kg muestra	macho	42g	0.4 mL	0.45 mL	0.48 mL	0.45 mL	0.47 mL	0.43 mL	0.4 mL
	macho	42g	0.4 mL	0.42 mL	0.5 mL	0.48 mL	0.45 mL	0.42 mL	0.4 mL
	macho	38g	0.35 mL	0.45 mL	0.47 mL	0.5 mL	0.45 mL	0.37 mL	0.35 mL
	macho	37.5g	0.4mL	0.46 mL	0.49 mL	0.55 mL	0.47 mL	0.4 mL	0.4 mL
	hembra	40g	0.45 mL	0.49 mL	0.55 mL	0.53 mL	0.51 mL	0.49 mL	0.46 mL
	hembra	38.5g	0.42 mL	0.48 mL	0.49 mL	0.47 mL	0.45 mL	0.42 mL	0.42 mL
	hembra	37g	0.4 mL	0.46 mL	0.5 mL	0.48 mL	0.46 mL	0.4 mL	0.4 mL
Dosis 50mg/kg muestra	macho	40.0	0.3 mL	0.35 mL	0.4 mL	0.37 mL	0.33 mL	0.34 mL	0.33 mL
	macho	40.0	0.35 mL	0.47 mL	0.48 mL	0.43 mL	0.4 mL	0.37 mL	0.36 mL
	macho	36.0	0.35 mL	0.4 mL	0.43 mL	0.42 mL	0.41 mL	0.4 mL	0.37 mL
	hembra	38.5g	0.33 mL	0.37 mL	0.4 mL	0.38 mL	0.38 mL	0.35 mL	0.35 mL
	hembra	37g	0.35 mL	0.39 mL	0.41 mL	0.4 mL	0.4 mL	0.39 mL	0.38 mL
	hembra	38.5g	0.4 mL	0.45 mL	0.46 mL	0.43 mL	0.43 mL	0.42 mL	0.41 mL
	hembra	37g	0.35 mL	0.4 mL	0.46 mL	0.4 mL	0.4 mL	0.38 mL	0.37 mL
Dosis 100mg/kg muestra	macho	34g	0.32 mL	0.35 mL	0.37 mL	0.4 mL	0.35 mL	0.34 mL	0.33 mL
	macho	35g	0.37 mL	0.39 mL	0.4 mL	0.42 mL	0.41 mL	0.39 mL	0.38 mL
	macho	36g	0.31 mL	0.35 mL	0.37 mL	0.4 mL	0.38 mL	0.36 mL	0.34 mL
	hembra	38.5g	0.3 mL	0.35 mL	0.37 mL	0.42 mL	0.38 mL	0.35 mL	0.33 mL
	hembra	36.5g	0.31 mL	0.35 mL	0.37 mL	0.4 mL	0.35 mL	0.34 mL	0.33 mL
	hembra	37g	0.3 mL	0.4 mL	0.42 mL	0.43 mL	0.39 mL	0.38 mL	0.35 mL
	hembra	39.5g	0.32 mL	0.4 mL	0.47mL	0.49 mL	0.45 mL	0.42 mL	0.39 mL

Tabla 14. Estadísticas descriptivas del promedio del porcentaje de inflamación.

		Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	% de Inhibición
				Límite inferior	Límite superior			
% Inflamación a 1 hora	BASAL	32.07	11.97	20.99	43.14	18.18	53.33	0%
	DICLOFENACO	37.28	6.78	31.01	43.55	31.25	48.00	-16%
	DEXAMETASONA	32.36	5.07	27.67	37.05	22.86	40.00	-1%
	EXT. 25 mg/kg	14.18	7.34	7.39	20.97	5.00	28.57	56%
	EXT. 50 mg/kg	16.51	8.03	9.08	23.94	11.43	34.29	49%
	EXT. 100 mg/kg	16.51	9.62	7.61	25.41	5.41	33.33	49%
% Inflamación a 2 horas	BASAL	44.90	9.70	35.93	53.88	33.33	63.33	0%
	DICLOFENACO	61.52	22.37	40.83	82.21	40.00	95.83	-37%
	DEXAMETASONA	45.64	10.46	35.97	55.31	37.14	66.67	-2%
	EXT. 25 mg/kg	23.67	5.51	18.57	28.77	16.67	34.29	47%
	EXT. 50 mg/kg	25.44	8.54	17.55	33.34	15.00	37.14	43%
	EXT. 100 mg/kg	24.66	13.80	11.90	37.43	8.11	46.88	45%
% Inflamación a 3 horas	BASAL	43.64	10.63	33.81	53.47	30.56	60.00	0%
	DICLOFENACO	32.50	10.73	22.57	42.42	14.29	45.83	26%
	DEXAMETASONA	15.55	9.48	6.79	24.32	8.82	36.67	64%
	EXT. 25 mg/kg	23.22	12.13	12.00	34.44	11.90	42.86	47%
	EXT. 50 mg/kg	16.77	5.65	11.55	22.00	7.50	23.33	62%
	EXT. 100 mg/kg	33.29	13.14	21.14	45.44	13.51	53.13	24%
% Inflamación a 4 horas	BASAL	34.18	9.72	25.19	43.17	20.59	50.00	0%
	DICLOFENACO	15.17	7.73	8.02	22.32	0.00	25.00	56%
	DEXAMETASONA	11.20	8.46	3.38	19.03	5.71	30.00	67%
	EXT. 25 mg/kg	15.93	6.60	9.83	22.04	7.14	28.57	53%
	EXT. 50 mg/kg	13.24	3.31	10.18	16.30	7.50	17.14	61%
	EXT. 100 mg/kg	21.85	11.55	11.17	32.53	9.37	40.63	36%
% Inflamación a 5 horas	BASAL	33.27	8.78	25.15	41.39	20.59	46.67	0%
	DICLOFENACO	8.48	6.43	2.54	14.43	0.00	16.67	75%
	DEXAMETASONA	8.60	7.09	2.05	15.16	2.86	23.33	74%
	EXT. 25 mg/kg	3.87	3.83	0.33	7.41	0.00	8.89	88%
	EXT. 50 mg/kg	9.20	3.83	5.66	12.74	5.00	14.29	72%
	EXT. 100 mg/kg	16.01	9.95	6.81	25.21	5.41	31.25	52%
% Inflamación a 6 horas	BASAL	33.27	8.78	25.15	41.39	20.59	46.67	0%
	DICLOFENACO	5.50	5.36	0.54	10.46	0.00	12.50	83%
	DEXAMETASONA	5.07	5.78	-0.27	10.42	0.00	16.67	85%
	EXT. 25 mg/kg	0.32	0.84	-0.46	1.09	0.00	2.22	99%
	EXT. 50 mg/kg	5.92	2.73	3.39	8.44	2.50	10.00	82%
	EXT. 100 mg/kg	10.07	7.06	3.55	16.60	2.70	21.88	70%

La tabla 14, muestra los porcentajes de inflamación promedio de los tratamientos por hora. Se observa los promedios en la primera hora donde las muestras de extractos a 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg presentan valores bajos comparados al grupo basal e incluso a diferencia del diclofenaco y la dexametasona, lo cual sugiere un efecto antiinflamatorio rápido con porcentajes de inhibición de 56 y 49% respectivamente.

Al cabo de dos horas las ventajas de los extractos se mantienen incluso en comparación del diclofenaco y la dexametasona que aún no actúan pues su porcentaje de inhibición es aun negativa.

Pasada tres horas todos los tratamientos (a excepción del grupo basal) presentan porcentajes de inhibición positivos y superiores al 24% teniendo la dexametasona un 64% y la muestra a 50 mg/kg un 62% de porcentaje de inhibición de la inflamación.

A partir de la cuarta hora todos los tratamientos han mejorado su porcentaje de inhibición de la inflamación, llegando todos a un porcentaje superior al 36%. la muestra de 25 mg/kg en la quinta hora tiene 88% de inhibicion y en la sexta hora un 99% superando a la dexametasona con un valor máximo de 85% en la sexta hora. La figura 14 ilustra estos resultados:

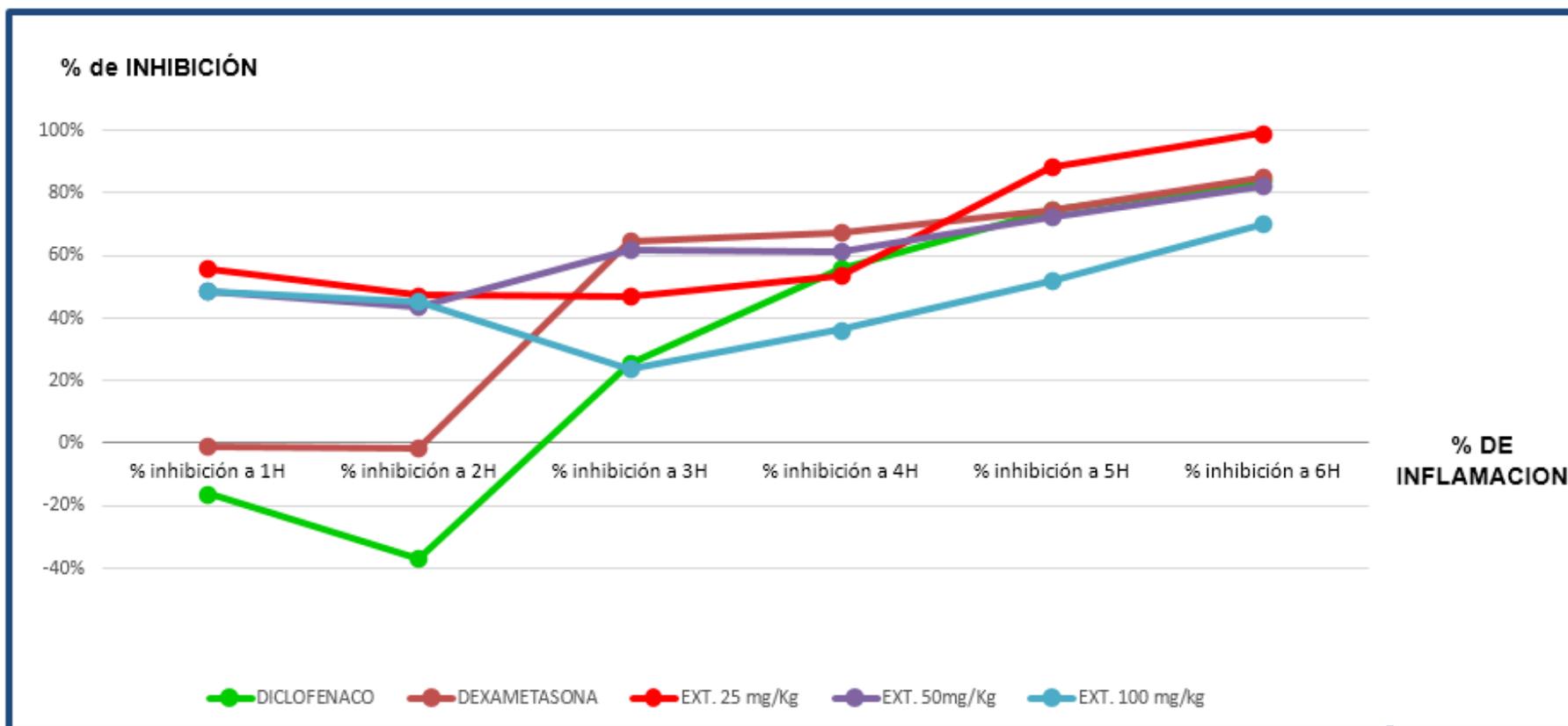


Figura 14. Evolución del porcentaje de inhibición de la inflamación de 1 a 6 horas en ratones.

Se representa de forma gráfica la evolución del porcentaje de inflamación presente en 6 horas, donde se puede visualizar el efecto antiinflamatorio de la especie *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones, teniendo un pico de actividad a partir de la tercera hora, en todas nuestras dosis. La muestra de 25 mg/kg alcanza un 96% de inhibición de la inflamación en la sexta hora de administración.

1. Pruebas alternas de comparación estadística.

Tabla 15. Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis porcentaje de inflamación.

Estadísticos de contraste^{a,b}						
	% Inflamación a 1 hora	% Inflamación a 2 horas	% Inflamación a 3 horas	% Inflamación a 4 horas	% Inflamación a 5 horas	% Inflamación a 6 horas
Chi-cuadrado	23.474	25.948	21.317	18.295	22.352	26.480
gl	5	5	5	5	5	5
Sig. asintót.(p valor)	.000	.000	.001	.003	.000	.000
a. Prueba de Kruskal-Wallis			b. Variable de agrupación: Tratamiento			

En la tabla 15, presenta la prueba de Kruskal-Wallis la cual compara los porcentajes inflamación sin considerar homogeneidad de las varianzas, en este caso notamos que las seis pruebas (una para cada hora) resultan ser significativas (p valor $< 0,05$), lo cual indica que existen diferencias en los efectos antiinflamatorios de los diversos tratamientos dentro de cada hora, por lo que procedemos a las comparaciones múltiples

Tabla 16. Comparaciones múltiples Games-Howell con los porcentajes de inflamación de cada tratamiento.

Variable dependiente		Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Limite intervalo de confianza al 95%		
				Inferior	Superior	
% Inflamación a 1 hora	BASAL	EXT. 25 mg/kg	17.88714	.059	-0.57	36.34
		EXT. 50 mg/kg	15.55286	.124	-3.20	34.30
		EXT. 100 mg/kg	15.55429	.154	-4.10	35.21
	DICLOFENACO	EXT. 25 mg/kg	23.10143*	.001	10.40	35.80
		EXT. 50 mg/kg	20.76714*	.002	7.36	34.17
		EXT. 100 mg/kg	20.76857*	.007	5.54	36.00
	DEXAMETASONA	EXT. 25 mg/kg	18.18143*	.002	6.61	29.75
		EXT. 50 mg/kg	15.84714*	.012	3.41	28.29
		EXT. 100 mg/kg	15.84857*	.032	1.28	30.41
% Inflamación a 5 horas	BASAL	EXT. 25 mg/kg	29.39714*	.000	16.25	42.55
		EXT. 50 mg/kg	24.07000*	.001	10.92	37.22
		EXT. 100 mg/kg	17.26000*	.044	0.37	34.15
	DICLOFENACO	EXT. 25 mg/kg	4.61000	.600	-5.26	14.48
		EXT. 50 mg/kg	-7.1714	1.000	-10.58	9.15
		EXT. 100 mg/kg	-7.52714	.570	-23.00	7.94
	DEXAMETASONA	EXT. 25 mg/kg	4.73286	.643	-6.03	15.49
		EXT. 50 mg/kg	-5.9429	1.000	-11.36	10.17
		EXT. 100 mg/kg	-7.40429	.613	-23.20	8.39
% Inflamación a 6 horas	BASAL	DICLOFENACO	27.76857*	.000	14.24	41.30
		DEXAMETASONA	28.19571*	.000	14.49	41.90
		EXT. 25 mg/kg	32.95143*	.000	19.76	46.14
		EXT. 50 mg/kg	27.35286*	.001	14.26	40.45
		EXT. 100 mg/kg	23.19571*	.002	8.78	37.61
	DICLOFENACO	BASAL	-27.76857*	.000	-41.30	-14.24
		DEXAMETASONA	.42714	1.000	-9.59	10.44
		EXT. 25 mg/kg	5.18286	.244	-2.85	13.22
		EXT. 50 mg/kg	-4.1571	1.000	-8.51	7.68
		EXT. 100 mg/kg	-4.57286	.746	-15.96	6.81
	DEXAMETASONA	BASAL	-28.19571*	.000	-41.90	-14.49
		DICLOFENACO	-4.2714	1.000	-10.44	9.59
		EXT. 25 mg/kg	4.75571	.367	-3.90	13.41
		EXT. 50 mg/kg	-8.4286	.999	-9.52	7.84
		EXT. 100 mg/kg	-5.00000	.699	-16.65	6.65

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05.

La tabla 16, presenta las comparaciones múltiples por el método de Games-Howell que no supone grupos homogéneos en cuanto a la varianza, al cabo de la primera hora no se detectan diferencias significativas del grupo basal versus los porcentajes de inflamación de los grupos tratados con extractos de 25, 50 y 100 mg/kg, sin embargo estos tres extractos si presentan diferencias positivas en comparación con los grupos de diclofenaco y dexametasona lo cual sugiere un mejor desempeño de nuestros extractos. Al cabo de dos horas los extractos 25 y 50 mg/kg presentan efectos significativos (p valor menor a 0,05).

Al cabo de cinco horas los extractos de 25, 50 y 100 mg/kg presentan diferencias significativas y positivas en comparación con el grupo basal (p valor menor a 0,05) lo cual es evidencia de un menor porcentaje de inflamación (mayor efecto antiinflamatorio), no obstante sus diferencias observadas en comparación con el diclofenaco y la dexametasona no son estadísticamente significativos (p valor mayor a 0,05).

Al cabo de seis horas aun cuando la diferencia del grupo tratado con extracto a 25 mg/kg es positiva al comparar con el diclofenaco y la dexametasona estas diferencias no son estadísticamente significativas (p valor mayor a 0,05).

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se evaluó la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto etanólico de las raíces de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” en ratones (*Mus musculus*), para validar el uso de esta especie en la medicina popular.

El extracto etanólico de las raíces de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” fue soluble en solventes polares como metanol, etanol, n-butanol, acetato de etilo y agua como se observa en la tabla 6 y anexo 11. Permitiendo la disolución de principios activos en solventes polares²⁵.

El análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león”, confirman la presencia de metabolitos secundarios: Flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, carbohidratos, azúcares reductores, grupo amino libre, esteroides y/o triterpenos según se muestra en la tabla 7 y anexo 12 mediante ensayos de precipitación y coloración. El análisis cualitativo revela la existencia de metabolitos secundarios confirmando su presencia en estudios realizados por Gonzales Castejón Martha en su estudio “Efecto de extractos de ***Taraxacum Officinale*** sobre la adipogénesis y el metabolismo lipídico de células 3T3-L1”, donde también indica el uso medicinal de esta especie en las zonas rurales de España; es notablemente acertado ya que cuenta con una inmensa variedad de esteroides, fenoles, flavonoides, bases cuaternarias, triterpenos, etc ²².

En el estudio de plantas medicinales iberoamericanas. Refiere que la actividad analgésica de una sustancia se puede determinar mediante pruebas antonociceptivas que se basan en la aplicación de un estímulo doloroso (analgésico) y la aparición de cambios típicos observables en la conducta del animal. Esto no asegura que la sensación dolorosa sea la misma en el animal que en el ser humano. Dichos estímulos pueden ser de tipo mecánico, eléctrico o químico ¹⁹.

En el presente estudio se emplea un modelo de contorsiones abdominales inducida por un agente químico (ácido acético al 0,1%). Así mismo, se observaron cambios en la conducta del animal, contorsiones abdominales como respuesta al dolor. Con el fin de evidenciar la acción analgésica del extracto ante la respuesta del retorcimiento inducido por el ácido acético al 0,1% en ratones se empleó el modelo de contorsiones abdominales inducido por ácido acético 0,8% de Koster y col. modificado. Este método no solo es fiable y simple, si no también permite evaluar la acción rápida de la analgesia ⁵.

Se encontró en nuestro trabajo que el extracto a dosis de 100 mg/kg reduce eficazmente la onda de constricción y elongación que pasa caudalmente a lo largo de la pared abdominal con torsión del tronco y extensión de la extremidad posterior en ratones debido a la propiedad nociceptivo del ácido acético. El extracto a dosis de 100 mg/kg presentó un porcentaje de inhibición de las contorsiones de 69% y estaba cerca a la producida por el paracetamol 400 mg/kg, el medicamento estándar que inhibió las contorsiones en un 86%. Esto podría indicar que el extracto presenta actividad analgésica ⁶.

Una vía útil de clasificación del dolor para la comparación de analgésicos es distinguir entre el dolor visceral y somático. El dolor visceral es percibido como una sensación difusa, mediada por fibras C polimodales. El dolor somático es localizado y mediado por fibras delta A. La prueba de contorsiones por ácido acético representa un tipo de dolor visceral, mientras que el de la cola ocurre como respuesta a un dolor somático. El ensayo del plato caliente combina elementos de ambos tipos de dolor ⁷.

En el modelo de contorsiones abdominales inducidas por ácido acético, también llamado modelo de dolor visceral, la inyección de ácido acético produce una inflamación aguda en la zona peritoneal que conlleva a una reacción dolorosa, debido a una estimulación de las fibras nociceptivas aferentes por la reducción local del pH y la síntesis de mediadores inflamatorios.

Así mismo, puede ocasionar lesión de las membranas celulares peritoneales (test de contorsiones abdominales) generar la liberación de prostaglandinas y de otros mediadores de la inflamación. Esta información concuerda con lo planteado por Salazar A, Goicochea S, planteado en su trabajo ⁹.

Se debe señalar que la especie vegetal ***Taraxacum officinale*** presenta flavonoides y alcaloides en el análisis cualitativo, se sabe que estos componente contribuyen con el efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de la prostaglandina sintetasa, reduciendo el nivel de prostaglandinas en el proceso inflamatorio. Los flavonoides son compuestos químicos obtenidos del benzopireno a quienes se les atribuye efectos farmacológicos muy variados: Antiinflamatorio, antimicrobiano, antialérgico, hepatoprotector, antitrombótico, antineoplásico, antiulceroso, antidiabético, expectorante, antihemorrágico, diurético y antiviral, muchos de los cuales han sido comprobados In vitro e In vivo.

El modelo “edema de la pata trasera” inducido por albumina fue usado para la determinación de la actividad antiinflamatoria en procesos agudos. La inflamación aguda fue inducida por inyección de 0,01 mL de solución de albumina al 1% en agua destilada, subcutáneamente dentro de la aponeurosis de la pata del ratón ⁸.

Se administró el extracto etanólico de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” a diferentes concentraciones (25, 50 y 100 mg/kg) por vía oral conjuntamente con el corticoide dexametasona 4 mg/kg y un AINE como diclofenaco 50 mg/kg que se usaron como estándares (tabla 13), luego se sumergirán las patas traseras hasta el maléolo lateral en un pletismómetro para obtener la medición de su Basal, después de media hora se realizara la administración subcutánea de albúmina 1% a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio, posteriormente con un intervalo de una hora se medirá el volumen de la pata trasera derecha del ratón hasta completar las seis horas.

El edema de la pata trasera inducida por albumina es un modelo experimental estándar de inflamación aguda. Albumina es el agente logístico elegido para ensayar agentes antiinflamatorios, además de ser antigénico. El modelo exhibe un alto grado de reproducibilidad de igual forma como se demostró en el trabajo de Rodriguez E, y Esteban V. Según la relación del progreso del volumen del edema formado respecto al tiempo, se observa que la inhibición de la inflamación del extracto etanólico de *Taraxacum officinale* Wigg tuvo un inicio de respuesta en la hora dos del tratamiento comparado a la dexametasona y diclofenaco que sucedió en la hora tres, indicando la presencia y aumento de la actividad antiinflamatoria ¹⁰.

Confirmando que en el trascurso de cada hora se apreció, una notable presencia de la actividad antiinflamatoria en todas las muestras (25, 50 y 100 mg/kg), en donde sobresalen la muestra de 50 mg/kg la cual obtuvo un parámetro de inhibición del 49% al 82%, también rescatar que la muestra de 100 mg/kg, mostro un porcentaje similar pero al igual eficaz del 49% al 70%. Estos parámetros de porcentaje de evolución de la inflamación concuerdan con el trabajo presentado por Rodriguez E, Esteban V, ya que de igual forma constituyo el mismo parámetro de tiempo y la misma metodología de investigación ¹⁰.

Pero donde observamos una categórica diferencia, fue en la muestra de 25 mg/kg obteniendo una evolución del porcentaje de inhibición del 56% al 99% en el lapso de 6 horas, siendo el mejor de las tres concentraciones. Afirmando así al igual que Cárdenas J ¹¹, en su investigación aclara que nuestras perspectivas hacia nuestro producto son correctas, que sorprendentemente mostro un porcentaje de inhibición comparado a similitud, al del diclofenaco y dexametasona, sin embargo no podríamos brindar información exacta sobre su toxicidad.

VI. CONCLUSIONES

Se evaluó la actividad analgésica del extracto etanólico de la raíz de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” en ratones, en dosis efectiva a 100 mg/kg con un porcentaje de inhibición de contorciones del 69% y una actividad efectiva antiinflamatoria en la dosis de 25 mg/kg, la cual tiene una evolución porcentual de inhibición de la inflamación del 56% al 99 % en un lapso de seis horas.

Se realizó la prueba de solubilidad del extracto etanólico de la raíz de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león”, se evidencia que es soluble en solventes polares como: Etanol, n – butanol, agua destilada y metanol, e insoluble en hexano, benceno, éter etílico y éter de petróleo.

Se logró identificar mediante análisis cualitativo la presencia de metabolitos en el extracto etanólico de la raíz de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león”, evidenciando la presencia de flavonoides, alcaloides, esteroides o triterpenos y azúcares reductores.

Se comprobó la actividad analgésica del extracto etanólico de la raíz de ***Taraxacum officinale*** Wigg “diente de león” en ratones, en dosis efectiva a 100 mg/kg y una actividad efectiva antiinflamatoria en la dosis de 25 mg/kg.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios cuantitativos y analíticos sobre la actividad analgésica y antiinflamatoria de las hojas y tallo de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.
2. Realizar el estudio fitoquímico completo de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”.
3. Realizar estudios sobre la efectividad terapéutica de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”, como uso alternativo en diabetes.
4. Realizar estudios experimentales de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” como: Antimicrobiano, antialérgico, hepatoprotector, antitrombótico, antineoplásico.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Breivik H et al.: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*.45 (1):1-8 (2017).
2. Aguilar A. Lo Esencial en Farmacología. Inflamación. 4^{ta} Edición: Elsevier; GEA consultoría editorial, S.L. 2013.
3. Tito M, et al. Reacciones adversas a medicamentos en el adulto mayor. *Boletín de Farmacovigilancia y tecnovigilancia*. [online]. 2015. [Acceso 23 de enero de 2017]; N°10. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Upload/UpLoaded/PDF/Boletines/Farmacovigilancia/B10_2015_10.pdf
4. Dumenigo A, Frias A. Actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxaura rugosa* (J. Ellis & Solander) J.V. Lamouroux. *Rev. Cubana de Plantas Medicinales* [online]. Scielo.org.pe; 2014-[actualizada 06 de agosto de 2014; [Acceso 23 de enero de 2016]. Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962014000300011
5. García A, María del Carmen V. Validación preclínica de la actividad analgésica y antiinflamatoria de la decocción de partes aéreas frescas de *Phania matricarioides* (Spreng.) Griseb. *Rev. Cubana de Plantas Medicinales* [online]. Scielo.org.pe; 2012-[actualizada 19 de junio de 2015; [Acceso 23 de enero de 2016]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000400009
6. Pastorello M, Ciangherotti C, Varela M. Actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. Facultad de Farmacia y bioquímica, Universidad Central de Venezuela [online]. Scielo.org.pe; 2012-[actualizada 11 de enero de 2017; [Acceso 09 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Israel_Anita/publication/271700399_Actividad_antiinflamatoria_y_analgésica_del_extracto_acuoso_de_la_raíz_de_Ruellia_tuberosa_L/links/54cf64f50cf298d656636613/Actividadantiinflamatoria-y-analgésica-del-extracto-acuoso-de-la-raíz-de-Ruellia-tuberosa-L.pdf

7. Gomez-Barrios J, Matos M. Efecto analgésico y antiinflamatorio del extracto acuoso de *Cestrum buxifolium kunth*. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Central de Venezuela [online]. Scielo.org.pe; 2010-[actualizada 01 de febrero de 2017; [Acceso 09 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/Revista_Facultad/Vol_71-1_2008.pdf#page=42
8. Shutz K, Dietmar R. Caracterización de ácidos fenólicos y flavonoides en el diente de león (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.) raíz e hierba por cromatografía líquida de alta resolución / masa de ionización por electrospray espectrometría. Instituto de Tecnología de Alimentos, Sección Tecnología de Alimentos y Plantas. Alemania: Universidad de Hohenheim: Stuttgart-2004
9. Salazar A, Goicochea S. Acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. Acta Medica Peruana [online]. Scielo.org.pe; 2014-[actualizada 20 de diciembre de 2015; [Acceso 23 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172014000400003&script=sci_arttext&tlng=en
10. Rodríguez E, Esteban V. Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “pan de árbol” en ratones. Renati [online]. Sunedu. gob.pe; 2016 - [actualizada el 3 de enero de 2016; [Acceso 21 de enero de 2016]. Disponible en: <http://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/41623>
11. Cárdenas J. Acción analgésica, antiinflamatoria de la infusión acuosa de *Grindelia Boliviana Rusby* (Chiri chiri) en ratones albinos. [tesis doctoral]. Perú: Universidad Nacional del Callao, Facultad de Ciencias de la Salud: Callao-2014.
12. Gomez H, Gomez K, Medina J. Actividad antiinflamatorio de productos naturales. Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas 2013; [Acceso en 12 de setiembre del 2017] Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85618379003.pdf>
13. Fridovich I. 1997. Superoxide anion radical, superoxide dismutases, and related matters. J Biol Chem [internet].2017[citado el 14 Nov 2017];

272(30):18515-18517. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/922>

14. Korolkovas A, Burckhalter J. Compendio esencial de química Farmacéutica. 3^{ra} ed. Wiley J., editor. España: Editorial Reverte; 2013.
15. Thomas M. Bioquímica, Libro de texto con aplicaciones clínicas. 4^{ta} ed. Wiley J., editor. España: Editorial Reverte; 2011.
16. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncología (Barcelona); [Acceso 23 noviembre 2017]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006
17. Velásquez L. Farmacología Básica y Clínica. Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos y otros Analgésicos e antipiréticos, 19^{na} Edición, España: Madrid; Médico Panamericano; 2018.
18. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología Básica y Clínica [CD-ROM]. 12^{ava} edición. San Francisco: Mcgraw-hill interamericana; 2013. 1 CD-ROM.
19. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapia. Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 12^{ava} edición 2010; [Acceso 02 diciembre 2017] Disponible en: [http://DialnetEfectoHipolipidemicoDelExtractoAcuosoDeLasHojasDeA-4657874%20\(3\).pdf](http://DialnetEfectoHipolipidemicoDelExtractoAcuosoDeLasHojasDeA-4657874%20(3).pdf)
20. López A, Iturralde F, Clerencia M, et al. Aspectos generales sobre el dolor. Ed. Formalab. 1^{ra} Edición, Madrid, 2010.
21. Smith H. Peripherally acting opioids. Pain physician. 2012. [Acceso 05 enero 2018]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/22786449>
22. Gonzales M. Efecto de extractos de *Taraxacum Officinale* sobre la adipogénesis y el metabolismo Lipídico De Células 3T3-L1 [tesis doctoral]. España: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Ciencias – Departamento de Química Física Aplicada; 2013.
23. León J. "Efecto hipoglicemiante del extracto de las hojas de frutiPan (Artocarpus Altilis) en ratas (rattus novergicus) con hiperglicemia inducida". Rev. Scientia Agropecua [internet]. 2013 [citado el 30 de junio 2017, [Acceso 10 de julio 2017]; Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/handle/123456789/1594/56T00282.pdf?sequence=1>.

24. Arango G, Acosta J. Alcaloides y compuestos nitrogenados. 3ra Edición. Fondo Editorial Antioquia. Universidad Mayor de Medellín. 2010
25. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. 2^{da} Edición. Fondo Editorial Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima; 1994.
26. Koster R, Anderson M, and de Beer EJ. Acetic acid for analgesic screening. Fed Proc. J Pain.45 (18):412 (1959).
27. Esteban V, Rodríguez E. Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg "Pan de árbol" en ratones. [Tesis Profesional]. Perú: Registro Nacional de Trabajos de investigación, Universidad Privada Norbert Wiener; 2016.
28. Amorós A, García C, Hernández C, Sandoval A, et al. "Evaluación del Efecto Analgésico y Antiinflamatorio del Pan de árbol "*Artocarpus Altilis*" en animales de experimentación". Rev. VII Jornada Científica San Martiniano. 2010 [citado 10 Oct. 2017, Acceso 12 Oct. 2017]. Disponible en: http://issuu.com/paok4/docs/libre_resumenes_vii_jcsm.
29. Tapia J. Biodiversidad y desarrollo humano. Ed Organik. 2014 [Acceso 08 marzo 2018] disponible en: www.cicy.mx/CICY/sitios/Biodiversidad/pdfs/cap4/18%20Asteraceae.pdf

IX. ANEXO

Anexo 1. Taxonomía de la especie

 UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
 MUSEO DE HISTORIA NATURAL

"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

CONSTANCIA Nº 155-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 del estudiante **Renzo Gerardo CASTAÑEDA CUADROS**, ha sido estudiada y clasificada como: ***Taraxacum officinale* Wigg.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

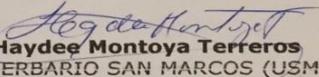
GENERO: *Taraxacum*

ESPECIE: *Taraxacum officinale* Wigg.

Nombre vulgar:
Determinado por: Biólogo Mario J. Benavente P.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Lima, 08 julio de 2016

 
Dra. Haydee Montoya Terreros
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

Av. Arenales 1256, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú
<http://museohn.unmsm.edu.pe>

Telfs. (511)471-0117, 470-4471,
470-7918, 619-7000 anexo 5703

e-mail: museohn@unmsm.edu.pe

Anexo 2. Recolección de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”



Anexo 3. Litografía del “diente de león” *Taraxacum officinale* Wigg



Anexo 4. Desechado de la raíz de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en la estufa.



Anexo 5. Molienda de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg “diente de león”



Anexo 6. Preparación del macerado etanólico



Anexo 7. Mezcla alcohol 70% con muestra vegetal pulverizada



Anexo 8. Filtración de la muestra



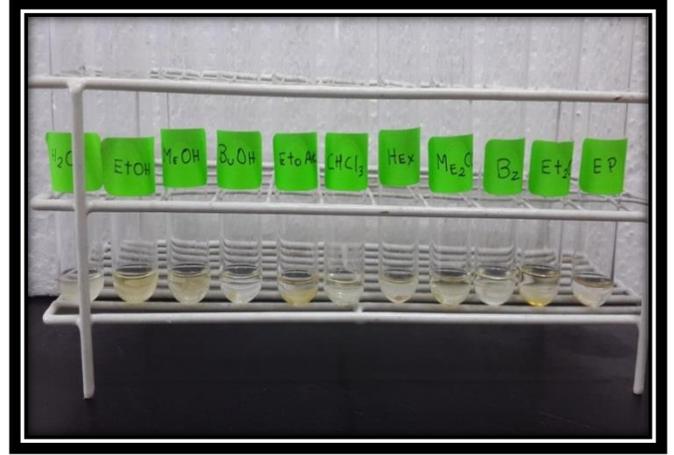
Anexo 9. Extracto etanólico



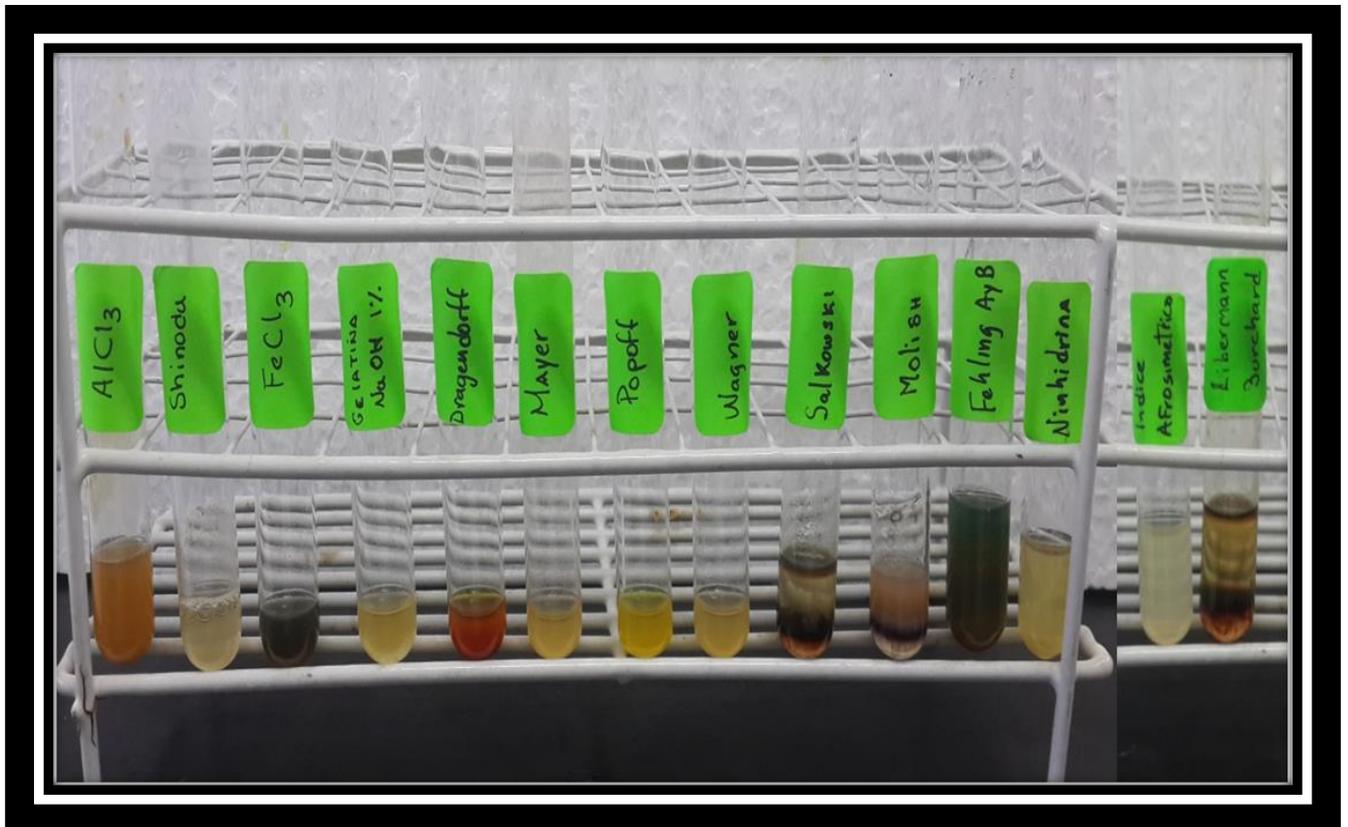
Anexo 10. Reactivos prueba de solubilidad



Anexo 11. Prueba de solubilidad del extracto etanólico



Anexo 12. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las raíces de *Taraxacum officinale* Wigg "diente de león"



Anexo 13. Actividad analgésica



Anexo 14. Ratones raza albinos BALB/C/CNPB DE 25-30 G



Anexo 15. Evaluación de las contorsiones abdominales por ácido acético 0,8%

