



RESUMEN

El presente estudio pretende iniciar con la investigación de las posibles propiedades analgésicas presentes en las hojas de *Ficus carica* L. (Higo). Este estudio estará asociado al interés científico multidisciplinario entre el campo de la farmacia y su aplicación médico – clínica.

Es conocido que esta planta presenta propiedades fármaco activas que habitualmente han sido utilizadas de manera empírica en el Ecuador, siendo objeto de nuestro estudio la aplicación en el alivio del dolor.

Al basarnos en esas propiedades, el fundamento de nuestra investigación fue buscar dicho efecto a través de 3 técnicas in vivo: Test del Ácido Acético, Test de la Inmersión de la Cola y Test del Plato Caliente; empleando tintura al 10% en diferentes dosis: evaluando las reacciones de los animales de experimentación luego de la administración intraperitoneal de las diferentes sustancias. Para su efecto se realizó la marcha fotoquímica con el fin de buscar los metabolitos responsables de su poder analgésico.

Como resultado se pudo determinar que la planta sí tiene efecto analgésico muy superior al obtenido con el Dextropropoxifeno - Acrogésico®, siempre que la dosis de la tintura se encuentre alrededor de los 200mg/Kg.



INDICE

CAPITULO 1

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. EL DOLOR	11
1.1.1. DEFINICIÓN	11
1.1.2. HISTORIA	12
1.1.3. BREVE HISTORIA DEL MANEJO DEL DOLOR	14
1.1.4. ORIGEN DEL DOLOR	16
1.1.4.1. DOLOR SOMÁTICO	16
1.1.4.2. DOLOR VISCERAL	16
1.1.4.3. DOLOR NEUROPÁTICO	17
1.1.5. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR	17
1.1.5.1. DOLOR AGUDO	18
1.1.5.2. DOLOR CRÓNICO	19
1.1.5.3. DOLOR CANCEROSO	21
1.1.6. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL DOLOR	22
1.1.6.1. TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS PERIFÉRICOS A TRAVÉS DEL SISTEMA AFERENTE PRIMARIO	23
1.1.6.2. TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LAS VÍAS CENTRALES DEL DOLOR	25
1.1.6.3. MODULACIÓN DEL DOLOR A NIVEL DEL SNC	26
1.1.7. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR	27
1.1.7.1. PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS (EICOSAENOIDES)	29
1.1.7.1.1. SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS	30
1.1.7.1.2. SÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS	31
1.1.7.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN	32
1.1.7.1.4. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LAS PROSTAGLANDINAS	32
1.1.7.1.5. FUNCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS	34
1.1.7.1.5.1. FUNCIÓN FISIOLÓGICA VASCULAR	35
1.1.7.1.6. PROSTAGLANDINAS Y CÁNCER	35
1.1.7.2. TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO	35
1.1.8. BASES NEUROLÓGICAS DEL DOLOR	37



1.1.8.1. TRANSDUCCIÓN.....	38
1.1.8.1.1. NOCICEPTORES.....	38
1.1.8.2. TRANSMISIÓN.....	39
1.1.8.2.1. FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS.....	39
1.1.8.2.2. ASTA DORSAL.....	41
1.1.8.2.3. VÍAS ASCENDENTES.....	42
1.1.8.3. MODULACIÓN DEL DOLOR, Y ANALGESIA DESCENDENTE....	43
1.1.8.4. CAMBIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO QUE PROVOCAN DOLOR CRÓNICO (NEUROPÁTICO).....	44
1.1.8.5. PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ANALGESIA PREVENTIVA.....	46
1.1.9. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR.....	47
1.1.9.1. DOLOR CUTÁNEO.....	48
1.1.9.2. DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO.....	49
1.1.9.3. DOLOR VISCERAL.....	50
1.1.9.4. DOLOR ISQUÉMICO.....	51
1.1.9.5. DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO.....	51
1.1.10. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR.....	52
1.1.11. PERFIL DEL DOLOR.....	54
1.1.12. PSICOLOGÍA DEL DOLOR.....	56
1.1.13. VALORACIÓN DEL DOLOR.....	59
1.2. ANALGESIA.....	62
1.2.1. PROBLEMÁTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN ANALGESIA....	63
1.2.2. TIPOS DE ANALGESIA.....	63
1.2.2.1. ANALGESIA SISTÉMICA.....	63
1.2.2.2. ANALGESIA LOCOREGIONAL.....	65
1.2.2.3. ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL.....	65
1.2.2.4. ANALGESIA PREVENTIVA.....	67
1.2.3. ANALGESICOS.....	67
1.2.3.1. ANALGÉSICOS MENORES.....	67
1.2.3.2. ANALGÉSICOS MAYORES.....	68
1.2.3.3. ESCALERA ANALGÉSICA.....	68
1.3. DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO® AMPOLLAS.....	69
1.3.1. COMPOSICIÓN.....	69



1.3.2. ACCIÓN E INDICACIONES.....	69
1.3.3. CONTRAINDICACIONES.....	69
1.3.4. PRECAUCIONES.....	70
1.3.5. ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA.....	70
1.4. HIGUERA (<i>Ficus carica</i> L.).....	70
1.4.1. HISTORIA.....	70
1.4.2. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES.....	71
1.4.3. ORIGEN / EXTENSIÓN.....	74
1.4.4. HABITAT.....	74
1.4.5. ASPECTOS FISIOLÓGICOS.....	75
1.4.6. INTERACCIÓN BIOLÓGICA.....	77
1.4.7. USOS.....	78
1.4.8. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS.....	79
1.4.8.1. COMPONENTES ACTIVOS.....	80
1.4.9. PROPIEDADES ETNOMÉDICAS.....	80
1.4.10. EFECTOS SECUNDARIOS.....	82
 CAPITULO 2	
MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. MATERIALES.....	83
2.2. REACTIVOS.....	85
2.3. TÉCNICAS.....	86
2.3.1. ANÁLISIS FITOQUÍMICO.....	86
2.3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA.....	86
2.3.1.1.1. ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO.....	86
2.3.1.1.2. ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES A-E PARA IDENTIFICAR METABOLITOS PRESENTES EN LA DROGA.....	87
2.3.1.1.2.1. AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE NINHIDRINA.....	88
2.3.1.1.2.2. COMPUESTOS FENÓLICOS - ENSAYO DEL FeCl ₃	88
2.3.1.1.2.3. TANINOS - ENSAYO DEL FeCl ₃	88
2.3.1.1.2.4. FLAVONOIDES - ENSAYO DE SHINODA.....	89



2.3.1.1.2.5. TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES - ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD.....	89
2.3.1.1.2.6. QUINONAS - ENSAYO DE BORNTRANGER.....	89
2.3.1.1.2.7. CARDIOTÓNICOS - ENSAYO DE KEDDE.....	90
2.3.1.1.2.8. ALCALOIDES - ENSAYO DE DRAGENDORFF.....	90
2.3.1.1.2.9. ALCALOIDES - ENSAYO DE MAYER.....	90
2.3.1.1.2.10. ALCALOIDES - ENSAYO DE WAGNER.....	91
2.3.1.1.2.11. ALCALOIDES - ENSAYO DE MARMÉ.....	91
2.3.1.1.2.12. LEUCOANTOCIANINAS - ENSAYO DE ROSENHEIM.....	91
2.3.1.1.2.13. AZÚCARES REDUCTORES - ENSAYO DE FEHLING.....	92
2.3.1.2. OBTENCIÓN DE TINTURA DE HIGO AL 10% POR PERCOLACIÓN.....	92
2.3.2. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO.....	93
2.3.2.1. MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL DOLOR EXPERIMENTAL....	93
2.3.2.1.1. MODELOS ANIMALES.....	94
2.3.2.1.2. ACTIVIDAD ANALGESICA.....	95
2.3.2.2. TÉCNICAS PARA DETERMINACION DEL EFECTO ANALGÉSICO..	97
2.3.2.2.1. ANALGESIA QUÍMICA.....	97
2.3.2.2.1.1. TEST DEL ACIDO ACÉTICO.....	97
2.3.2.2.2. ANALGESIA TÉRMICA.....	98
2.3.2.2.2.1. TEST DEL PLATO.....	98
2.3.2.2.2.2. TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA.....	100

CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	102
3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA.....	102
3.1.1.2. RESULTADOS OBTENIDOS EN MARCHA FITOQUIMICA DE LAS HOJAS DE <i>Ficus carica</i> L.....	102
3.1.2. ANALGESIA QUÍMICA.....	105
3.1.2.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO.....	105
3.1.3. ANALGESIA TÉRMICA.....	107
3.1.3.1. TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA.....	107



3.1.3.2. TEST DEL PLATO CALIENTE.....	110
3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	113
3.2.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO.....	113
3.2.2. TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA.....	120
3.2.3. TEST DEL PLATO CALIENTE.....	132
 CONCLUSIONES.....	 141
RECOMENDACIONES.....	145
ANEXOS.....	147
BIBLIOGRAFÍA.....	163



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

“Determinación del Efecto Analgésico de las Hojas de *Ficus carica* L.”

Tesis previa a la obtención del título de
Bioquímico - Farmacéutico

AUTORAS:

**Ana L. Benenaula B.
Diana E. Brito O.**

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Fausto Zaruma

2006



AGRADECIMIENTOS

***Nuestros sinceros agradecimientos al Doctor Fausto Zaruma T.
por dirigirnos en la realización de nuestro trabajo.***

***Un agradecimiento especial a la Doctora Raffaella Ansaloni
por su valiosa colaboración.***

***A todos los profesores quienes formaron parte
de nuestra preparación académica.***

**Desde el fondo de mi corazón
agradezco a la persona que fue
más que un padre para mí....
HONORATO y a toda mi familia
por estar siempre a mi lado**

DIANA



DEDICATORIA

*Dicen que los amigos son ángeles que te
prestan sus alas cuando tus pies no
recuerdan como caminar....*

*Durante mi carrera tuve un ángel que no
sólo me prestó sus alas, sino que guió mi
camino, me regaló su vida, dándome
también la mía; ayudándome a salir
adelante y a ser quien soy.*

*A ese ángel, a mí ángel especial, le
dedico éste trabajo que resume 19 años
de estudio, 24 años de esfuerzos, años
que si no lo hubiera tenido no sé donde
estaría, ni siquiera sé si existiría.....
...Por eso y mucho más, quiero decirte:*

GRACIAS MAMÁ

DIANA



DEDICATORIA

***A mis padres, quienes me brindaron su
apoyo en todo momento.***

***A mi esposo, quien a sido mi fiel
compañero en esta ardua labor
universitaria.***

***A mi hija Luciana, quien es mi mayor
tesoro.***

***A mi madre, que ha sido la inspiración y
modelo de toda mi vida.***

A mis hermanos

ANITA



CAPITULO 1

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1. EL DOLOR

Cuando la forma vital creada viene a destruirse, ésta destrucción se llama DOLOR.

El dolor es tan antiguo como el hombre, se encontraba presente aún cuando éste todavía no tenía nombre, así en la actualidad se define al dolor como una EXPERIENCIA DESAGRADABLE SENSITIVA o EMOCIONAL, resultado de una estimulación nociva de alguna parte del cuerpo o de la mente.

Es una experiencia sensorial y emocional, personal e intransferible, aunque comunicable, única, irrepetible, similar a las impresiones digitales que marcan un hito en la vida del individuo. (1)

1.1.1. DEFINICIÓN

Según la Sociedad Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor, se lo define como:

UNA SENSACIÓN EMOCIONAL CARGADA DE MATICES DESAGRADABLES, QUE SEÑALAN UN REAL O POTENCIAL DAÑO A LOS TEJIDOS, POR EL QUE SE



GENERA UNA RESPUESTA CONSCIENTE O INCONSCIENTE. ESTO SE ACOMPAÑA DE REACCIONES QUE TIENDEN A ELUDIR LAS CAUSAS QUE LO PROVOCAN. (1)

El dolor es una sensación básicamente desagradable referida al cuerpo, que representa el sufrimiento producido por la percepción psíquica de una lesión real, una amenaza de lesión o una fantasía de lesión. (6)

1.1.2. HISTORIA

El dolor representa una de las preocupaciones del hombre desde el principio de la historia. En el estudio histórico de cualquier civilización encontraremos referencias del dolor.

El hombre prehistórico entendía el dolor asociado a un traumatismo, mientras que, mistificaba el dolor asociado a enfermedades. En las civilizaciones egipcia y babilónica se pensaba que el dolor causado por enfermedad dependía de la influencia divina que era percibida en el corazón. Budistas e hindúes reconocen el dolor como una sensación, con importante componente emocional, que se percibe en el corazón.

Durante la civilización griega, el cerebro pasa a ser el receptor de las sensaciones y del razonamiento, funciones



que se pensaba hasta entonces eran desempeñadas por el corazón.

Galeno distingue tres tipos de nervios: los nervios fuertes o motores, los nervios débiles encargados de las sensaciones y un tercer tipo de nervios relacionados con la sensación nociceptiva.

Los progresos en los estudios anatómicos y fisiológicos permitieron demostrar en el siglo XIX que la raíz anterior de los nervios espinales es la motora y la posterior la sensitiva.

En la segunda mitad del siglo actual se inició el estudio del dolor desde el punto de vista científico, existiendo en la actualidad un notable incremento de los conocimientos sobre el tema, que comienza en los últimos años a proyectarse en forma de beneficios para el paciente. Este retraso en la obtención de resultados es debido a que hasta los años 70 la investigación se realizaba en animales, centrándose en el aspecto sensorial del dolor y relegando los aspectos emocionales y psicológicos.

En los últimos años se han producido avances prometedores tanto en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de los síndromes clínicos dolorosos, como en el conocimiento de los factores culturales y emocionales del individuo. Todo esto unido al progreso farmacológico que han aportado nuevas sustancias y diferentes presentaciones de



las ya conocidas, abre un nuevo horizonte en la lucha frente al dolor. (20)

1.1.3. BREVE HISTORIA DEL MANEJO DEL DOLOR

400 a.C. Empédocles, filósofo, científico, y médico de Agrigento, enseña que el cosmos está formado por cuatro elementos fundamentales: Aire, tierra, agua y fuego, concepto ratificado por Hipócrates en donde el equilibrio armónico de estos cuatro humores significa salud y su desequilibrio provoca la enfermedad.

1664 Descartes, indica que el dolor es una propiedad del S.N.C. cuyo comportamiento se parece al de un hilo de seda que lleva estímulos desde la periferia y llega hacia el cerebro, lugar en donde ésta sensación toma conciencia.

1811 Bell y Magendie, demostraron la existencia de los tractos nerviosos como responsables de la conducción de los estímulos sensoriales y motores.

1840 Muller, estableció que el cerebro es el centro de la percepción y de la recepción de toda la información dolorosa que provenía de la periferia.

1846 Morton, demuestra el poder analgésico del éter, como fármaco que es capaz de inhibir el dolor.



1893 Hertz, indica la existencia de los dermatomas, basándose en pacientes afectados con herpes zoster.

1899 Dreser, introduce el ácido acetilsalicílico como nuevo fármaco para controlar el dolor con el nombre de Aspirina, droga luego patentada por la casa Bayer de Alemania.

1954 Rexed, descubre en el cuerno posterior de la médula, la vía de entrada al estímulo doloroso dividiendo a ésta estructura nerviosa en diez láminas.

1965 Melzack y Wall, describen la teoría de las compuertas del dolor, indicando que en la médula espinal, existen esclusas o compuertas que permiten que la estimulación nerviosa la atraviese y llegue a los centros superiores.

1971 Martín en Oxford, descubre las endorfinas.

1974 Se crea la Asociación internacional para el estudio y tratamiento del dolor. (IASP)

1976 Jhon Hopkins en Baltimore, descubre los receptores endorfinicos.

1980 El Dr. M. Galindo en Latinoamérica, es el primero en utilizar opiodes por vía espinal.

1987 La OMS publica el primer libro oficial sobre alivio en el dolor de cáncer.



1999-2000 Clonación de receptores endorfinicos.
(1)

1.1.4. ORIGEN DEL DOLOR

El dolor puede tener un origen somático, visceral, neuropático o simpático.

1.1.4.1. DOLOR SOMÁTICO

Es el resultado de una lesión tisular. Se suele describir como desgarrador o en puñalada, generalmente está bien localizado y se inicia por la activación de los nociceptores cutáneos y de los tejidos profundos. Algunos ejemplos incluyen el dolor postoperatorio agudo y las fracturas óseas.
(2)

1.1.4.2. DOLOR VISCERAL

También se asocia a lesión tisular, concretamente a infiltración, compresión o distensión de una víscera. Generalmente es un dolor sordo, pobremente localizado y que puede ser referido a otros lugares. Como ejemplo se puede señalar el dolor en el hombro que aparece después de una cirugía laparoscópica. (2)



1.1.4.3. DOLOR NEUROPÁTICO

Es el resultado de una lesión del sistema nervioso periférico o central (el mismo sistema del dolor que es responsable de la transmisión del dolor agudo). El dolor neuropático tiene, típicamente, un carácter quemante. A menudo se describe como hormigueos o descargas eléctricas, que se añaden a estado crónico de dolor. Como ejemplos, cabe destacar la neuralgia posherpética y la neuropatía diabética. El síndrome de dolor regional crónico (dolor mantenido por el simpático, causalgia) se asocia a una serie de signos y síntomas que se desarrollan con el tiempo. Como en el caso del dolor neuropático, se produce un ataque nervioso inicial, tras el cual aparecen una serie de sensaciones dolorosas que van en aumento y que se explican por la descarga continua de los eferentes simpáticos. (2)

1.1.5. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

El dolor se clasifica en:

- Agudo
- Crónico
- Cáncer



1.1.5.1. DOLOR AGUDO

El dolor agudo representa un aviso sobre la existencia de una lesión que es necesario diagnosticar y tratar. Se puede considerar como un dolor útil, ya que avisa de la existencia de un proceso y orienta el diagnóstico por su localización, extensión, naturaleza, duración e intensidad. El dolor agudo tiene una finalidad protectora, es un sistema de alerta. Se equipara al dolor síntoma o dolor señal. Su tratamiento será el de la causa que lo motiva. (20)

Clínicamente el dolor agudo produce una gran liberación de catecolaminas, con todas las implicaciones que éste efecto provoca (taquicardia, hipertensión, diaforesis, palidez, hiperventilación, ansiedad, midriasis, etc.). (1)

El dolor agudo se percibe de 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el [sistema nervioso central](#) a través de fibras de una alta [velocidad](#) de conducción. Dura segundos, minutos o incluso días; pero generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. En la mayor parte de las ocasiones es producido por estimulación nociva, daño tisular o enfermedad aguda; el dolor agudo casi no se percibe en algún tejido profundo del organismo. (21)



Entre las principales características que presenta el dolor agudo tenemos:

- Corta duración
- Físico
- Cambios en la actividad autonómica más o menos proporcionales a la intensidad del estímulo nociceptivo.
- Curso temporal previsible.
- Patrón general de respuesta es similar al de una reacción de emergencia.
- Dolor biológicamente útil pues avisa la existencia de una lesión o enfermedad.
- Suele desaparecer cuando se cura la lesión a la que va asociado.
- La respuesta al tratamiento es buena.
- El estado emocional asociado suele ser la ansiedad. (14)

1.1.5.2. DOLOR CRÓNICO

Cuando el dolor se cronifica pierde el sentido protector y deja de ser un síntoma para convertirse en una entidad nosológica. El dolor crónico se equipara al dolor enfermedad. En el dolor crónico existen componentes psicoafectivos que facilitan la fijación del dolor, que a su vez producirá en el



enfermo y su ambiente un importante estrés físico, emocional, social y económico. Su tratamiento deberá incluir varios aspectos: farmacológico, psicológico y rehabilitador. (20)

Los síndromes de dolor crónico tienen manifestaciones variadas y complejas. Con frecuencia se observan cambios significativos de la conducta cuando un dolor de cualquier etiología persiste durante varios meses. Son frecuentes la irritabilidad, el insomnio, la dependencia de los miembros de la familia, la dependencia de los fármacos y la falta de motivación. (2)

El dolor crónico tarda 1 segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días, persiste más allá del [tiempo](#) razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia a un [proceso](#) patológico crónico que provoca dolor continuo; se relaciona con las [estructuras](#) profundas del cuerpo; no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable. (21)

Entre las principales características que presenta el dolor crónico tenemos:

- Dolor continuo o recurrente.
- Asociado o no a un proceso de enfermedad.



- Se mantiene al menos durante seis meses o una vez curada la enfermedad o lesión.
- Se repite durante intervalos de meses o años.
- Las medidas terapéuticas habituales no son eficaces.
- Si el dolor es persistente suele darse una habituación de la respuesta autonómica.
- Aparece un patrón de signos vegetativos (alteraciones de sueño, cambios de apetito, fatiga ...)
- No cumple ninguna función útil para el organismo.
- El estado emocional asociado suele ser la depresión.
- El dolor crónico, continuo o recurrente, supone una experiencia aversiva constante que varía en intensidad e importancia a través del tiempo, pero que siempre está presente. (14)

1.1.5.3. DOLOR CANCEROSO

El cáncer puede producir dolor de muchas maneras. El tumor puede desarrollarse en los huesos, nervios y otros órganos, causando desde un leve malestar hasta un dolor muy intenso e ininterrumpido. También provocan dolor algunos de los tratamientos para el cáncer, como la cirugía y



la radioterapia. A menudo, las personas con cáncer experimentan un sentimiento de temor hacia el dolor, y a ello hay que añadir que médicos y pacientes evitan con demasiada frecuencia la dosis de analgesia adecuada, por un temor infundado a una adicción. El dolor producido por el cáncer puede y debe ser controlado. Siempre y cuando sea posible, la mejor forma de aliviar el dolor es aplicando un tratamiento para el cáncer. El dolor puede disminuir cuando se extirpa el tumor quirúrgicamente o cuando se reduce mediante radiación, pero generalmente se requieren otros tratamientos para aliviar el dolor. (22)

El tratamiento del dolor canceroso es multidisciplinario y puede precisar una intervención farmacológica combinada con consejos, cuidados de enfermería, servicios sociales y religiosos, bloqueo nervioso, cirugía, radioterapia, quimioterapia y asistencia hospitalaria.

El dolor canceroso es con frecuencia un proceso dinámico con brotes y recidivas paralelas al curso de la enfermedad. (2)

1.1.6. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL DOLOR

Desde el punto de vista de la neurofisiología, existen mecanismos capaces de explicar el origen de la producción del dolor, las formas de percibirlo y sus características.



El dolor se origina tras un estímulo periférico (traumatismo, inflamación, isquemia) que es trasladado por un nervio periférico, a través de fibras especializadas en esta transmisión, hasta la médula espinal, desde donde asciende a través de vías medulares hasta el tronco y la corteza cerebral, en la que se hará consciente. (20)

En la transmisión del dolor distinguimos tres etapas:

- Transmisión de estímulos periféricos.
- Transmisión a través de las vías centrales del dolor.
- Modulación del dolor a nivel del SNC.

1.1.6.1. TRANSMISIÓN DE ESTÍMULOS PERIFÉRICOS A TRAVÉS DEL SISTEMA AFERENTE PRIMARIO

Las fibras nerviosas aferentes contienen los axones de las neuronas que tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal. Estas neuronas pueden ser aferentes primarias y postganglionares simpáticas. El axón de estas neuronas está bifurcado, llegando una prolongación a los tejidos inervados y otra a la médula espinal.



Las fibras nerviosas aferentes primarias se clasifican por su diámetro y grado de mielinización (que serán los factores determinantes de la velocidad de conducción), en:

➤ **Fibras A-beta:** Presentes en los nervios que inervan la piel. Son las de mayor diámetro (alta velocidad de conducción). Habitualmente su estímulo no transmite dolor, sino sensaciones mecánicas.

➤ **Fibras A-delta:** De pequeño diámetro (1 a 6 micras) y mielinizadas. Realizan la transmisión del dolor rápido y de corta duración (1er dolor). Su estimulación desencadena una reacción de retirada, flexora, rápida. El dolor se percibe con carácter punzante.

➤ **Fibras C:** De pequeño diámetro (0,2 a 1 micra) y amielínicas. Realizan la transmisión del dolor lento y permanente (2º dolor). El dolor se percibe con carácter urente o de quemazón.

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

Las neuronas aferentes primarias contienen mediadores polipeptídicos que se liberan cuando son activados los nociceptores. El mediador más conocido en el inicio y la transmisión del impulso doloroso es la sustancia P. (20)



1.1.6.2. TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LAS VÍAS CENTRALES DEL DOLOR

Los axones de las neuronas aferentes primarias llegan a la médula espinal por la raíz dorsal, terminando en el asta posterior de la sustancia gris, donde establecen contacto mediante sinapsis con neuronas medulares que llevarán los impulsos hasta los centros cerebrales superiores que participan en su percepción.

Cada axón contacta con varias neuronas medulares y cada neurona medular recibe impulsos de varios axones tanto sensitivos como viscerales. Así tenemos que ciertos impulsos procedentes de terminaciones periféricas, convergen sobre las mismas neuronas que determinados impulsos viscerales.

Este hecho es de gran relevancia para la comprensión del dolor referido, que se produce cuando la estimulación de las neuronas medulares se atribuye a un impulso externo, mientras que proviene, en realidad, de una terminación nerviosa visceral. Un ejemplo de dolor referido lo tendremos en la inflamación de la vesícula biliar, que da lugar a un dolor localizado en la cara superior del hombro derecho, debido a que las raíces nerviosas desde las que surge la inervación de la vesícula son la tercera, cuarta y quinta cervical, siendo la



quinta cervical la que origina el dermatoma sensitivo de la cara superior del hombro derecho.

Los axones de las neuronas medulares se dirigen a la sustancia blanca antero-lateral del lado contrario de la médula, formando el haz espino-talámico contralateral por el que llegarán hasta el tálamo.

Los axones del haz espinotalámico conectan con neuronas situadas en los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza somato-sensorial, que es donde se procesa la información sobre carácter, intensidad y localización del dolor. También conectan a nivel del tálamo, con neuronas que se proyectan en la corteza frontal, proporcionando la dimensión emocional del dolor. En su camino ascendente, algunos axones del haz espinotalámico terminan en núcleos mesencefálicos y bulbares, donde contactan con neuronas que constituyen el origen de las vías descendentes inhibitorias. (20)

1.1.6.3.MODULACIÓN DEL DOLOR A NIVEL DEL SNC

La comprobación de que ante estímulos dolorosos similares, diferentes personas experimentan dolor de distinta intensidad, ha llevado al estudio de los moduladores de la actividad de las vías transmisoras del dolor.



Hoy día se conoce un circuito modulador que se inicia en el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, y que mediante fibras que descienden por los haces dorso-laterales de la médula espinal, actúan a nivel del asta posterior, ejerciendo un bloqueo por inhibición presináptica de aferencias nociceptivas.

En esta modulación intervienen también los receptores opiáceos, produciendo analgesia cuando se activan, bien a través de sustancias endógenas, como péptidos opiáceos (endorfinas y betaendorfinas), o bien a través de sustancias exógenas como la morfina.

Otro mecanismo endógeno de modulación del dolor está mediado por aminas biógenas (noradrenalina y serotonina). Su unión a receptores específicos frena la transmisión del impulso doloroso. Las sustancias exógenas que actúen bien estimulando estos receptores, o bien aumentando la cantidad de aminas biógenas en el espacio intersináptico (impidiendo, por ejemplo, su recaptación) producirán un cierto grado de analgesia. (20)

1.1.7. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor se inicia con un trauma que a nivel de los tejidos provoca la liberación de:

➤ Prostaglandinas



- Cininógeno
- Bradicidina
- Tromboxanos

Esta produce edema y liberación de histamina, serotonina, bradiquinina, acetilcolina, degranulación de los mastocitos, etc., que estimulan los nociceptores (receptores del dolor) que están localizados en los tejidos periféricos.

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

En las células comienza la activación de la cascada del ciclo del ácido araquidónico que activa la destrucción de los fosfolípidos de la membrana, la misma que lo hace por la presencia de la enzima fosfolipasa. Aumenta la producción del ácido araquidónico y por efecto de la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, se generan las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Se inicia así otra vía de activación del dolor: la de los hidroximetabolitos y leucotrienos.

En el tejido periférico será en donde las prostaglandinas son las encargadas de reconocer y estimular el dolor, el



mismo que es llevado por la fibras nerviosas a sus diversos receptores.... mecano receptores (presión, posición, etc.) y nociceptores (dolor). (1)

1.1.7.1. PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS (EICOSAENOIDES)

Son mediadores celulares. Los antagonistas tienen poca actividad clínica pero hay análogos que sí se usan clínicamente. Son mediadores celulares que no se encuentran preformados en ningún sitio.

Aparecen y desaparecen con el estímulo adecuado. Están relacionados con muchos procesos fisiológicos y tienen un papel fundamental en la inflamación. Al principio de siglo (1930) se vio que en el semen humano había una sustancia capaz de contraer la musculatura uterina.

Se creía que lo sintetizaba la próstata (prostaglandinas). Se vio que la prostaglandina era una familia importante compuesta por diferentes compuestos que tienen en común una estructura química con 20 carbonos que venía de la transformación enzimática de los ácidos grasos y, además, era poliinsaturada.

Hoy se sabe que estas sustancias se hallan en todos los [tejidos](#) de los [mamíferos](#) y líquidos biológicos, son halladas



en casi todas las células del organismo, a excepción de los glóbulos rojos.

Cuando la enzima que actúa es la ciclooxigenasa, forma prostaglandinas.

Cuando el enzima que actúa es la lipooxigenasa, forma leucotrienos.

Para formar prostaglandinas debe actuar la ciclooxigenasa que da una ciclación en un extremo, dando un anillo ciclopentano y el resto de la molécula es oxidada.

Una prostaglandina tiene un anillo ciclopentano y unas cadenas más o menos largas. Según la sustitución del anillo ciclopentano, dará una prostaglandina u otra.

Los leucotrienos se obtienen mediante la lipooxigenasa, porque tienen 3 dobles enlaces conjugados, se sintetizan en los leucocitos y no tienen un ciclo y se parecen más al ácido araquidónico. (11)

1.1.7.1.1. SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Cuando se activan los mastocitos, hay reacciones celulares que aumentan la fluidez de membrana y abre los canales de calcio que, cuando llegan masivamente, los mastocitos degranulan y liberan la histamina y actúa la proteinlipasa A_2 (PLA_2) y sale ácido araquidónico al



citoplasma del mastocito, que sintetiza prostaglandinas y leucotrienos.

La ciclooxigenasa provoca una ciclación y aparición del anillo de ciclopentano y oxida las cadenas laterales, que dan un grupo peróxido en una cadena lateral. Es un compuesto tan inestable que inmediatamente se reduce. Da una prostaglandina muy inestable que es rápidamente reducida y será la precursora de todas las prostaglandinas. Mediante un proceso enzimático se obtiene la prostaglandina I_2 (Prostaciclina), $TX A_2$, $PG E_2$, $PG F_{2\alpha}$ y $PG D_2$. (11)

1.1.7.1.2. SÍNTESIS DE LEUCOTRIENOS

La síntesis es más sencilla. Cuando sobre el ácido araquidónico actúa la 5-lipooxigenasa, no hay ciclación, pero sí oxidación e incorporación del grupo peróxido. Lleva a la aparición del leucotrieno A_4 . Da por un sitio el $LT B_4$ y por otro lado todos los cisteinil-LT (tienen el grupo cisteinil acoplado). Son los $LT C_4$, D_4 , E_4 y F_4 los cuales se sintetizan en: mastocitos, basófilos y macrófagos.

El $LT B_4$ se sintetiza generalmente en los neutrófilos.
(11)



1.1.7.1.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Actúan a través de cinco receptores específicos de membrana ligados a la actuación de la adenilato ciclasa y por tanto, AMPc. Se localizan en diferentes tejidos y dan diferentes efectos según donde se encuentran. Son compuestos con actividad farmacológica importante.

1.1.7.1.4. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LAS PROSTAGLANDINAS

La acción de las prostaglandinas sobre el aparato reproductor se da mediante la PG $F_{2\alpha}$. El semen tiene más cantidad y variedad de prostaglandinas.

También en el aparato reproductor femenino hay gran número de prostaglandinas porque tiene un funcionamiento importante en el aparato reproductor porque son las responsables de la motilidad de las trompas, desplazamiento del óvulo, transporte del semen, papel importante en la menstruación y motilidad uterina.

Son importantes como inductores en el aborto y parto. La PG $F_{2\alpha}$ es producida por el útero e inhibe la producción y liberación de progesterona. En el parto incrementa la motilidad y dilatación del cuello del útero. La PG $F_{2\alpha}$ puede inducir la expulsión del feto en la mitad y principio de la gestación. También son importantes en el sistema



cardiovascular porque algunas de ellas son vasodilatadoras y ayudan a que haya una buena canalización de la sangre porque ayudan a la irrigación de los tejidos.

La PG I_2 tiene un papel como antiagregante plaquetario. En la sangre hay Tromboxanos (TX) y Leucotrienos (LT) que son vasoconstrictores y proagregantes plaquetarios.

En el aparato digestivo, las PG E_2 y PG I_2 tienen un papel importante en la motilidad, aumenta el peristaltismo y la movilidad. La PG I_2 , además, tiene un papel protector muy importante sobre la mucosa gástrica y controla el exceso de secreción ácida, aumenta la secreción de moco, ayuda a la cicatrización de úlceras o lesiones.

En el riñón, las prostaglandinas hacen una buena irrigación y aumenta la filtración glomerular (PG I_2 y PG E_2). Para que exista un buen intercambio iónico y una buena secreción de sustancias, el riñón no puede parar nunca. Los tromboxanos y los leucotrienos son vasoconstrictores. La síntesis de prostaglandinas no debe para nunca porque asegura el funcionamiento del riñón.

El estímulo simpático, adrenalina... cualquier estímulo que pueda repercutir en el mal funcionamiento del riñón, estimula la síntesis de prostaglandinas. Nunca se usan inhibidores de prostaglandinas en animales con insuficiencia renal o patología renal.



Las prostaglandinas también son muy importantes en los procesos inflamatorios porque actúan dando vasodilatación y edema y extravasación de plasma y migración de células en el tejido inflamado y se libera por células que participan en respuesta inflamatoria.

- Mastocito → PG D₂.
- Macrófago → PG E₂.
- Plaquetas → Tromboxanos y PG I₂. (11)

1.1.7.1.5. FUNCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas deben ejercer su efecto sobre las células de origen y las adyacentes, actuando como hormonas autocrinas y paracrinas, siendo destruidas en los pulmones. Las acciones son múltiples y algunas tienen utilidad práctica, como la PG E₁, que se utiliza en clínica para mantener abierto el ductus arteriosus, en niños con cardiopatías congénitas y para el tratamiento o prevención de la úlcera gastroduodenal. La PG E₂ se emplea como oxitóxica en la inducción del parto, la expulsión del feto muerto y el tratamiento del aborto espontáneo. (12)



1.1.7.1.5.1. FUNCIÓN FISIOLÓGICA VASCULAR

Las prostaglandinas tienen efecto sobre la resistencia vascular cortical renal, produciendo un aumento del flujo sanguíneo cortical renal con el consiguiente aumento del volumen intracelular y disminución de la resistencia periférica. De esta manera, junto con la [hormona ADH](#) y con la [aldosterona](#), regulan en forma hormonal la presión arterial. (12)

1.1.7.1.6. PROSTAGLANDINAS Y CÁNCER

En la síntesis de prostaglandinas intervienen dos enzimas principalmente: la ciclooxygenasa 1 (COX-1) y ciclooxygenasa 2 (COX-2). En determinados procesos patológicos, como en las inflamaciones y en las neoplasias, existe una sobreexpresión de la enzima COX-2, que cataliza prostaglandinas como la PGE2 que estimula la [angiogénesis](#) y la progresión tumoral. (12)

1.1.7.2. TRANSMISIÓN DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO

En la analgesia interesan los nociceptores que están cubiertos por las células de Schwan y son llevados por los axones hasta el cuerno posterior de la médula por fibras diferentes que se clasifican en:



- Fibras A (Alfa, Beta, Gamma y Delta)
- Fibras B
- Fibras C

Siendo las fibras A delta (pequeñas y mielinizadas) las que transmiten el dolor agudo y las fibras C (gruesas y amielínicas) las encargadas de igual transmisión pero del tipo “de dolor mal localizado”. A través de éstas fibras llegan los estímulos al cuerno posterior de la médula espinal que se encuentran dividido en **las diez láminas de Rexed** (ANEXO 1), que se distribuyen de la siguiente manera desde la periferia al centro de la sustancia gris del asta posterior, algunas de ellas se ubican incluso en la parte anterior de la sustancia gris medular.

En resumen las fibras del dolor para ascender al tálamo tienen dos vías:

- Neo-espino-talámica
- Paleo-espino-talámica

La vía **neoespinotalámica** es la más externa y es la responsable de la intensidad, el sitio y la localización del dolor.



En cambio la interna o vía **paleoespinotalámica** es aquella que solamente indica en forma rutinaria, al sistema límbico para que éste haga efectiva una respuesta endocrina de liberación de catecolaminas, taquicardia, aumento de la frecuencia respiratoria, etc...

Finalmente el dolor llega a la corteza cerebral en la región frontal y se impregna en el área somestésica que es el lugar en donde **“el dolor toma conciencia”**. (1)

1.1.8. BASES NEUROLÓGICAS DEL DOLOR

La anatomía y la fisiología del dolor son complejas. Aunque sea una manera simplificada, es más fácil estudiar la anatomía del sistema del dolor analizando los cuatro procesos fisiológicos principales que ocurren:

- Transducción (nociceptores).
- Transmisión (fibras aferentes primarias, asta posterior y vías ascendentes).
- Interpretación (procesamiento cortical y procesamiento límbico).
- Modulación (control descendente y mediadores neurohumorales). (2)



1.1.8.1. TRANSDUCCIÓN

1.1.8.1.1. NOCICEPTORES

La información sobre las sensaciones que potencialmente pueden producir las lesiones de tejidos, se transmite al sistema nervioso central a través de las terminaciones nerviosas libres localizadas en la piel y en otros tejidos (vísceras y tejidos profundos). Estas terminaciones nerviosas libres se denominan nociceptores. La información sensorial recogida por estos receptores, es enviada al asta posterior de la médula espinal a través de fibras C amielínicas, de conducción rápida y de pequeño diámetro y a través de fibras A- delta mielinizadas de pequeño tamaño.

Las fibras C muestran repuestas polimodales que permiten al individuo distinguir entre la lesión mecánica, térmica o química. Cuando se produce una lesión tisular, se liberan una serie de mediadores químicos en el área de la lesión, que son responsables de los signos clásicos de la inflamación. Algunos de estos mediadores provocan una hipersensibilidad del nociceptor que se denomina **hiperalgesia primaria**.

Con frecuencia, la zona que rodea al área de lesión también está sensible; esto se denomina **hiperalgesia secundaria**. Diversos estudios han demostrado que los



nociceptores localizados en el tejido lesionado, muestran un aumento en la respuesta a estímulos normales (umbrales) y supraumbrales, así como descargas espontáneas de las fibras en condiciones basales, lo que provoca dolor. (2)

1.1.8.2. TRANSMISIÓN

1.1.8.2.1. FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS

Los **axones aferentes primarios** activados por los nociceptores, son las terminaciones nerviosas libres mielínicas (fibras A-delta) y las amielínicas (fibras C). La mayoría de los estímulos nociceptivos que llegan al SNC son transmitidos por fibras C. Estas aferencias primarias tienen sus cuerpos celulares localizados en los **ganglios de la raíz dorsal**. Las fibras A-delta tienen una conducción relativamente rápida (de 5 a 25 m/seg.), mientras que las fibras C tienen una velocidad de conducción más lenta (menos de 2 m/seg.). Esta diferencia es la base del dolor “inicial” y del “segundo dolor”. El siguiente paso en la transmisión nerviosa, se produce en la sinapsis entre estas fibras aferentes primarias y las neuronas que se encuentran en el asta dorsal.

Las **aferentes cutáneas** viajan a través de nervios sensitivos. Las **aferentes viscerales** lo hacen a través de nervios parasimpáticos y simpáticos (los cuerpos celulares de



estas neuronas también se localizan en los ganglios de la raíz dorsal). Existen numerosos neuromodulares, incluyendo péptidos, localizados en las neuronas a nivel de los ganglios de la raíz dorsal. Las fibras aferentes primarias juegan un papel importante en la hiperalgesia; por ejemplo, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son liberados de las terminaciones nerviosas y potencian la respuesta inflamatoria. (2)

Numerosos **neurotransmisores** han sido relacionados con las vías del dolor. Esencialmente se pueden dividir en varios grupos: neurotransmisores excitadores de acción rápida (aspartato, kainato), neurotransmisores inhibidores de acción rápida (ácido gamma-amino-butírico, glicina), aminas o neurotransmisores excitadores de acción más lenta (sustancia P) o inhibidores de acción lenta (encefalina, galanina). Algunos de dichos neurotransmisores son neurotóxicos a altos niveles (p. ej., tras la lesión o transección de un nervio); otros son neuroprotectores (p. ej., galanina, encefalina). Existen numerosos receptores en las vías del dolor; los receptores específicos para capsaicina o los receptores cannabinoideos son dos raros ejemplos. Algunos receptores están presentes en el nervio periférico en condiciones normales (p. ej., los receptores para N-metil-D-aspartato) o tras el daño del nervio (p. ej., receptores opiáceos). (2)



1.1.8.2.2. ASTA DORSAL

Las **aferentes nociceptivas** entran en la médula espinal a través de los ganglios de la raíz dorsal, para terminar en las neuronas del asta posterior. El asta dorsal se divide en varias capas, basándonos en la morfología neuronal y en su ordenación. Específicamente, la sustancia gris del asta posterior, se divide en diez capas que se denominan láminas de Rexed.

Las fibras C terminan principalmente en la lámina II (sustancia gelatinosa); las fibras A delta terminan en las láminas I y V. Estas fibras hacen sinapsis con interneuronas y neuronas de segundo orden, las cuales forman las vías ascendentes. Estas neuronas se han dividido en varias categorías de acuerdo con sus repuestas al dolor.

- **Las neuronas de amplio margen dinámico** responden a estímulos mecánicos y dolorosos y se localizan principalmente en las láminas de Rexed I, II y V.

- **Las neuronas específicamente nociceptivas** se activan únicamente por estímulos dolorosos y se localizan en múltiples láminas.

- Los axones de estas neuronas de segundo orden cruzan la línea media de la médula espinal, para ascender por el cordón anterolateral en dirección hacia estructuras cerebrales superiores. La más clásica de las vías



ascendentes del dolor, es el **tracto espinotalámico**; sin embargo hoy en día se conocen otros tractos como el espinohipotalámico, es espinorreticular y el espinopontoamigdalino. (2)

1.1.8.2.3. VÍAS ASCENDENTES

De los cuatro tractos ascendentes mencionados, el tracto espino-talámico, que se localiza en la región antero-lateral de la médula espinal, es el más importante. La mayoría de las aferentes periféricas, entran en la médula espinal por uno o dos segmentos y después de hacer sinapsis en el asta posterior cruzan la médula para ascender hacia los centros superiores del sistema nervioso central. La primera sinapsis cortical se hace en el tálamo. Desde aquí las neuronas de tercer orden mandan axones a la corteza somatosensorial (desde el tálamo lateral) o a las regiones del cerebro involucradas en las respuestas afectivas al dolor (desde el tálamo medial al sistema límbico, incluyendo la corteza cingulada). Otras vías involucradas en la respuesta autonómica al dolor se proyectan al hipotálamo (p. ej., respuesta al estrés y respuesta al sueño-vigilia). Este entramado de vías, permite al SNC emitir una respuesta sensorial y emocional a los estímulos dolorosos agudos. (2)



1.1.8.3. MODULACIÓN DEL DOLOR, Y ANALGESIA DESCENDENTE

Al final de los años 60 se observó, que las neuronas del asta posterior de la médula de animales descerebrados respondían más al estímulo doloroso, en presencia de un bloqueo espinal. La estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal provoca una profunda analgesia. La sustancia gris periacueductal (localizada en el mesencéfalo) y los núcleos del rafe (localizados en la médula) no son las únicas áreas involucradas en la modulación del dolor. La estimulación específica de algunos núcleos talámicos e hipotalámicos también produce analgesia. Los opiáceos endógenos y dos vías descendentes moduladoras (una utiliza como neurotransmisor la noradrenalina y la otra la serotonina) son las claves de la inhibición descendente del dolor. Cuando se estimulan receptores para noradrenalina y serotonina localizados en los sistemas inhibidores descendentes, se provoca una analgesia, que se puede revertir de manera efectiva con antagonistas farmacológicos. Los axones de estos dos sistemas descienden por el cordón dorsolateral para terminar en el asta posterior, donde modulan las aferencias nociceptivas provenientes de la periferia de manera directa (sobre las neuronas del tracto espinotalámico) o indirectas (a través de interneuronas). (2)



1.1.8.4. CAMBIOS EN EL SISTEMA NERVIOSO QUE PROVOCAN DOLOR CRÓNICO (NEUROPÁTICO)

El **dolor neuropático** es un síntoma resultante de una lesión neuronal central o periférica. Con frecuencia es severo, debilitante y de comienzo retardado, pudiendo tener un carácter quemante o ser parecido a una descarga eléctrica. Con frecuencia dicho dolor se produce en ausencia de la lesión original.

El **dolor crónico** a menudo sigue a un traumatismo menor, a patologías médicas (como la artritis reumatoide) o a lesiones nerviosas. Los modelos animales de artritis crónica y dolor neuropático, han contribuido a mejorar nuestro conocimiento de las alteraciones que ocurren en el sistema nervioso central en presencia de dolor crónico, lo que ha supuesto un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de este síndrome. Las investigaciones actuales han demostrado un número de anomalías en las funciones neuronales, en condiciones de dolor crónico.

➤ **La «efapsis»** es el desarrollo de contactos anormales (sinopsis) entre axones tras una lesión. La activación de un nervio lleva a la activación de otro.

➤ **Alteración del número de receptores adrenérgicos.** Después de una lesión, los nociceptores que



se están regenerando se hacen sensibles a la norepinefrina; se produce un aumento del número de los receptores alfa-1 en los axones. Este mecanismo se ha implicado en el desarrollo de estados de dolor mantenidos por el simpático

➤ **Alteración de conexiones neuronales.** Como se mencionó previamente, las fibras A-delta y C hacen sinapsis predominantemente en las láminas I y II. Las fibras A beta, que llevan el tacto suave, normalmente hacen sinapsis en las láminas III y IV. Se ha demostrado que tras una lesión, las fibras A-beta crean nuevas conexiones entre la lámina superficial y hacen sinapsis con las neuronas nociceptivas. Esto explica que el dolor neuropático pueda provocarse simplemente por el tacto suave.

➤ **Impulsos ectópicos.** En condiciones normales, los neuromoduladores mantienen las fibras del dolor en un estado quiescente. Tras una lesión, aparece una actividad espontánea anormal en estos nervios. Esta actividad espontánea puede explicarse por la liberación de neuromoduladores excitantes como el glutamato y la sustancia P.

➤ **Acoplamiento entre el sistema simpático y las neuronas aferentes primarias.** En condiciones normales, el sistema simpático no tiene ninguna conexión con las neuronas aferentes primarias. Tras una lesión en el nervio,



los axones noradrenérgicos se ramifican en los ganglios de la raíz dorsal, dando lugar a estructuras con forma de cestillas que rodean a las neuronas lesionadas. Como se ha descrito anteriormente, las neuronas lesionadas crean receptores adrenérgicos, lo que completa el acoplamiento entre los dos sistemas. De tal manera, que con la activación del sistema simpático, el sistema del dolor también se activará. Por el contrario, con el bloqueo simpático, el dolor es inhibido (esto explica la fisiopatología del dolor mantenido por el simpático).

(2)

1.1.8.5. PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ANALGESIA PREVENTIVA

La analgesia «preventiva» es un concepto basado en experimentos que sugieren que el tratamiento analgésico previo a la aplicación de un estímulo nocivo, reduce o elimina el dolor subsiguiente. Estudios realizados en animales, han demostrado que los impulsos dolorosos provenientes de los tejidos profundos, provocan cambios prolongados en la excitabilidad de la médula espinal. Para contrarrestar este estado y el dolor secundario, con frecuencia se requieren dosis de opiáceos. Si se administran pequeñas dosis de anestésicos (locales u opiáceos) antes de la aplicación del



estímulo doloroso, se puede evitar la hiperexcitabilidad mencionada.

Se produce **una centralización del dolor**, cuando una lesión periférica provoca una alteración de la función de las vías centrales (p. ej., en el tálamo), que puede llevar a una actividad anormal espontánea.

El concepto de **neuroplasticidad** está muy relacionado con el concepto de analgesia preventiva. Específicamente, la plasticidad neuronal es un proceso que conlleva cambios estructurales y funcionales, que tienen lugar tras una lesión del nervio en condiciones de dolor neuropático. Los sustratos biológicos exactos de dichos cambios en el ser humano, aún no están claros. Parece probable que si pudiéramos prevenir la aparición de dichos cambios en las vías de dolor, administrando una analgesia previa a la cirugía, la «analgesia preventiva» evitaría esta hiperexcitabilidad del sistema nervioso central, lo que traería consigo una disminución de las necesidades de analgésicos postoperatorios, o inhibiría el desarrollo de neuroplasticidad que sabemos que ocurre en los modelos animales de dolor neuropático. (2)

1.1.9. CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

El modo en que el paciente describe su dolor nos aportará información sobre dos componentes de éste. En



primer lugar, la naturaleza del dolor debido a un proceso específico tiende a ser descrita de forma similar por diferentes pacientes, por lo que la calidad del mismo parece ser única. En segundo lugar, la riqueza de la descripción está relacionada con la constitución emocional del paciente, su estrato cultural y con la importancia del dolor.

En la práctica clínica se concede gran importancia a la localización del dolor y a sus características que permiten al médico realizar un correcto diagnóstico etiológico. Por ejemplo, la ciática secundaria a una hernia discal, es referida como una corriente eléctrica o una puñalada en la nalga que se irradia hasta la rodilla o el tobillo. El dolor del infarto de miocardio se describe como una sensación de opresión sobre el pecho. En general, para cada localización del dolor existen una serie de adjetivos utilizados en su descripción.

(20)

1.1.9.1. DOLOR CUTÁNEO

La piel contiene más terminaciones nerviosas sensitivas que cualquier otro órgano del cuerpo, lo que permite localizar las lesiones con precisión. Para la descripción del dolor cuando está afectada la piel se suelen utilizar las palabras cortante o quemante, mientras que si están afectados los vasos sanguíneos, se utiliza el término pulsante. Las lesiones



que afectan a las terminaciones nerviosas de la piel producen un dolor de tipo comezón, hormigueante, punzante o en forma de escozor. Cuando se presentan alteraciones durante el proceso de reparación de los troncos nerviosos se produce un dolor quemante en el área de distribución del nervio. (20)

1.1.9.2. DOLOR SOMÁTICO PROFUNDO

El dolor producido por los procesos articulares agudos está bien localizado, siendo descrito como agudo opresivo, tirante y pulsante. En los procesos articulares crónicos, se experimenta un dolor de tipo sordo al que se superpone otro de carácter lancinante condicionado por los movimientos de la articulación. La estimulación nociceptiva de una articulación, puede dar lugar a la contracción de los músculos que rodean a la articulación, al estar inervados por los mismos segmentos espinales, manifestándose como rigidez e hipersensibilidad de los músculos periarticulares, que se acompaña de hiperalgesia de la región cutánea correspondiente.

El dolor de origen óseo no está tan bien localizado como el de origen articular. Es descrito como un dolor profundo, que puede ser pulsante cuando se acompaña de fenómenos inflamatorios. El dolor de origen muscular está mal localizado y se describe como un dolor mate.



Los estudios realizados en cuanto a la sensibilidad, muestran que el periostio es el tejido más sensible, seguido por los ligamentos, tendones y fascias. Los vientres musculares son los menos sensibles. (20)

1.1.9.3. DOLOR VISCERAL

En presencia de inflamación la pleura, el pericardio y el peritoneo dan lugar a un dolor importante que varía en intensidad con el movimiento y que se describen como una puñalada, lancinante, cortante u opresivo.

A nivel intestinal se origina un dolor de tipo mordiente ante una perforación, o bien otro de carácter intermitente conocido como cólico ante una distensión o una obstrucción. Los dolores de tipo cólico se presentan también en otras estructuras distensibles del interior del abdomen tales como la vesícula biliar, los conductos biliares y los uréteres. En el caso de la vejiga urinaria, la obstrucción del flujo produce la dilatación de la misma con sensación de dolor opresivo que puede alcanzar niveles insoportables.

Los estudios realizados en cuanto a la sensibilidad de las diferentes vísceras muestran que las serosas son las más sensibles, seguidas de las paredes de los órganos huecos. Los órganos parenquimatosos suelen ser insensibles al dolor.



En el dolor abdominal debemos tener en cuenta que la estimulación nociceptiva de una víscera, como por ejemplo el uréter, dará lugar a la contracción de los músculos de la pared abdominal inervados por los mismos segmentos espinales, conociéndose a este fenómeno como reflejo visceromotor. Este hecho es el responsable de la "defensa muscular", un importante signo de irritación visceral en la exploración del abdomen. (20)

1.1.9.4. DOLOR ISQUÉMICO

El dolor que se produce en el miocardio como consecuencia de la isquemia se describe como constrictivo u opresivo, adjetivos a los que se añaden en ocasiones terrorífico u horrible. (20)

1.1.9.5. DOLOR ORIGINADO EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las causas pueden estar en relación con lesiones o enfermedad de los nervios periféricos, como compresión, irritación, apraxia o enfermedades infecciosas o metabólicas, mezclándose con trastornos sensoriales y motores diversos y con una distribución que permite localizar el nervio o raíz o plexo afectados. En otras ocasiones pueden estar en relación con lesiones o enfermedades del sistema nervioso central,



bien a nivel de la médula o bien a nivel cerebral y que afectan a regiones más extensas del cuerpo, denominándose dolor central. Tal es el caso del dolor talámico secundario a un ACV y cuya distribución coincide con el hemicuerpo parético.
(20)

1.1.10. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

Lo más apremiante para el médico es explicar por qué el paciente se queja de dolor. A veces, de manera paradójica, también debe explicar por qué el paciente no se queja de dolor. Esta insistencia en el *informe* del paciente de que sufre o no sufre dolor, más que el dolor por sí mismo, identifica en términos de operación los datos de los que depende el médico para valorar el dolor.

Un informe de dolor puede reflejar cualquiera de los puntos siguientes o de sus combinaciones:

- La existencia de una lesión tisular localizada o de un estímulo periférico que se acerca al umbral de la lesión tisular.
- Un estímulo aferente local que se ha relacionado en la mente con la amenaza de lesión o enfermedad, de modo que se percibe una sensación no sentida previamente como dolorosa y se notifica como dolor (por ejemplo, una



sensación abdominal vaga informada como dolor por un paciente que teme sufrir cáncer).

- La lesión del sistema nervioso periférico o central que interfiere con la modulación normal (entrada) de los estímulos de las fibras aferentes pequeñas (por ejemplo, neuralgias, causalgia y dolor "central").
- Una necesidad psicológica inconsciente de sufrir o de ser castigado, o de adoptar el papel de una persona que sufre, un dolor relacionado previamente con traumatismo *físico* o con la aplicación de un castigo que es tomado como paradigma de sufrimiento (por ejemplo, conversión).
- Un intento consciente y deliberado de impresionar a los otros en provecho propio (simulación). (6)

Por otra parte, un informe de falta de dolor puede indicar cualquiera de las cosas siguientes:

- Falta de traumatismo o de lesión tisular o falta de estimulación periférica que se acerque al umbral de la lesión.
- Lesión de los receptores o de las vías conductoras del dolor, que son incapaces de transmitir los impulsos en forma central.
- El tejido u órgano lesionados por un proceso patológico no tienen inervación aferente que transmita los



impulsos hacia el sistema de las raíces dorsales (por ejemplo, parénquima pulmonar).

➤ Las propiedades químicas o físicas de un proceso patológico dado no son suficientes para activar los receptores, las fibras o las conexiones ascendentes hacia el sistema de las raíces dorsales (por ejemplo, la linfadenitis aguda es dolorosa; la linfadenopatía del linfoma no lo es).

➤ El grado de conocimiento o de atención del paciente es insuficiente para interpretar la calidad de la experiencia sensitiva y para notificarla como dolor.

➤ Los factores psicológicos están influyendo en el paciente para que rechace las nociones de lesión o sufrimiento; de aquí que las sensaciones corporales no se experimenten en forma de dolor.

➤ Los factores psicológicos o sociales están influyendo en el paciente para que no notifique que está sufriendo dolor, y simule salud. (6)

1.1.11. PERFIL DEL DOLOR

Las características del dolor, como se experimenta y notifica, son producto de determinantes fisiológicas y psicológicas. Las determinantes fisiológicas incluyen naturaleza de los estímulos físicos que llegan a los receptores, respuestas características de los receptores y



fibras aferentes, nivel de conocimiento y capacidad de los sistemas sensitivos discriminadores para analizar la descarga. Las determinantes psicológicas incluyen factores como significado de la experiencia somestésica en términos de sufrimiento, influencias de experiencias pasadas y de las fuerzas culturales y sociales, ambiente y circunstancias psicológicas del individuo en ese momento, nivel de atención del paciente, y capacidad de éste para comunicarse verbalmente. Los efectos de estos factores no son, por ningún motivo, colocados al azar. Por lo contrario, dotan a las experiencias dolorosas de un grado suficiente de predicción, de modo que el médico es capaz de reconstruir según la información verbal del paciente, la naturaleza de los procesos psicológicos y fisiológicos subyacentes que causan el dolor. Es precisamente por esta razón que es esencial tener un concepto firme de los principios fisiológicos y psicológicos para elaborar el diagnóstico.

El perfil del dolor abarca seis dimensiones que reflejan la influencia de los procesos fisiológicos y psicológicos subyacentes. La caracterización de cualquier experiencia dolorosa requiere exploración de todas estas dimensiones. Estas son:

1. Aspectos topográficos, localización corporal.



2. Aspectos cuantitativos, intensidad.
3. Aspectos temporales, cronología.
4. Aspectos cualitativos, lenguaje descriptivo.
5. Aspectos fisiológicos acompañantes, procesos fisiológicos espontáneos que agravan o alivian el dolor.
6. Aspectos de conducta y psicológicos, conducta producida por el dolor o relacionada con éste y significado psicológico del dolor. (6)

1.1.12. PSICOLOGÍA DEL DOLOR

El dolor es un fenómeno psicológico con componentes físicos y emocionales. Este aspecto dual del dolor está ligado a la distinción entre percepción y reacción al dolor. La percepción del dolor puede valorarse en términos de calidad e intensidad, mientras que la reacción al mismo se manifiesta por síntomas tales como taquicardia, ansiedad, miedo, pánico o postración.

Las experiencias y emociones condicionadas pueden aumentar o disminuir la reacción al dolor, como lo demuestran, por ejemplo, los gritos que lanza el niño cuando, al ordenársele que vaya a la cama, roza su espinilla contra los escalones.



Mientras que la misma herida sufrida al subir las gradas de un estadio para presenciar un partido de fútbol puede pasar inadvertida. El enfermo afecto de una lesión maligna, cuyo sufrimiento es siempre mucho más intenso en la oscuridad de la noche, tras haber cesado todas las actividades rutinarias y se halla sólo con sus pensamientos, es otro buen ejemplo del influjo emocional que incrementa la reacción al dolor. El testimonio de los boxeadores, que afirman que durante un combate pueden ser cruelmente golpeados y, sin embargo, no notar ningún dolor, se cita a menudo para indicar que el efecto de ciertas emociones reduce la percepción dolorosa. Esta experiencia es confirmada también por 105 soldados quienes afirman que no sienten el dolor de sus heridas hasta que son evacuados de la línea de fuego. La ausencia inicial de dolor es un fenómeno corriente en los traumatismos bruscos. Por ejemplo, una herida por arma de fuego que astilla la tibia puede apreciarse como un golpe fuerte pero indoloro en la pierna. En los combates se ha observado con frecuencia que cuando un herido grita y se queja desaforadamente es muy probable que su herida no sea grave. Aun cuando a este respecto se citan más a menudo las heridas por proyectiles muy rápidos, las heridas contusas no suelen notarse hasta que la sangre gotea sobre la piel.



En ciertas circunstancias especiales, puede intervenir el fenómeno de adaptación y crear una elevación permanente de los umbrales del dolor. Este fue el caso de unos prisioneros aliados sometidos a tres años de encarcelamiento y tortura por los japoneses durante la segunda guerra mundial. Algunos de los que sobrevivieron a estos bárbaros procedimientos presentaban grados diversos de anestesia persistente y uno de ellos una anestesia completa, salvo en la córnea.

Algunas publicaciones describen casos de individuos que nacieron desprovistos del sentido del dolor. A pesar de la falta de este importante elemento vital, estos excepcionales individuos generalmente son capaces de enfrentarse con los problemas de la vida cotidiana y evitar las quemaduras y otras lesiones, a las cuales está especialmente predispuesto el adulto que desarrolla una siringomielia (que provoca la pérdida de las sensaciones de dolor y calor). Puesto que este proceso es extremadamente raro y no es posible su confirmación postmortem, se desconoce la localización de la posible lesión orgánica. Algunos creen que este estado representa una forma de agnosia sensorial o una incapacidad similar a la afasia para formular una percepción del dolor.

La mayoría de los enfermos psicóticos no difieren de los sujetos sanos en sus reacciones al dolor. No obstante, muchos de ellos se quejan de un dolor intenso en varias



regiones de su anatomía como secuela de su enfermedad mental. Por otra parte, algunos enfermos esquizofrénicos han amputado sus genitales, dedos u orejas, o se han mutilado extensamente sin manifestar una reacción dolorosa.

La mayor parte de los individuos bien adaptados y de vida activa, experimentan un cierto número de algias en diferentes partes, ignoradas, de su cuerpo. La persona psiconeurótica es a menudo propensa a agarrarse a semejante tipo de dolor y a exagerado de tal manera que el síntoma principal que él aduce eventualmente está tan deformado que no puede relacionarse con el dolor original. Los diversos mecanismos psicológicos que intervienen en la creación de este cuadro varían en gran manera y deberían tomarse siempre en consideración cuando los síntomas no encajan en un patrón clínico conocido. (3)

1.1.13. VALORACIÓN DEL DOLOR

La valoración del dolor para que pueda tratarse adecuadamente resulta difícil debido a que constituye un fenómeno del todo subjetivo. Es especialmente difícil distinguir los factores orgánicos de los psíquicos. El problema se complica todavía más porque en la mayoría de enfermos (y a veces en todos) ambos factores contribuyen a la expresión final del dolor. Además, la proporción en que



intervienen las esferas somática y psíquica cambia constantemente. Es en este terreno del diagnóstico donde el arte del médico se pone más a prueba y está menos sujeto a una valoración y crítica cuantitativa. Calcular la intensidad del dolor es asimismo difícil para el médico. Sin embargo, debe valorar esta intensidad con el fin de determinar qué terapéutica es la mejor para aliviarlo. Cuestiones tales como la constancia del dolor, la interferencia en la práctica de las obligaciones y en qué manera afecta a las funciones vitales (como el sueño, por ejemplo) deben ser consideradas y claramente valoradas por el observador.

Una historia minuciosa es la base principal para establecer el diagnóstico de todo síndrome doloroso y su intensidad. A menudo se requiere mucho tiempo para obtener todos los datos que permitan el diagnóstico de un síndrome específico o demostrar que no existe ninguno.

Una comprensión del concepto personal del enfermo acerca de las funciones de su organismo o de sus especiales idiosincrasias médicas puede ser de gran utilidad para la valoración de todo el cuadro clínico. Un enfermo con un tumor de la medula espinal, visto algunos años atrás de establecer el diagnóstico, había sido hospitalizado en dos ocasiones por un dolor irradiado en el epigastrio. Debido a que experimentaba alivio transitorio después de administrarle un enema, se creyó que padecía una enfermedad gas-



trointestinal, y únicamente cuando presentó signos piramidales con debilidad de ambas extremidades inferiores se pensó en una posible lesión de la medula espinal. El interrogatorio posterior puso de manifiesto que el enfermo creía en una teoría de autointoxicación y pensaba en consecuencia que gran parte de sus dolencias corporales estaban relacionadas con el estreñimiento crónico.

El enfermo que nos ofrece una anamnesis de múltiples intervenciones quirúrgicas, hospitalizaciones frecuentes y breves tratamientos de prueba por varios médicos, debe ponernos en guardia y no establecer a la ligera un diagnóstico de enfermedad orgánica. En muchos problemas relacionados con el dolor encontraremos que el litigio debe valorarse como una fuerza motivadora. Por regla general, es necesario basar un diagnóstico orgánico en alteraciones objetivas claras o en la concordancia entre las molestias y un síndrome conocido. También en este caso sólo una cuidadosa y prolongada anamnesis y el examen realizado por un médico imparcial permitirán valorar justamente las molestias del enfermo. A menudo el enfermo se comporta de manera tan particular que no puede darse una opinión firme acerca de la existencia de una alteración patológica subyacente cualquiera. En tales circunstancias lo más prudente suele ser no iniciar un tratamiento que puede



causar alteraciones permanentes y evitar así una contribución iatrogénica al cuadro clínico presente.

No insistiremos en la evidente importancia de un detenido examen físico salvo para destacar que, al tratar los síndromes dolorosos, algunos médicos se muestran inclinados a orientarse exclusivamente por los síntomas del enfermo, menospreciando la exploración física. Muchos problemas relacionados con el dolor requieren datos especiales de laboratorio y radiológicos para poder establecer el diagnóstico diferencial, y es un fallo muy corriente prescindir de estas exploraciones con el fin de no cargar el presupuesto del paciente. Todo enfermo con síntomas persistentes debe beneficiarse de un examen completo de laboratorio y radiológico. (3)

1.2. ANALGESIA

Etimología: La palabra compuesta **analgesia** procede del griego *a-* carencia, negación, y *algos*, dolor.

Por lo tanto, define a la analgesia como la falta o supresión de toda sensación dolorosa, sin pérdida de los restantes modos de la sensibilidad, es decir, es una condición en la cual se perciben los estímulos nociceptivos



pero no se interpretan como dolor, por lo común va acompañada de sedación sin pérdida de la conciencia.

1.2.1. PROBLEMÁTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN ANALGESIA

El dolor o la analgesia presentan unas peculiaridades que dificultan o complican la investigación en esta área:

- Heterogeneidad de la población (diferencias de umbral y tolerancia, diferencia en síndromes dolorosos y bases fisiopatológicas, diferencias en dolor experimental).
- Valoración del síntoma (ausencia de marcadores biológicos).
- Aspectos éticos (producción experimental de dolor, uso de placebos en pacientes, dosis repetidas de fármacos adictógenos). (13)

1.2.2. TIPOS DE ANALGESIA

1.2.2.1. ANALGESIA SISTÉMICA

Para poder tratar adecuadamente el dolor, en primer lugar es necesario diagnosticar la causa que lo produce, ya que tanto el fármaco como la técnica más indicados pueden variar dependiendo de la etiología. En segundo lugar es



preciso valorar el estado general del paciente, la presencia o no de enfermedades concomitantes, o de circunstancias añadidas que puedan influir en la experiencia dolorosa de cada persona. Es importante recordar que el planteamiento terapéutico en un enfermo con dolor debe individualizarse siempre. En concreto, de cara al tratamiento de un cuadro doloroso en un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos, habrá que tener en cuenta en primer lugar si se trata de un postoperado, un politraumatizado o un enfermo; por otro lado es importante valorar el estado hemodinámico del paciente, el estado de conciencia, si existe insuficiencia renal o hepática, si padece algún trastorno de la coagulación, etc., circunstancias que pueden indicar o contraindicar el uso de determinados fármacos; además en muchos de estos pacientes, por ejemplo en aquellos conectados a ventilación mecánica, la agitación puede hacer parecer que precisan dosis mayores de analgesia; en estos casos es útil la asociación de sedantes.

Teniendo en cuenta las causas y el tipo de paciente, se puede elegir el fármaco más específico en cada caso, así como la vía de administración que proporcione el mayor efecto analgésico (según la intensidad del dolor) con los mínimos efectos secundarios. Los analgésicos se administrarán de forma regular, no a demanda, comenzando el tratamiento con el fármaco más débil al que pueda



responder el dolor. Si es preciso se pueden emplear combinaciones de fármacos que se potencien entre sí, disminuyendo las dosis necesarias y así los efectos indeseables. (15)

1.2.2.2. ANALGESIA LOCOREGIONAL

Es el grupo de técnicas opuesto a las de analgesia sistémica, en el sentido en que la analgesia afectará solamente a aquel territorio concreto donde sea precisa. Se trata de técnicas invasivas, ya que es preciso depositar el analgésico en zonas cercanas a las estructuras nerviosas que transmiten el dolor, lo que implica en general uno u otro tipo de punción. (15)

1.2.2.3. ANALGESIA PERIDURAL Y ESPINAL

Tanto la analgesia peridural como la espinal han llegado a ser una técnica de primera línea en el manejo del dolor postoperatorio y del dolor crónico de tipo oncológico. La actividad analgésica se debe a la unión de la droga a receptores opioides ubicados en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula espinal.

Administrados por vía peridural pueden:



1. Atravesar la duramadre y llegar al LCR, y de allí a la médula;
2. Ser absorbidos por el plexo venoso peridural y alcanzar la circulación sistémica; y
3. Ser absorbidos por tejido adiposo peridural.

La absorción vascular, penetración dural, latencia y duración de la analgesia dependen de las propiedades fisicoquímicas del opioide: peso y estructura molecular, pK, afinidad por el receptor y solubilidad lipídica, siendo esta última la más importante. Mientras más lipofílico el opioide, más rápido traspasa la duramadre y más rápido se inicia la analgesia.

La captación a nivel medular también es función de la solubilidad lipídica. La gran ventaja de la analgesia con opioides en relación al uso de anestésicos locales por estas vías, es la ausencia de compromiso simpático y de bloqueo motor lo que disminuye el peligro de hipotensión postoperatoria. Las desventajas son la retención urinaria y la depresión respiratoria. Esta se encuentra siempre presente, pudiendo demostrarse midiendo la respuesta ventilatoria a la inhalación de CO₂, pero es clínicamente infrecuente. (13)



1.2.2.4. ANALGESIA PREVENTIVA

Este concepto, que deriva del inglés 'pre-emptive analgesia' implica que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso previene o reduce el dolor ulterior. En estudios experimentales, se ha observado que el estímulo nocivo induce en forma aguda cambios en la función neuronal, tales como hiperexcitabilidad a nivel medular. Estudios posteriores mostraron que el analgésico administrado previo al estímulo doloroso era más efectivo que la misma dosis administrada posteriormente. (13)

1.2.3. ANALGESICOS

1.2.3.1. ANALGÉSICOS MENORES

Comprenden paracetamol, aspirina y AINEs, la mayoría para ser administrados por vía oral. Tienen un "techo" analgésico, es decir, que por encima de la dosis máxima no tienen mayor eficacia analgésica. Su asociación a codeína con o sin cafeína, aumenta algo este "techo". No son adictivos, pero su uso en dosis masivas o continuadas no está desprovisto de efectos adversos potencialmente graves (intoxicaciones, nefropatía por analgésicos, síndrome confusional en el anciano, insuficiencia renal en el cirrótico, asma y reacciones de hipersensibilidad, gastropatía por AINE, etc.). (13)



1.2.3.2. ANALGÉSICOS MAYORES

Se trata de los analgésicos opiáceos o narcóticos, los cuales producen analgesia mediante su unión a varios receptores específicos del sistema nervioso central y, posiblemente, también del periférico. Pueden ser productos naturales derivados del opio o sintéticos similares a la morfina. Generalmente son considerados de elección para el tratamiento del dolor agudo muy importante y del dolor crónico canceroso. A diferencia de los analgésicos menores, no presentan "techo" analgésico, por lo que la dosis máxima sólo está limitada por los efectos adversos. (13)

1.2.3.3. ESCALERA ANALGÉSICA

Desde 1986, la Organización Mundial de la Salud propone el uso de este esquema terapéutico para aliviar el dolor relacionado con el cáncer. El primer peldaño lo forman los analgésicos no narcóticos. Los opiáceos débiles representan la segunda línea y la "escalera" termina en la morfina y el resto de los opiáceos mayores (ANEXO 2). Si bien el esquema es válido en general, un buen número de clínicos tienden a pasar directamente del primer al tercer escalón o a sustituir el segundo por combinaciones de los dos primeros (p. ej., paracetamol y codeína o aspirina y codeína). Los analgésicos adyuvantes y las medidas no



farmacológicas desempeñan su papel en cualquier peldaño. (23)

1.3. DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO® AMPOLLAS

1.3.1. COMPOSICIÓN

Cada ml contiene: Clorhidrato de D-propoxifeno 37,5mg; vehículo, c.s.

1.3.2. ACCIÓN E INDICACIONES

La acción de Acrogésico ampollas es únicamente analgésica, por esto solo se recomienda su empleo en el tratamiento de los estados dolorosos intensos de naturaleza aguda o crónica. Su gran tolerancia permite su empleo en diversos desórdenes que provoquen dolor. Puede ser asociado a otros analgésicos para potencializar su efecto. Para uso intramuscular solamente.

1.3.3. CONTRAINDICACIONES

Antecedentes o presencia de discrasias sanguíneas.
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.



1.3.4. PRECAUCIONES

Dosis masivas de Acrogésico inyectable son capaces de producir confusión mental, convulsiones y coma.

1.3.5. ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

Una ampolla diaria por vía intramuscular pudiendo aumentarse la dosis hasta 3 ampollas diarias según las necesidades. (10)

1.4. HIGUERA (*Ficus carica* L.)

1.4.1. HISTORIA

Su origen se remonta a siglos antes de Cristo e incluso fueron considerados como manjares en la época de la Grecia Clásica. Ya en el mismo Génesis de la Biblia, se narra cómo Moisés mandó a unos exploradores a reconocer la tierra de Canaán y estos volvieron con diferentes frutos, entre ellos, higos. Pero fue en la Grecia clásica donde los higos suponen uno de los alimentos esenciales de su civilización.

Esta fruta también fue el manjar predilecto de Platón, de hecho se le conoce como la fruta de los filósofos. Galeno los aconsejaba a los atletas e Hipócrates los usaba para



combatir los estados febriles. Por su parte, los bereberes los consideran un símbolo de fecundidad y resurrección.

Su piel puede ser verde, blanca o morada pero, para saber distinguir si está en su punto de madurez, popularmente se dice que, debe tener el "cuello del ahorcado, ropa de pobre y ojo de viuda." Esto quiere decir que el rabo del fruto debe estar seco, la piel arrugada y al abrirlo debe desprender una lágrima de almíbar.

Es un fruto claramente estacional debido a la naturaleza silvestre de la higuera. Aunque perduran hasta bien entrado el mes de octubre, los mejores son los de septiembre. (16)
(ANEXO 3)

1.4.2. CARACTERÍSTICAS Y PROPIEDADES

Familia: [Moraceae](#)

Nombre científico: *Ficus carica* L. (ANEXO 15)

Nombre común: Higuera común

Lugar de origen: Asia menor y región mediterránea, aunque probablemente introducida en esta zona desde la antigüedad. (17)

Etimología: *Ficus*, nombre antiguo de la higuera. *Carica*, probablemente alude a Caria, antigua comarca de



Asia occidental donde éste árbol se cultivaba en gran cantidad.

Forma: Árbol de pequeño porte de 5 hasta 10 m de altura, caducifolio.

Copa / Hojas: Copa gruesa redondeada o aplanada, sombra media. Hojas de gran tamaño, alternas, de 10-20cm de longitud, largamente pecioladas, de forma variable en cuanto a sus lóbulos, con la base truncada o redondeada. Lóbulos normalmente de 3 a 7, de margen algo dentado. Limbo áspero al tacto, de color verde oscuro en el haz y más claro y tomentoso en el envés, con la nervadura destacada.

Tronco / Ramas: Tronco corto, grueso, con la corteza de color gris. Se ramifica a poca altura del suelo, con un número variable de ramas que van de 12 a 30.

Corteza: **Externa:** Lisa de color grisáceo.

Interna: Con una gran cantidad de células laticíferas que producen un látex lechoso, áspero y gomoso, que al entrar en contacto con el aire se espesa.

Flor(es): La inflorescencia donde se arreglan las flores se llama sicono. La flor femenina con 5 pétalos y un solo carpelo de color rosado o blanquecino arreglado en el fondo del sicono, flor masculina con 3 sépalos y 3 estambres, arreglada a la entrada del sicono. En esta especie el



diagrama floral es bastante complejo. Es una especie caracterizada por dos morfos: los cabrahigos, con flores estaminadas y flores pistiladas de estilo corto; y los higos comunes que producen sólo flores pistiladas de estilo largo. (17)

Fruto(s): El fruto es un sicono blando obovoide o elipsoide, carnoso, recubierto con una piel muy fina, con pequeños y numerosos aquenios incluidos en el fruto, es de color azulado o verde, negro o morado, mide de 3 a 10cm de largo y tiene sabor dulce, mucilaginoso. El sicono o fruto falso es en realidad el receptáculo que en su evolución se hincha y se vuelve carnoso tras la fecundación, formando la breva o el higo según sea la fecha de madurez. Los aquenios son los frutos verdaderos. El peso promedio del sicono es de 36 ± 19 g (n=150) y el número promedio de aquenios por sicono de $1,530 \pm 452$ (n=8). El aquenio maduro consiste sólo de integumentos y embrión. (ANEXO 4)

Semilla(s). Las semillas son pequeñas y numerosas pudiendo ser fértiles o no.

Raíz. Sistema radical abundante, fibroso y de desarrollo superficial y muy extendido, a veces abarcando 15 m del terreno. En suelo permeable las raíces pueden descender a 6 m, el 80% se encuentra entre 20 y 45 cm.



Sexualidad. Monoica evolucionada a (gino) dioica. La flor es unisexuada.

Número cromosómico: $2n = 26$.

Altitud: 1.000 a 2.000m.

La higuera se cultiva en forma aislada en el país y se considera una especie marginal. (17)

1.4.3. ORIGEN / EXTENSIÓN:

Originario de Asia Sudoccidental. Actualmente vive de forma espontánea en la cuenca mediterránea. En los trópicos propiamente dichos, la higuera desarrolla en altitudes relativamente elevadas (900 a 1.800 m). Los árboles crecen bastante bien en las tierras bajas de los trópicos, pero rara vez producen fruta. (17)

1.4.4. HABITAT

Le favorecen los climas de inviernos benignos y veranos calurosos con poca precipitación. Es una especie típica del clima mediterráneo (subtropical con inviernos cálidos, veranos secos y frescos) pero soporta también el frío.

Suelos: Árbol poco exigente en cuanto a suelos. Acepta desde las tierras muy fértiles a las más ingratas. Prefiere suelos profundos más bien de naturaleza seca que húmeda.



Para producir frutos de buena calidad convienen suelos ricos en calcio. Se desarrolla bien en terrenos de pH 8 a 8.5. No debe plantarse en suelos arenosos, ligeros y sumamente ácidos

Zona(s) ecológica(s). Templada subhúmeda.

Polinizadores. La polinización la asegura el insecto *Blastophaga psenes* (avispa), que cuida de transmitir el polen fecundado a las flores femeninas. (17)

1.4.5. ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Crecimiento. Especie de rápido crecimiento, vive de 30 a 40 años. Las plántulas pueden crecer sin interrupción en zonas con inviernos templados donde las temperaturas medias no sean menores a 10 °C. Los inviernos crudos acaban con la mayoría de ellas.

Producción de hojas, flores, frutos, madera y/o semillas. A diferencia de otros frutales que florecen una sola vez al año, la higuera lo hace de forma continuada. En un brote es fácil observar brevas del año anterior, higos en brotación anual y que maduran en otoño e higos atrasados que serán la nueva cosecha. Algunas higueras cultivadas fructifican dos veces al año, en primavera aparecen brevas de mayor tamaño y en otoño higos, ambos comestibles; fructifican sin necesidad de ser fecundados (partenocarpia) o



con el concurso de la polinización. La primera fructificación comercial ocurre a los 3-4 años y la edad de máximo rendimiento es a los 10 años. El volumen de cosecha promedio por árbol es de 55 Kg. Un árbol con una copa de 2m de diámetro puede dar 60-80Kg de higos frescos o 20-27 Kg. de higos secos. Buena productora de materia orgánica. Es una especie de grandes hojas caducas.

Su longevidad supera los 100 años.

Almacenamiento / Conservación de la semilla. A temperaturas de 4.4 a 6.1 °C y 75 % de humedad relativa los frutos permanecen almacenados en buenas condiciones por 8 días; a 10 °C y humedad relativa de 85 % se pueden conservar por 21 días y por 30 días cuando se almacenan de 0 a 1.67 °C. Si se congelan totalmente pueden mantenerse por varios meses. El punto promedio de congelación es de - 2.71 °C.

Dispersión de la Semilla. El sicono de la higuera es comido por aves y mamíferos. Las heces de los vertebrados contienen aquenios listos para germinar, bajo condiciones ideales de temperatura y humedad.

Tratamiento pregerminativo

1. La germinación ocurre solo si los aquenios son removidos de las heces o los siconos abiertos que han caído al suelo por acción de la lluvia. La lluvia aparta de las



semillas la influencia de inhibidores de la germinación y/o sustancias que determina microambientes con alta presión osmótica.

2. El paso a través del tracto digestivo de vertebrados ayuda a limpiar la superficie de los achenios pero las enzimas digestivas no tienen efectos abrasivos sobre los integumentos.

Germinación. La germinación empieza a los 6 días (3 %) y se completa después de 18 días (94 %). El porcentaje más alto de germinación se logra después de 30 días (96 %). La germinación ocurre entre los 10 y 30 °C. La respuesta más rápida se da a humedad constante y a una temperatura alternada de 20/30 °C con 8 horas de luz y 16 horas de oscuridad.

Recolección / Extracción. Los higos para consumo de fruta fresca se recolectan cuando tienen buen color, pero aún permanecen firmes. Los higos frescos se pudren fácilmente. Deben consumirse en un máximo de dos días. Esto exige rapidez en su colecta, empaque y distribución a las fuentes de consumo. (17)

1.4.6. INTERACCION BIOLÓGICA

Simbiosis con la avispa de la higuera: *Blastophaga psenes* L. (Orden: Hymenoptera, familia: Agaonidae). El ciclo



de la avispa transcurre en la higuera con flores de estilo corto en las tres generaciones de higo que produce. (17)

1.4.7. USOS

Comestible: Semilla (aceite), exudado (látex)

Fabricación de lubricantes. El látex se ha empezado a evaluar como fuente comercial de enzima proteolítica para ablandar carnes, sustituto de cuajo para fermentar la leche, aclarador de bebidas.

Comestible: Fruta, dulces, aceites (fruto). Fruto de mayor contenido de azúcar en el mundo (hasta 64% de su peso en deshidratación). Se come crudo, encurtido o en mermelada. Se puede consumir seco. La semilla posee aceite comestible. Es muy nutritivo, alto contenido de Vitaminas A, B, y C.

Una fruta de 250 gramos proporcionará unas 1.300 calorías y alrededor 12g. de proteínas.

Condimento / Especies (hoja). Las hojas tiernas se usan como condimento

Forrajero (fruto, hoja). Ofrece forraje nutritivo a ganado bovino, porcino, caprino y ovino.

Medicinal: Fruto, hoja, rama, semilla, exudado (látex). Cocción del fruto para dolor de garganta (gárgaras),



enciás inflamadas, asma, antitusivo, afecciones del bazo, empacho, heridas y postemas. Frutos tostados (café de higo) para neumonías agudas, catarros pulmonares, bronquitis y la tos brava. La cocción de las hojas se toma como remedio para la diabetes. Según referencias, produce un gran alivio y disminuye el azúcar de la sangre. Hoy en día su uso ha quedado en el olvido.

Según las usuarias advierten una mejoría casi completa en **la menstruación dolorosa** en el transcurso de 1 a 3 horas, luego de haber administrado la droga (hojas) en forma de infusión. Se administra también en la menopausia. (17)

1.4.8. PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

El fruto fresco está compuesto por un 80% de agua y un 12% de azúcar. Una vez seco, estas proporciones varían fuertemente a menos de un 20% y más de un 48%, respectivamente. Sus características nutricionales se potencian una vez secos.

Los higos son ricos en azúcares, pues contienen fructuosa, sacarosa y mucha glucosa, pero además su látex contiene grandes cantidades de vitaminas tales como la A, B, C y D, así como diversas enzimas, ácido cítrico, málico y acético, tiene materias gomosas, mucílago y pentosanas. Las hojas contienen furocumarinas (psoraleno, bergapteno). (19)



1.4.8.1. COMPONENTES ACTIVOS

- **Aminoácidos** (Alanina, arginina, metionina, cistina, glicina, lisina, felinana)
- **Enzimas** (Esterasa, ficina, fucomarina)
- **Azúcares** (fructosa, glucosa, sacarosa)
- **Vitaminas** (beta-caróteno- (A) ácido ascórbico (C), B1, B2 y D.
- Ácido linoico, ácido málico, ácido oleico, pectina
- **Minerales:** potasio, fósforo, magnesio, manganeso, cobre, calcio (más por g. que la leche).
- Contiene gran cantidad de fibra (más que cualquier otra fruta fresca o seca), materias gomosas y mucílago. Estos tres últimos componentes, junto con el agua, son los responsables principales de su acción laxante y pectoral. (19)
- En el látex se hallan enzimas proteolíticas, papaína y una diastasa similar al jugo pancreático. (24)

1.4.9. PROPIEDADES ETNOMÉDICAS

Los frutos poseen propiedades pectorales, por lo que ayuda a aliviar la tos y a eliminar las secreciones. En estos casos, se puede utilizar un cocimiento de ocho higos, lavados previamente, hervidos en 1/4 de litro de leche (1 taza). Antes



de acostarse, se comen los higos hervidos y se bebe por separado la leche en la que se hirvieron. (24)

Como laxantes, los higos son ideales si se comen frescos o secos, sin embargo pueden causar flatulencias (gases) y si se comen en abundancia podrían provocar una digestión pesada.

Los higos frescos son laxantes, y más aún si se bebe agua a continuación (de ahí el refrán: *“Después de albaricoques y brevas agua no bebas”*). Ello se debe a que se hinchan sus gomas y mucílagos, produciendo un efecto hidratante de las heces y favorecedor de su expulsión, al que hay que añadir su alto contenido en fibra.

En la piel pueden emplearse cocidos, y abiertos, aplicados como emplastos para madurar abscesos y sanar durezas cutáneas. El látex de las hojas se puede aplicar para eliminar las verrugas, este procedimiento debe usarse durante un largo tiempo.

También, se pueden hacer gárgaras para eliminar la inflamación de las amígdalas, para lo cual se debe hervir 100 gramos de higos en un litro de agua durante media hora, y luego, se dejan entibiar.

En la medicina Unani se considera que los higos frescos fortalecen el hígado, alivian el calor y la sed (son buenos por tanto para la fiebre), y relajan el vientre. Si se ingieren secos



con almendras y pistachos son excelentes para el cerebro y la fuerza mental, y con nueces incrementan la potencia sexual. (24)

1.4.10. EFECTOS SECUNDARIOS

Toxicidad Media: Por contacto con el látex que tiene una acción irritante sobre la piel (dermatitis por contacto), por acción de las furocomarinas. También el simple contacto con la planta puede producir fotosensibilidad, que se muestra en forma de ampollas. Se tiene que evitar comer frutos no maduros, pues resultan tóxicos del aparato digestivo y pueden producir lesiones en las manos. (18)

En procesos de diabetes y enteritis no se deben de comer los higos frescos ni secos. Tampoco quienes estén en tratamiento antidepresivo (inhibidor de la monoaminooxidasa). (18)

A consecuencia del cultivo por varios siglos, las variedades de higo se han multiplicado a tal grado que la cantidad se desconoce. Se nombran más de 750 variedades de higueras en todas las regiones cálidas del mundo pero muchas de ellas son sinónimas.

El desarrollo de ésta investigación será llevado de acuerdo a un modelo experimental aplicable en animales mediante pruebas que inducen dolor.



CAPITULO 2

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. MATERIALES

- Ratones Machos Swiss Albinos de 20 a 30g
- Prensa Manual de madera
- Balanza Analítica marca OHAUS®, capacidad 600x0,1g
- Tamiz
- Papel Periódico
- Shaker marca NEW BRUNSWICK SCIENTIFIC
- Botellas de Vidrio
- Papel Filtro
- Embudos
- Soporte para Embudos
- Soporte de Hierro
- Anillo de Hierro
- Pinzas para Tubos
- Tubos de Ensayo
- Gradilla para Tubos



- Estufa marca MEMMERT
- Varillas de Vidrio
- Vasos de Precipitación: 150, 250 y 600ml
- Cápsulas de Porcelana
- Espátulas
- Probeta de 100ml
- Matraz de Aforo de 100ml
- Erlenmeyers: 50 y 500ml
- Pipetas Serológicas: 1, 2, 5 y 10ml
- Embudo de Separación
- Frascos Ámbar
- Lámpara de Alcohol
- Percolador
- Bolas de Cristal
- Algodón
- Pilon
- Cronómetro CASIO
- Baño María marca NEW LINE
- Termostato NEW LINE
- Cajas de Cartón
- Jaulas de Metal



- Abastecedores de Agua
- Jeringas de Insulina
- Cámara Digital SONY
- Guantes
- Fundas
- Termómetro

2.2. REACTIVOS

- Hojas Secas de *Ficus carica* L.
- Alcohol al 70%
- Agua Destilada
- Ácido Clorhídrico al 5%
- Cloroformo
- Sulfato de Sodio Anhidro
- Hidróxido de Amonio
- Solución Semisaturada de Cloruro de Sodio
- Ácido Clorhídrico al 1%
- Ninhidrina
- Cloruro Férrico al 1%
- Limaduras de Magnesio



- Ácido Clorhídrico concentrado
 - Anhídrido Acético
 - Ácido Sulfúrico concentrado
 - Hidróxido de Sodio al 5%
 - Reactivo de Kedde
 - Reactivo de Dragendorff
 - Reactivo de Marmé
 - Reactivo de Mayer
 - Reactivo de Wagner
 - Alcohol Amílico
 - Reactivo de Fehling
 - Tintura de Higo al 10%
 - Ácido Acético al 3%
 - Suero Fisiológico
 - Dextropropoxifeno - Acrogésico® en Ampollas,
- LOTE: 0885.2

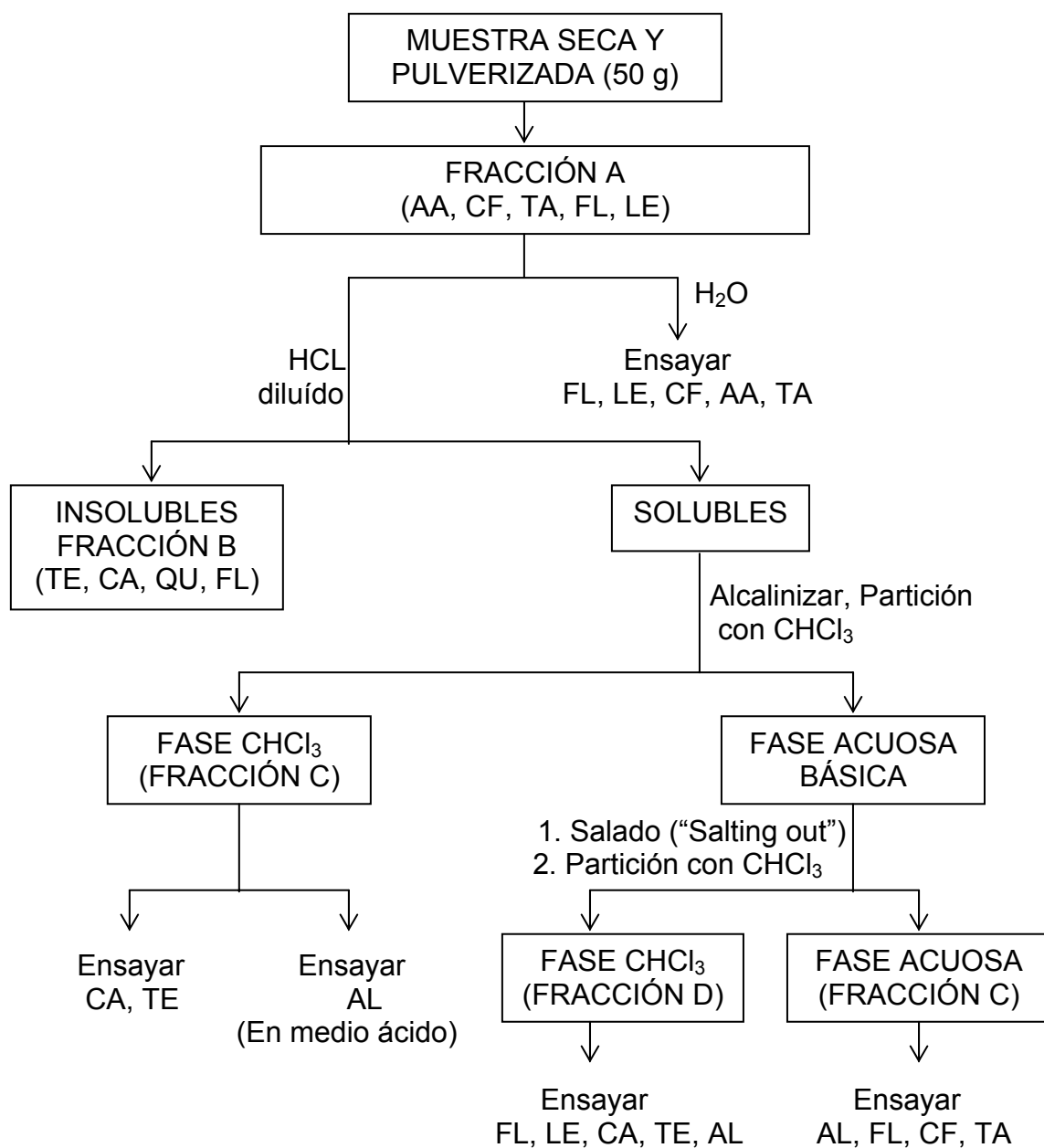
2.3. TÉCNICAS

2.3.1. ANÁLISIS FITOQUÍMICO

2.3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA



2.3.1.1.1. ESQUEMA DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO (7)



(ANEXOS 5, 6, 7, 8 y 9)

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



2.3.1.1.2.1. AMINOÁCIDOS - ENSAYO DE NINHIDRINA

Colocar 1 gota de solución, en una tirilla de papel filtro. Secar. Añadir 1 gota de reactivo de ninhidrina. Calentar a 105°C. El desarrollo de coloraciones violeta, azul o rosada se considera prueba positiva.

Mezclar 1 ml del extracto más 1 ml de solución de ninhidrina. Calentar 10 minutos en baño María. Una coloración violeta, nos indica prueba positiva. (7)

2.3.1.1.2.2. COMPUESTOS FENÓLICOS - ENSAYO DEL FeCl_3

Tomar 1 ml de solución. Añadir 1 gota de FeCl_3 al 1 %. Mezclar. La aparición de coloraciones violetas, verdes, azules u oscuras se considera prueba positiva. (7)

2.3.1.1.2.3. TANINOS - ENSAYO DEL FeCl_3

Permite reconocer la presencia de compuestos fenólicos o taninos en un extracto vegetal. Tomar 1 ml de solución. Añadir 1 gota de FeCl_3 al 1 %. Mezclar. La aparición de coloraciones violetas, verdes, azules u oscuras se considera prueba positiva. (7)



2.3.1.1.2.4. FLAVONOIDES - ENSAYO DE SHINODA

Tomar 1 ml de solución. Añadir algunas limaduras de Mg, sujetar el tubo con una pinza. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, unas gotas de HCl concentrado. La aparición de coloraciones naranja o violeta es prueba positiva. (7)

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

Tomar 0,5 ml de solución clorofórmica anhidra. Añadir 0,5 ml de anhídrido acético. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, una gota de ácido sulfúrico concentrado. Se considera positiva la prueba cuando aparecen coloraciones violeta, verde o azul. (7)

2.3.1.1.2.6. QUINONAS - ENSAYO DE BORNTRANGER

Si la alícuota del extracto no se encuentra en cloroformo, debe evaporarse el solvente en baño de agua a sequedad y el residuo redisolverse en 1 ml de cloroformo. Se adiciona 1 ml de NaOH o NH_4OH al 5% en agua. Se agita mezclando las dos fases y se deja en reposo hasta su ulterior separación. Si la fase alcalina (superior) se colorea de rosado o rojo, el ensayo se considera positivo. (7)



2.3.1.1.2.7. CARDIOTÓNICOS - ENSAYO DE KEDDE

Tomar 1 ml de la fase orgánica. Llevar a sequedad. Redissolver en 1 ml de alcohol. Añadir 0,5 ml de reactivo de Kedde (recién preparado).

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

2.3.1.1.2.8. ALCALOIDES - ENSAYO DE DRAGENDORFF

Si la alícuota del extracto está disuelta en un solvente orgánico, este debe evaporarse en baño de agua y el residuo redisolverse en 1 ml de ácido clorhídrico al 1 % en agua. Si el extracto es acuoso, a la alícuota se le añade 1 gota de ácido clorhídrico concentrado. Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Dragendorff, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++). (7)

2.3.1.1.2.9. ALCALOIDES - ENSAYO DE MAYER

Proceder de la misma forma descrita anteriormente hasta obtener la solución acuosa ácida. Añadir una pizca de NaCl en polvo, agitar y filtrar. Añadir 2 o 3 gotas de la



solución reactiva de Mayer, si se observa opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado coposo (+++). (7)

2.3.1.1.2.10. ALCALOIDES - ENSAYO DE WAGNER

Con la solución acuosa ácida se realiza el ensayo, añadiendo 3 gotas del reactivo de Wagner, si hay opalescencia se considera (+), turbidez definida (++), precipitado (+++). (7)

2.3.1.1.2.11. ALCALOIDES - ENSAYO DE MARMÉ

A la solución acuosa ácida, añadir 2 o 3 gotas de la solución reactiva de Marmé, si se observa opalescencia (+), turbidez definida (++), precipitado coposo (+++). (7)

2.3.1.1.2.12. LEUCOANTOCIANINAS - ENSAYO DE ROSENHEIM

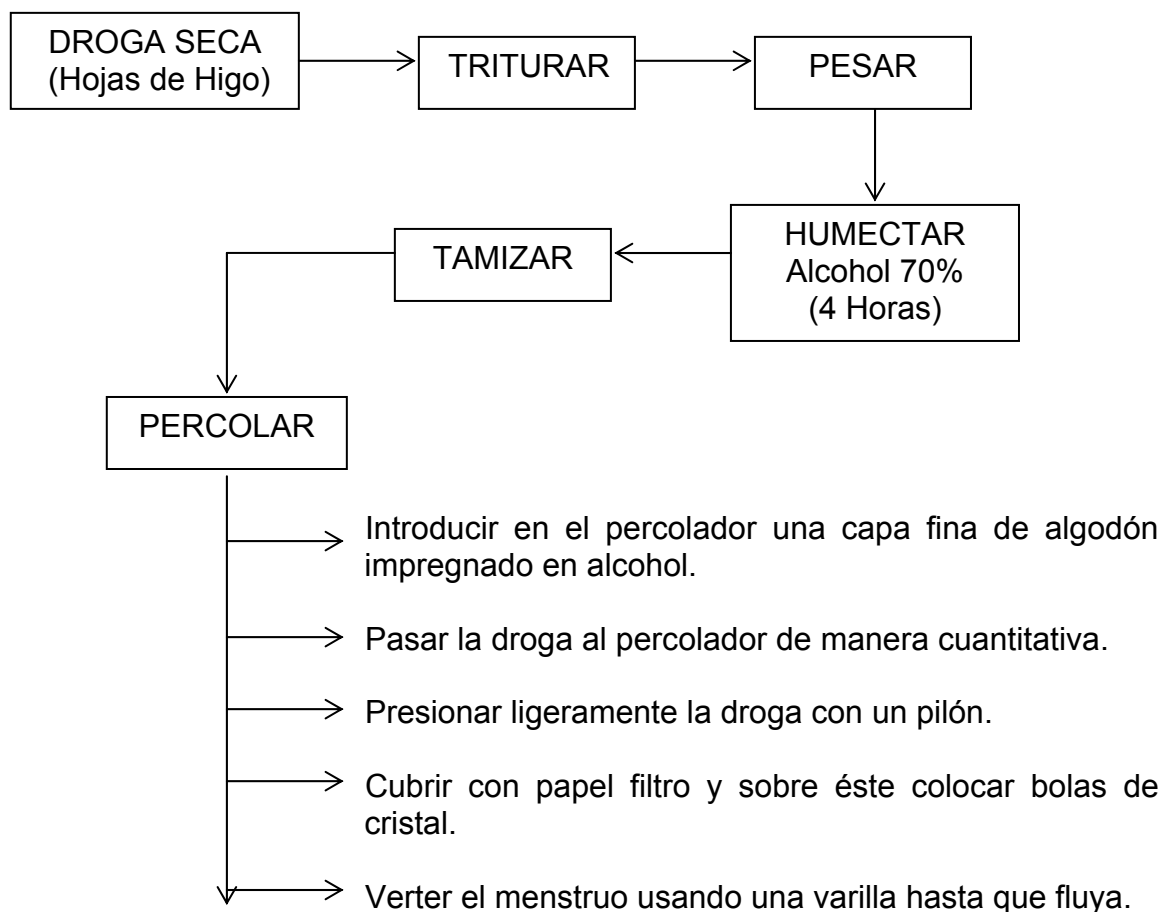
Tomar 1 ml de solución acuosa. Añadir 0,5 ml de HCl concentrado. Mezclar. Calentar durante 10 minutos a 100°C y enfriar. Pasar a un tubo de ensayo de 10 x 75 mm. Añadir 0,4 ml de alcohol amílico y agitar. Dejar separar las fases. La prueba se considera positiva si aparece coloración en la fase amílica que vaya desde el carmesí oscuro al rosado débil. (7)



2.3.1.1.2.13. AZÚCARES REDUCTORES - ENSAYO DE FEHLING

Si la alícuota del extracto no se encuentra en agua, debe evaporarse el solvente en baño de agua y el residuo redisolverse e 1-2 ml de agua. Se adiciona 2 ml de reactivo y se calienta en baño de agua 5-10 minutos la mezcla. El ensayo se considera positivo si la solución se colorea de rojo o aparece un precipitado rojo. (7)

2.3.1.2. OBTENCIÓN DE TINTURA DE HIGO AL 10% POR PERCOLACIÓN





- Cerrar la salida del percolador y verter solvente hasta 1cm sobre la droga.
- Dejar en maceración por 24 horas.
- Sacar el líquido extractivo a XX min.

RECOGER EL VOLUMEN PARA OBTENER UNA
CONCENTRACIÓN AL 10%

(4)

2.3.2. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

2.3.2.1. MÉTODOS DE INDUCCIÓN DEL DOLOR EXPERIMENTAL

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

➤ **Umbral Doloroso:** Se refiere al punto donde el individuo percibe la estimulación como dolorosa. Las comparaciones directas entre dolor clínico y experimental no han sido muy satisfactorias, ya que por definición este es una medida mínima de dolor. Por ello, el umbral de dolor experimental no es un buen índice para medir el dolor clínico.

➤ **Umbral Discriminativo:** Es el intervalo de estímulos o la distancia entre dos puntos de estímulos que pueden ser discriminados.



- **Tolerancia:** Es el umbral más alto de dolor experimental, y se refiere al punto en que el individuo no está dispuesto a aceptar el estímulo nocivo durante más tiempo.
- **Escala de Sensibilidad:** Es la diferencia aritmética entre tolerancia y umbral doloroso.
- **Petición de Analgésicos:** Es el punto en el cual el sujeto desea tomar un analgésico no opiáceo.

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

2.3.2.1.1. MODELOS ANIMALES

El modelo de dolor ha de reproducir situaciones del dolor clínico con el ánimo de llegar a un mejor conocimiento de las mismas, y en definitiva, a mejores alternativas terapéuticas farmacológicas o quirúrgicas. Para ello, el modelo ha de ser fácilmente reproducible y cuantificable y ha de demostrar coherencia interna.

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



Los animales utilizados en las diferentes pruebas farmacológicas fueron: Ratones Swiss, albinos, recién destetados y machos, con peso de 20-30g, distribuidos en lotes de 6 animales. Los animales fueron mantenidos en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Universidad de Cuenca, en condiciones aptas de temperatura e iluminación con libre acceso a agua y ración; permaneciendo en ayunas antes de la administración de las drogas.

2.3.2.1.2. ACTIVIDAD ANALGÉSICA

La actividad analgésica de una sustancia se puede determinar mediante pruebas antinociceptivas que se basan en la aplicación de un estímulo doloroso (algésico) y la aparición de cambios típicos observables en la conducta del animal. No se puede asegurar en estas pruebas que el animal tenga la sensación dolorosa de la misma manera que el ser humano.

La mayor parte de los métodos de estudio se fundamentan en la administración previa del problema, pasando a determinar la elevación del umbral de reacción al dolor que dicha muestra posiblemente provoque, al aplicar al animal un estímulo nociceptivo de intensidad conocida y



condiciones determinadas. Dichos estímulos suelen ser de tipo mecánico, térmico, eléctrico o químico.

Casi todos los test ponen de manifiesto la actividad de los analgésicos narcóticos pero no la de los antiinflamatorios-antipiréticos administrados a dosis normales. Los primeros bloquean intensamente la sinapsis a nivel central, mientras que los no narcóticos actúan con un componente periférico mayor. (8)

Todos estos test son una forma de objetivar el umbral nociceptivo del animal, de manera que los parámetros determinados responden al esquema clásico del dolor como reflejo dentro de un marco fisiológico. Por ello, es posible que ofrezcan poca información sobre la efectividad de un fármaco en una situación patológica en la que se producen cambios en la forma de procesar la información nociceptiva, siendo así posible que las valoraciones que hacemos del umbral nociceptivo con estos modelos en las situaciones patológicas no sean comparables o vayan en la misma dirección que las realizadas en animal sano. (23)



2.3.2.2. TÉCNICAS PARA DETERMINACION DEL EFECTO ANALGÉSICO

El género humano puede distinguir y verbalizar gran cantidad de sensaciones dolorosas, pero los animales muestran sólo respuestas de tipo vegetativo somatomotor.

En la valoración de la acción analgésica se suelen medir respuestas somatomotoras, bien de tipo monosináptico, como la retirada de la cola o polisináptico, como la vocalización, el salto y la contractura de la musculatura abdominal; estos últimos implican un alto nivel de coordinación entre las vías de la sensibilidad y las motoras. Por tanto, correspondiendo a esta apreciación se realizaron las siguientes técnicas. (13)

2.3.2.2.1. ANALGESIA QUÍMICA

2.3.2.2.1.1. TEST DEL ACIDO ACÉTICO

La técnica del ácido acético empleada fue la propuesta por **Koster R., Anderson M., De Beer E.J.** (1959), cuyo fundamento consiste en la inducción de contorsiones abdominales en el ratón mediante la inyección de una solución acuosa de Ácido acético al 3% V/V i.p. y su posterior valoración, con el fin de identificar analgesia visceral.



Los extractos, la sustancia de referencia y el vehículo (solución fisiológica) se inyectan por vía intraperitoneal (i.p.), 30 minutos antes de la inyección i.p. de 0,025ml de una solución acuosa de ácido acético al 3% (ANEXO 10). El fármaco patrón fue un analgésico opiáceo, el dextropropoxifeno a una dosis de 1,25mg/Kg (i.p.). Los extractos se ensayaron a diferentes dosis, empleándose la tintura de *Ficus carica* L. al 10 % según el siguiente esquema: 50, 100 y 200 mg/Kg (i.p.).

Inmediatamente después de la administración del agente algésico, cada animal se aísla en una caja individual para observar el número de retorcimientos y/o estiramientos (contorsiones del abdomen seguidas de torsiones del tronco y extensión de los miembros posteriores) producidas por el ácido acético que éste realiza durante 20 minutos (ANEXO 11 y 12). Se obtiene la media aritmética para cada lote, y se compara con los resultados obtenidos con el patrón de referencia. (8)

2.3.2.2.2. ANALGESIA TÉRMICA

2.3.2.2.2.1. TEST DEL PLATO CALIENTE

Tiene la ventaja de que no estimula los mecanorreceptores y es relativamente fácil de controlar.



Las patas (garras) de los ratones son muy sensitivas al calor a temperaturas en las cuales no se daña la piel. Las respuestas esperadas son: lamerse las patas e incluso saltar. El tiempo necesario para que estas respuestas ocurran es prolongado después de la administración de analgésicos de acción central, por el contrario, los de acción periférica del tipo ácido acetilsalicílico o ácido fenil-acético no suelen mostrarse activos en esta prueba.

El método original descrito por **Woolfe y Mac Donald (1994)** ha sido modificado por varios investigadores. La siguiente modificación ha sido provista para ser sustituida:

Grupos de 6 ratones de ambos sexos con un peso inicial de 20 a 30g. son usados para cada dosis. El plato caliente, el cual esta comercialmente disponible, consiste en una superficie conectada a una resistencia termostatada de modo que se consigue la temperatura deseada (55 - 56°C). Esta puede ser, un plato de cobre o una superficie de vidrio caliente. Para evitar que el animal huya está provisto de un cilindro de plástico transparente que permite observar una reacción de incomodidad del animal (lamerse las patas posteriores e incluso saltar). (ANEXO 14)

El tiempo de resistencia para que estas respuestas se produzcan es medido después de los 20, 60 y 90 minutos



siguientes a la administración subcutánea del fármaco de referencia, tintura y vehículo. (9)

La tintura al 10% de *F. carica* L. en dosis de 50, 100 y 200mg/Kg, el fármaco de referencia, Dextropropoxifeno, en dosis de 1,25mg/Kg y el vehículo se administran por vía subcutánea. (ANEXO 10)

2.3.2.2.2. TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA

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

Los animales son colocados dentro de cajas individuales dejando la cola libre fuera de la caja. Luego los animales son mantenidos, por 30 minutos, en las cajas para su adaptación a ellas.

Los 5cm. de la porción más baja de la cola es marcada. Esta parte de la cola es inmersa en agua de exactamente 55° C. Luego de unos pocos segundos el ratón reacciona recogiendo su cola. El tiempo de reacción es de 0,5 unidades de segundo. Después de cada determinación la cola es cuidadosamente secada. El tiempo de reacción es determinado antes y periódicamente después de cada administración subcutánea de la sustancia del test, por



ejemplo: después de 0,5; 1; 2; 3; 4 y 6 horas. El tiempo de corte de la inmersión es de 15 segundos.

El tiempo de recogimiento de la cola de un animal sin tratar está entre 1 y 5,5 segundos. Un tiempo de recogimiento de más de 6 segundos es considerado como una respuesta positiva. (5) (ANEXO 13)

La tintura al 10% de *F. carica* L. en dosis de 50, 100 y 200mg/Kg, el fármaco de referencia, Dextropropoxifeno, en dosis de 1,25mg/Kg y el vehículo se administran por vía subcutánea. (ANEXO 10)



CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1.1. MARCHA FITOQUÍMICA

Para emitir un resultado consideraremos la siguiente tabla:

RESULTADO	ASIGNACIÓN
Negativo	-
Dudoso	+/-
Positivo	+
Francamente Positivo	++
No Determinado	ND

Tabla 1. Interpretación de los resultados de la marcha fitoquímica

3.1.1.2. RESULTADOS OBTENIDOS EN MARCHA FITOQUÍMICA DE LAS HOJAS DE *Ficus carica* L.

FRACCIÓN A	
Aminoácidos	++
Flavonoides	++
Leucoantocianidinas	++
Compuestos Fenólicos	++
Taninos	++

Tabla 2. Resultados obtenidos de la Marcha Fitoquímica - Fracción A



FRACCIÓN B	
Triterpenoides y/o Esteroides	++
Cardiotónicos	-
Quinonas	-
Flavonoides	-

Tabla 3. Resultados obtenidos de la
Marcha Fitoquímica - Fracción B

FRACCIÓN C	
Cardiotónicos	-
Triterpenoides y/o Esteroides	++
Alcaloides:	Positivo
Dragendorff	(+++)
Mayer	(+++)
Wagner	(+++)
Marmé	-

Tabla 4. Resultados obtenidos de la
Marcha Fitoquímica - Fracción C

FRACCIÓN D	
Fracción D1	
Flavonoides	-
Cardiotónicos	-
Leucoantocianinas	++
Fracción D2	
Triterpenoides y/o Esteroides	+
Fracción D3	
Alcaloides:	Negativo
Drangendorff	(-)
Mayer	(-)
Wagner	(-)
Marmé	(-)

Tabla 5. Resultados obtenidos de la
Marcha Fitoquímica - Fracción D



FRACCIÓN E	
Flavonoides	+
Leucoantocianinas	+
Alcaloides:	Negativo
Drangendorff	(-)
Mayer	(-)
Wagner	(-)
Marmé	(-)
Taninos	+
Compuestos Fenólicos	+

Tabla 6. Resultados obtenidos de la
Marcha Fitoquímica - Fracción E

Azúcares Reductores	++
---------------------	----

Tabla 7. Resultados obtenidos de la
Marcha Fitoquímica en todas las fracciones

Según lo obtenido de los resultados de las diferentes fracciones, se pudo determinar que hubo un contenido importante de, flavonoides, triterpenos y/o esteroides taninos y alcaloides. Esto explicaría más adelante el comportamiento farmacológico-terapéutico sobre la algesia e inflamación.



3.1.2. ANALGESIA QUÍMICA

3.1.2.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO			
PESO DEL RATÓN		DOSIS	No. CONTORSIONES
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	27g.	0,02ml	56
2.	27g.	0,02ml	17
3.	28g.	0,02ml	6
4.	28g.	0,02ml	6
5.	28g.	0,02ml	52
6.	28g.	0,02ml	18
DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO®			
7.	23g.	1,25 mg/Kg	0
8.	23g.	1,25 mg/Kg	0
9.	25g.	1,25 mg/Kg	0
10.	25g.	1,25 mg/Kg	0
11.	31g.	1,25 mg/Kg	0
12.	31g.	1,25 mg/Kg	0
TINTURA AL 10%			
13.	31g.	50mg/Kg	50
14.	31g.	50mg/Kg	46
15.	33g.	50mg/Kg	45
16.	33g.	50mg/Kg	65
17.	36g.	50mg/Kg	31
18.	36g.	50mg/Kg	47
TINTURA AL 10%			
19.	26g.	100mg/Kg	41
20.	27g.	100mg/Kg	60
21.	27g.	100mg/Kg	48
22.	28g.	100mg/Kg	44
23.	31g.	100mg/Kg	29
24.	31g.	100mg/Kg	44
TINTURA AL 10%			
25.	28g.	200mg/Kg	1
26.	30g.	200mg/Kg	0
27.	31g.	200mg/Kg	1
28.	31g.	200mg/Kg	0
29.	33g.	200mg/Kg	0
30.	33g.	200mg/Kg	0

Tabla 8. Resultados obtenidos de la
Analgesia Química - Test del Ácido Acético



El efecto que hace el ácido acético es para inducir algesia de tipo visceral, lo que se espera que ocurra en aproximadamente 20 minutos, si la sustancia tiene efecto contrario al dolor, se evitará la manifestación de estas contracciones y retorcimientos. (ANEXOS 11 y 12)

En la Tabla 8. se pudo demostrar que de acuerdo a la dosis administrada se tuvo un comportamiento muy diferente; tal es así que a la dosis de 50 y 100mg/Kg, los animales mostraron contorsiones de manera similar al blanco (solución salina), aunque de manera retrasada, lo que indicaría que a esta dosis se tiene un prudente efecto analgésico, aunque no persistente ya que las contorsiones se exhibieron entre los 5 y 7 minutos después. No así los animales tratados con una dosis superior, cuyo resultado fue muy óptimo ya que el comportamiento fue muy similar al obtenido con el patrón de referencia (dextropropoxifeno).

Según la comparación de dosis entre la muestra y el patrón de referencia, se puede observar, que se necesita aproximadamente 160 veces más dosis de *F. carica* L. para obtener el mismo resultado de analgesia alcanzado por el dextropropoxifeno. No obstante el objetivo de la investigación era determinar la existencia del efecto analgésico sobre el dolor visceral, el cual queda demostrado con la realización de esta prueba.



Con la dosis de 200mg/kg de *F. carica* L., también se pudo verificar un comportamiento de irritabilidad e hiperexcitabilidad, lo que explicaría la probable aparición de reacciones adversas a mayores dosis.

3.1.3. ANALGESIA TÉRMICA

3.1.3.1. TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA

TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA								
PESO DEL RATÓ		DOSIS	TIEMPO DE RESISTENCIA (segundos)					
HORAS			0,5	1	2	3	4	6
SUERO FISIOLÓGICO								
1.	27g.	0,02ml	2.00"	2.68"	0.66"	1.04"	2.90"	2.68"
2.	27g.	0,02ml	1.30"	3"	2.33"	1.75"	2.35"	2.26"
3.	28g.	0,02ml	0.80"	2.58"	1.80"	2.30"	2.62"	2.57"
4.	28g.	0,02ml	1.40"	2.36"	1.60"	1.90"	2.78"	2.95"
5.	28g.	0,02ml	0.50"	2.99"	2.77"	2.01"	2.05"	2.40"
6.	28g.	0,02ml	1.00"	2.27"	2.30"	2.90"	2.80"	2.70"
DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO®								
7.	23g.	1,25 mg/Kg	2.93"	2.71"	2.83"	3.31"	2.40"	2.68"
8.	23g.	1,25 mg/Kg	2.47"	2.68"	2.91"	3.26"	3.03"	3.27"
9.	25g.	1,25 mg/Kg	2.65"	2.59"	2.98"	3.42"	2.72"	3.10"
10.	25g.	1,25 mg/Kg	2.22"	2.63"	3.01"	3.69"	3.40"	3.78"
11.	31g.	1,25 mg/Kg	2.82"	2.82"	3.26"	3.79"	4.11"	4.85"
12.	31g.	1,25 mg/Kg	2.15"	2.65"	3.25"	3.97"	4.23"	4.82"
TINTURA AL 10%								
13.	31g.	50mg/Kg	1.08"	1.63"	2.04"	1.68"	1.72"	2.83"
14.	31g.	50mg/Kg	1.17"	1.95"	2.21"	1.39"	1.45"	2.46"
15.	33g.	50mg/Kg	1.25"	1.22"	1.82"	1.34"	1.41"	1.59"
16.	33g.	50mg/Kg	1.00"	0.94"	1.70"	1.60"	1.73"	1.64"
17.	36g.	50mg/Kg	1.57"	2.28"	2.73"	1.04"	1.19"	1.16"
18.	36g.	50mg/Kg	1.73"	2.24"	2.68"	1.07"	1.14"	1.48"
TINTURA AL 10%								
19.	26g.	100mg/Kg	1.70"	5.09	2.66"	4.09"	3.75"	2.83"
20.	27g.	100mg/Kg	0.97"	3.91"	2.27"	4.57"	2.80"	1.95"
21.	27g.	100mg/Kg	2.06"	4.00"	2.24"	3.11"	3.39"	2.04"
22.	28g.	100mg/Kg	1.45"	5.83"	2.15"	2.56"	2.83"	1.35"
23.	31g.	100mg/Kg	0.89"	4.53"	2.10"	3.91"	3.00"	2.53"
24.	31g.	100mg/Kg	2.18"	3.88"	2.58"	3.88"	4.51"	4.10"
TINTURA AL 10%								



25.	28g.	200mg/Kg	3.18"	3.67"	3.11"	4.85"	5,01"	4.57"
26.	30g.	200mg/Kg	3.37"	5.85"	4.10"	3.84"	3.52"	3.15"
27.	31g.	200mg/Kg	3.09"	3.97"	2.52"	2.46"	3.58"	2.58"
28.	31g.	200mg/Kg	3.13"	3.50"	3.69"	4.35"	4.06"	4.00"
29.	33g.	200mg/Kg	3.08"	4.26"	2.03"	2.41"	3.15"	2.49"
30.	33g.	200mg/Kg	3.41"	6.31"	3.03"	4.29"	4.04"	3.63"

Tabla 9. Resultados obtenidos de la
Analgesia Térmica - Test de Inmersión de la Cola

Al realizar este ensayo, se busca causar dolor en una de las partes más sensibles del animal de experimentación, que es la cola (ANEXO 13), siendo tanto un referente de dolor cutáneo como profundo, de manera muy similar a lo que se logra con el método del clip en la cola descrito por **Haffner (1929)**.

Realizando el análisis correspondiente se pudo determinar que con la dosis de 50 mg/Kg, los animales tuvieron una leve protección, sin embargo, no fue comparable con el patrón de referencia; tal como se muestra en la Tabla 9. donde el mejor comportamiento se observó a la tercera hora, disminuyendo su intensidad durante la cuarta y quinta hora, volviendo a recuperarla a la sexta hora. Según lo encontrado es posible que este comportamiento se explique gracias a un proceso farmacocinético y farmacodinámico, donde probablemente hubo la presencia de metabolitos activos o autoinducción enzimática.



De manera general el comportamiento presentado con una dosis al doble de la anterior (100mg/Kg), fue muy similar al ya observado, aunque, en este caso su efecto ha sido mucho más importante debido a que se observa además un estado de irrupción muy destacado, esto es que el efecto primero de analgesia se presentó a la hora de la administración, diferenciándose con la dosis de 50mg/Kg donde este se verificó a las 2 horas. Si se hace una comparación con el poder analgésico que tiene el dextropropoxifeno en esta estimulación dolorosa, se muestra que a esta dosis tiene casi 2 veces más el efecto buscado. Siguiendo el análisis a las siguientes horas se pudo determinar que la analgesia se reanuda aproximadamente a las 3 horas lo que confirma la misma hipótesis planteada acerca de la autoinducción enzimática en el caso anterior.

Además es importante señalar que para este caso particular, luego del segundo pico encontrado a la tercera hora, aún se mantiene el efecto protector, lo que favorecería en la etapa fármaco - tecnológica el utilizar una forma farmacéutica óptima para tratamientos prolongados y cómodos.

Igual que con la técnica anterior, se llegó a determinar que el efecto farmacológico se verificó con la dosis de 200mg/Kg, desde el primer período de observación por lo cual se puede colegir que la dosis ideal será ésta, debido a



que los animales de experimentación obtuvieron una mejor protección a la hora. Además el efecto farmacológico se notó muy importante durante todos los tiempos de observación. Incluso se pudo determinar que a la hora se encontró un tiempo de 5 segundos por lo que si se compara con el comportamiento del patrón de referencia se encuentra que es muy superior desde el punto de vista de irrupción, intensidad y duración del efecto. Además parecería ser que el tiempo de vida media se prolonga de acuerdo a la dosis, lo que haría pensar en que la constante de eliminación se vuelve de orden cero.

3.1.3.2. TEST DEL PLATO CALIENTE

TEST DEL PLATO CALIENTE					
PESO DEL RATÓN		DOSIS	TIEMPO DE RESISTENCIA EN LA PLACA CALIENTE (segundos)		
MINUTOS			20	60	90
SUERO FISIOLÓGICO					
1.	27g.	0,02ml	3.44"	4.07"	4.98"
2.	27g.	0,02ml	5.98"	7.15"	5.23"
3.	28g.	0,02ml	6.17"	7.76"	3.19"
4.	28g.	0,02ml	4.38"	6.03"	3.11"
5.	28g.	0,02ml	3.76"	4.08"	2.01"
6.	28g.	0,02ml	4.51"	5.43"	2.18"
DEXTROPROPOXIFENO - ACROGÉSICO®					
7.	23g.	1,25 mg/Kg	5.46"	4.82"	1.45"
8.	23g.	1,25 mg/Kg	5.13"	4.65"	1.33"
9.	25g.	1,25 mg/Kg	4.29"	3.75"	2.06"
10.	25g.	1,25 mg/Kg	5.71"	4.29"	2.32"
11.	31g.	1,25 mg/Kg	4.60"	3.69"	2.11"
12.	31g.	1,25 mg/Kg	4.99"	4.33"	1.41"
TINTURA AL 10%					



13.	31g.	50mg/Kg	8.13"	10.41"	4.52"
14.	31g.	50mg/Kg	5.74"	7.39"	5.24"
15.	33g.	50mg/Kg	6.51"	8.17"	3.33"
16.	33g.	50mg/Kg	10.29"	11.74"	3.88"
17.	36g.	50mg/Kg	9.12"	7.21"	4.46"
18.	36g.	50mg/Kg	7.73"	6.66"	3.19"
TINTURA AL 10%					
19.	26g.	100mg/Kg	5.88"	7.73"	2.14"
20.	27g.	100mg/Kg	6.50"	8.61"	2.83"
21.	27g.	100mg/Kg	7.12"	10.25"	3.91"
22.	28g.	100mg/Kg	6.79"	9.64"	2.97"
23.	31g.	100mg/Kg	7.04"	11.11"	3.78"
24.	31g.	100mg/Kg	7.29"	11.82"	4.20"
TINTURA AL 10%					
25.	28g.	200mg/Kg	11.46"	9.31"	6.87"
26.	30g.	200mg/Kg	9.64"	10.02"	5.93"
27.	31g.	200mg/Kg	10.17"	8.80"	7.20"
28.	31g.	200mg/Kg	8.08"	10.10"	5.15"
29.	33g.	200mg/Kg	12.21"	10.97"	5.04"
30.	33g.	200mg/Kg	15.06"	11.40"	5.49"

Tabla 10. Resultados obtenidos de la
Analgesia Térmica - Test del Plato Caliente

Al someter una de las partes más sensibles del animal de experimentación, las patas, a una superficie termostataada a 55°C (ANEXO 14), se pudo observar que con la dosis de 50 mg/Kg de *Ficus carica* L., los animales adquirieron una protección muy significativa, es decir, los tiempos de resistencia fueron mayores que los obtenidos con el patrón de referencia; tal como se muestra en la Tabla 10. encontrándose que el mejor comportamiento se obtuvo a los 60 minutos, disminuyendo notablemente su intensidad durante la tercera medición (90 minutos).



Con una dosis de 100mg/Kg de Ficus carica L., la analgesia producida fue menor que la obtenida por la dosis de 50mg/Kg, sin embargo, supera a la analgesia producida por el Dextropropoxifeno. Se pudo observar que el valor máximo de analgesia se logró a los 60 minutos de la evaluación, disminuyendo su intensidad a los 90 minutos del test (Tabla 10) de manera muy similar a la dosis anterior.

Los animales de experimentación alcanzaron la mayor protección con la dosis de 200mg/Kg de la muestra, duplicando en los primeros 20 minutos el efecto producido por el patrón. Con ésta dosis el pico de analgesia más alto se consiguió en la primera medición, para luego disminuir progresivamente su efecto protector. Pero cabe destacar que en la tercera medición, en donde el efecto analgésico se vio disminuido, supera aún al mayor efecto producido por el Dextropropoxifeno. En ésta evaluación las 3 dosis de Ficus carica L. proporcionan mayor protección frente al dolor que la dosis estandarizada del patrón. Con la dosis de 200mg/Kg. de F. carica L., también se pudo verificar un comportamiento de irritabilidad e hiperexitabilidad, lo que explicaría la probable aparición de reacciones adversas a mayores dosis.



3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico, se utilizó el programa de Microsoft Office Excel 2003, con la herramienta de Análisis de datos.

3.2.1. TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO			
	NÚMERO DE CONTORSIONES	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO:			
1.	56	25,83	22,45
2.	17		
3.	6		
4.	6		
5.	52		
6.	18		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	0	0	0
8.	0		
9.	0		
10.	0		
11.	0		
12.	0		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	50	47,33	10,89
14.	46		
15.	45		
16.	65		
17.	31		
18.	47		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	41	44,33	10,05
20.	60		
21.	48		
22.	44		



23.	29		
24.	44		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	1	0,33	0,51
26.	0		
27.	1		
28.	0		
29.	0		
30.	0		

Tabla 11. Resultados obtenidos del
Test del Ácido Acético

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO		
	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
SUERO FISIOLÓGICO	25,83	22,45
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	0	0
TINTURA AL 10% 50mg/kg	47,33	10,89
TINTURA AL 10% 100mg/kg	44,33	10,05
TINTURA AL 10% 200mg/kg	0,33	0,52



Tabla 12.Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Ácido Acético

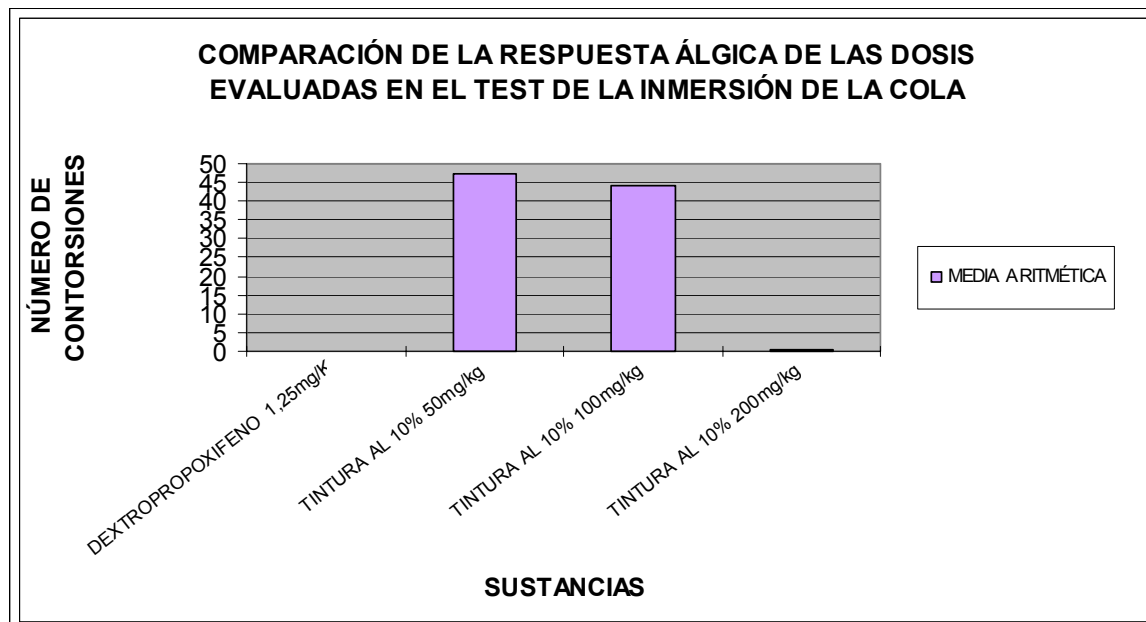


Gráfico 1. Media Aritmética y Desviación Estándar de los Resultados obtenidos del Test del Ácido Acético



TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Suero Fisiológico	6	155	25,83333333	504,1666667
Dextropropoxifeno	6	0	0	0
Tintura al 10% 50 mg/Kg	6	284	47,33333333	118,6666667
Tintura al 10% 100 mg/Kg	6	266	44,33333333	101,0666667
Tintura al 10% 200 mg/Kg	6	2	0,33333333	0,266666667

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las Variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Promedio de los Cuadrados	F	Probabilidad	Valor Crítico para F
Entre grupos	12578,53333	4	3144,633333	21,71208285	7,87064E-08	2,75871047
Dentro de los grupos	3620,833333	25	144,8333333			
Total	16199,36667	29				

Tabla 13. Análisis de Varianza
Test del Ácido Acético

Los tratamientos tienen una respuesta significativamente diferente.



TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO		
PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 50mg/Kg
Media	0	47,33333333
Varianza	0	118,6666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-10,64334998	
P(T<=t) una cola	6,33372E-05	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
P(T<=t) dos colas	0,000126674	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

Tabla 14. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Ácido Acético

Ho: El efecto analgésico de F. carica L. 50mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de F. carica L. 50mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg



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

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO		
PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 100mg/Kg
Media	0	44,33333333
Varianza	0	101,0666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-10,80194696	
$P(T \leq t)$ una cola	5,89779E-05	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
$P(T \leq t)$ dos colas	0,000117956	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

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

H_o : El efecto analgésico de *F. carica* L. 100mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

H_i : El efecto farmacológico de *F. carica* L. 100mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO		
Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 200mg/Kg
Media	0	0,333333333
Varianza	0	0,266666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-1,58113883	
P(T<=t) una cola	0,087343907	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
P(T<=t) dos colas	0,174687813	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

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

Ho: El efecto analgésico de *F. carica* L. 200mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de *F. carica* L. 200mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



3.2.2. TEST DE LA INMERSIÓN DE LA COLA

TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 0,5 HORAS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	2	1,17	0,52
2.	1,3		
3.	0,8		
4.	1,4		
5.	0,5		
6.	1		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	2,93	2,54	0,32
8.	2,47		
9.	2,65		
10.	2,22		
11.	2,82		
12.	2,15		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	1,08	1,3	0,29
14.	1,17		
15.	1,25		
16.	1		
17.	1,57		
18.	1,73		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	1,7	1,54	0,54
20.	0,97		
21.	2,06		
22.	1,45		
23.	0,89		
24.	2,18		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	3,18	3,21	0,14
26.	3,37		
27.	3,09		
28.	3,13		
29.	3,08		
30.	3,41		

Tabla 17. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola. 0,5 h.



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 1 HORA			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	2,68	2,65	0,31
2.	3		
3.	2,58		
4.	2,36		
5.	2,99		
6.	2,27		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	2,71	2,68	0,08
8.	2,68		
9.	2,59		
10.	2,63		
11.	2,82		
12.	2,65		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	1,63	1,71	0,55
14.	1,95		
15.	1,22		
16.	0,94		
17.	2,28		
18.	2,24		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	5,09	4,54	0,79
20.	3,91		
21.	4		
22.	5,83		
23.	4,53		
24.	3,88		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	3,67	4,59	1,19
26.	5,85		
27.	3,97		
28.	3,5		
29.	4,26		
30.	6,31		

Tabla 18. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola.
Tiempo Transcurrido: 1 hora



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 2 HORAS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	0,66	1,91	0,74
2.	2,33		
3.	1,8		
4.	1,6		
5.	2,77		
6.	2,3		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	2,83	3,04	0,18
8.	2,91		
9.	2,98		
10.	3,01		
11.	3,26		
12.	3,25		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	2,04	2,20	0,43
14.	2,21		
15.	1,82		
16.	1,7		
17.	2,73		
18.	2,68		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	2,66	2,3	0,23
20.	2,27		
21.	2,24		
22.	2,15		
23.	2,1		
24.	2,58		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	3,11	3,08	0,75
26.	4,1		
27.	2,52		
28.	3,69		
29.	2,03		
30.	3,03		

Tabla 19. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola.
Tiempo Transcurrido: 2 horas



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 3 HORAS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	1,04	1,2	0,62
2.	1,75		
3.	2,3		
4.	1,9		
5.	2,01		
6.	2,9		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	3,31	3,57	0,29
8.	3,26		
9.	3,42		
10.	3,69		
11.	3,79		
12.	3,97		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	1,68	1,35	0,26
14.	1,39		
15.	1,34		
16.	1,6		
17.	1,04		
18.	1,07		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	4,09	3,69	0,73
20.	4,57		
21.	3,11		
22.	2,56		
23.	3,91		
24.	3,88		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	4,85	3,7	1,03
26.	3,84		
27.	2,46		
28.	4,35		
29.	2,41		
30.	4,29		

Tabla 20. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola.
Tiempo Transcurrido: 3 horas



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 4 HORAS			
SUERO FISIOLÓGICO:			
1.	2,9	2,58	0,32
2.	2,35		
3.	2,62		
4.	2,78		
5.	2,05		
6.	2,8		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	2,4	3,32	0,74
8.	3,03		
9.	2,72		
10.	3,4		
11.	4,11		
12.	4,23		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	1,72	1,44	0,25
14.	1,45		
15.	1,41		
16.	1,73		
17.	1,19		
18.	1,14		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	3,75	3,38	0,66
20.	2,8		
21.	3,39		
22.	2,83		
23.	3		
24.	4,51		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	5,01	3,89	0,65
26.	3,52		
27.	3,58		
28.	4,06		
29.	3,15		
30.	4,04		

Tabla 21. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola.
Tiempo Transcurrido: 4 horas



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LA COLA (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 6 HORAS			
SUERO FISIOLÓGICO:			
1.	2,68	2,59	0,24
2.	2,26		
3.	2,57		
4.	2,95		
5.	2,4		
6.	2,7		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	2,68	3,75	0,91
8.	3,27		
9.	3,1		
10.	3,78		
11.	4,85		
12.	4,82		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	2,83	1,86	0,64
14.	2,46		
15.	1,59		
16.	1,64		
17.	1,16		
18.	1,48		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	2,83	2,47	0,95
20.	1,95		
21.	2,04		
22.	1,35		
23.	2,53		
24.	4,1		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	4,57	3,40	0,82
26.	3,15		
27.	2,58		
28.	4		
29.	2,49		
30.	3,63		

Tabla 22. Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola.
Tiempo Transcurrido: 6 horas



TEST DE INMERSION DE LA COLA												
TIEMPO TRANSCURRIDO (HORAS):	0.5		1		2		3		4		6	
	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.
SUERO FISIOLÓGICO	1,17	0,52	2,65	0,31	1,91	0,74	1,98	0,62	2,58	0,32	2,59	0,24
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	2,54	0,32	2,68	0,08	3,04	0,18	3,57	0,29	3,32	0,74	3,75	0,91
TINTURA AL 10% 50mg/kg	1,30	0,29	1,71	0,55	2,20	0,43	1,35	0,26	1,44	0,25	1,86	0,64
TINTURA AL 10% 100mg/kg	1,54	0,54	4,54	0,79	2,33	0,23	3,69	0,73	3,38	0,66	2,47	0,95
TINTURA AL 10% 200mg/kg	3,21	0,14	4,59	1,19	3,08	0,75	3,70	1,03	3,89	0,65	3,40	0,82

Tabla 23. Promedios y Desviaciones Estándar
de los Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola

M.A. Media Aritmética (segundos)
D.E. Desviación Estándar



TEST DE INMERSION DE LA COLA

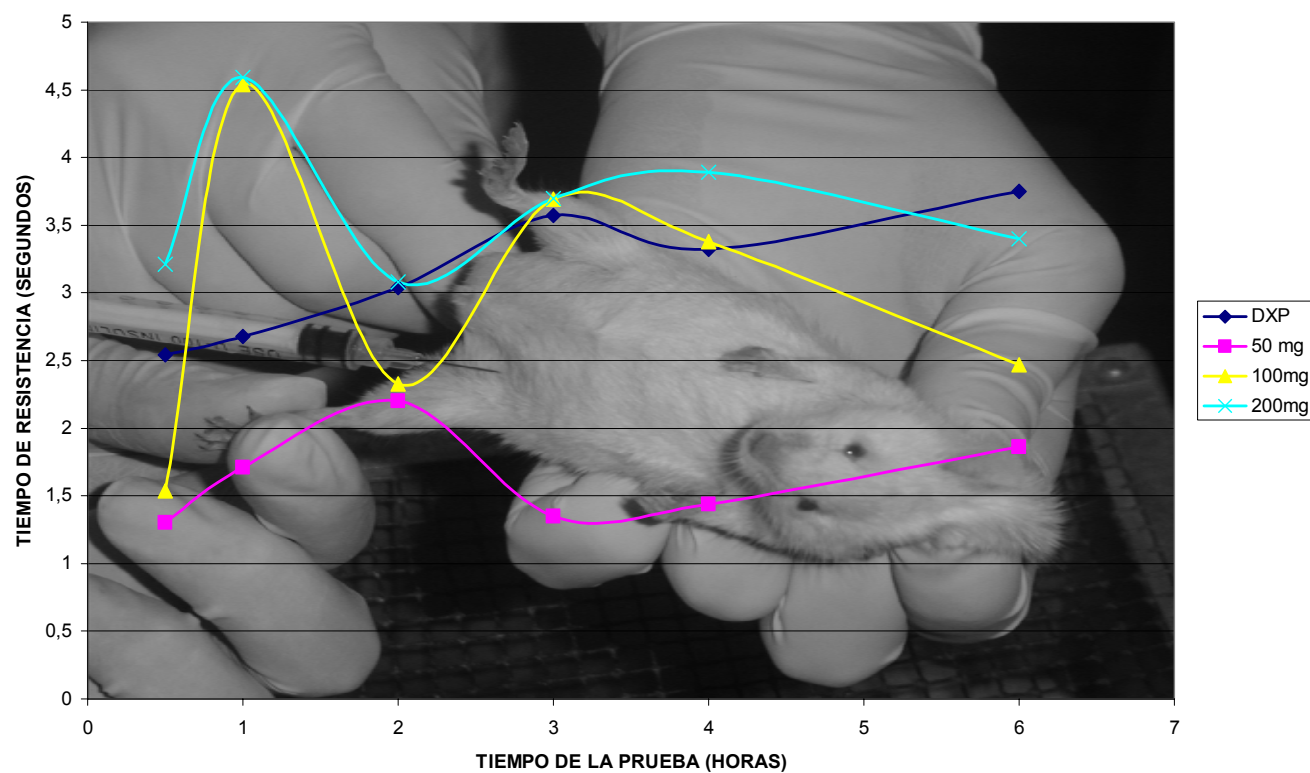


Gráfico 2. Test de la Inmersión de la Cola



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA						
ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR						
RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
SUERO FISIOLÓGICO	6	15,88	2,646666667	0,094466667		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	6	16,08	2,68	0,0064		
TINTURA AL 10% 50mg/kg	6	10,26	1,71	0,30056		
TINTURA AL 10% 100mg/kg	6	27,24	4,54	0,61816		
TINTURA AL 10% 200mg/kg	6	27,56	4,593333333	1,414746667		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	39,16725333	4	9,791813333	20,11189922	1,61803E-07	2,75871047
Dentro de los grupos	12,17166667	25	0,486866667			
Total	51,33892	29				

Tabla 24. Análisis de varianza de un factor - Test de Inmersión de la Cola
Tiempo Transcurrido: 1 hora

Los tratamientos tienen una respuesta estadísticamente diferente.



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA		
PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 50mg/Kg
Media	2,68	1,71
Varianza	0,0064	0,30056
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	4,288510388	
P(T<=t) una cola	0,003900054	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
P(T<=t) dos colas	0,007800108	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

Tabla 25. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test de Inmersión de la Cola – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de *F. carica* L. 50mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de *F. carica* L. 50mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA		
PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 100mg/Kg
Media	2,68	4,54
Varianza	0,0064	0,61816
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-5,765028867	
P(T<=t) una cola	0,001102935	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
P(T<=t) dos colas	0,00220587	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

Tabla 26. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test de Inmersión de la Cola – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de F. carica L. 100mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de F. carica L. 100mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA		
PRUEBA t PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 200mg/Kg
Media	2,68	4,593333333
Varianza	0,0064	1,414746667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	-3,93139619	
P(T<=t) una cola	0,005527406	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	
P(T<=t) dos colas	0,011054812	
Valor crítico de t (dos colas)	2,570581835	

Tabla 27. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test de Inmersión de la Cola – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de F. carica L. 200mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de F. carica L. 200mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



3.2.3. TEST DEL PLATO CALIENTE

TEST DEL PLATO CALIENTE			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LAS PATAS (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 20 MINUTOS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	3,44	4,71	1,13
2.	5,98		
3.	6,17		
4.	4,38		
5.	3,76		
6.	4,51		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	5,46	5,03	0,53
8.	5,13		
9.	4,29		
10.	5,71		
11.	4,6		
12.	4,99		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	8,13	7,92	1,67
14.	5,74		
15.	6,51		
16.	10,29		
17.	9,12		
18.	7,73		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	5,88	6,77	0,52
20.	6,5		
21.	7,12		
22.	6,79		
23.	7,04		
24.	7,29		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	11,46	11,10	2,41
26.	9,64		
27.	10,17		
28.	8,08		
29.	12,21		
30.	15,06		

Tabla 28. Resultados obtenidos del Test del Plato Caliente. 20 minutos



TEST DEL PLATO CALIENTE			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LAS PATAS (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 60 MINUTOS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	4,07	5,75	1,54
2.	7,15		
3.	7,76		
4.	6,03		
5.	4,08		
6.	5,43		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	4,82	4,26	0,46
8.	4,65		
9.	3,75		
10.	4,29		
11.	3,69		
12.	4,33		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	10,41	8,60	2,02
14.	7,39		
15.	8,17		
16.	11,74		
17.	7,21		
18.	6,66		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	7,73	9,86	1,53
20.	8,61		
21.	10,25		
22.	9,64		
23.	11,1		
24.	11,82		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	9,31	10,10	0,98
26.	10,02		
27.	8,8		
28.	10,1		
29.	10,97		
30.	11,4		

Tabla 29. Resultados obtenidos del Test del Plato Caliente.
Tiempo transcurrido 20 minutos



TEST DEL PLATO CALIENTE			
	TIEMPO DE RESISTENCIA DE LAS PATAS (SEGUNDOS)	MEDIA ARITMÉTICA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TIEMPO TRANSCURRIDO: 90 MINUTOS			
SUERO FISIOLÓGICO			
1.	4,98	3,45	1,37
2.	5,23		
3.	3,19		
4.	3,11		
5.	2,01		
6.	2,18		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg			
7.	1,45	1,78	0,43
8.	1,33		
9.	2,06		
10.	2,32		
11.	2,11		
12.	1,41		
TINTURA AL 10% 50mg/kg			
13.	4,52	4,10	0,78
14.	5,24		
15.	3,33		
16.	3,88		
17.	4,46		
18.	3,19		
TINTURA AL 10% 100mg/kg			
19.	2,14	3,31	0,79
20.	2,83		
21.	3,91		
22.	2,97		
23.	3,78		
24.	4,2		
TINTURA AL 10% 200mg/kg			
25.	6,87	5,95	0,90
26.	5,93		
27.	7,2		
28.	5,15		
29.	5,04		
30.	5,49		

Tabla 30. Resultados obtenidos del Test del Plato Caliente.
Tiempo transcurrido 20 minutos



TEST DEL PLATO CALIENTE						
TIEMPO TRANSCURRIDO	20 MINUTOS		60 MINUTOS		90 MINUTOS	
	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.	M.A.	D.E.
SUERO FISIOLÓGICO	4,71	1,13	5,75	1,54	3,45	1,37
DEXTROPROPOXIFENO 1.25mg/kg	5,03	0,53	4,26	0,46	1,78	0,43
TINTURA AL 10% 50mg/kg	7,92	1,67	8,60	2,02	4,10	0,78
TINTURA AL 10% 100mg/kg	6,77	0,52	9,86	1,53	3,31	0,79
TINTURA AL 10% 200mg/kg	11,10	2,41	10,10	0,98	5,95	0,90

Tabla 31. Promedios y Desviaciones Estándar
de los Resultados obtenidos del Test de la Inmersión de la Cola

M.A. Media Aritmética (segundos)
D.E. Desviación Estándar

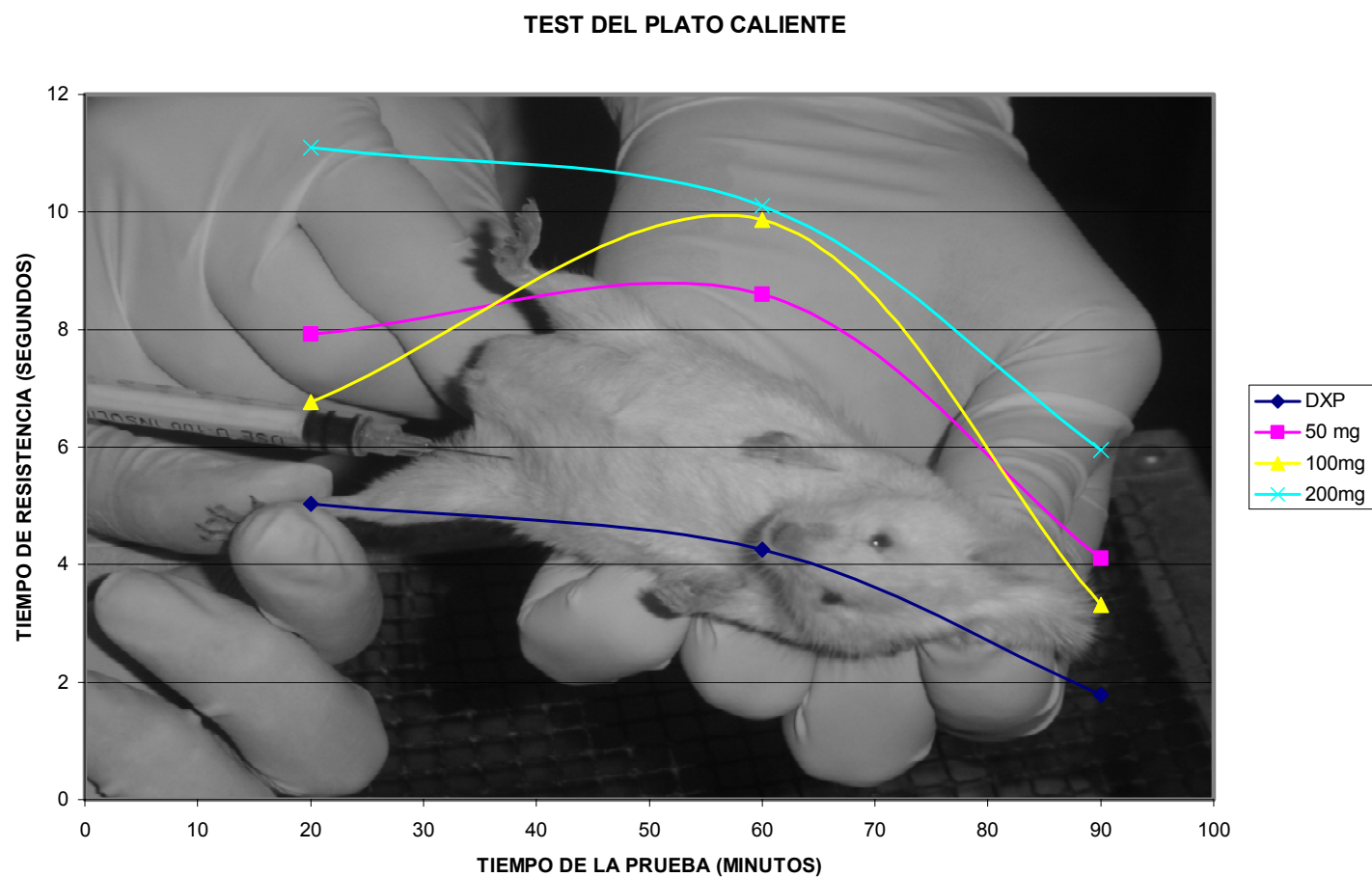


Gráfico 3. Test del Plato Caliente



TEST DEL PLATO CALIENTE						
ANÁLISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR						
RESUMEN						
Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza		
SUERO FISIOLÓGICO	6	34,52	5,753333333	2,358426667		
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	6	25,53	4,255	0,21127		
TINTURA AL 10% 50mg/kg	6	51,58	8,596666667	4,096066667		
TINTURA AL 10% 100mg/kg	6	59,15	9,858333333	2,335816667		
TINTURA AL 10% 200mg/kg	6	60,6	10,1	0,95348		
ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	161,2748867	4	40,31872167	20,25036598	1,51769E-07	2,75871047
Dentro de los grupos	49,7753	25	1,991012			
Total	211,0501867	29				

Tabla 32. Análisis de varianza de un factor - Test del Plato Caliente
Tiempo Transcurrido: 1 hora

Los tratamientos tienen respuestas significativamente diferentes.



TEST DEL PLATO CALIENTE		
PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 50mg/Kg
Media	4,255	8,596666667
Varianza	0,21127	4,096066667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-5,124219129	
P(T<=t) una cola	0,001084625	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	
P(T<=t) dos colas	0,00216925	
Valor crítico de t (dos colas)	2,446911846	

Tabla 33. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Plato Caliente – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de *F. carica* L. 50mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de *F. carica* L. 50mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



TEST DEL PLATO CALIENTE		
PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 100mg/Kg
Media	4,255	9,858333333
Varianza	0,21127	2,335816667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	-8,600035079	
P(T<=t) una cola	6,79613E-05	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	
P(T<=t) dos colas	0,000135923	
Valor crítico de t (dos colas)	2,446911846	

Tabla 34. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Plato Caliente – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de *F. carica* L. 100mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de *F. carica* L. 100mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



TEST DEL PLATO CALIENTE		
PRUEBA T PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES		
	Dextropropoxifeno	Tintura al 10% 200mg/Kg
Media	4,255	10,1
Varianza	0,21127	0,95348
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	-13,26611571	
P(T<=t) una cola	1,6174E-06	
Valor crítico de t (una cola)	1,894578604	
P(T<=t) dos colas	3,2348E-06	
Valor crítico de t (dos colas)	2,364624251	

Tabla 35. Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales
Test del Plato Caliente – Tiempo Transcurrido: 1 hora

Ho: El efecto analgésico de F. carica L. 200mg/Kg es igual que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

Hi: El efecto farmacológico de F. carica L. 200mg/Kg es diferente que el del Dextropropoxifeno 1,25mg/Kg

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



CAPITULO 4

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. De la marcha fitoquímica realizada sobre el extracto de *Ficus carica* L. se pudo determinar la presencia de diferentes metabolitos, que presentan actividades antiinflamatorias y analgésicas, tales como flavonoides, triterpenos y/o esteroides, taninos y alcaloides.

2. Al realizar la determinación del efecto analgésico usando inducción álgica por medio del ácido acético, se llegó a determinar que se necesita aproximadamente 160 veces más dosis de *F. carica* L. para obtener el mismo resultado de analgesia alcanzado por el dextropropoxifeno.

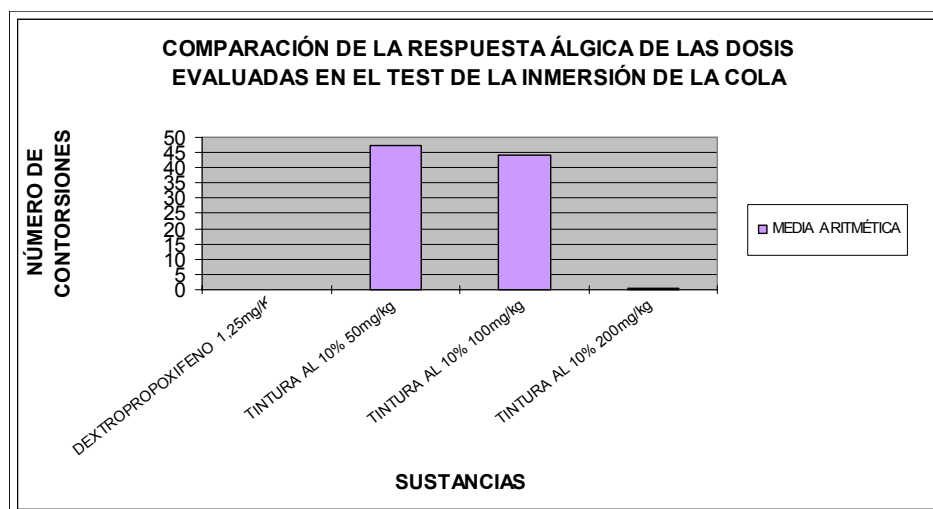
ANALGESIA QUÍMICA TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO	
	MEDIA ARITMÉTICA (NÚMERO DE CONTORSIONES)



SUERO FISIOLÓGICO	25.83
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	0
TINTURA AL 10% 50mg/kg	47.33
TINTURA AL 10% 100mg/kg	44.33
TINTURA AL 10% 200mg/kg	0.33

3. Con la dosis de 200mg/Kg. de *F. carica* L., también se pudo verificar un comportamiento de irritabilidad e hiperexitabilidad, lo que explicaría la probable aparición de reacciones adversas a mayores dosis.

4. El efecto analgésico buscado con concentraciones menores a 100mg por Kg. de peso fue muy bajo, lo que indicaría que su actividad es prácticamente nula.



5. Con la prueba de la algesia térmica inducida por inmersión de la cola se llegó a determinar un



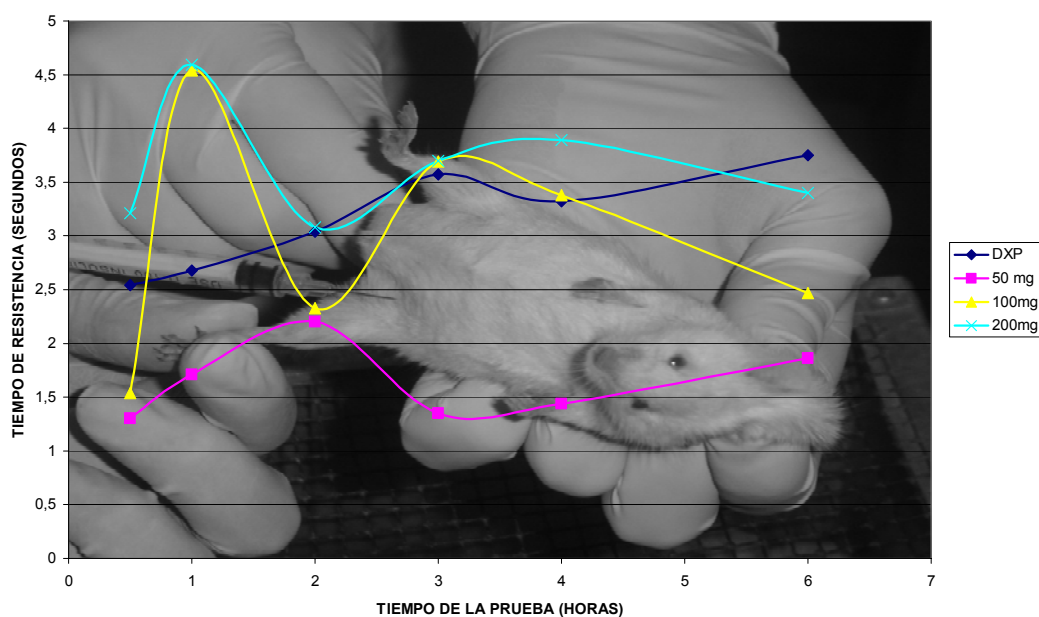
comportamiento muy diverso, muy similar que el caso anterior donde la mejor respuesta se observó con la dosis de 200mg/Kg.

ANALGESIA TÉRMICA TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA						
TIEMPO TRANSCURRIDO (HORAS):	0.5	1	2	3	4	6
	MEDIA ARITMÉTICA (SEGUNDOS DE RESISTENCIA EN EL AGUA)					
SUERO FISIOLÓGICO	1,17	2,65	1,91	1,98	2,58	2,59
DEXTROPROPOXIFENO 1,25mg/Kg	2,54	2,68	3,04	3,57	3,32	3,75
TINTURA AL 10% 50mg/kg	1,30	1,71	2,20	1,35	1,44	1,86
TINTURA AL 10% 100mg/kg	1,54	4,54	2,33	3,69	3,38	2,47
TINTURA AL 10% 200mg/kg	3,21	4,59	3,08	3,70	3,89	3,40

6. A la dosis de 200mg el efecto farmacológico se notó muy importante durante todos los tiempos de observación, ya que si se compara con el comportamiento del patrón se encuentra que es muy superior desde el punto de vista de irrupción, intensidad y duración del efecto. Además parecería ser que el tiempo de vida media se prolonga de acuerdo a la dosis, lo que haría pensar en que la constante de eliminación se vuelve de orden cero.



TEST DE INMERSION DE LA COLA

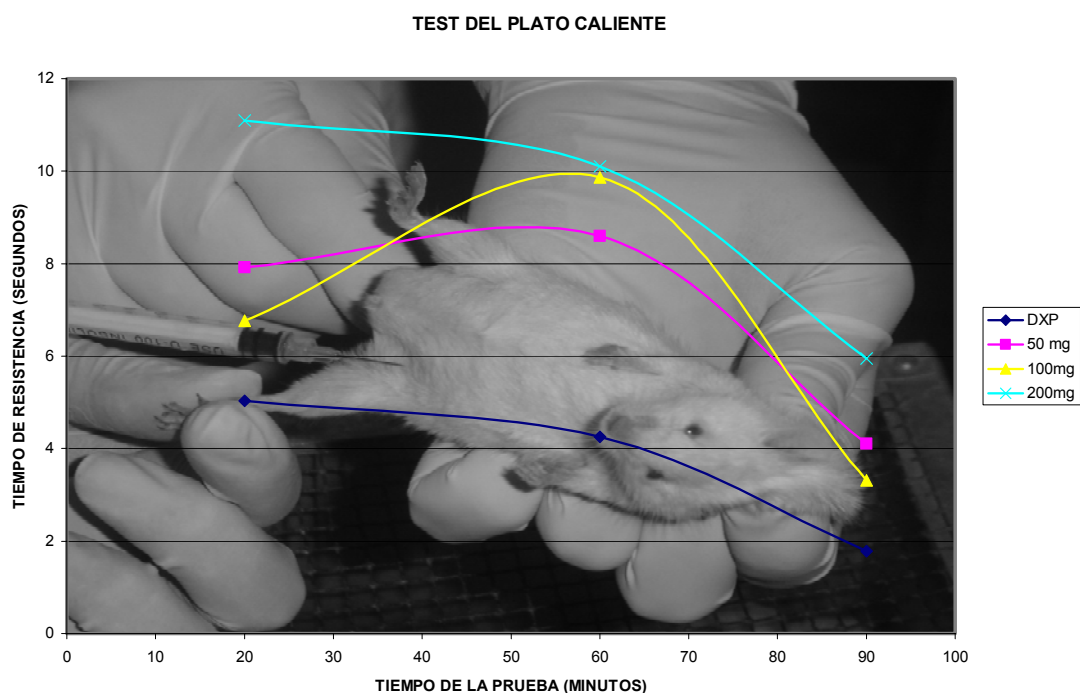


7. Según lo observado con el test del plato caliente, el comportamiento fue muy destacado con la dosis de 200mg, sin encontrarse buena respuesta con las dosis inferiores, donde se notó una variación importante en los parámetros de irrupción y duración.

ANALGESIA TÉRMICA TEST DEL PLATO CALIENTE			
TIEMPO TRANSCURRIDO (MINUTOS):	20	60	90
	MEDIA ARITMETICA SEGUNDOS DE RESISTENCIA SOBRE EL PLATO		
SUERO FISIOLÓGICO	4,71	5,75	3,45
DEXTROPROPOXIFENO 1.25mg/kg	5,03	4,26	1,78
TINTURA AL 10% 50mg/kg	7,92	8,60	4,10
TINTURA AL 10% 100mg/kg	6,77	9,86	3,31
TINTURA AL 10% 200mg/kg	11,10	10,10	5,95



8. Con la dosis de 200mg/Kg de *Ficus carica* L., los animales de experimentación alcanzaron la mayor protección duplicando en los primeros 20 minutos el efecto producido por el patrón. Con ésta dosis el pico de analgesia más alto se consiguió en la primera medición, para luego disminuir progresivamente su efecto protector.



RECOMENDACIONES

1. Que se realicen más pruebas de toxicidad y se determine el Índice terapéutico.



2. Que se busque las dosis óptimas para los diferentes tipos de dolor (central, visceral, etc.)
3. Que se determinen fraccionadamente los efectos producidos por los diferentes metabolitos.
4. Que se haga un estudio más amplio sobre las actividades estrogénicas y progestágenas, debido a que el uso de esta droga es para problemas ginecológicos según el uso de la población.
5. Que se realicen también el estudio completo inmunológico para detectar actividades antiinflamatorias y antipiréticas.
6. Que se haga un estudio empleando la infusión de las hojas de *Ficus carica* L. con el fin de determinar la acción de los metabolitos solubles en agua.



ANEXOS



ANEXO 1

DIEZ LÁMINAS DE REXED

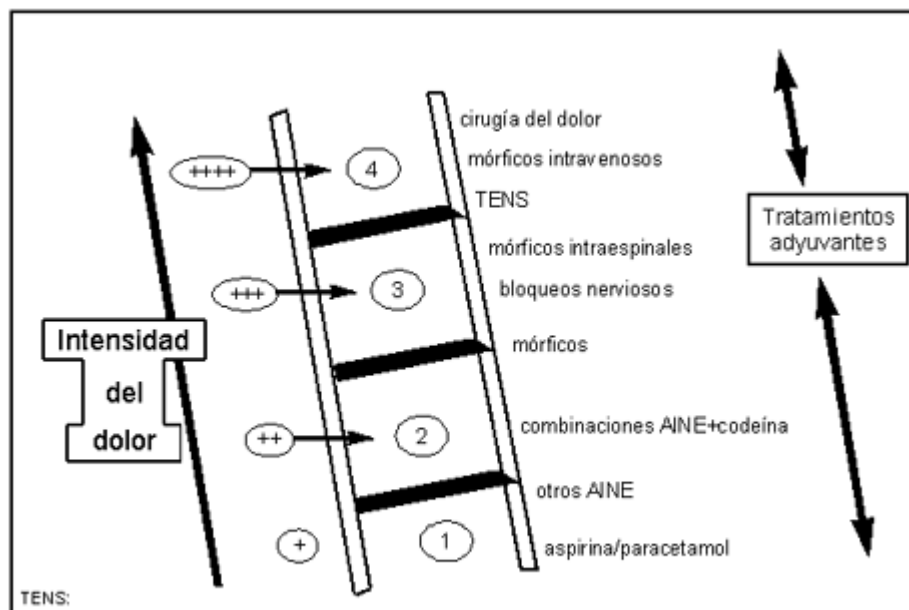
ZONAS	NOMBRE	TIPO DE SENSACION
1	Marginal de Waldeyer	Estímulos nocivos
2 - 3	Sustancia gelatinosa de Rolando	Estímulos NO nocivos
4-5-6	De la base: del asta posterior o núcleo propio	Aferentes viscerales, piel, músculo, articulaciones
7-8-9 y 10	Correspondiente al tracto medio lateral	Vías sensitivas, neuronas de rango dinámico ampliado

Tomado de BARZALLO Sacoto, Jorge, "Reglas Prácticas para el Anestesiólogo en Quirófanos"



ANEXO 2

ESCALERA ANALGÉSICA



La «escalera analgésica» (OMS, 1986).

Tomado de: <http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Intensivo/articles/papers/analgesia.html>



ANEXO 3

HIGUERA (*Ficus carica* L.)



Tomado de: <http://www.arbolesornamentales.com/Ficuscarica.htm>



ANEXO 4

FRUTO *Ficus carica* L.



Tomado de: <http://www.botanical-online.com/medicinalsfigueracastella.htm>



ANEXO 5

CONVENCIONES DE LA MARCHA FITOQUÍMICA

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

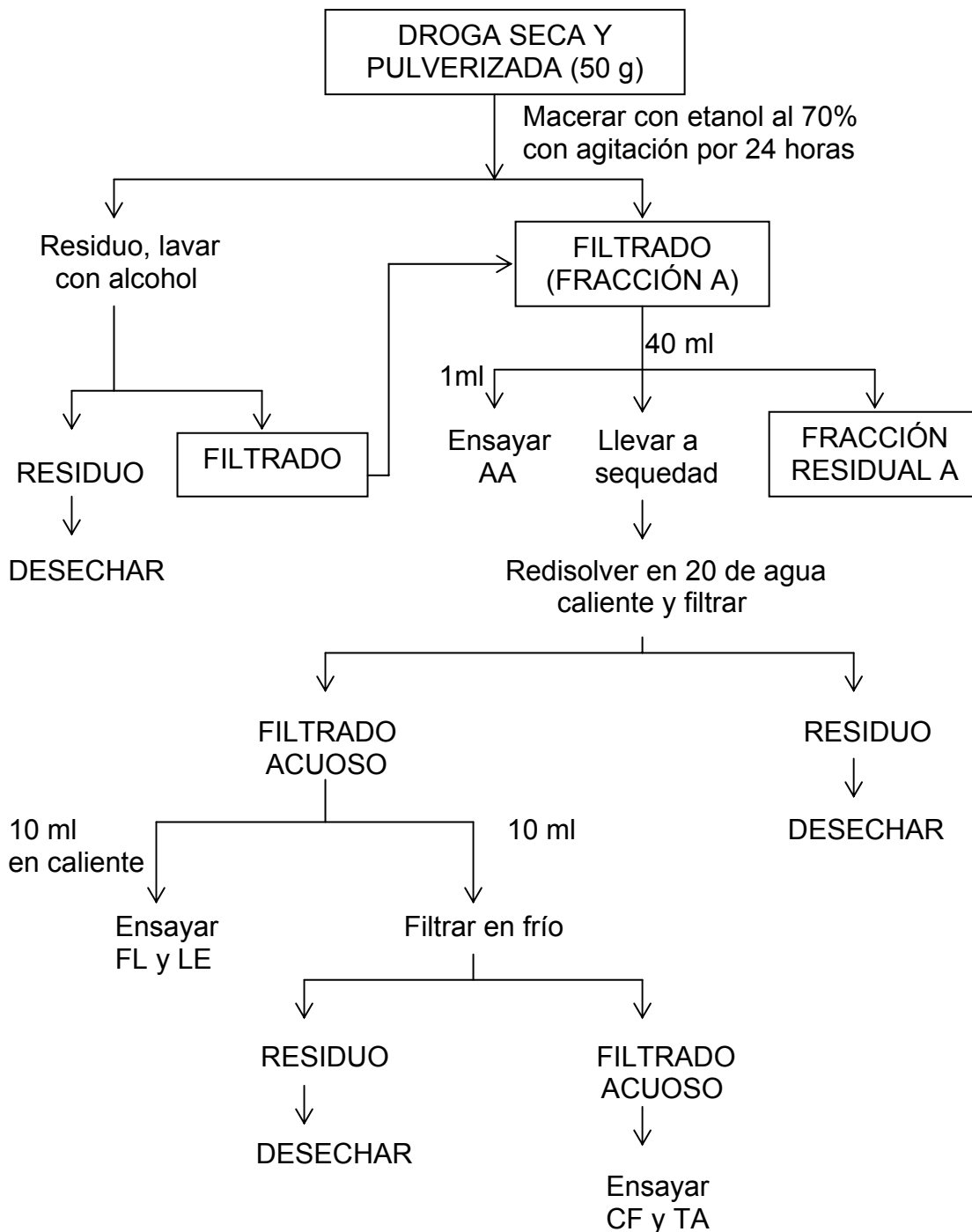
Tomado de: MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P, Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica: "Manual de Practicas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica"



ANEXO 6

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN A



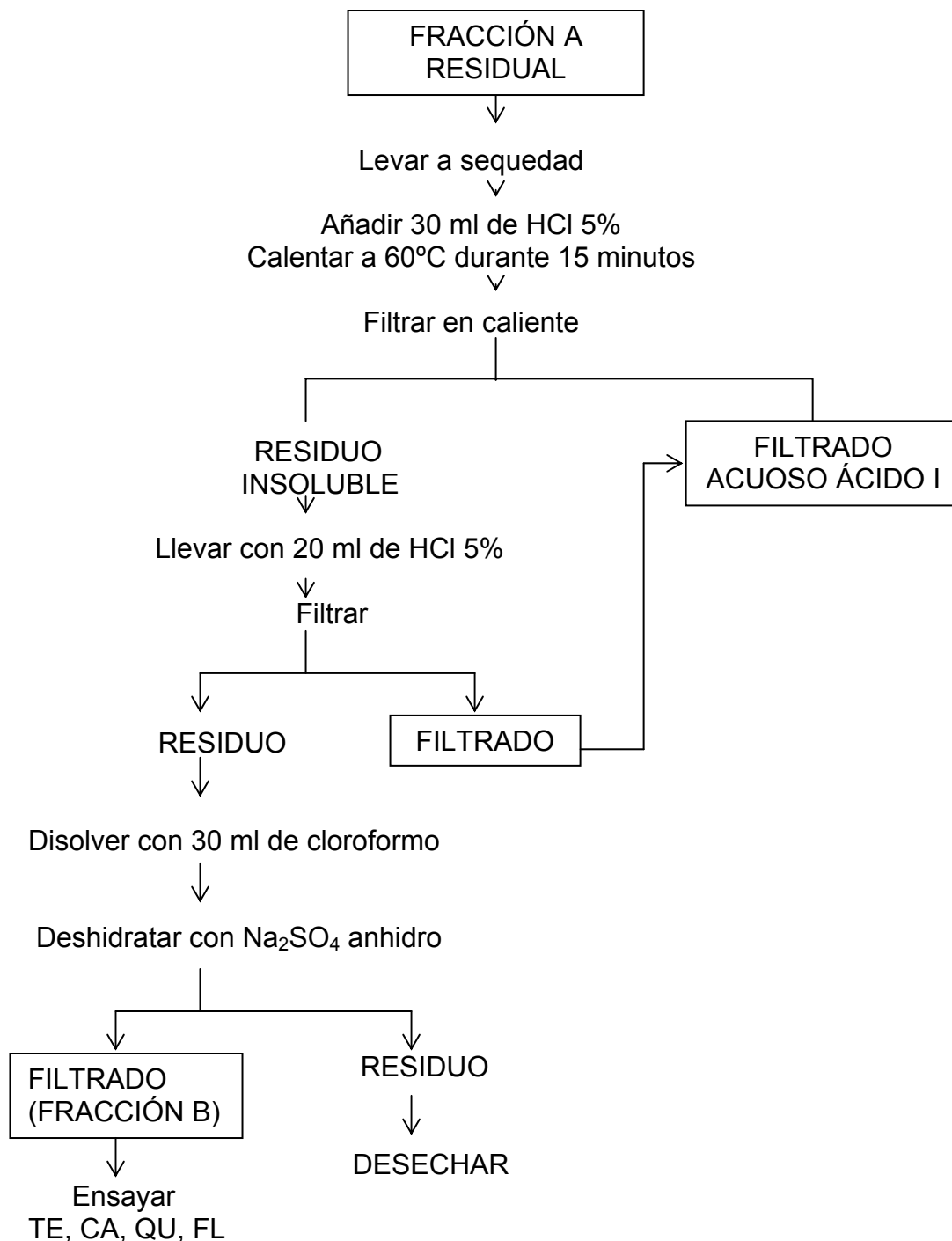
Tomado de: MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P, Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica: "Manual de Practicas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica"



ANEXO 7

MARCHA FITOQUÍMICA

ANÁLISIS DE LAS FRACCIONES A RESIDUAL Y B



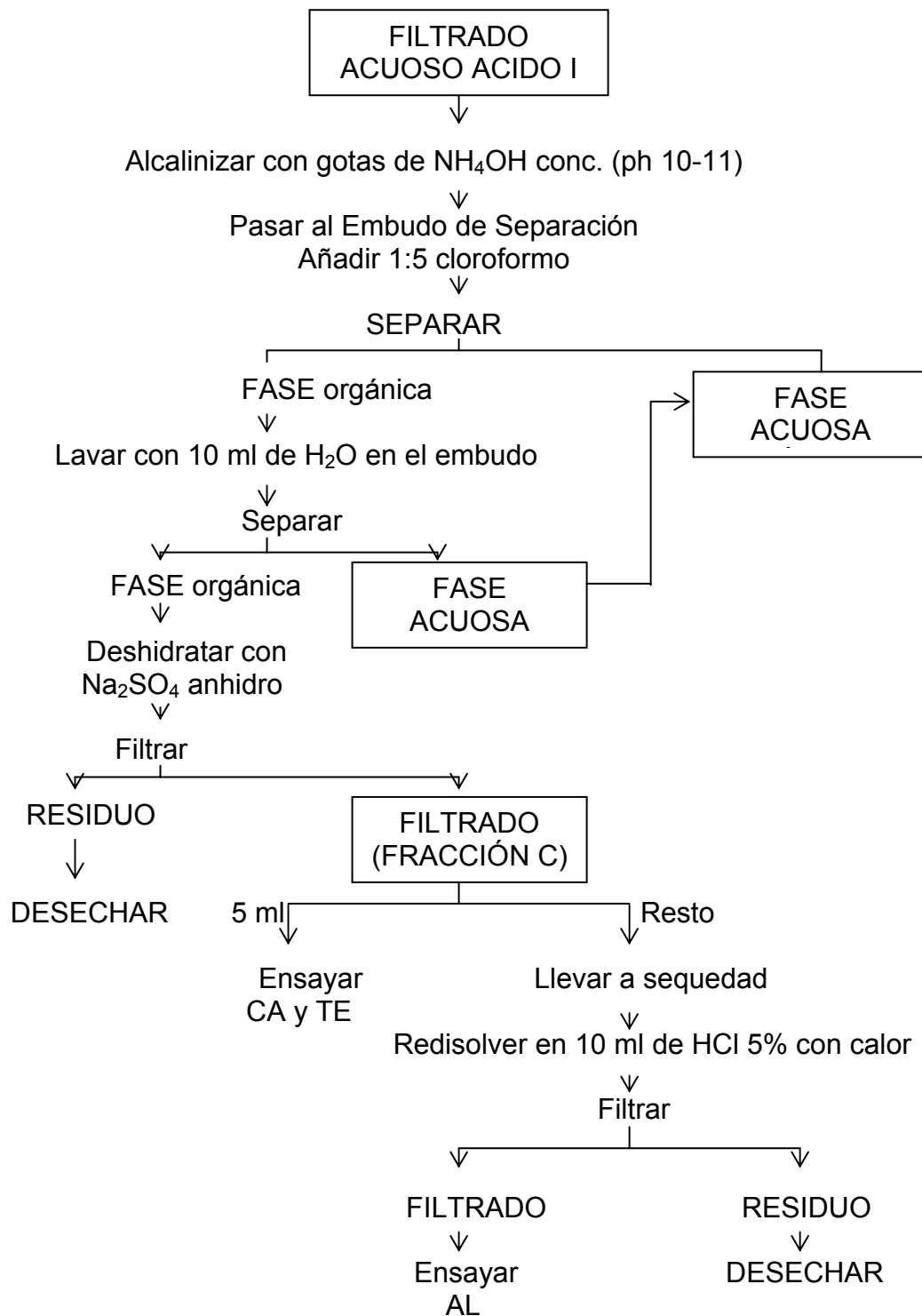
Tomado de: MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P, Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica: "Manual de Practicas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica



ANEXO 8

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN C



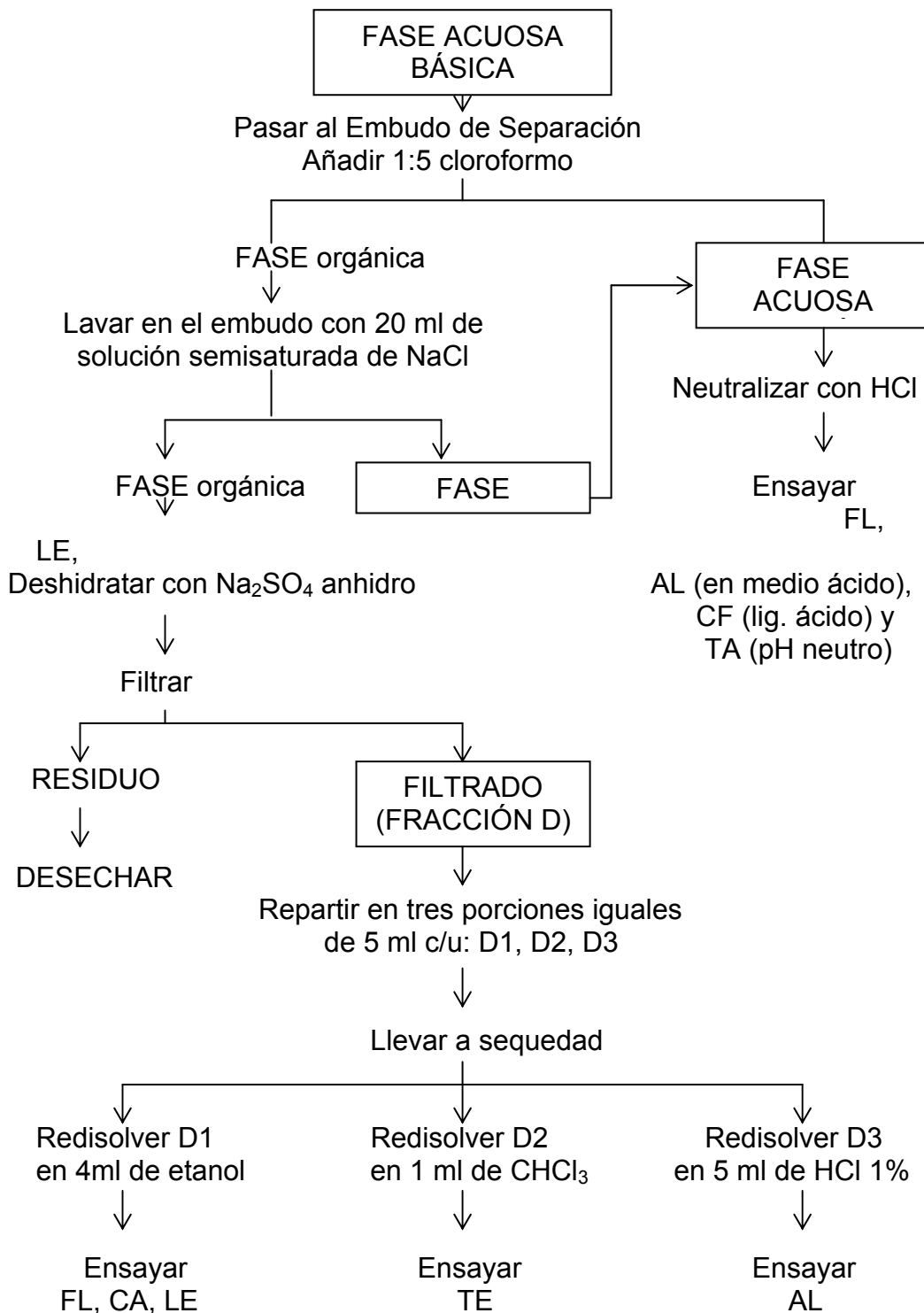
Tomado de: MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P, Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica: "Manual de Practicas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica



ANEXO 9

MARCHA FITOQUÍMICA

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LA FRACCIÓN D Y E





ANEXO 10

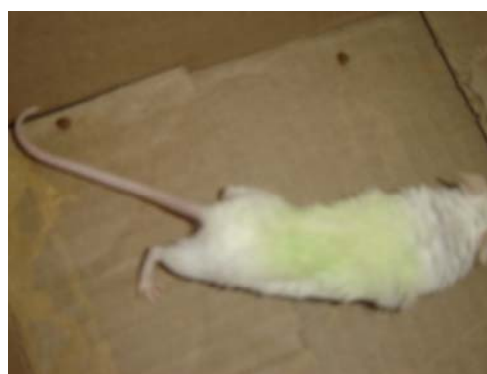
ADMINISTRACIÓN DE LAS DIFERENTES DOSIS MEDIANTE INYECCIÓN INTRAPERITONEAL





ANEXO 11

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO



CONTORSIONES OBSERVADAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE ÁCIDO ACÉTICO



ANEXO 12

TEST DEL ÁCIDO ACÉTICO

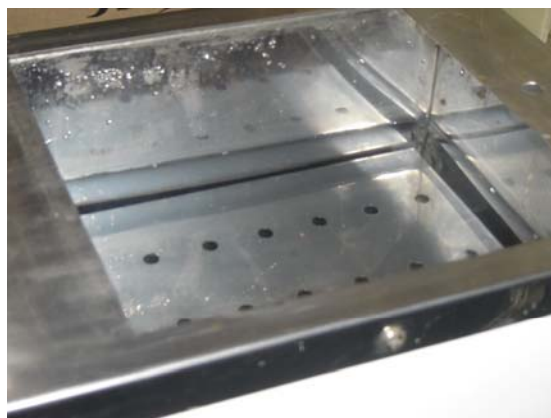


CONTORSIONES OBSERVADAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAPERITONEAL DE ÁCIDO ACÉTICO



ANEXO 13

TEST DE INMERSIÓN DE LA COLA



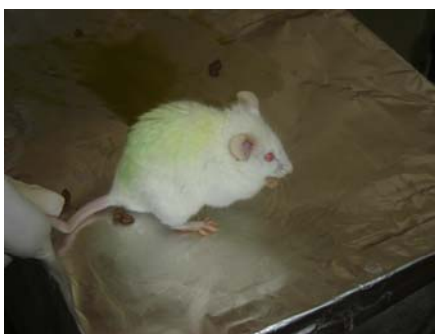
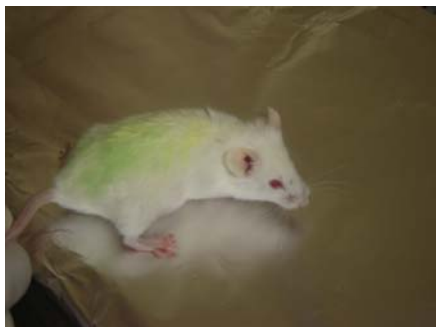
BAÑO MARÍA A 55°C



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



TEST DEL PLATO CALIENTE





**REACCIÓN DE INCOMODIDAD DEL ANIMAL
(LAMERSE LAS PATAS E INCLUSO SALTAR)**



BIBLIOGRAFÍA

- (1)BARZALLO Sacoto, Jorge, “Reglas Prácticas para el Anestesiólogo en Quirófanos”, Editorial Universidad de Cuenca – Facultad de Ciencias Médicas, Cuenca-Ecuador, 1995, págs. 275 - 303
- (2)BORSOOK, David, LeBel, A., y McPeck, B. The Massachusetts General Hospital Pain Manual. New York: Little, Brown, 1996, págs. 661 - 687
- (3)FITNNESON Bernard E.: “Síndromes Dolorosos”, Salvat Editores S.A., Primera Edición, Barcelona – España, 1963, págs. 13 - 29
- (4)GENNARO, Alfonso R., “Farmacia Remington”, Editoria Médica Panamericana S.A., 17ª Edición, Tomo 2, Buenos Aires – Argentina, 1987, págs. 2053, 2054.
- (5)JANSSEN P, Niemegeers CJE, Dony JGH “The inhibitory effect of fentanil and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal



reflex in rats". *Arzneim-Forsch*, 1963, págs.13:502-507.

(6)MacBRYDE, Cyril Mitchell Dr. y BLACKLOW, Robert Stanley Dr.: "Signos y Síntomas. Fisiología Aplicada e Interpretación Clínica", Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V., Quinta Edición, México 1973, págs. 45 – 61

(7)MARTINEZ M., Alejandro, VALENCIA P, Gloria, OSPINA M., Ferney, JIMENEZ U., Nora y MESA, Mónica: "Manual de Practicas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica", Departamento de Farmacia, Universidad de Antioquia, Medellín, Agosto del 2004, págs. 59 – 65

(8)NAKAMURA, H., Shizimu, M., Site of Analgesic Action of a Non-esteroidal, antiinflammatory Drug, tolmetin sodium, in rats. *Br. J. Pharmacol*,1981, págs. 779-785.

(9)O'NEILL KA, COURTNEY C, RANKIN R, WEISSMAN A, "An automated, high-capacity method for measuring



jump latencies on a hot plate". J Pharmacol Meth, 1983, págs.10:13-18.

- (10) ROSENSTEIN, S. Emilio, Dr., "Diccionario de Especialidades Farmacéuticas", Editorial PLM del Ecuador S.A., 29ª Edición, Quito – Ecuador, 2003, pág. 6.

INTERNET

- (11) <http://canal-h.net/webs/sgonzalez002/Farmaco/MEDIADORES.htm>
- (12) <http://es.wikipedia.org/wiki/Prostaglandina>
- (13) <http://escuela.med.puc.cl/Departamentos/Intensivo/articles/papers/analgesia.html>
- (14) http://perso.wanadoo.es/aniorte_nic/apunt_psicolog_salud_9.htm
- (15) <http://tratado.uninet.edu/c120202.html>
- (16) <http://www.alimentacionsana.com.ar/informaciones/novedades/higos.htm>



(17) <http://www.arbolesornamentales.com/Ficuscarica.htm>

(18) <http://www.botanical-online.com/alcaloidesfiguera.htm>

(19) <http://www.botanical-online.com/medicinalsfigueracastella.htm>

(20) http://www.grunenthal.es/cw/es_ES/pdf/cw_es_es_mitos_opi_1.pdf;jsessionid=NKRC4DME4YPQVLAQP2BCFEQ

(21) <http://www.monografias.com/trabajos14/dolor/dolor.shtml#anatom>

(22) http://www.msd.com.mx/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_06/seccion_06_061.html

(23) <http://www.odontocat.com/dolor1.htm>

(24) http://www.verdeislam.com/vi_11/farmacia.htm