



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**ACTIVIDAD ANALGÉSICA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS
CASCARAS DE LAS PEPAS *persea americana* Mill “PALTA
FUERTE” EN RATONES.**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br.: Sofía Gaby Jiménez Colqui

Asesor:

Dra. Juana Elvira Chávez Flores

Lima – Perú

2016

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a los seres queridos que siempre me acompañan:

A Dios por darme la vida y su infinito amor, por darme ánimo cada día y hacer que esto sea posible. Usted es la felicidad, el amor y la dicha. Bendito Dios que me acompaña cada día a ser cada vez más feliz.

A mi madre Gladys Colqui Apelo, por estar apoyándome siempre en todos mis propósitos, por estar ahí siempre y ser la mejor consejera, amiga y sobre todo madre. Siempre fuiste mi conciencia que me llevo por el camino más sensato, gracias a usted soy feliz.

A mi hermana Magaly, por darme su tiempo, ella sabe cuánto la amo, por preferir que yo siga preparándome, hacer posible tantos años de felicidad que tuve y tendré. Gracias por ayudarme a elegir algo que me llena de alegría.

Alin una de las personas que sabe comprenderme mas que nadie gracias por estar siempre a mi lado, siempre vas a estar en mi corazón y en mi vida.

Sofía Gaby Jiménez Colqui.

AGRADECIMIENTO

Ante todo agradezco a Dios por darme todo lo que más amo en esta mi vida, a mi familia, sobre todo a mi madre que jamás midió su amor y su tiempo. Gran parte de su vida para que yo pueda terminar lo que empecé un día. A esa mujer que jamás se sintió cansada para darme lo que tanto anhele, este título profesional. La que siempre se va muy temprano a trabajar y llega tarde a seguir trabajando y con una sonrisa. Jamás faltó tu sonrisa para decirnos ustedes también pueden.

Agradecer a la doctora Juana Elvira Chávez, por tanto conocimiento por tanta paciencia, la voy a extrañar. Pero déjeme decirle, que si hay alguien que recordar y se merezca recordar con orgullo es usted.

Agradezco a mi amiga Fátima que fue como una hermana en todos los años en mi vida Universidad. Tantas horas de estudios, conocimientos, hasta familias compartidas, experiencias gratas, anécdotas, alegrías y tristezas. Siempre fuiste y serás alguien en quien confiar.

A toda mi familia por tenerme siempre en alta estima, por ponerme tantas veces de ejemplo de seguir adelante. Los amo mucho fueron y seguirán siendo un motivo bien grande para jamás dejar de hacer lo que tanto amo.

A mis amigos y familiares

Sofía Jiménez

Glosario de términos

AA: ácido araquidónico.

Ach: Acetilcolina.

AC: Antes de Cristo.

ADP: Adenosin Difosfato.

AINE: Antiinflamatorio no esterooidal.

AMP: Adenosin Monofosfato

ATP: AdenosinTrifosfato.

CO₂: Dióxido de Carbono.

DMSO: Dimetil - sulfóxido.

I.M: Intramuscular.

I.V: Intravenosa.

I.P: Intraperitoneal.

GABA: Ácido Gamma Aminobutírico.

GMP: Guanosin Monofosfato.

IASP: Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

MOR: Morfina

mg/kg: miligramos por kilogramo de peso.

mL: mililitros.

NT: Neurotransmisores.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ppm: Partes por millón.

PG: Prostaglandinas.

PAG: Producción de la analgesia.

PGG2: Prostaglandina G2.

PGH2: Prostaglandina H2.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNA: Sistema Nervioso Autónomo.

SNP: Sistema Nervioso Parasimpático.

Sig: significancia

TXA2: Tromboxano A2

μL: Microlitros

μ: Micras.

ÍNDICE GENERAL

| | Pág. |
|---|-------------|
| Resumen | |
| ABSTRACT | |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1. 1 Planteamiento del problema | 3 |
| 1. 2 Formulación del problema | 3 |
| 1. 3 Justificación del estudio | 3 |
| 1. 4 Objetivo de la investigación | 4 |
| 1.4. 1 Objetivo general | 4 |
| 1.4. 2 Objetivos específicos | 4 |
| 1. 5 Variables | 5 |
| 1.5. 1 Variable independiente | 5 |
| 1.5. 2 Variable dependiente | 5 |
| 1. 6 Hipótesis | 5 |
| II. MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes del estudio | 6 |
| 2.1.1 Antecedentes nacionales | 6 |
| 2.1.2 Antecedentes internacionales | 7 |
| 2.2. Bases teóricas | 9 |
| 2.2.1 Características de la familia Lauraceae | 9 |
| 2.2.2 Descripción de la familia Lauracea | 10 |
| 2.2.3 Distribución y hábitat | 11 |
| 2.3 Contracción del músculo esquelético | 15 |
| 2.4 Excitación y contracción del músculo liso | 16 |
| 2.5 El Dolor | 19 |
| 2.6 Analgésico | 24 |
| III. PARTE EXPERIMENTAL | 28 |
| 3.1 Materiales y método | 28 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2 Método | 30 |
| 3.2.1 Tipo de investigación | 30 |
| 3.2.2 Población y/o muestra | 30 |
| 3.3 Metodología y procedimiento | 31 |
| 3.3.1 Ubicación de la especie vegetal <i>Persea americana</i> Mill “Palta fuerte” | 31 |
| 3.3.2 Preparación del extracto etanólico de <i>Persea americana</i> Mill “Palta fuerte” para el estudio cualitativo y estudio farmacológico. | 31 |
| 3.3.2.1 Recolección | 31 |
| 3.3.2.2 Estabilización | 31 |
| 3.3.2.3 Maceración | 32 |
| 3.4 Análisis fotoquímico cualitativo | 32 |
| 3.5 Estudio farmacológico | 32 |
| 3.6 Análisis estadístico | 33 |
| IV. RESULTADOS | 34 |
| V. DISCUSIÓN | 41 |
| VI. CONCLUSIÓN | 43 |
| VII. RECOMENDACIONES | 44 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 45 |
| ANEXO | 52 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|--|-------------|
| Figura 1. Árbol de Palta fuerte de la localidad de Lurín | 9 |
| Figura 2. Característica morfológica de la hoja, látex y pepa de la familia Lauráceae. | 10 |
| Figura 3. Mapa de distribución geográfica de la familia Lauráceas. | 11 |
| Figura 4. Ácido (1´S, 6´R) - 8´ - hidroxiascísico β -D-glucósido | 14 |
| Figura 5. Ácido (1´R,3´R,5´R,8´S) - epi - dihidrofaseico β - D - glucósido | 14 |
| Figura 6. Estructura física del músculo liso. | 18 |
| Figura 7. Mecanismo de sensibilización periférica y central causada por el dolor postoperatorio. | 22 |
| Figura 8. Mecanismo de acción de los opioides en la producción de la analgesia. | 28 |
| Figura 9. Comparación de las respuestas analgésica de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte" en diferentes dosis. Comparadas con ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol (40 mg/kg). | 35 |
| Figura 10. Comparaciones múltiples. | 40 |
| Figura 11 Recolección de la especie vegetal. | 54 |
| Figura 12. Extracto etanólico filtrado de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte". | 54 |
| Figura 13. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las cascara de las pepas de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte" | 55 |
| Figura 14. Análisis fitoquímico del análisis cualitativo del extracto etanólico de las cascara de las pepas de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte" | 56 |
| Figura 15. Administración del extracto etanólico de <i>Persea americana</i> Mill | 56 |
| Figura 16. Inducción de contorciones con ácido acético por vía I.P en ratones. | 57 |
| Figura 17. Raton albino con contorciones. | 57 |
| Figura 18. Ratones albinos usados en el modelo experimental. | 57 |

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tabla 1. | Características diferenciales entre opioides y Aine. | 26 |
| Tabla 2. | Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las cascarras de las pepas de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte". | 34 |
| Tabla 3. | Análisis fitoquímico del análisis cualitativo del extracto etanólico de las cascarras de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte". | 35 |
| Tabla 4. | Comparación de las respuestas analgésicas de <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte" en diferentes concentraciones. Comparadas con Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol (40 mg/kg). | 36 |
| Tabla 5. | Total mínimo y máximo de contorciones inducidas por ácido acético. | 38 |
| Tabla 6 | Comparaciones múltiples entre <i>Persea americana</i> Mill "Palta fuerte" y analgésicos. | 39 |

RESUMEN

Persea americana Mill “Palta fuerte” es una especie vegetal que le atribuyen actividades medicinales, tales como antitusígeno y antigripales; uso interno en afecciones respiratorias (resfrió, tos y bronquitis), emenagogo usado en menstruación escasa y dolorosa, la *Persea americana* Mill “Palta fuerte” presenta actividad analgésica periférica así también como antiinflamatoria. En el presente trabajo se comprobó la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascara de las pepas de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” en ratones albinos. Con el método de Koster y Col Modificado de contorciones inducidas por ácido acético glacial 0,6 % usado como estimulante de contorciones, Las concentraciones evaluadas fueron 50, 100 y 200 mg/kg, de extracto de las cascara de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”, comparado con Tramadol 40 mg/kg y ácido acetilsalicílico 200 mg/kg. Obteniendo un porcentaje de reducción de contorciones con ácido acetilsalicílico 200 mg/kg un 88%, Tramadol 40 mg/kg 94%, *Persea americana* Mill 100 mg/kg 88%, *Persea americana* Mill 200 mg/kg 94%. Se comprobó la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascara de las pepas *Persea americana* Mill al 200 mg/kg y un 94% de reducción de contorciones comparado con el Tramadol 40 mg/kg que llegan a tener el mismo efecto.

Palabras clave: *Persea americana* Mill “Palta fuerte”, cascara, pepa, Tramadol, Palta, AAS.

ABSTRACT

Persea americana Mill "strong Palta" is a plant species that have medicinal activities such as a cough suppressant and antiinfluenza. Internal used for respiratory conditions (for colds, coughs and bronchitis), Emenagogue used in painful and little menstruation, *Persea americana* Mill "Palta strong" has peripheral analgesic activity as well as anti-inflammatory. In this paper studen the analgesic activity of ethanolic extract of the seed coats of seed for *Persea americana* Mill "Palta strong" was tested in mice albino. With the method of contortions induced by 0.6% glacial acetic acid used as stimulant contortions, by Koster and Col Modified. The concentrations tested were 50, 100 and 200 mg/kg, extract the seed coats of seed *Persea americana* Mill "strong Palta" compared with Tramadol 40 mg/kg and aspirin 200 mg/kg. Getting a percentage reduction contortions with aspirin 200 mg/kg 88% Tramadol 40 mg/kg 94%, *Persea americana* Mill 100 mg/kg 88%, *Persea americana* Mill 200 mg/kg 94%. The analgesic activity of ethanolic extract of the seed coats of seed *Persea americana* Mill to 200 mg/kg was found tend 94% reduction compared contortions Tramadol 40 mg/kg who come to have the same effect.

Keywords: *Persea americana* Mill "strong Palta", head, seed, Tramadol, Palta, AAS.

I. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional o medicina no convencional es una parte importante en nuestro países y sus comunidades, la medicina tradicional suele denominarse medicina complementaria. En la historia, la medicina tradicional se ha utilizado para mantener la salud, prevenir y tratar enfermedades, para muchos millones de personas, los tratamientos tradicionales y los prácticos de las medicinas tradicionales representan la principal fuente de atención sanitaria y a veces la única¹.

Las plantas medicinales se han usado para el tratamiento de determinadas patologías, si bien no siempre es fácil demostrar dicha eficacia y seguridad, empleando los métodos habituales disponibles son más accesibles².

Uno de ellos es el aguacate, conocido también como Palta, fruto de esta especie, presenta alrededor de 500 variedades las cuales difieren en la forma y color de acuerdo al lugar. El fruto, la semilla, por si sola es usada como antidiarréico y astringente³.

Estudios previos de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” le atribuyen las propiedades: Antitusígena y antigripal; uso interno, afecciones respiratorias (resfrió, tos y bronquitis), emenagogo usado en menstruación escasa y dolorosa⁴.

Uno de los efectos que se busca en las plantas medicinales es el efecto analgésico. Con este estudio se confirma que la cascara de la semilla Palta fuerte poseen actividad analgésica siendo este un aporte a la ciencia, y sirva como base para el estudio de nuevos fármacos.

El dolor es un fenómeno incapacitante que acompaña a numerosos trastornos médicos. Se trata de una respuesta directa a un episodio adverso asociado a daño tisular, como lesión inflamación o cáncer, aunque el dolor intenso puede manifestarse de forma independiente⁵.

El dolor nociceptivo aparece cuando una lesión tisular activa receptores específicos, que son sensibles a los estímulos nocivos. Los nociceptores pueden

responder a estímulos como el calor, el frío, la vibración o el estiramiento, así como a sustancias químicas liberadas por los tejidos en respuesta a la falta de oxígeno, la destrucción de los tejidos o la inflamación. Este tipo de dolor puede clasificarse como somático o visceral. El dolor somático es causado por la activación de nociceptores presentes en tejidos superficiales o en tejidos profundos, como huesos, articulaciones, músculos o tejido conectivo⁶.

El dolor visceral es causado por la activación de nociceptores localizados en las vísceras (órganos internos encerrados en cavidades, como los órganos torácicos y abdominales). Puede deberse a infecciones, distensión por líquidos o gases, estiramiento o compresión, es fácil evidenciar los síntomas y signos debido al dolor que se manifiesta generalmente⁶.

1.1 Planteamiento del problema

En el Perú el uso concomitante de AINE como el ácido acetilsalicílico, es limitado por sus efectos secundarios significativos sobre el estómago y el riñón y el poco acceso de ellos a todas las comunidades dificulta aún mas el propósito para el cual fueron creadas.

Teniendo en el Perú una amplia diversidad de recursos vegetales y poder buscar nuevos principios activos que puedan mejorar la calidad de vida, uno de ellos es el dolor, tiene un gran impacto en las vidas tanto personal, social y económico. Por ello en el presente estudio se evalúa la actividad analgésica de las cascaras de las semillas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Tendrá actividad analgésica el extracto etanólico de las cascaras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”?

1.3 Justificación del estudio

La presente revisión de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”, es un fruto comercialmente importante dentro de la familia Lauraceae. La gran mayoría de estudios biológicos encontrados se están haciendo sobre la especie *Persea americana* Mill. El aguacate, fruto de esta especie, presenta alrededor de 500 variedades las cuales difieren en la forma y color del fruto; la pepa por si sola es usada como antidiarreico y astringente⁷. Es una de las plantas medicinales utilizadas para el alivio del dolor como un analgésico, en el Perú y en otras partes del mundo⁸. Las hojas y la pepa de *Persea americana* Mill son usadas juntos como antihipertensivo y antibacteriano⁹.

Los analgésicos conocidos en la actualidad no están al alcance de todos ni en todos los lugares requeridos, esta especie vegetal es común y accesible

que todos podemos hacer uso de ella, también no todas las poblaciones pueden usar los analgésicos conocidos como lo son las poblaciones vulnerables usado como se describe a continuación.

El uso no validado de las cascarras de la pepa ha generado efectos analgésicos sobre las zonas dolorosas. En la localidad de Lurín – Lima – Perú, lo rayan y es colocado en la área afectada como un emplasto por varias horas con una gasa.

Los pobladores de llegar a comprobar su actividad analgésica deberá ser una alternativa en el tratamiento, y podrán usarlo también las poblaciones de bajos recursos económicos con la seguridad de que posee actividad analgésica, el cual servirá para posteriores investigaciones y sintetizar la estructura química que sea responsable de la actividad analgésica de los metabolitos de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

1. 4 Objetivo de la investigación

1.4. 1 Objetivo general

Determinar la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte” en ratones albinos.

1.4. 2 Objetivos específicos:

1. Recolectar la especie vegetal “Palta fuerte” en la localidad de las Palmas - Lurín - Lima - Perú. Clasificación taxonómica
2. Realizar la maceración de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”
3. Realizar la prueba de solubilidad del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”

4. Realizar el análisis fitoquímico cualitativo del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”
5. Determinar la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte” en ratones.

1.5 Variables

1.5.1 Variable independiente

Extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”

1.5.2 Variable dependiente

Actividad analgésica.

1.6 Hipótesis

El extracto etanólico de las cascarras de las pepas de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” tiene actividad analgésica en ratones.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del estudio

2.1.1 Antecedentes Nacionales

En el 2014 se realizó la investigación Actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de dos especies de la familia *Solanaceae*, por Soto M¹⁰, con el **Objetivo:** Evaluar la actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de las hojas de *Solanum multifidum* Lam y *Lycianthe slycioides* L Hassl utilizando el **Método:** Contorciones inducidas por ácido acético se les administro ácido acético al 1% vía intraperitoneal. Se les administro. Grupo problema: alcaloides totales de las hojas *Solanum multifidum* Lam, dosis de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg y alcaloides totales de las hojas de *Lycianthes lycioides* L Hassl dosis de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg y 10 mg/kg de peso, vía oral. Grupo Patrón: indometacina 2 mg/mL y 4 mg/mL de alcaloides totales (AT) de *Solanum multifidum* Lam y *Lycianthe slycioides* L Hassl disueltos en dimetilsulfóxido (DMSO). Control positivo: cloranfenicol en concentración de 100 µg/mL (10 µL/disco). **Resultado:** Los alcaloides totales de ambas especies presentaron actividad antinociceptiva mostrando mayor porcentaje de inhibición, a dosis de 10 mg/kg, Asimismo, estos alcaloides inhibieron el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, y *Pseudomona aeruginosa*, a las concentraciones de 2 mg/mL y 4 mg/mL, mostrando mayor bioactividad frente a *Staphylococcus aureus*. **Conclusión:** Se evaluó la actividad antinociceptiva y antibacteriana obteniéndose un porcentaje de inhibición de contorciones (82,3 %), seguido de *Solanum Multifidum* Lam. (76,5 %), mostrando mayores porcentajes de inhibición frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) a la concentración de (87,8 %) respectivamente.

En el 2014 se realizó la investigación Acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la pepa de *Jatrocurasca* L, por Salazar A¹¹, con el **Objetivo:** Evaluar la acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones

soluble y no soluble del extracto etanólico de la pepa de *Jatropha curcas L* a, utilizando el **Método:** Contorciones inducidas por ácido acético al 1,5%, 0,1 mL/10 g vía intra peritoneal; una hora antes se le administro la fracción soluble y no soluble via oral en dosis de 250, 500, 750 mg/kg. Luego cada 15 minutos se cuantifico el número de arcadas y contorciones, como patrón Tramadol 10 mg/kg y Diclofenaco 10mg/kg vía oral. Así también se observó letalidad, convulsiones, cola de Straub, sedación, excitación, marcha anormal, saltos, incoordinación motora, pilo erección, estereotipias, sacudidas de cabeza, escozor y alteración de la respiración. **Resultado:** La inhibición de las contorciones fue 62,27 %, 56,86 %, 44,12 % y 42,06 % para los grupos 5, 2, 4 y 3, respectivamente. **Conclusión:** Se evaluado al extracto *Jatropha curcas L*, tiene actividad analgésica y neurológica, a una dosis de 750 mg/kg inhibiendo el 62,27 % de capacidad inhibitoria, la pepa de *Jatropha curcas L*, no presenta actividad neurofarmacológica dosis - efecto.

2.1.2 Antecedentes Internacionales

En el 2014 se realizó la investigación “Validación pre - clínica de la actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. Aguacate y *Musa x paradisiaca* L. “plátano” García A¹² con el **Objetivo:** Evaluar la actividad analgésica periférica y central preclínicas de la decocción al 30 % de hojas frescas de *Persea americana* Mill. Aguacate y *Musa x paradisiaca* L. “plátano” utilizando el **Método:** Contorciones inducidas por ácido acético 0,75 % (0,1mL/10 g) por vía intra peritoneal. Se les administro un equivalente a 1, 5 y 10 g de material vegetal fresco/kg y se les observo en una jaula por separado las contorciones /15 min. Después de 60 minutos de haber sido administrado el tratamiento se sumergió el tercio distal de su cola en agua a 55 °C con total libertad para retirarla tan pronto sintiese el calor, se repitió 2 veces la inmersión de la cola. **Resultado:** Las hojas frescas de *Persea americana* Mill. *Musa x paradisiaca* L, “plátano” a las dosis estudiadas, inhibieron de forma significativa la respuesta dolorosa inducida por ácido acético con p=6,909e-

08 y $p=2,842e^{-03}$ respectivamente. En la evaluación retirada de cola de hojas frescas de *Persea americana*, tuvo una respuesta significativa no dosis dependiente a (5 g/kg), con una $p=7,018e^{-03}$. **Conclusión:** Se evaluó las decocciones al 30% de *Persea americana* Mill y *Musa x paradisiaca* L, “plátano”, presentan un índice inhibitorio de forma significativa de la respuesta dolorosa inducida por ácido acético, mostrando la actividad analgésica periférica y central.

En el 2014 realizaron la investigación Actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxaura rugosa* (J. Ellis & Solander) J. V. Laumouroux por Gonzales A¹³ con el **Objetivo:** Evaluar la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto en diclorometano del alga roja *Galaxau rarugosa* (J. Ellis & Solander) J. V. Laumouroux, así como la composición fitoquímica de esta especie vegetal utilizando el **Método:** Edema de la oreja inducido por aceite de Croton en ratones machos OF - 1 a las dosis 0,001 0,125; 0,25; 0,5; 1 y 2 mg/oreja. Se evaluó también la actividad analgésica del extracto en el modelo de contorciones inducidas por ácido acético al 0,8%, por vía intraperitoneal, a las dosis 3; 6; 12,5; 25; 100 mg/kg, como grupo control se utilizó ácido acetilsalicílico a 68 mg/kg. **Resultado:** El extracto en diclorometano de *Galaxaura rugosa* (J. Ellis & Solander) a partir de la dosis de 0,125 mg/oreja presenta una potente actividad antiinflamatoria (superior al 40 %). El extracto logró reducir las contorciones en más de un 75 % a partir de la dosis de 6 mg/kg. **Conclusión:** Se evaluó el poder inhibitorio de la inflamación el cual presenta un efecto máximo inhibitorio muy cercano al 80%, así como una alta eficacia analgésica teniendo un 94,68 % de efectividad máxima en concentraciones de 100 mg reduciendo las contorciones.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Características de la familia Lauráceae

- Porte: Árbol o arbusto.
- Hojas: Generalmente alternas o raramente opuestas, simples, enteras pecioladas, coriáceas, aromáticas y persistentes, perenninervadas o con nervaduras longitudinales, curvas. Las hojas de algunas especies presentan donaciones en los nervios, habitados por ácaros.
- Flores: Actinomorfas, perfectas, polígamas o diclino - dioicas, dispuestas en inflorescencias cimosas o racimosas.
- Perianto: Formado por 6 pétalos unidos, dispuestos en verticilos de 3.
- Estambres: Libres, definidos, dispuestos en verticilos de 3, anteras erguidas, 2 - 4 tecas, dehiscentes por valvas, todos los estambres pueden ser fértiles o parcialmente transformados en estaminodios.
- Gineceo: Súpero, unilocular, uniovulado, estilo simple, recto o curvado, estigma entero o lobulado.
- Fruto: Baya o drupa.
- Pepa: La pepa de palta tiene una forma ovoide, con dos cotiledones carnosos, embrión pequeño y sin endosperma¹⁴.



Figura 1. Árbol de “Palta fuerte” de la localidad de Lurín

2.2.2 Descripción de la familia Lauraceas

El árbol de la familia Lauráceae es siempre verde, tiene una altura de hasta 15 metros, de tronco recto, corto y corteza rugosa. Hojas grandes, verdes, simples, alternas, de 6 - 30 cm de largo, que forman un ramaje denso y muy abundante. Flores pequeñas, arracimadas, fragantes, blanco - verdosas, 1 - 3 cm de ancho. Fruto comestible en forma de drupa esférica o piriforme, cáscara gruesa de color variable: Verde, amarillo o violeta. La pulpa es grasosa, amarillenta o verde; pepa única, dura, ovalada y oleosa¹⁵.



Figura 2. Características morfológicas de la hoja, latex y pepa de la familia Lauraceae¹⁴.

2.2.3 Distribución y hábitat

Se encuentra en los bosques pluviales de tierras bajas de todas las regiones tropicales y sub tropicales de ambos hemisferios.

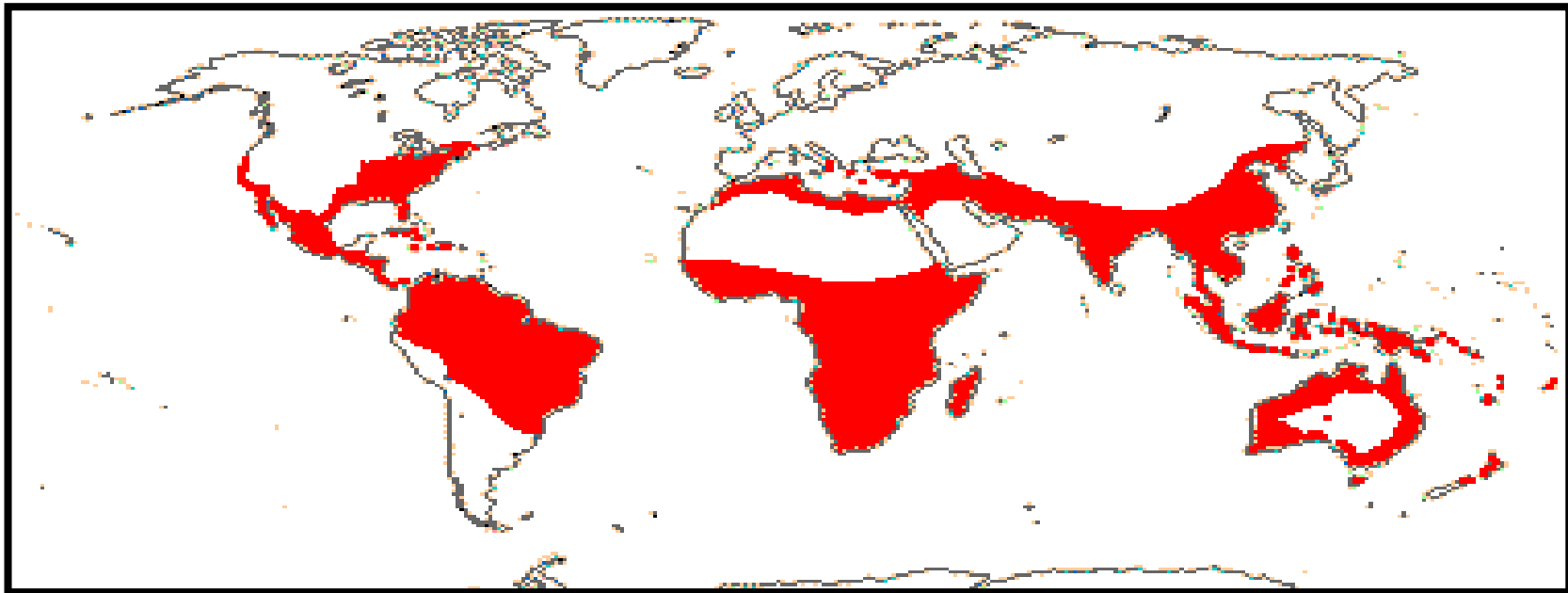


Figura 3. Mapa de distribución geográfica de la familia Lauráceas¹⁶.

Fuente: Macias V¹⁶.

2.2.4 **Propiedades medicinales de *Persea americana* Mill.**

Las hojas de *Persea americana* Mill” Palta fuerte” se emplean como antiinflamatorias, antidiarréico, cicatrizantes, antisépticas y vermífugas. Su aceite sirve para aplicar en la piel seca, prevención contra el envejecimiento cutáneo, ictiosis, psoriasis, eczemas secos, craurosis por sequedad o distrofia de la mucosa vulvar o vaginal, artritis reumatoide y esclerodermia difusa. Su actividad en Colombia también se traduce en tratamiento contra la artritis, hidropesía, para evitar contenido intestinal, antirreumático y antiofídico. De igual forma, el aceite se utiliza como ungüento para calmar el dolor¹⁶.

2.2.5 **Usos tradicionales de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”**

a) Uso interno: La infusión se prepara con 1 cucharada de hojas frescas o secas para 1 litro de agua recién hervida: Beber 1 taza 3 veces al día. Afecciones respiratorias (resfríos, tos, catarro, bronquitis); malestares estomacales; menstruación escasa y dolorosa.

b) Uso externo: La infusión se prepara con 1 cucharada de hojas frescas o secas para 1 litro de agua recién hervida. En enfermedades de la piel (granos, caspa); leucorrea. (Lavados de cabeza, vaginales o de lesiones de la piel).

Efectos: Antiséptico, emenagogo, emoliente, estomacal.

Precauciones: No se aconseja su uso durante el embarazo y lactancia. Puede reducir el efecto anticoagulante de medicamentos del tipo Warfarina. Estos productos tienen el carácter de auxiliares sintomáticos y no reemplazan lo indicado por el médico en el tratamiento de una enfermedad. Al consultar al médico, infórmele que está usando esta planta medicinal, evite su preparación en utensilios de aluminio¹⁵.

2.2.6 Aspecto químico

Múltiples metabolitos han sido reportados para la familia Lauráceae, entre los más comunes se encuentran los Alcaloides, Flavonoides, Terpenos, Lignanós y Neolignanós. Estos dos últimos grupos de metabolitos son los más representativos, y suelen ser usados como marcadores quimiotaxonómicos. A continuación, se mencionan algunos ejemplos de metabolitos encontrados para la familia Lauráceae.

Alcaloides encontrados en la familia Lauráceae son de tipo aporfínicos, oxoaporfínicos, didehidroaporfínico, dehidroaporfínicos, proaporfínicos, C3 - O - aporfínico, C4 - O - aporfínico, bencilisoquinolínicos, entre otros. Por ejemplo de la corteza del tronco de la especie *Nectandra salicifolia* se aisló el alcaloide bisbencil – isoquinolina (+) – costaricina, y la coclaurina aislada de *Ocotea duckei*. Alcaloides aporfínicos aislados de la madera de *Ocotea marcophylla*, (S) - 3 - metoxi-nordomesticina, (S)-Netoxicarbonil-3-metoxi - nordomesticina, (S) - N - formil - 3 - metoxi - nordomesticina y (S) - N - metoxicarbonil - 3 - metoxi - nordomesticina. Las especies pertenecientes al género *Ocotea* se han aislado alcaloides proaporfínicos como la glaziovina, dehidroaporfínicos como la dehidronantenina y oxoaporfínicos como la dicentrinona¹⁷. Los neolignanós biciclo, octánicos como la macrofillina, son reportados quimiomarcadores del Complejo *Ocotea* y la *ocobullenona*, extraída de la corteza de *Ocotea bullata*. Neolignanós de tipo benzofuránicos, también son encontrados en el Complejo, tales como el 3'- metoxi – 3 , 4- metilendioxi - 4', 7- epoxi - 9 - nor - 8,5' – neolignano - 9' - acetoxi extraídos de la especie *Nectandra lineata*.

2.2.7 Persea

El extracto acuoso de las hojas de *Persea americana* posee efecto analgésico y anti inflamatoria. En el cual, la inhibición causada por una cantidad de 1600 mg/kg de extracto fue similar al que produce 100 mg/ kg de ácido acetilsalicílico (57,2% y 58,0%, respectivamente) de la *Persea americana* se aislaron dos derivados glucósidos del ácido abscísico: ácido (1'S, 6'R) - 8' - hidroxiaabscísico β - D - glucósido. Ácido (1'R,3'R,5'R,8'S) - epi - dihidrofaseico β - D - glucósido¹⁶.

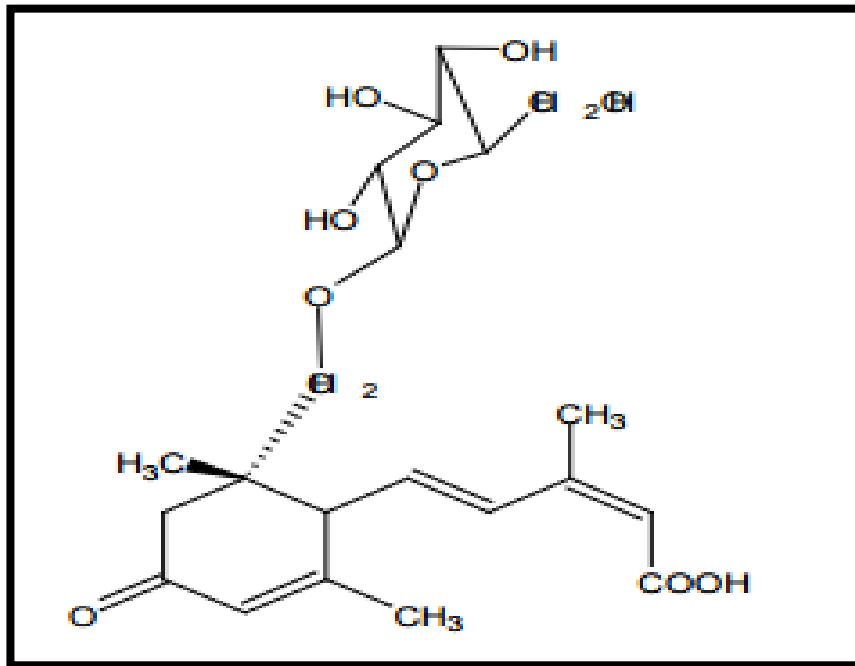


Figura 4. Ácido (1'S, 6'R) - 8'-hidroxiabscísico β - D - glucósido¹⁶.

Fuente: Macias V¹⁶

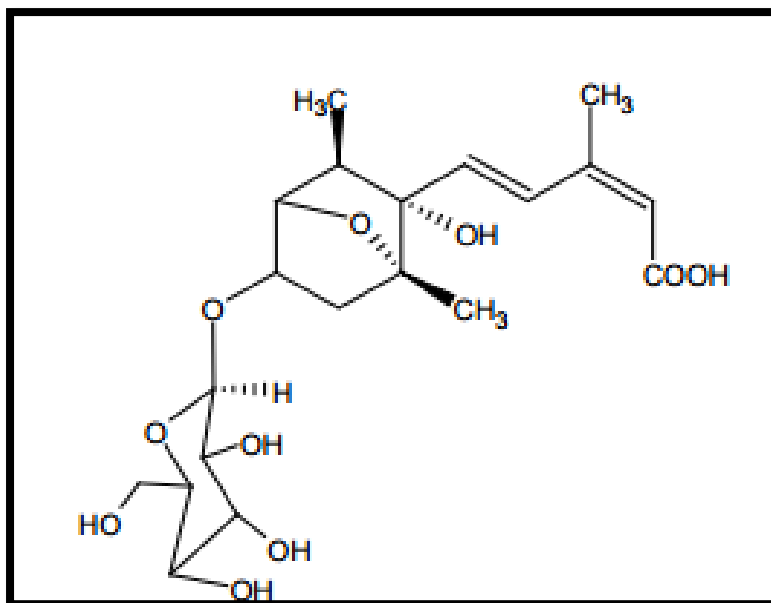


Figura 5. Ácido (1'R, 3'R, 5'R, 8'S) - epi - dihidrofaseico β - D - glucósido¹⁶.

Fuente: Macias V¹⁶

2.3 Contracción del músculo esquelético

Aproximadamente el 40% del cuerpo es músculo esquelético, y tal vez otro 10% es músculo liso y cardíaco. Algunos de los mismos principios básicos de la contracción (excitación y liberación de calcio) se aplican a los tres tipos diferentes de músculo¹⁸.

2.3.1 Músculo esquelético

El músculo esquelético es especializado para el movimiento voluntario. La fibra muscular es una célula multinucleada que contiene los elementos contráctiles, llamados miofilamentos. Los miofilamentos son organizados bajo la forma de miofibrillas. Grupo de fibras musculares son organizados en fascículos del músculo que, por una vez, son agrupados para formar un músculo. A disposición regular las miofibrillas de los músculos esqueléticos, apariencia estriada al microscopio¹⁹.

2.3.2 Mecanismo General de la contracción muscular

El inicio y la ejecución de la contracción muscular se producen en las siguientes etapas secuenciales:

1. Un potencial de acción viaja a lo largo de una fibra motora hasta sus terminales sobre las fibras musculares.
2. En cada terminal, el nervio secreta una pequeña cantidad de la sustancia neurotransmisora acetilcolina.
3. La acetilcolina actúa en una zona local de la membrana de la fibra muscular para abrir múltiples canales de cationes <<activados por acetilcolina>> a través de moléculas proteicas que flotan en la membrana.
4. La apertura de los canales activados por acetilcolina permite que grandes cantidades de iones sodio difundan hacia el interior de la membrana de la fibra muscular. Esto provoca una despolarización local que, a su vez, conduce a la apertura de los canales de sodio activados por voltaje. Esto inicia un potencial de acción en la membrana.

5. El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de la fibra muscular de la misma manera que los potenciales de acción viajan a lo largo de las membranas de las fibras nerviosas.
6. El potencial de acción despolariza la membrana muscular. Y buena parte de la electricidad del potencial de acción fluye a través del centro de la fibra muscular, donde hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones de calcio que se han almacenado en el interior de este retículo.
7. Los iones de calcio inician la fuerza de atracción entre los filamentos de actina y miosina, haciendo que se deslicen unos sobre otros en sentido longitudinal, lo que constituye el proceso contráctil.
8. Después de una fracción de segundo los iones de calcio son bombeados de nuevo hacia el retículo sarcoplásmico por una bomba de Ca^{++} de la membrana y permanecen almacenados en el retículo hasta que llega un nuevo potencial de acción muscular; esta retirada de los iones calcio desde las miofibrillas hace que cese la contracción muscular.

2.4 Excitación y contracción del músculo liso

2.4.1 Contracción del músculo liso

El músculo liso está formado por fibras mucho menores, habitualmente de 1 a 5 μm de longitud. Por el contrario, las fibras musculares esqueléticas tienen un diámetro hasta 20 veces mayor y una longitud cientos de veces mayor. Muchos de los mismos principios de la contracción se aplican al músculo liso y al músculo esquelético en la contracción. Lo que es más importante, esencialmente las mismas fuerzas de atracción entre los filamentos de miosina y actina producen la contracción del músculo liso y el músculo esquelético, pero la disposición física interna de las fibras musculares lisas es diferente¹⁸.

2.4.2 Tipos de músculo liso

a) Músculo liso multiunitario

Este tipo de músculo liso está formado por fibras musculares lisas separadas y discretas. Cada una de las fibras actúa independientemente de las demás y con frecuencia esta innervada por una única terminación nerviosa, como ocurre en las fibras musculares esqueléticas. Las características más importantes de las fibras musculares lisas multiunitarias es que cada una de las fibras se puede contraer independientemente de las demás, y su control se ejerce principalmente por señales nerviosas¹⁸.

b) Músculo liso unitario

Este tipo se denomina músculo liso sincitial o músculo visceral. El término «unitario» es confuso por qué no se refiere a fibras musculares únicas. Por el contrario, se refiere a una masa de cientos a miles de fibras musculares lisas que se contraen juntas como una única unidad. Las fibras habitualmente están dispuestas en láminas o fascículos, y sus membranas celulares están adheridas entre sí en múltiples puntos, de modo que la fuerza que se genera en una fibra muscular se puede transmitir a la siguiente. Además, las membranas celulares están unidas por muchas uniones en hendiduras a través de las cuales los iones simples pueden fluir libremente desde una célula muscular a otra, de modo que los potenciales de acción o el flujo iónico simple sin potencial de acción puede viajar desde una fibra a otra y hacer que las fibras musculares se contraigan simultáneamente. Este tipo de músculo también se denomina músculo liso visceral porque se encuentra en la pared de la mayor parte de las vísceras del cuerpo¹⁸.

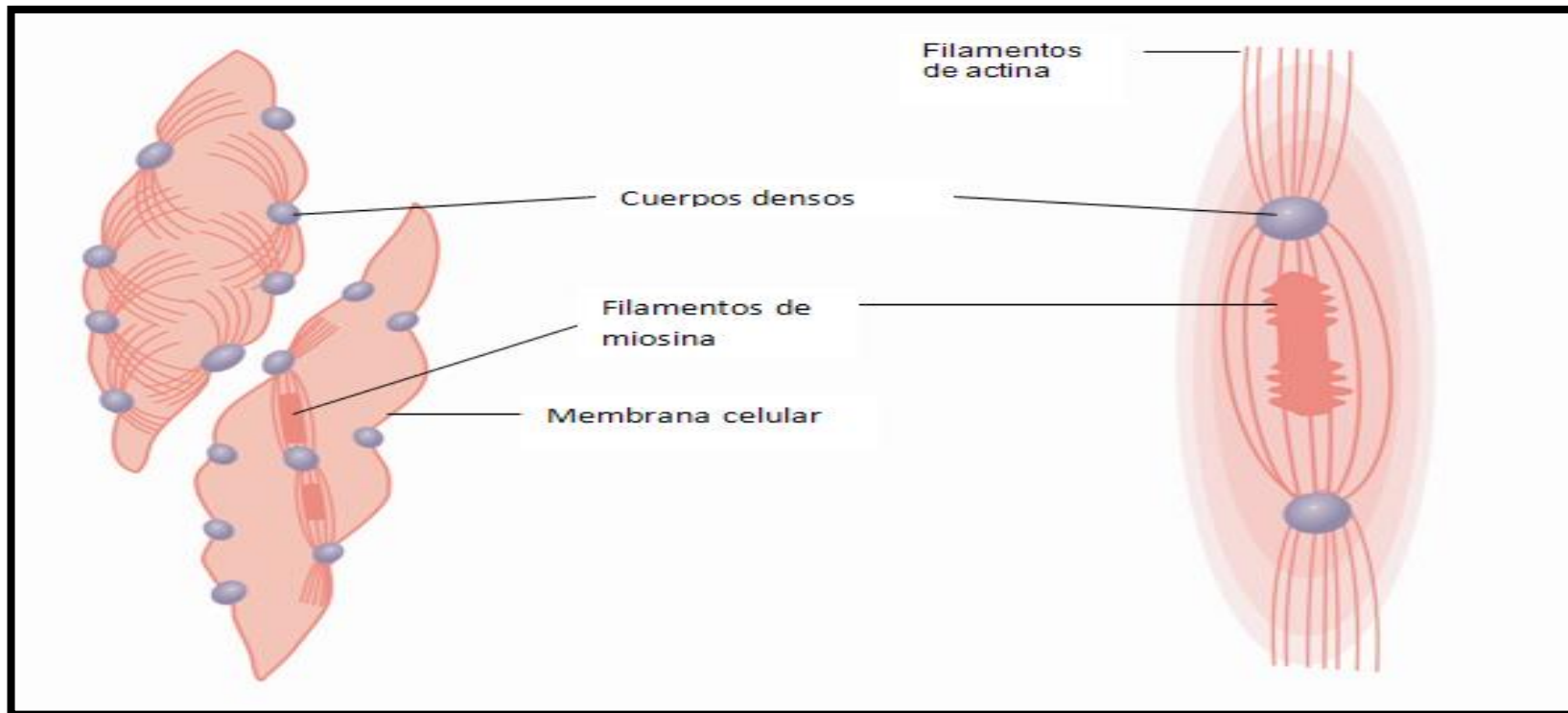


Figura 6. Estructura física del músculo liso¹⁸.

Fuente: Hall J, Guyton A¹⁸.

En la figura 4 se observa la fibra en la parte superior, superior izquierda muestra los filamentos de actina que irradian desde los cuerpos densos, la fibra de la parte inferior derecha y el diagrama del lado derecho muestran la reacción de los filamentos de miosina con los filamentos de actina.

2.4.3 Mecanismo contráctil en el músculo liso

Base química de la contracción del músculo liso. El músculo liso contiene filamentos tanto de actina como de miosina, que tienen características químicas similares a los filamentos de actina y miosina del músculo esquelético. No contiene el complejo de troponina normal que es necesario para el control de la contracción del músculo esquelético, de modo que el mecanismo de control de la contracción es diferente. Estudio químico ha demostrado que los filamentos de actina y miosina del músculo liso interactúan entre sí de manera muy similar a como lo hacen en el músculo esquelético. Además, el proceso contráctil es activado por los iones de calcio, y el trifosfato de adenosina (ATP) se degrada a difosfato de adenosina (ADP) para proporcionar la energía para la contracción¹⁸.

2.5 El Dolor

Concepto: Según la Asociación Internacional para el estudio del dolor, una sensación subjetiva desagradable asociada a daño tisular potencial o real. Bajo el punto de vista fisiológico el dolor es la sensación que se percibe cuando se estimulan los nociceptores o existe alguna lesión en el SNC. Los fármacos para aliviar el dolor se denominan analgésicos, y pueden actuar a tres niveles: En el SNC, en los nervios y en la zona dolorosa²⁰.

2.5.1 Clasificación

La clasificación puede hacerse según diferentes criterios:

a) Según su origen

- **El dolor nociceptivo:** Es el causado por la activación de los receptores del dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo (lesión, inflamación, infección, enfermedad). Como ocurre con el dolor agudo, suele haber una relación directa entre su intensidad y la gravedad de la agresión²¹.

b) Según su localización

El dolor nociceptivo se divide en:

- **Dolor visceral**, se debe a lesiones o disfunciones de los órganos internos, aunque hay los órganos internos, viseras que no duelen, como el hígado o el pulmón. Es profundo como continuo y mal localizado e irradia incluso a zonas alejadas del punto de origen. Suele acompañarse de síntomas vegetativos (nauseas, vómitos, sudoración)²¹.

2.5.2 Fisiopatología del dolor

a. Receptores del dolor.

Son terminaciones nerviosas libres de tipo mecánico, terminal y químico que se encuentra en la piel y en superficies internas, tales como periosteum y las articulaciones. Las superficies internas profundidad (viseras) tiene generalmente escasos receptores de dolor y a menudo propagan sensaciones del dolor crónico cuando se daña el tejido. Los receptores de dolor se adaptan a los estímulos. La función de estas terminales consiste en convertir cualquier tipo de energía, calor, presión, luz, etc. En impulsos nerviosos capaces de desplazarse por las fibras nerviosas hasta el decodificador central, el cerebro. Así pues, el impulso doloroso se transmite desde la periferia hasta el sistema nervioso central mediante dos tipos de fibras capaces de conducir los impulsos nerviosos a velocidades distintas, lo que implica la diferencia entre la primera sensación rápida y aguda de dolor que se produce²².

b. Neuroquímica del dolor

La neuroquímica del cerebro juega un papel principal en la percepción del dolor, como ya señalaron diversas investigaciones en la década de los 70.

De las investigaciones realizada con determinadas sustancias química como la bradiquinina, que se libera por las células corporales cuando se produce una lesión sensibilizante y excitando las neuronas relacionadas con el dolor. También las prostaglandinas se liberan en caso de lesión y juegan un importante papel en la respuesta inflamatoria²².

c. El dolor visceral

Las características del dolor visceral son una mala localización por parte de quien las padece, su desagradabilidad, que a menudo acompaña de náuseas, vómitos y otros síntomas, que a menudo es dolor irradiado. Las vísceras tienen pocos receptores de dolor, a pesar de lo cual el dolor puede ser intenso. Tales receptores del dolor, a pesar de lo cual el dolor puede ser intenso. Tales receptores son sensibles a la dilatación de los órganos, los impulsos de las vísceras torácicas y abdominales se propagan exclusivamente a través del sistema nervioso simpático y tiene un recorrido muy similar al que hemos descrito anteriormente²².

2.5.3 Cascada del dolor y mecanismo de acción

El DPO (Dolor postoperatorio) está asociado a un estímulo nocivo, es decir, a un componente de lesión y daño tisular con o sin compromiso visceral que pone en marcha el mecanismo del dolor por activación de los llamados nociceptores.

La cirugía visceral (torácica, abdominal y pélvica) estimula especialmente los nociceptores C que acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas, y el dolor evocado por esta activación a menudo no tiene ubicación precisa²³.

Las fibras viscerales aferentes, en gran proporción amielínicas, transcurren hacia el interior del eje cefalorraquídeo por los nervios vagos, poplíteos, espláncnicos y autónomos de otros tipos. Casi el 80% de las fibras del nervio vago (X) son sensoriales. Las fibras nerviosas autónomas están involucradas en la medición de la sensibilidad visceral e incluso el dolor y dolor irradiado²³.

Las fibras $\alpha - \beta$, de gran diámetro y alto grado de mielinización, están involucradas solamente en la propiocepción y el tacto. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, es posible sintetizar lo que la evidencia ha permitido fundamentar, como propuestas de años recientes, en cuanto a la participación de los nociceptores como pieza clave de la fisiopatología del dolor. Éstas, además de apoyar que la sensación de dolor se produce por la estimulación directa de dichas terminaciones nerviosas, generalmente inducida por la lesión tisular local, también tienen en cuenta el papel que juega en ello la inflamación secundaria al procedimiento

quirúrgico, la cual producirá una sensibilización periférica, fenómeno en el que participan sustancias alogénicas, como las prostaglandinas, el potasio, las bradicininas, la histamina, la sustancia P, entre otras. Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de los canales iónicos y son llamadas “mediadores tisulares de lesión”, disminuyendo así el umbral de activación aferente y posteriormente eferente²³.

Como los nociceptores periféricos son sensibilizados por mediadores tisulares de lesión, aumentan la excitabilidad y la frecuencia de descarga neural. Esta respuesta, también llamada “hiperalgesia primaria”, permite que estímulos previamente sub - nocivos que ingresan a la médula por el cuerno posterior generen potenciales de acción y sean transducidos ortodrómicamente en la médula espinal. La facilitación de la transducción del impulso en las neuronas de primer orden no sólo es mediada por sustancias nocivas liberadas por los tejidos dañados, también los reflejos axonales exacerbaban esta reacción al liberar sustancia P (neurotransmisor localizado en las vesículas sinápticas de las fibras no mielinizadas C), que causa vasodilatación, desgranulación de mastocitos y, a la vez, esto libera histamina y serotonina y aumenta efectivamente la recepción del campo periférico para incluir tejido adyacente no lesionado²³.

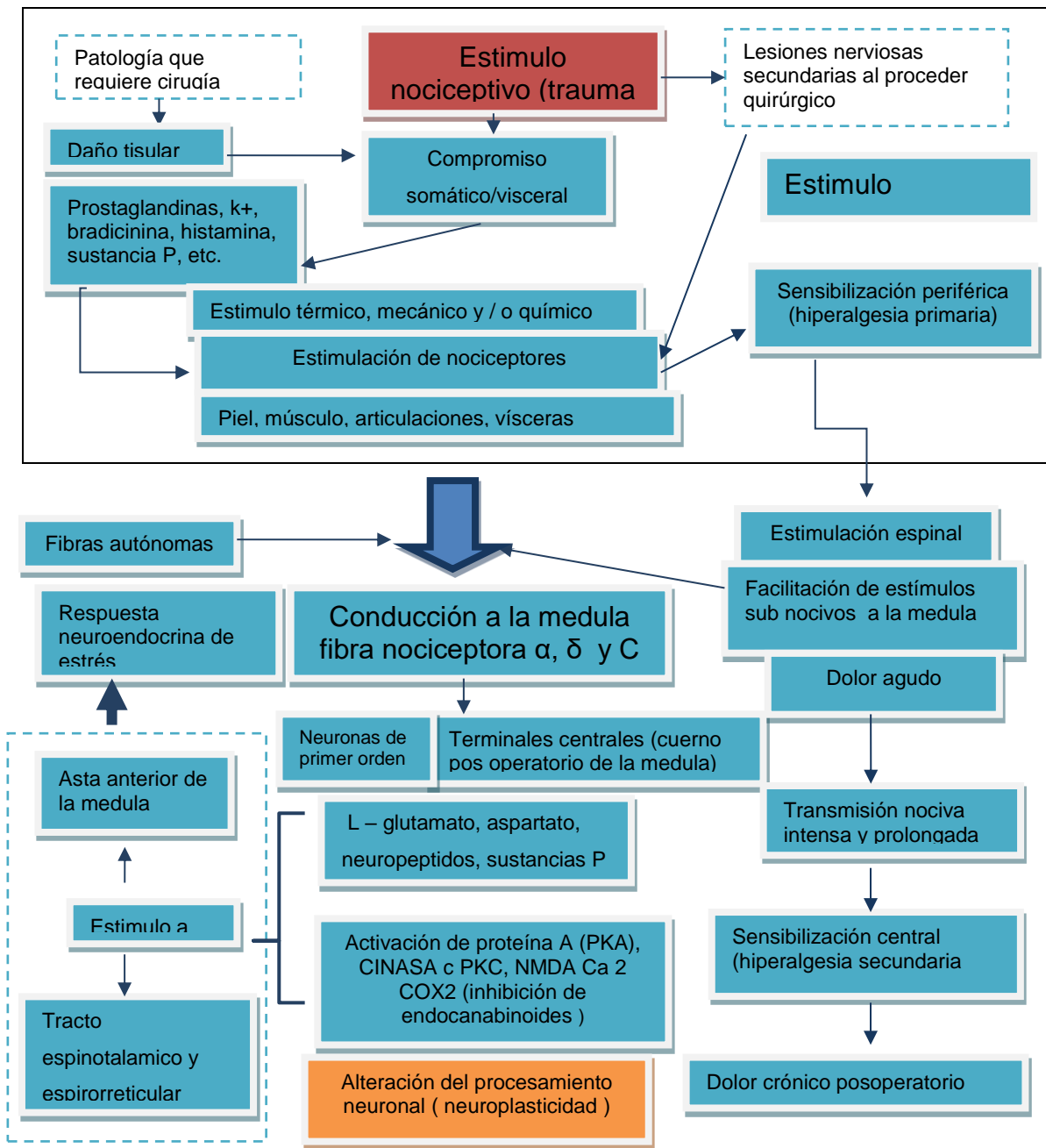


Figura 7. Mecanismo de sensibilización periférica y central causada por el dolor postoperatorio²³.

Fuente: Rosa j, Navarrete v, Diaz M²³.

2.6 Analgésico

2.6.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos AINE:

Son útiles para el tratamiento de dolor muscular esquelético de origen inflamatorio y para disminuir la fiebre, con capacidad anti térmica, ²⁴.

Muchos de los antiinflamatorios tradicionales actúan mediante la inhibición de las enzimas sintetasas de prostaglandina G/H llamadas comúnmente ciclooxigenasas. Se piensa que la inhibiciones de la ciclooxigenasa - 2 (COX - 2) mediante en gran medida las acciones antipiréticas, analgésicos y antiinflamatoria de los AINE no esteroideos, en tanto que la inhibición simultanea de la ciclooxigenasa - 1 (COX - 1), explicaría en gran medida (aunque no de manera exclusiva) los efectos adversos en las vías gastrointestinales. Los inhibidores selectivos de la COX - 2 son una subclase de AINE. Se exponen las características del ácido acetilsalicílico, que acetila irreversiblemente la ciclooxigenasa, junto con algunas subclases estructurales de AINE no esteroideos, incluidos derivados del ácido propionico (ibuprofeno, naproxeno) derivados del ácido acético (indometacina) y ácidos etanolicos (piroxicam) todos los cuales compiten de forma irreversible con el ácido araquidónico (AA) (sirve de sustrato) en el sitio activo de la COX - 1 y COX - 2. Todos los compuestos de esta categoría que incluyen la clase de inhibidores selectivos de la COX - 2, poseen actividades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. El ácido acetilsalicílico también inhibe las enzimas COX, pero por un mecanismo molecular diferente del de los inhibidores de sitios activos, reversible y competitivo, y suele diferenciarse de las propiedades de los AINE. En forma similar, al acetaminofen, antipirético y analgésico. Pero que en gran medida no posee actividad antiinflamatoria. Ha sido separado convencionalmente de los AINE con otras acciones que tiene actividad clínica in vivo²⁵.

a) **Inhibición de la síntesis de la prostaglandina del AINE.**

Los principales efectos terapéuticos de los AINE provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la sintasa de prostaglandina G/H,

llamada también ciclooxigenasa o COX, enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermediarios inestables PGG₂ PGH₂, y que culmina con la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) y diversas prostaglandinas²⁵.

En dosis terapéutica, la ácido acetilsalicílico y otros AINE disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas en el ser humano y existen una correlación razonable satisfactoria entre la potencia de tales productos como inhibidores de la ciclooxigenasa, y su actividad antiinflamatoria. Las discrepancias aparentes podrían atribuirse en parte a que el contexto experimental no se pre refleja la situación in vivo²⁵.

b) **Mecanismo de acción de ácido acetilsalicílico**

La acción de los salicilatos suele deberse a su contenido de ácido salicílico. Los efectos del ácido acetilsalicílico en gran parte son causados por su propiedad para acetilar proteínas, aunque concentraciones altas de ácido acetilsalicílico dan por resultado concentraciones plasmáticas terapéuticas de ácido salicílico. Además de su efecto sobre la biosíntesis de prostaglandinas, el mecanismo de acción de los salicílicos en la enfermedad reumática también puede conllevar efectos sobre otros procesos celulares e inmunológicos en los tejidos mesenquimatosos y conjuntivo. Se ha presentado atención a la prosperidad de los salicilatos para suprimir diversas reacciones antígeno - anti - cuerpo. Estas comprenden la inhibición de la producción de anticuerpos, de la agregación de antígeno - anticuerpo y de la liberación de histamina desencadenada por antígeno²⁶.

2.6.2 Analgésicos opiáceos

El opio es una droga analgésica y narcótica que se extrae de la dormidera. *Papaver somniferum*. La adormidera o planta del opio es una planta herbácea cual que puede crecer hasta el metro y medio, y sus flores, redonda y gruesa, contiene numerosas pepas analgesica²⁷.

a) Analgésicos mayores

Son un gran grupo de fármacos que se utilizan principalmente en el tratamiento del dolor de gran intensidad y persistencia, como puede ser los dolores postoperatorios y oncológicos. Dentro de este grupo encontramos también a los denominados opiáceos de baja potencia. Poseen, como su nombre indica. Una menor potencia analgésica pero en cambio son depresores del sistema nervioso central (SNC), ni producen prácticamente dependencia. El más utilizado de todos es la codeína. En general se emplea asociada al paracetamol (o menos frecuente al ácido acetilsalicílico y/o al ibuprofeno). La asociación con codeína consigue aumentar la potencia del otro analgésico y solo está indicado cuando el tratamiento con un mono fármaco no es suficiente²⁸.

b) Opioides menores

Tramadol. Es un analgésico que alivia el dolor sobre el SNC. Ejerce su acción analgésica por un mecanismo dual. Por unión y por bloqueo de la recaptación neuronal de noradrenalina y la liberación de serotonicos²⁸.

Tabla 1. Características diferenciales entre opioides y AINE²⁰.

| Acción farmacológica | AINE | Opioides |
|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Analgésica | | |
| Lugar de acción | Preferente periférico | Preferentemente central |
| Eficacia | Moderada | Intensa |
| Indicaciones | Dolores moderados | Dolor intenso |
| Otras acciones | Antitérmico | Narcosis |
| | Antiinflamatorio | Sueño |
| | Antiagregante | Dependencia |
| | Uricosúrica | Tolerancia |

Fuente: Betes M, Duran N, Mestres C, et al²⁸.

c) Mecanismo de acción de los opiáceos en la producción de analgesia

Las acciones opioides sobre los receptores μ bloquean la liberación de GABA de los sistemas con actividad tónica que regulan las proyecciones al bulbo raquídeo lo que causa la activación de los estímulos eferentes a la sustancia gris periacueductal dando origen a la actividad del prosencéfalo y los receptores de monoaminas en la medula que regulan las proyecciones medulares que proporciona el estímulo aferente a centros superiores y al estado de ánimo.

Inferior izquierda: Esquema de sinapsis aferentes primarias con neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la medula espinal que muestra receptores de opioides presinápticos y postsinápticos acoplados con conductos de Ca^{2+} y K^+ , respectivamente. La unión con receptores de opioides se expresa en gran medida en el asta dorsal medular superficial. (Sustancia gelatinosa). Tales receptores se ubican en la región presináptica en las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes primarias (fibras C) y en el espacio postsináptico, la activación de MOR antagoniza la abertura de los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje, que de otra forma inicia la liberación de transmisores. En el espacio postsináptico, la activación de MOR favorece la abertura de los conductos de K^+ ocasionando hiperpolarización. Así, un agonista opioide actúa en estos sitios al unirse con lo que se atenúan los estímulos aferentes desencadenados por la excitación de neuronas de segundo orden²⁶.

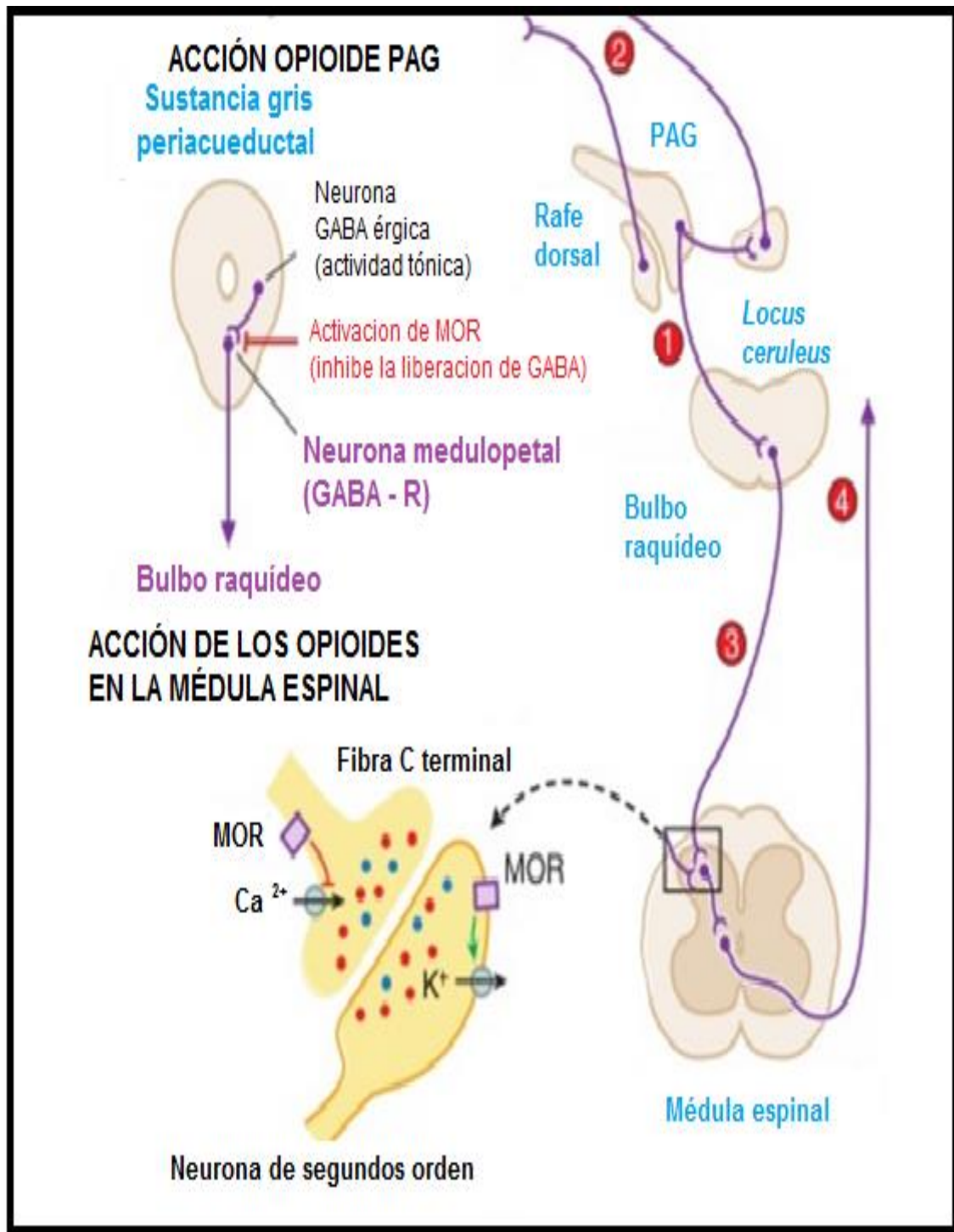


Figura 8. Mecanismo de acción de los opioides en la producción de la analgesia²⁶.

Fuente: Goodman y Gilman²⁶.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Materiales y método

Materiales, equipo, solventes y reactivos para determinar la actividad analgésica.

Materiales:

- Rotavapor de marca BUCHI
- Beacker de vidrio Pyrex
- Bagueta de vidrio Pyrex
- Pipetas de vidrio de 2 mL
- Embudo de vidrio
- Tubos de ensayo Pyrex
- Gradilla de metal
- Pinza de madera
- Mortero y pilón de cerámica
- Espátula de metal
- Fuente de Pyrex
- Frasco de vidrio color ámbar
- 50 Guantes estéril N#. 6 ½ y marca KIP.

Material para estudio farmacológico:

- Balanza para pesar ratones(Marca: OHAUS; Modelo:700/800)
- Jaulas de plástico para ratones.
- Sonda metálica para ratones N°18
- Balanza analítica (Marca: Sartorius; Modelo: TE2145)

Materiales para determinar la actividad farmacológica:

- Guantes quirúrgicos
- Jeringa de tuberculina por 1 cm
- Cronómetro (Marca: Casio)
- Sonda metálica para ratones

Material biológico

56 ratones albinos cepa Balb/C53

Equipo:

Balanza analítica al 0,001g. (Marca: Sartorius; Modelo: TE2145), estufa de aire circulante (Memmert) y Rota vapor marca BUCHI R - 124.

Solventes:

Solventes utilizados: H₂O (destilada), etanol, metanol, butanol, acetato de etilo, cloroformo, hexano, acetona, benceno, éter etílico, éter de petróleo.

Reactivos

Reactivos utilizados: Tricloruro férrico, Tricloruro de aluminio, Gelatina/NaOH, Tollens, Legal, Baljet, Dragendorff, Mayer, Popoff, Sonneschein, Warner, Bertrand y Shinoda.

Estudio farmacológico:

Actividad analgésica

Ratones: 56 ratones albinos cepa Balb/C53

Peso: 30 – 38 gramos

Sexo: Ambos (hembra y macho)

Edad: 3 meses y medio de edad

Material vegetal

Cascara de las pepas de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”

3.2 MÉTODO

3.2.1 Tipo de investigación: Es una investigación de tipo descriptivo, prospectivo y experimental.

3.2.2 Población y/o muestra: Se utilizarán ratones albino cepa Balb/C53 de ambos sexos de 30 - 38 g. Procedentes del “Centro Control Nacional de Productos Biológicos, Instituto Nacional de Salud de Chorrillos – Lima – Perú.

3.3 Metodología y procedimiento

3.3.1 Ubicación de la especie vegetal *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

Se recolectó en la localidad de Palmas - Lurín - Lima - Perú la especie vegetal de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

Clasificación Taxonómica de la especie vegetal.

La muestra fue clasificada por: Museo de Historia Natural e la U.N.M.S.M. según el sistema de clasificación de Cronquist (1999).

Anexo 1.

División: MAGLIOPHYTA

Clase: MAGNOLOPSIDA

Sub clase: MAGNOLIDAE

Orden: LAURALES

Familia: LAURACEAE

Género: *Persea*

Especie: *Persea americana* Mill.

Nombre vulgar: Palta fuerte

3.3.2 Preparación del extracto etanólico de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” para el estudio cualitativo y estudio farmacológico.

3.3.2.1 Recolección

Se recolectaron 15 kilos de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”, de ellos se obtuvo 550 g de cascara de la pepa. En febrero del 2015 se realizó la recolección de la especie vegetal, posteriormente se trasladó al laboratorio de productos naturales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, se extrajo la pepa con toda la cascara de la pepa.

3.3.2.2 Estabilización

La pepa de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” limpias se llevaron a desecación en la estufa a 40° C, para no alterar los metabolitos secundarios y hasta que las cascara de la pepa se retire de la pepa por si sola.

3.3.2.3 Maceración

Se colocó 550 g de cascara seca de la pepa de *Persea americana* Mill en etanol 70° durante 7 días, luego se procedió a filtrar y se concentró el extracto etanólico usando un rotavapor. Luego se llevara a la estufa a 40 °C hasta que obtener el extracto seco.

3.4 Análisis fitoquímico cualitativo

3.4.1 Prueba de solubilidad

La prueba de solubilidad se realizó con 11 tubos de ensayo, para los cuales cada tubo tenía alrededor de 20 mg del extracto seco de cascara de pepa de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”. Se agregó a cada uno 1 mL de solvente, agua destilada, etanol, metanol, butanol, acetato de etilo, cloroformo, hexano, acetona, benceno, éter etílico, éter de petróleo. La finalidad de la prueba es para determinar, con cuál de los solventes es más soluble nuestro extracto. Ver en tabla 2 Foto 5

3.4.2 Análisis cualitativo

Se realizó las pruebas de coloración y precipitación para determinar la presencia de metabolitos presentes en el extracto etanólico.

Se utilizó 25 mg del extracto etanólico de las cascara de la pepa de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” se disolvió con el solvente más soluble y se le añadió a cada uno de los tubos de ensayo con muestra 1 mL de diversos reactivos. Ver en tabla 3 y Foto 6.

3.5 Estudio farmacológico

3.5.1 Actividad analgésica^{29, 30}.

Se utilizó el método de Koster y Col. Modificado. Modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,6 %. Se usaron 56 ratones albinos de cepa BalB/C53/CNPB de 30 - 38 g de peso corporal; 24 horas antes de realizar el experimento se retiró el alimento. Se distribuyó de forma aleatoria en 7 grupos de 8 ratones.

Grupos Experimentales:

- 1^{er}. Control positivo: ácido acético 0,6% (0,1 mL/10 g peso corporal vía I.p).
- 2^{do}. Control negativo: Agua destilada 0,1 mL por cada 10 g de peso corporal vía oral.
- 3^{er}. Grupo de extracto etanólico: 50 mg/kg por vía oral.
- 4^{to}. Grupo de extracto etanólico: 100 mg/kg por vía oral.
- 5^{to}. Grupo de extracto etanólico: 200 mg/kg por vía oral.
- 6^{to}. Grupo Tramadol: Tramadol 40 mg/kg por vía oral.
- 7^{mo}. Grupo ácido acetilsalicílico: Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg por vía oral.

Se indujo un efecto protector, usando una cánula metálica (sonda nasogástrica) vía oral, 30 minutos antes de administrar el irritante ácido acético glacial 0,6 % por vía Intraperitoneal a dosis de 0,1 mL por cada 10 g de peso corporal. Seguidamente, se cuantificó las contorsiones abdominales durante 30 minutos, producidas por un estímulo químico irritativo. Las contorsiones abdominales son la contracción de la musculatura abdominal con una elongación e estiramiento de las extremidades posteriores. Después, se procedió al sacrificio por dislocación cervical. Para determinar el porcentaje de reducción se usara la fórmula:

$$\% \text{ de Reducción} = [(\Delta Cc - \Delta Ct) / \Delta Cc] \times 100$$

Leyenda:

ΔCc : Media aritmética del número de contorsiones en el grupo control

ΔCt : Media aritmética del número de contorsiones en el grupo tratado

3.6 Análisis estadístico.

El análisis estadístico utilizado revelo las contorsiones inducidas por ácido acético 0,6 %, se usó el programa estadístico SPSS versión 21. Y se considerando un nivel de significancia de 0,05.

IV. RESULTADOS

4.1 Estudio fitoquímico

4.1.1 Prueba de solubilidad

Tabla 2. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

| Solventes | resultados |
|------------------|------------|
| Agua destilada | - |
| Etanol | + |
| Metanol | + |
| Butanol | + |
| Acetato de etilo | - |
| Cloroformo | - |
| Hexano | - |
| Acetona | - |
| Benceno | - |
| Éter etílico | - |
| Éter de petróleo | - |

Leyenda: (+) Soluble (-) Insoluble

4.1.2 Análisis fitoquímico

Tabla 3. Análisis fitoquímico cualitativo del extracto etanólico de las cascaras de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”

| Reactivos | Metabolitos secundarios del extracto etanólico de las cascaras de <i>Persea americana</i> Mill “ Palta fuerte” | Resultado |
|-------------------------------|---|------------------|
| Tricloruro de aluminio | Flavonoides | + |
| Tricloruro férrico | Compuestos fenólicos | + |
| Gelatina/ NaOH 1% | Taninos | + |
| Tollens | Lactonas | - |
| Legal | Lactonas sesquiterpénicas | + |
| Baljet | Lactonas sesquiterpénicas | + |
| Dragendorff | Alcaloides | + |
| Mayer | Alcaloides | + |
| Popoff | Alcaloides | + |
| Sonneschein | Alcaloides | + |
| Wagner | Alcaloides | + |
| Bertrand | Alcaloides | + |
| Shinoda | Flavonoides | - |

Leyenda:(+) Presente (-) Ausente

4.2 Estudio farmacológico

4.2.1 Actividad analgésica.

Tabla 4. Comparación de las respuestas analgésicas de extracto *Persea americana* Mill “Palta fuerte” a diferentes concentraciones comparadas con Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg.

| COMPARACIÓN DE RESPUESTA ANALGÉSICA EN LAS DOSIS EVALUADA | | | |
|---|----|---------------------------------|------------------------------------|
| Tratamiento | N | Número de contorsiones promedio | % de Reducción de las Contorsiones |
| Ácido acético 0,6 % | 6 | 555,00 | 0,0% |
| Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | 8 | 65,63 | 88,2% |
| Tramadol 40 mg/kg | 8 | 31,75 | 94,3% |
| Ext – EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | 8 | 106, 25 | 80,9% |
| Ext – EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | 8 | 64,13 | 88,4% |
| Ext – EtOH *Palta fuerte 200 mg/kg | 8 | 33,88 | 93,9% |
| Total | 46 | 124,85 | - |

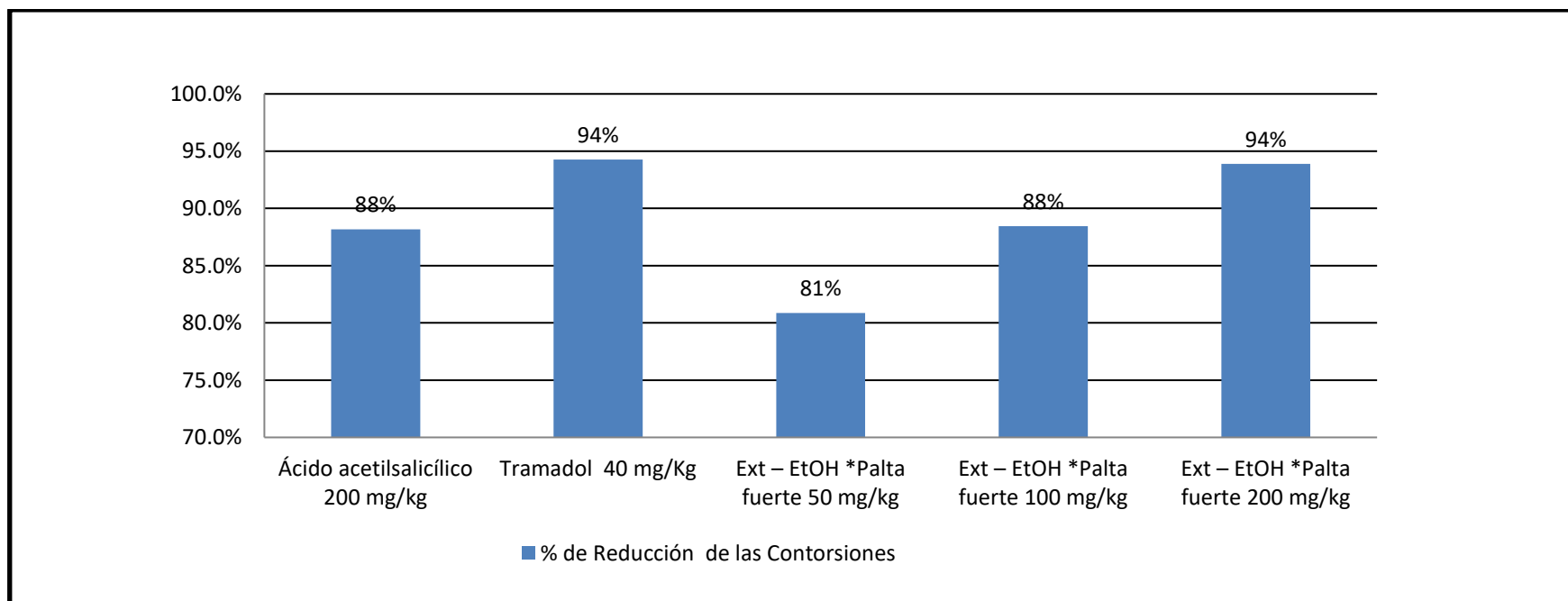


Figura 9. Comparación de las respuestas analgésica de extracto etanólico *Persea americana* Mill “Palta fuerte” en diferentes dosis. Comparadas con ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg.

El total de contorsiones promedio es de 555 como observamos en la tabla 4 el porcentaje de reducción de contorsiones con Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg es de (88%), Tramadol 40 mg/kg (94%), *Persea americana* Mill 50 mg/kg (81%), *Persea americana* Mill 100 mg/kg (88%), *Persea americana* Mill 200 mg/kg (94%).

Tabla 5. Promedio total de contorsiones inducidas por ácido acético 0,6 %.

| Descriptivos | | | | | |
|------------------------------------|----|--------|-------------------|--------|--------|
| | N | Media | Desviación típica | Mínimo | Máximo |
| Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | 8 | 65,63 | 81,839 | 4 | 228 |
| Tramadol 40 mg/kg | 8 | 31,75 | 35,612 | 0 | 100 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | 8 | 106,25 | 15,416 | 90 | 133 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | 8 | 64,13 | 21,444 | 22 | 95 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 200 mg/kg | 8 | 33,88 | 17,892 | 0 | 56 |
| Total | 40 | 60,33 | 48,629 | 0 | 228 |

La tabla 5, nos muestra el número promedio de contorsiones por tratamiento, en ella observamos que el tratamiento con *Persea americana* Mill 50 mg/kg reduce el menor promedio de contorsiones (106,25) y el tratamiento a base de Tramadol 40 mg/kg reduce el mayor promedio de contorsiones (31,75), con respecto a la variabilidad el tratamiento con ácido acetilsalicílico 200 mg/kg reduce una mayor variabilidad en cuanto a los resultados.

Tabla 6. Comparaciones múltiples entre *Persea americana* Mill “Palta fuerte” y analgésicos.

| Variable dependiente: Total de contorsiones T3 de Dunnett | | | |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-------|
| (I) tratamiento | | Diferencia de medias (I-J) | Sig. |
| Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | Tramadol 40 mg/kg | 33,875 | ,943 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | -40,625 | ,812 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | 1,500 | 1,000 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 200 mg/kg | 31,750 | ,940 |
| Tramadol 40 mg/kg | Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | -33,875 | ,943 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | -74,500* | ,003 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | -32,375 | ,333 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 200 mg/ g | -2,125 | 1,000 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | 40,625 | ,812 |
| | Tramadol 40 mg/kg | 74,500* | ,003 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | 42,125* | ,006 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 200 mg/kg | 72,375* | ,000 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | -1,500 | 1,000 |
| | Tramadol 40 mg/kg | 32,375 | ,333 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | -42,125* | ,006 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 200 mg/ Kg | 30,250 | ,074 |
| Ext - EtOH *Palta fuerte 200 mg/kg | Ácido acetilsalicílico 200 mg/kg | -31,750 | ,940 |
| | Tramadol 40 mg/kg | 2,125 | 1,000 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 50 mg/kg | -72,375* | ,000 |
| | Ext – EtOH *Palta fuerte 100 mg/kg | -30,250 | ,074 |

*. La diferencia de medias es significativa al nivel 0.05

La tabla 6 nos muestra las comparaciones múltiples mediante el método T3 de Dunnett, analizando la fila 4 podemos ver que el efecto que produce la *Persea americana* Mill 100 mg/kg es diferente a los efectos producidos por *Persea*

americana Mill a 50 mg/kg y 200 mg/kg (significancia = 0,006 y 0,074) teniendo efectos similares a los del ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg. Por otro lado la fila 5 nos muestra que el efecto que produce la *Persea americana* Mill 200 mg/kg es diferente a los efectos producidos por *Persea americana* Mill 50 mg/kg y 100 mg/kg (significancia = 0,00 y 0,074) teniendo efectos similares a los de la ácido acetilsalicílico 200 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg.

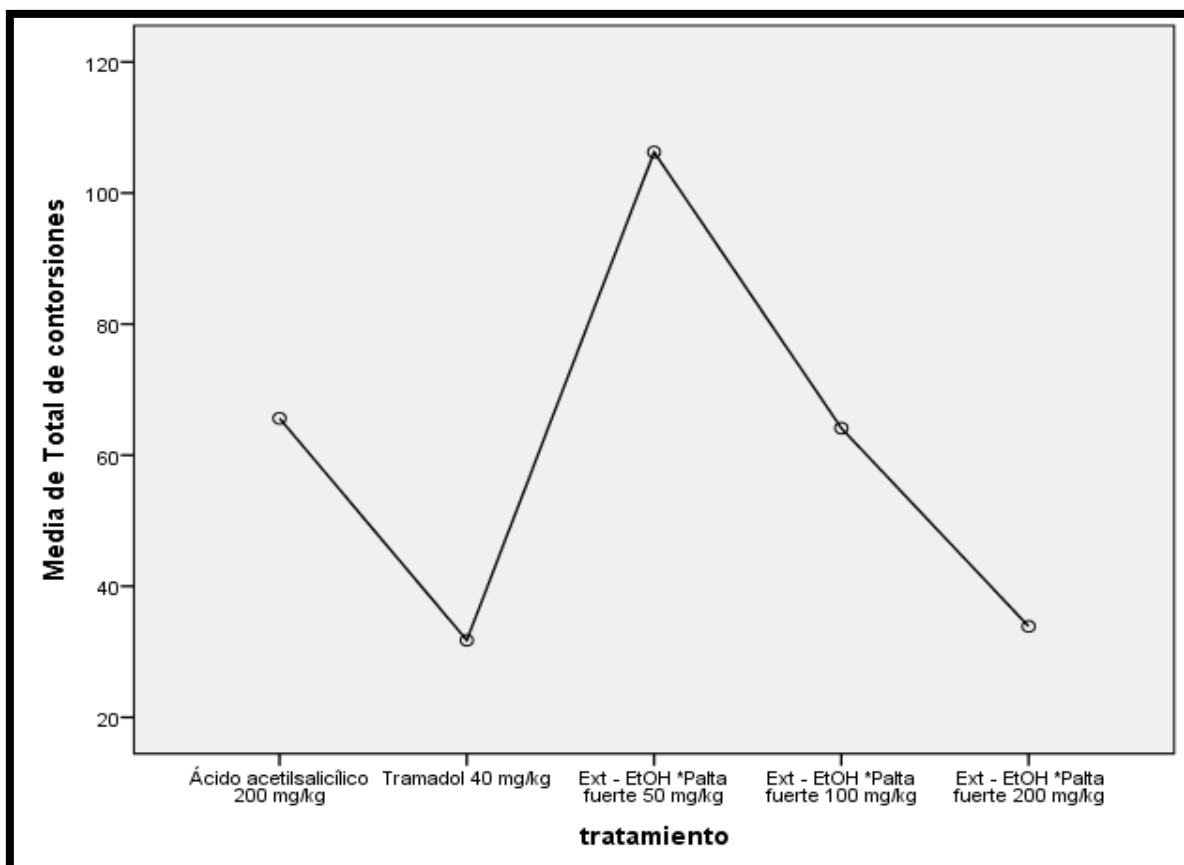


Figura 10. Comparaciones múltiples entre *Persea americana* Mill “Palta fuerte” y analgésicos.

La figura 10, nos muestra los promedios de contorsiones según tratamiento, notamos claramente que los ratones tratados con el Tramadol 40 mg/kg y la *Persea americana* Mill 200 mg/kg tienen el menor número promedio de contorsiones es decir estos dos tratamientos son los más eficaces. Es importante observar que a medida que aumentamos la concentración de extracto de *Persea americana* Mill el número promedio de contorsiones disminuye.

V. DISCUSIÓN

La prueba de solubilidad muestra que los resultados del extracto etanólico de las cascaras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte” es polar como se observa en la tabla 2 y figura 13, los resultados nos indican que es soluble en etanol, metanol y butanol. Estos disolventes está vinculada no sólo al tipo de uniones interatómicas (de tipo iónicas o covalentes polares) sino también a la capacidad de formar uniones de tipo puente hidrógeno, siempre que el componente hidrocarbonado no sea relativamente grande (no más de 4 átomos de carbono, como regla general)³¹.

En la tabla 3 y figura 14 del análisis fitoquímico cualitativo nos muestra que el extracto etanólico de las cascaras de las pepas *Persea americana* Mill, contienen: Alcaloides, Flavonoides, Compuestos Fenólicos y Taninos. Comparando con los estudios realizados estos coinciden con los publicados por Chicas M³². Quien determino las hojas de *Litsea guatemalensis* Mez. (Lauraceae).

La evaluación de la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascaras de *Persea americana* Mill, a través del modelo experimental contorsiones inducidas por ácido acético al 0,6%. Pruebas *in vivo* en el laboratorio de investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UPNW, con ratones albinos cepas Balb/C53 procedentes del Instituto Nacional MINSA, los resultados observados a diferentes dosis de extracto etanólico nos dan a conocer que el mejor efecto analgésico de *Persea americana* Mill a 200 mg/kg comparado con el Tramadol 40 mg/kg llegan a tener el mismo efecto, reducen un 94% ambos tratamientos, de acuerdo a los resultados obtenidos en tabla 4, 5 y 6. Figura 9 y 10, esta investigación coincide con otros estudios realizados donde tuvieron una respuesta analgésica significativa en dosis dependiente a (5 g/kg), con una $p=7,018e-03$, validación preclínica de actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. (aguacate) y *Musa x paradisiaca* L. (plátano) por García A¹².

En el modelo de contorsiones inducidas por ácido acético evaluando la actividad analgésica de las cascaras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”. La administración de ácido acético produce por la estimulación directa el fenómeno en

el que participan sustancias alogénicas, como las prostaglandinas, el potasio, las bradisininas, la histamina, la sustancia P (cadena de aminoácidos encargados de transmitir el dolor), entre otras²³. Se llegó a inhibir significativamente los efectos del ácido acético al 0,6 % con una significancia de 0,943 comparado con el ácido acetilsalicílico 200 mg/kg el cual tiene un efecto de 88,2 %. Esta investigación coincide con otros estudios que tuvieron un efecto a dosis 100 mg/kg teniendo una eficacia analgésica de 94,68 %. En la investigación de actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxau rarugosa* (J. Ellis & Solander) por Gonzales A¹³.

Así mismo también podemos señalar que el efecto del extracto etanólico de las cascaras de la pepa de *Persea americana* Mill a 200 mg/kg se obtuvo un 94 % de inhibición. Comparado con Tramadol 40 mg/kg teniendo un efecto analgésico de 94 %. Esta investigación coincide con otro estudio de actividad analgésica donde evaluaron al extracto de *Jatropha curasca* L usando 750 mg/kg, el cual inhibió un 62,27 % y Tramadol 10 mg/kg inhibiendo el 79,96 % en la investigación Acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto etanólico de la pepa de *Jatropha curasca* L, por Salazar A¹¹.

VI. CONCLUSIONES

Se comprobó la actividad analgésica del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill a 200 mg/kg teniendo un (94 %) de inhibición cuyos valores de inhibición son similares al Tramadol.

VII. RECOMENDACIONES

Elucidar el metabolito de *Persea americana* Mill “Palta fuerte” específico que le da la actividad analgésica.

Continuar las investigaciones farmacológicas y tóxicas en diferentes dosis de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

Realizar estudios de arcadas en diferentes dosis de *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014 - 2023.China.
Fecha de acceso: 11 Febrero 2015
Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098_spa.pdf.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Situación actual de las plantas medicinales. Punto farmacológico 2011.
Fecha de acceso: 20 Enero 2015.
Disponible en: http://www.Actasanitariacom/Fileset/doc_65666_fichero_noticia_59304.pdf.
3. García A, López M. Validación pre clínica de actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. Aguacate y *Musa x paradisiaca* L. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2014. La Habana, Cuba.
Fecha de acceso: 11 Setiembre 2015.
Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962014000300010.
4. Contardo F. Hierbas Medicinales, Ministerio de Agricultura de Chile, Unidad de diseño de FUCOA. 2010. Ministerio de Agricultura.
Fecha de acceso: 19 Enero 2015.
Disponible en: http://www.fucoa.cl/publicaciones/hierbas_medicinales/index.
5. Debasis M, Goutam G, SudhirK P, Prasanha K. Un estudio experimental de la actividad analgésica de los inhibidores selectivos de la COX - 2 con los AINE convencionales. Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la India. Asia diario de farmaceutica y Clínica Investigación Vol 4, Issue 1,2011.
Fecha de acceso: 23 Marzo 2015.
Disponible en: <http://ajpcr.com/Vol4Issue1/173.pdf>.

6. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. 2012. 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza. (Clasificación NLM: WL 704).
Fecha de acceso: 9 Junio 2015
Disponible en: <http://www.who.int/medicines/areas/qualitysafety/3PedPainGLscoverspanish.pdf>.
7. Pérez S, Ávila G, Coto O. El aguacatero (*Persea americana* Mill). cultrop, La Habana, v. 36, n. 2, p. 111 - 123, Jun. 2015.
Fecha de acceso: 8 Setiembre 2015.
8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-59362015000200016&lng=es&nrm=iso Owolabi J, Anaka N. Efecto analgésico del extracto de pepa acuosa de *Persea americana* Mill. Diario de Ciencias Farmacéuticas y Afines, Vol. 10 N° 3. 2013.
Fecha de acceso: 22 de Agosto 2015.
Disponible en: www.ajol.info/index.php/jophas/article/View/99833.
9. Raymond T, Dykes G. Actividad antimicrobiana de epicarpio crudo y pepas de extractos de fruta madura de aguacate *Persea americana* Mill de tres cultivares. Queensland – Australia. Revista Farmacéutica Biología. 2010.
Fecha de acceso: 17 Mayo 2015.
Disponible en: <http://www.informahealthcare.com/phb>.
10. Soto M. Actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de dos especies de la familia *Solanaceae*. Departamento de Farmacotecnia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo. Perú. Revista Cubana de Plantas Medicinales 2012.
Fecha de acceso: 20 Octubre 2015.
Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pl/v19n4/pla08z14.pdf>.
11. Salazar A, Goicochea S, Zavala E, et al. Investigación Acción analgésica y neurofarmacológica de las fracciones soluble y no soluble del extracto

etanólico de la pepa de *Jatrocurasca* L. Acta médica peruana. Lima – Perú. 2014.

Fecha de acceso: 01 Setiembre 2015.

Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000400003.

12. García A, López M. Validación pre clínica de actividad analgésica periférica y central de la decocción de hojas frescas de *Persea americana* Mill. *Aguacate y Musa x paradisiaca* L. Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2014. La Habana, Cuba.

Fecha de acceso: 11 Setiembre 2015.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962014000300010.

13. Gonzales A, Vásquez A, Delgado N, et al. Actividad antiinflamatoria y analgésica de un extracto orgánico del alga roja *Galaxura rugosa* (J. Ellis & Solander) J.V. Lamouroux. Revista Cubana de plantas Medicinales. 2014.

Fecha de acceso: 01 Noviembre 2015.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid.

14. Cabral E, Casco S, Medina W, et al. Guía de consultas diversidad vegetal. Facena (UNNE) Clado Magnolides - Laurales: Lauraceae.

Fecha de acceso: 6 Febrero 2016

Disponible en: <http://exa.unne.edu.ar/biologia/diversidadv/documentos/ANGIOSPERMAS/Angiospermas%20Basales%20y%20Clado%20Magnolides/Clado%20Magnolides/Laurales/Lauraceae.pdf>

15. Medicamentos Herbarios Medicinales: 103 especies vegetales. Gobierno de Chile. 2010.

Fecha de acceso: 26 Junio 2015.

Disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Libro%20MHT%202010>.

16. Macias V. Actividad biológica (farmacológica) y/o etnomédica; y compuestos fitoquímicos aislados de algunas especies de los géneros: *Persea*, *Laurus*, *Lindera*, *Aniba*, *Phoebe*, *Nectandra*, *cassythra*, *Cinnamon*, *Licaria*, *Ravensara*, *Pleurothyrium*, *Dehaasia*, *Apollonias*, y *Neolitsea*. (Lauráceae). DUAZARY, Junio de 2010 (130 – 151), vol. 7 N° 1.
Fecha de acceso: 20 Marzo 2015.
Disponible en: file:///C:/Documents%20and%20Settings/cabina%2014/Mis%20documentos/Downloads/320-755-1-PB.pdf
17. Rincón C. Actividad biológica de la familia Lauráceae. Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ciencias, Departamento de Química Bogotá. D.C. Colombia. Monografía para obtener el título de Magister 2014 [internet].
Fecha de acceso: 08 Junio del 2015.
Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.coco/46524/1/285588.pdf>.
18. Hall J, Guyton A. Tratado de fisiología médica. 12ª Edición. 2011 editorial: ElSivier España. Pág. 71 - 74, 91,92.
Fecha de acceso: 20 Marzo 2016.
Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=QKAKomPD9WkC&Pg=PA92&dq=base%20quimica%20de%20la%20contraccion%20del%20músculo%20liso&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiBuNfM1dDNAhUEKyYKHcM0BdwQ6AEILDAD#v=onepage&q=base%20quimica%20de%20la%20contraccion%20del%20músculo%20liso&f=false>
19. Hansen J, Koeppen B. Netter Atlas de fisiología humana. 2009. Editorial: ElSevier Ltda. Pág. 54.
Fecha de acceso: 20 Marzo 2016.
Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=vsQdjKeRhulC&pg=RA1PR35&dq=fisiologia%20humana%20músculo%20liso%202011&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiknYKoidvNAhVMIR4KHRmYBN8Q6AEIKDAC#v=onepage&q=fisiologia%20humana%20músculo%20liso%202011&f=false>.

20. Betes M, Duran N, Mestres C, et al. Farmacología para fisioterapéutica. 2008. Capítulo 10. Editorial Medica Panamerica. Pág.: 85.
Fecha de acceso: 12 Abril 2016.
Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=vP_lwaVKrz4C&pg=PA85&dq=farmacologia+dolor&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjg1LnosarNAhWCKyYKHRM1ADMQ6AEIGjAA#v=onepage&q=farmacologia%20dolor&f=false.
21. Del arco J. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Farmacia comunitaria. Vol. 29, Núm. 1, Enero 2015.
Fecha de acceso: 11 Enero 2016.
Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_Articulo=90372748&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=3&ty=103&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=3v29n01a90372748pdf001.pdf.
22. Torres M. Caompan V. La experiencia del dolor. Editorial UOC. Pág. 23 - 29. Diciembre 2006. Barcelona.
Fecha de acceso: 10 de Enero 2016.
Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?isbn=8497883020>.
23. Rosa J, Navarrete V, Díaz M. Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. Artículo de revisión Vol. 37. No. 1 Enero - Marzo 2014 Pág. 18 - 26.
Fecha de acceso: 9 Mayo 2016.
Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cma141c.pdf>.
24. Torres M. Campan V. La experiencia del dolor. Editorial UOC. Página 23 - 29 Diciembre 2006. Barcelona.
Fecha de acceso: 11 Mayo 2016
Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?isbn=8497883020>.
25. Goodman y Gilman Farmacología y Terapéutica. 10^{ma} Edición. Pág. 671 - 74

Fecha de acceso: 15 Febrero 2016

Disponible en: www.identi.li/index.php?topic=332613.

26. Goodman y Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª Edición.
Pág. 977.

Fecha de acceso: 18 Febrero 2016

Disponible en: <http://es.slideshare.net/FARMACOLOGIAUNAHVS/Goodmanygilmanlasbasesfarmacologicasdelaterapeutica12aedicionespao140819112834phpapp>.

27. Josep M. Información del mercado. Analgésicos. Vol. 26, Núm. 1, Enero -
Febrero 2012

Fecha de acceso: 20 Febrero 2016

Disponible en:

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90094115&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=3&ty=29&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=3v26n01a90094115pdf001.pdf

28. Josep M. información del mercado. Analgésicos. Vol. 29, Núm. 6, Noviembre-
Diciembre 2015.

Fecha de acceso: 15 Febrero 2016

Disponible en:

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90444208&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=3&ty=85&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=3v29n06a90444208pdf001.pdf

29. Santos E, Lima J, Noldin V, et al. Antiinflamatoria, antinociceptivo, y efectos antipiréticos del extracto de metanol de Cariniana corteza rubrastem en modelos animales. Anales de la Academia Brasileña de Ciencias. Impreso version ISSN 0001-3765 /. 2010.

Fecha de acceso: 12 Febrero 2015.

Disponible en: <http://www.ijpsdr.com/pdf/vol5-issue4/6.pdf>

30. Torrico F, Cedeño P, Guevara A, et al. Toxicidad aguda y evaluación de la actividad de antinocioceptiva de Amanoa eleasf Almerinda extraen animales de experimentación. 2013. Revista internacional de ciencias farmacéuticas y la investigación de fármacos.
Fecha de acceso: 18 Febrero 2016
Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/aabc/v83n2/aop0511.pdf>.
31. Ringuelet J. Viña S. Productos naturales vegetales por Jorge Abel 1ª ed. La Plata: Universidad Nacional de La Plata, 2013.
Fecha de acceso: 12 Julio 2016
Disponible en: <file:///C:/Users/JEAN%20CARLOS/Desktop/RINGUELET%20LIBRO%20DE%20SOLUBILIDAD.pdf>
32. Chicas M, Paredes M, Paz M, et al. Características de identidad y pureza de las hojas de *Litsea guatemalensis* Mez. (Lauraceae).
Fecha de acceso: 12 Julio 2016
Disponible en: <http://www.dominguezia.org/volumen/articulos/2922.pdf>

ANEXO

Anexo 1



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



"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

CONSTANCIA Nº 200-USM-2013

LA JEFA (e) DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (Fluorescencia y hojas), recibida de **Sofía Gaby JIMENEZ COLQUI**; de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener; ha sido estudiada y clasificada como: ***Persea americana*** Mill; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: MAGNOLIIDAE

ORDEN: LAURALES

FAMILIA: LAURACEAE

GENERO: *Persea*

ESPECIE: *Persea americana* Mill

Nombre vulgar: "Palta fuerte".
Determinado por: Blgo. Mario Benavente.

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

Fecha, 08 de agosto de 2013





Figura 11. Recolección de la especie vegetal *Persea americana* Mill “Palta fuerte”.



Figura 12. Extracto etanólico filtrado de *Persea americana* Mill Palta fuerte.

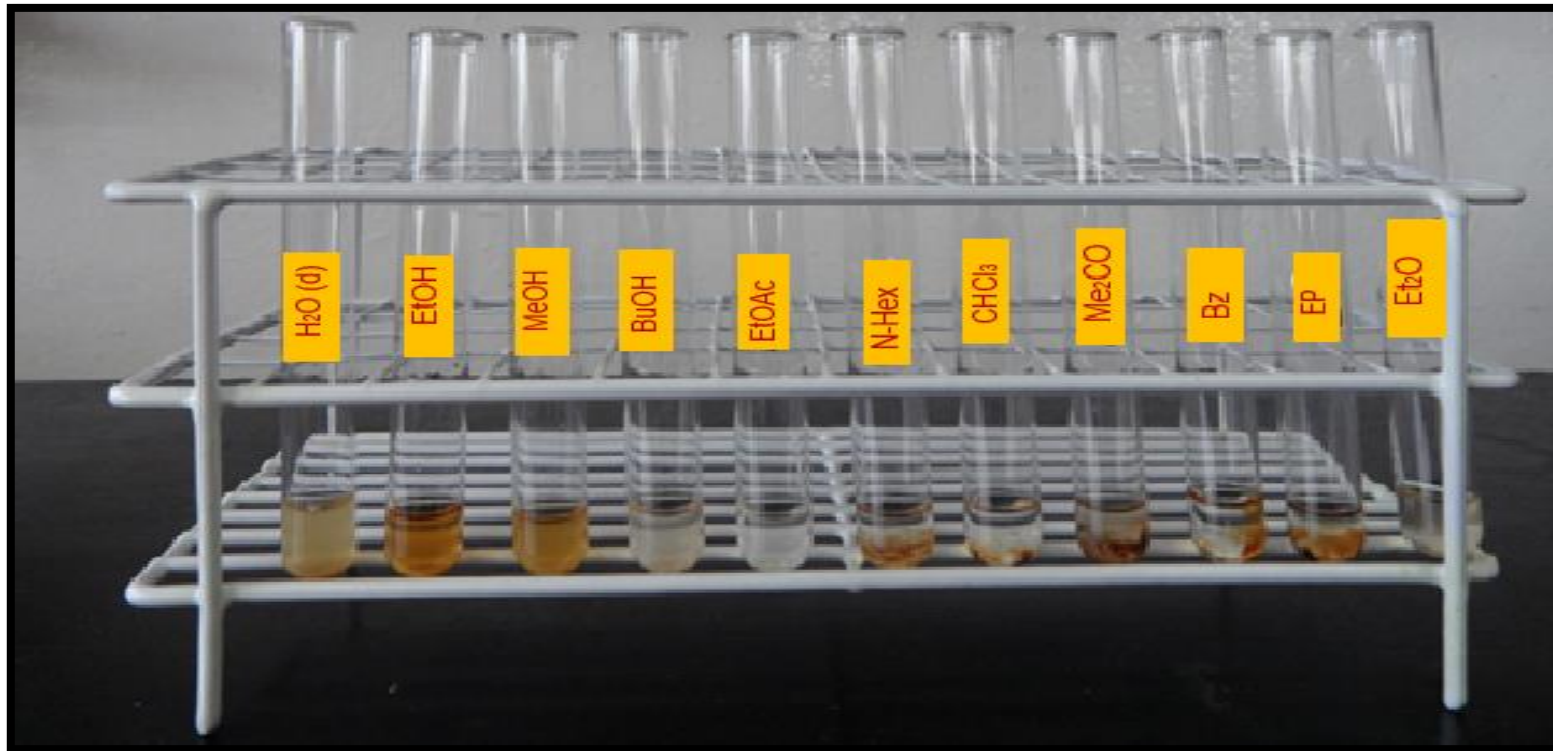


Figura13. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte.



Figura14. Análisis fitoquímico del análisis cualitativo del extracto etanólico de las cascarras de las pepas *Persea americana* Mill “Palta fuerte”



Figura15. Administracion del extracto etanolico de *Persea americana* Mill.

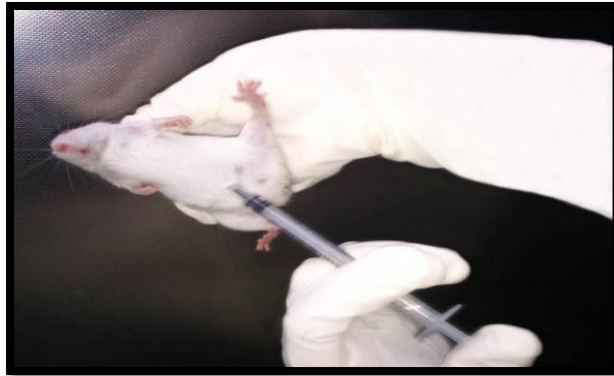


Figura16. Inducción de contorciones con ácido acético al 0.6 % por via I.P en ratones.



Figura 17. Ratón albino con contorciones



Figura 18. Ratones albinos usados en el modelo experimental.