



**Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud  
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**TESIS:**

**“EFECTO DE LA CONCENTRACION DEL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE *Oenothera rosea* L. (Yawar socco) SOBRE SU  
ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA EN RATONES”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO**

**BACHILLER: ESPIRITU CONTRERAS, Carlos Agustin**

**ASESOR: Q.F. MONTEAGUDO MONTENEGRO, Fabricio Arturo**

**LIMA – PERÚ**

**2018**

## **DEDICATORIA**

A Dios y a mis padres por haberme brindado todo su apoyo, amor y comprensión para lograr esta meta final de acabar mi carrera profesional, así como también agradecerles aquellas personas que han estado apoyando en este proceso.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Alas Peruanas, a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, a mi asesor de tesis Q.F Fabricio Monteagudo Montenegro, al Mg. Javier Ramírez por el apoyo y orientación durante todo el desarrollo y proceso de la investigación.

## INDICE

Pág.

<i>Dedicatoria</i> .....	<i>ii</i>
<i>Agradecimiento</i> .....	<i>iii</i>
<i>Índice</i> .....	<i>iv</i>
<i>Índice de tablas</i> .....	<i>vii</i>
<i>Índice de figuras</i> .....	<i>viii</i>
<i>Índice de cuadros</i> .....	<i>ix</i>
<i>Índice de gráficos</i> .....	<i>x</i>
<i>Resumen</i> .....	<i>xi</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xii</i>
<i>Introducción</i> .....	<i>xiii</i>

### **CAPÍTULO I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1.1 Descripción de la Realidad Problemática.....	14
1.2 Formulación del Problema .....	16
1.2.1 Problema General.....	16
1.2.2 Problemas Específicos.....	16
1.3 Objetivos.....	16
1.3.1 Objetivo General .....	16
1.3.2 Objetivos Específicos.....	17
1.4 Justificación, importancia y limitaciones de la investigación .....	17
1.4.1 Justificación de la investigación .....	17
1.4.2 Importancia de la Investigación.....	18
1.4.3 Limitaciones de la investigación.....	18

### **CAPÍTULO II HIPÓTESIS Y VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN**

2.1 Hipótesis .....	20
2.1.1. Hipótesis General.....	20
2.1.2. Hipótesis Secundarias .....	20
2.2 Variables de la investigación.....	21

<b>CAPÍTULO III MARCO TEÓRICO</b>	Pág.
3.1 Antecedentes de la investigación.....	22
3.1.1 Antecedentes Nacionales .....	22
3.1.2. Antecedentes Internacionales .....	25
3.2 Bases Teóricas .....	27
3.2.1 <i>Oenothera rosea</i> (Yawar socco) .....	27
3.2.1.1 Clasificación taxonómica de <i>Oenothera rosea</i> .....	28
3.2.1.2 Descripción morfológica de <i>Oenothera rosea</i> .....	30
3.2.1.3 Distribución geográfica.....	31
3.2.1.4 Propiedades medicinales de <i>Oenothera rosea</i> .....	31
3.2.1.5 Composición química de <i>Oenothera rosea</i> .....	32
3.2.2 Inflamación.....	36
3.2.2.1 Definición .....	36
3.2.2.2 Clasificación de la inflamación .....	36
3.2.2.3 Características de la inflamación .....	39
3.2.2.4 Tipos de inflamación .....	39
3.2.2.5 Mecanismo de la inflamación .....	40
3.2.3 Antiinflamatorios .....	47
3.2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos .....	47
3.2.3.2 Antiinflamatorios esteroideos .....	53
3.2.3.3. Farmacocinética.....	55
3.2.4 Bioensayo para determinar la actividad antiinflamatoria .....	57
3.2.4.1 Método de edema plantar de Winter modificado.....	57
3.2.4.2 Edema plantar por carragenina.....	57
3.2.5.1. Extracción .....	58
3.3 Definición de términos básicos .....	61

## **CAPÍTULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

4.1 Tipo y Nivel de Investigación .....	63
4.1.1 Tipo de Investigación .....	63
4.1.2. Nivel de Investigación .....	64

	Pág.
4.2 Método y Diseño de la Investigación .....	64
4.2.1 Método de Investigación .....	64
4.2.2 Diseño de Investigación .....	64
4.3 Población y Muestra de la investigación .....	64
4.3.1 Población .....	64
4.3.2 Muestra .....	64
4.4 Técnicas e instrumentos y procedimiento de recolección de datos .	65
4.4.1 Técnicas.....	65
4.4.2 Instrumentos .....	65
4.4.3 Procedimiento de recolección de datos .....	65
4.4.3.1 Obtención del recurso vegetal.....	65
4.4.3.2 Determinación de metabolitos secundarios .....	66
4.4.3.3 Determinación del efecto antiinflamatorio.....	69

## **CAPÍTULO V PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

5.1 Análisis de resultados .....	71
5.2 Discusión de los resultados .....	74
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>76</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>77</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>85</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla N°1 Identificación y clasificación de variables.....	21
Tabla N°2 Operacionalización de variables .....	21
Tabla N°3 Clasificación taxonómica de <i>Oenothera rosea</i> L.....	21
Tabla N°4 Clasificación de los aines según su estructura química.....	50
Tabla N°5 Clasificación de los aines según vida media plasmática.....	51
Tabla N°6 Características farmacológicas de algunos corticosteroides...	56
Tabla N°7 Potencia antiinflamatoria de algunos corticosteroides. ....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura N°1 <i>Oenothera rosea</i> L. “Yawar sacco”.....	29
Figura N°2 Flor de <i>Oenothera rosea</i> L. “Yawar sacco”.....	29
Figura N°3 Estructura molecular del fenol.....	30
Figura N°4 Estructura molecular del flavonoide.....	34
Figura N°5 Estructura básica y química de los fitoesteroles.....	35
Figura N°6 Inflamación aguda.....	37
Figura N°7 Inflamación crónica.....	38
Figura N°8 Recurso vegetal <i>Oenothera rosea</i> L. “Yawar sacco”.....	90
Figura N°9 Recurso vegetal secado en la estufa.....	90
Figura N°10 Ratones albinos <i>Mus musculus</i> .....	91
Figura N°11 Marcación de los ratones para separar por grupos.....	91
Figura N°12 Peso de los ratones.....	92
Figura N°13 Aplicación de agente irritante plantar a los ratones.....	92
Figura N°14 Administración de concentraciones de <i>Oenothera rosea</i> L.....	93
Figura N°15 Administración de los estándares de control (dexametasona y diclofenaco).....	94
Figura N°16 Pletismómetro.....	94
Figura N°17 Medición del edema plantar en el pletismómetro.....	95
Figura N°18 Clasificación taxonómica de <i>Oenothera rosea</i> L.....	96
Figura N°19 Protocolo de análisis del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea</i> L.....	97
Figura N°20 Certificado sanitario de los ratones <i>Mus musculus</i> .....	98
Figura N°21 Constancia de pago del certificado de la realización de la parte experimental de la tesis.....	99

## ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
Cuadro N° 1 Porcentaje de efecto antiinflamatorio vs el tiempo de los Tratamientos.....	71
Cuadro N° 2 Porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidro- alcohólico de <i>Oenothera rosea L</i> .....	72
Cuadro N° 3 Método de análisis de varianza de los datos del efecto antiinflamatorio.....	88
Cuadro N° 4 Método de análisis de varianza de los datos de eficacia antiinflamatoria.....	89
Cuadro N° 5 Promedio del volumen plantar de los grupos de ensayos....	89

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Pág.
Grafica N° 1 Porcentaje del efecto antiinflamatorio vs tiempo.....	72
Grafica N° 2 Comparación del porcentaje de eficacia antiinflamatoria vs tiempo de los tratamientos.....	73
Grafica N° 3 Porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea</i> L.....	73

## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones, el extracto se preparó mediante la técnica de maceración en etanol al 70% de las hojas de *Oenothera rosea L.*, se determinaron los metabolitos secundarios mediante marcha fitoquímica, se evaluó la actividad antiinflamatoria aplicando el modelo experimental de Winter edema plantar inducido con carragenina. El extracto se evaluó a las siguientes concentraciones 5%, 10% y 15% para determinar cuál presentaba un mejor efecto antiinflamatorio, para ello se emplearon 36 ratones albinos *Mus musculus* divididos en 6 grupos (grupo 1 blanco solución salina, grupo 2 extracto hidroalcohólico al 5%, grupo 3 extracto hidroalcohólico al 10%, grupo 4 extracto hidroalcohólico al 15%, grupo 5 control 1 dexametasona y grupo 6 control 2 diclofenaco). Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el análisis de varianza (ANOVA), los extractos hidroalcohólicos presentaron un buen efecto antiinflamatorio, el extracto al 15% presentó un efecto farmacológico favorable disminuyendo la inflamación del edema plantar en un 78%, siendo este comparado con fármacos de referencia como el diclofenaco y la dexametasona que obtuvieron un efecto antiinflamatorio del 43% y 60% respectivamente, se determinaron los metabolitos secundarios mediante marcha fitoquímica identificándose fenoles, esteroides, taninos, alcaloides, flavonoides, saponinas, lactonas, cardenólidos, triterpenos, antocianinas y azúcares reductores. Finalmente se demostró que el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) presentó un efecto antiinflamatorio deseable y favorable.

**Palabras claves:** *Oenothera rosea L.*, extracto hidroalcohólico, actividad antiinflamatoria, marcha fitoquímica.

## ABSTRACT

The objective of the present investigation was to determine the effect of the concentration of the hydroalcoholic extract of *Oenothera rosea* L. (Yawar sacco) on its anti-inflammatory activity in mice, the extract was prepared by means of the 70% ethanol maceration technique of *Oenothera leaves. rosea* L, the secondary metabolites were determined by phytochemical marching, the anti-inflammatory activity was evaluated applying the experimental model of Winter plantar edema induced with carrageenan. The extract was evaluated at the following concentrations 5%, 10% and 15% to determine which had a better anti-inflammatory effect, for this 36 musculus albino mice divided into 6 groups were used (group 1 white saline solution, group 2 hydroalcoholic extract al 5%, group 3 hydroalcoholic extract at 10%, group 4 hydroalcoholic extract at 15%, group 5 control 1 dexamethasone and group 6 control 2 diclofenac). The results obtained were processed through the analysis of variance (ANOVA), the hydroalcoholic extracts showed a good anti-inflammatory effect, the 15% extract showed a favorable pharmacological effect, decreasing the inflammation of the plantar edema by 78%, being compared with drugs of reference as diclofenac and dexamethasone that obtained an anti-inflammatory effect of 43% and 60% respectively, were determined secondary metabolites by phytochemical markers identifying phenols, steroids, tannins, alkaloids, flavonoids, saponins, lactones, cardenolides, triterpenes, anthocyanins and sugars reducers. Finally, it was demonstrated that the hydroalcoholic extract of *Oenothera rosea* L. (Yawar sacco) presented a desirable and favorable anti-inflammatory effect.

**Key words:** *Oenothera rosea* L, hydroalcoholic extract, anti-inflammatory activity, phytochemical march.

## INTRODUCCIÓN

El Perú posee una amplia biodiversidad de recursos vegetales que actualmente está siendo estudiada a profundidad, muchos de los cuales poseen propiedades medicinales como antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y antibacterianos. Por ello es importante continuar investigando principios activos que presenten propiedades terapéuticas en busca de nuevas alternativas farmacológicas con potencial antiinflamatorio que no produzcan efectos adversos, para el alivio de este tipo de enfermedades. En los últimos años se ha retomado el uso de los recursos naturales con fines terapéuticos, que podrían ser utilizados como complementos para el tratamiento alternativo de los procesos inflamatorios.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) presentan reacciones adversas las cuales conllevan a un problema de salud pública porque producen una alta incidencia de lesiones gástricas, toxicidad hepática y renal.

Los procesos inflamatorios se presentan con mayor incidencia y causan mayor daño en el adulto mayor puesto que sus condiciones fisiológicas están más deterioradas a diferencia de los adultos y/o jóvenes, acrecentándose el problema a medida que aumenta la edad, lo cual implicaría un incremento en la dosis del fármaco conllevando así un mayor riesgo en su salud. Por lo expuesto anteriormente es necesario realizar estudios más profundos sobre recursos naturales entre ellos encontramos a *Oenothera rosea* L (Yawar socco) con el fin de encontrar una concentración eficaz y con menor toxicidad de tal forma que se pueda mejorar la calidad de vida de las personas, sobre todo las de la tercera edad.

El objetivo del presente estudio fue demostrar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* L (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones, utilizando el bioensayo del edema subplantar inducido con carragenina.

## **CAPÍTULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1 Descripción de la Realidad Problemática**

Desde tiempos ancestrales la humanidad ha hecho uso de los recursos vegetales por sus propiedades curativas y su amplia variedad, constituyendo un conocimiento medicinal que se ha transmitido a lo largo de las generaciones, que con el pasar de los años han tomado relevancia convirtiéndose así en una práctica terapéutica tradicional.

Se ha generado un problema que está siendo observado desde la década de los 50 con el uso de los Antiinflamatorios No Esteroideos o AINES los cuales producen reacciones adversas medicamentosas, siendo los más frecuentes las lesiones gástricas que pueden ir desde una gastritis hasta una úlcera péptica, A nivel mundial los AINES causan reacciones adversas con diferentes grados de severidad debido al amplio uso de estos, ya que son los más accesibles y se expenden sin receta médica, este problema es generado por la automedicación de la población reflejado en un 65% a nivel mundial. En Sudamérica se tiene altos índices de consumo de AINES, en Venezuela, Colombia y Perú con un 72% del

consumo total, de los cuales solamente en el Perú corresponde a un 28%.<sup>1</sup>

Actualmente en el Perú el adulto mayor corresponde al 10.1% de la población total, siendo considerado como el mayor grupo de pacientes con traumatismos asociados a procesos inflamatorios acompañados de dolor, en la mayoría de los casos de carácter articular debido al desgaste propio de su edad y por el uso de medicamentos para el tratamiento de sus enfermedades crónicas.<sup>1</sup>

En los últimos años se está indagando e investigando una alternativa natural en busca de nuevos principios activos que logren emular las acciones farmacológicas de los AINES. Por este motivo se investigó *Oenothera rosea L* (Yawar socco), especie de la flora peruana que posee propiedades medicinales como antibacteriano, antifúngico, antiinflamatorio y que la población le atribuye propiedades antiinflamatorias, por ello el objetivo de la presente investigación fue determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones, se deben realizar estudios científicos que permitan establecer la eficacia e inocuidad de dicho recurso vegetal.<sup>1</sup>

## **1.2 Formulación del Problema**

### **1.2.1 Problema General**

¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?

### **1.2.2 Problema Específico**

P.E.1 ¿Cuál es el efecto de la concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?

P.E.2 ¿Cuál es el efecto de la concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?

P.E.3 ¿Cuál es el efecto de la concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?

P.E.4 ¿El extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) contendrá metabolitos con actividad antiinflamatoria?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

Determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

O.E.1: Evaluar el efecto de la concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.

O.E.2: Evaluar el efecto de la concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.

O.E.3: Evaluar el efecto de la concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.

O.E.4: Determinar si el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) contiene metabolitos con efecto antiinflamatorio.

## **1.4 Justificación, importancia y limitaciones de la investigación**

### **1.4.1 Justificación de la investigación**

El presente trabajo de investigación tiene una justificación teórica ya que podría servir como antecedente para el desarrollo de futuras investigaciones sobre *Oenothera rosea L.* (Yawar socco), aportando conocimientos científicos con información relevante sobre la especie vegetal en estudio.

Tiene una justificación social porque de ser favorables los resultados podría contribuir a reducir el costo del tratamiento de enfermedades inflamatorias, beneficiando a la población que no cuenta con recursos económicos para poder realizar un tratamiento de alto costo.

### **1.4.2 Importancia de la Investigación**

El presente trabajo de investigación es importante porque nos permitió conocer y comprobar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.

La relevancia de este trabajo de investigación radica en brindar información científicamente validada sobre la actividad antiinflamatoria y la dosis adecuada de este recurso vegetal que posteriormente podría contribuir al desarrollo de fitofármacos con propiedades medicinales, proporcionándonos una alternativa natural con la cual se podrá obtener beneficios terapéuticos, pudiendo ser aprovechadas e incluidas primordialmente en las redes de salud y aportando un sustento para su utilización popular.

### **1.4.3 Limitaciones de la investigación**

La presente investigación encontró limitaciones, tales como:

- Las condiciones de transporte del recurso vegetal, debido a que se debe tener ciertos cuidados en su traslado de acuerdo al tiempo y a la distancia, ya que se trata de un recurso que se desarrolla en zonas altoandinas, para evitar el deterioro de la muestra.
- Los ratones albinos que se utilizaron para los tratamientos experimentales, a pesar de las medidas y cuidados que se les brindó se tuvo algunas pérdidas de los ejemplares en estudio.

- Otra limitación fue la escasez de ratones en el Instituto Nacional de Salud que no disponía de dichos animales de experimentación, lo que generó un retraso en el desarrollo de la investigación.

## CAPÍTULO II

### HIPÓTESIS Y VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

#### 2.1. Hipótesis

##### 2.1.1. Hipótesis General

El extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) a diversas concentraciones modifica su actividad antiinflamatoria en ratones.

##### 2.1.2. Hipótesis Secundarias.

H.E.1: La concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones.

H.E.2: La concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones

H.E.3: La concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones.

H.E.4: El extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) contiene metabolitos con efecto antiinflamatorio.

## 2.2 Variables de la investigación

**Tabla 1 Identificación y clasificación de variables**

<b>Variable</b>	
<b>Independiente</b>	Concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (yawar socco).
<b>Variable</b>	
<b>Dependiente</b>	Actividad antiinflamatoria

**Fuente:** Elaboración propia

**Tabla 2 Operacionalización de variables**

<b>Variable Independiente</b>	<b>Conceptualización</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Unidad de medida</b>
Concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i>	Proporción entre la cantidad de soluto y la cantidad de disolución.	concentración	15% 10% 5 %	Porcentaje (mg/100ml)
<b>Variable dependiente</b>	<b>Conceptualización</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Unidad de medida</b>
Actividad antiinflamatoria	capacidad de evitar el efecto inflamatorio por acción de la sustancia en estudio.	edema plantar	volumen del edema plantar	mililitros (*) (ml)
(*) Sé utilizó el pletismómetro digital LE 7500 para determinar la variación de volumen de la extremidad del ratón, midiendo la variación de nivel de líquido al introducir la extremidad en un depósito.				

**Fuente:** Elaboración propia

## CAPÍTULO III

### MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Antecedentes de la investigación

##### 3.1.1 Antecedentes Nacionales

En la investigación realizada por Huaynate Gonzales, Jeenny Gloria **EFEECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Oenothera multicaulis* ANTAÑAHUI EN RATAS CON EDEMA PLANTAR INDUCIDO (2016)** Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico, en la Universidad Alas Peruanas, Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica. Lima, Perú. Tuvo como objetivo determinar el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de *Oenothera multicaulis*, y realizar el estudio fitoquímico correspondiente, el extracto acuoso se preparó por maceración de la droga en el solvente. Para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo experimental de Winter (edema plantar) inducido con 0,1ml de albúmina al 1% empleando 20 ratas albinas, posteriormente se aplicó el extracto a 100mg/kg y 250mg/kg. Los resultados obtenidos mostraron que la mayor eficacia antiinflamatoria la presentó el extracto a la dosis de 250mg/Kg disminuyendo la inflamación a un 10.68% y el extracto de 100mg/kg a un 6.25%, en la marcha fitoquímica se identificó carbohidratos, azúcares reductores, compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, antranas y naftoquinonas. Concluyendo que el extracto acuoso de

*Oenothera multicaulis* presentó efecto antiinflamatorio y que posiblemente los metabolitos responsables de dicha actividad serían los flavonoides<sup>3</sup>.

La investigación realizada por Kamila Sihuay-Torres, Vanessa Pérez-Jimenez, Cristhian Turriate-Vivar, Eder Portillo-Yancachajlla, Yuri Castro-Rodríguez que tiene por título **EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Oenothera rosea* EN RATAS CON EDEMA SUBPLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA (2016)** Tesis realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de *Oenothera rosea* y realizar el estudio fitoquímico, el extracto acuoso se preparó por maceración de 369g de hojas de *Oenothera rosea* con etanol/agua (10:20), para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo experimental de Winter (edema plantar) se realizó la inducción de inflamación a través de la inyección subplantar de 0.1ml de carragenina al 2% en 20 ratas hembras *Holtzman*, se determinó la actividad antiinflamatoria con dosis de extracto de 50, 250 y 500mg/kg, luego las variaciones milimétricas y volumétricas fueron medidas con el vernier y pletismómetro respectivamente. Los resultados obtenidos a dosis de 50, 250, 500mg/kg mostraron una disminución del volumen y diámetro del edema de 0.9ml, 0.82ml, 0.71ml y 7.86mm, 8.02mm, 7.48mm, en el extracto se identificó metabolitos secundarios: cumarinas, saponinas, triterpenos, flavonoides, quinonas y taninos. Concluyendo que el extracto acuoso de *oenothera rosea* presentó un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente siendo este efecto superior al diclofenaco, además que la dosis de 500mg/kg presentaría un efecto antiinflamatorio mayor en comparación con las otras concentraciones trabajadas.<sup>4</sup>

La investigación realizada por Cesar A. Villena y Jorge L. Arroyo **EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *Oenothera rosea* (YAWAR SOCCO) EN RATAS CON INDUCCIÓN A LA INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA (2012)** Tesis realizada en la facultad de Medicina – Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Tuvo como objetivo determinar el efecto antiinflamatorio de *Oenothera rosea* (Yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica, el extracto acuoso se preparó por maceración etanol/agua (70:30) de todo el recurso natural luego se fracciono el extracto por cromatografía en columna rápida y se llevó a cabo la prueba de identificación de metabolitos, para evaluar el efecto agudo se utilizó el método de edema subplantar de Winter con carragenina y el edema auricular inducido con xiilol, para evaluar el estado crónico se usó el modelo del granuloma inducido por carragenina y finalmente se estudió la dosis letal media (DL50), se utilizaron 132 ratas albinas con peso promedio de 300g distribuidas al azar en grupos de 8 considerando un grupo control con suero fisiológico, grupos de extractos en tres dosis de 50mg/kg, 250mg/kg y 500mg/kg y el grupo estándar dexametasona e Ibuprofeno, la DL50 se midió con extractos de concentraciones de 10, 100, 500, 1000 y 2000mg/kg. Los resultados obtenidos mostraron un 60% de reducción de la inflamación aguda y crónica, Los resultados mostraron una dosis efectiva media de 61mg/kg necesaria para la reducción del edema auricular y se observó una reducción de PCR en 45% indicando una reducción del edema subplantar, en el estudio fitoquímico del extracto hidroalcohólico se identificó compuestos fenólicos, alcaloides, carbohidratos, triterpenos, flavonoides, quinonas y taninos, finalmente la DL50 resultó ser mayor de 2000mg/kg.

Concluyendo que el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* presentó efecto antiinflamatorio dosis dependientes al reducir el edema subplantar, el proceso inflamatorio crónico y la PCR en ratas y que presentó una serie de metabolitos responsables de la actividad mostrada en el estudio<sup>40</sup>.

### **3.1.2. Antecedentes Internacionales**

En la investigación realizada por Márquez Flores Yazmin, Montellano Rosales Hortensia, Campos Aldrete Elena. y Meléndez Camargo Estela **ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS EXTRACTOS ACUOSO Y METANÓLICO DE *Oenothera rosea* L'Hér.ex Ait EN LA RATA (2009)** Tesis realizada en el Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional. D.F, México. Tuvo como objetivo evaluar la actividad antiinflamatoria de los extractos acuoso y metanólico de *Oenothera rosea*, y la identificación de su perfil fitoquímico, los extractos se prepararon por maceración e infusión utilizando 200g del recurso natural, para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo del granuloma en ratas y técnicas histológicas posteriormente tratados oralmente con los extractos acuoso y metanólico a dosis de 500mg/kg y 100mg/kg respectivamente por 7 días empleando ratas Wistar hembras adultas y ratones NIH machos, la toxicidad se midió aplicando ambos extractos a dosis de 5 - 40g/kg y 1 - 8g/kg. Los resultados obtenidos mostraron que los extractos metanólico y acuoso presentarían un alto efecto antiinflamatorio y una actividad moderada a dosis de 500mg/kg, en ambos extractos se identificaron alcaloides, taninos, cumarinas, flavonoides y glucósidos, finalmente la dosis letal media de los extractos acuoso y metanólico fue mayor de 40 y 8 g/kg, respectivamente. Concluyendo que ambos extractos de

*Oenothera rosea* presentaron actividad antiinflamatoria y no serían tóxicos<sup>41</sup>.

La investigación realizada por Martha Juarez Ciriaco **EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANALGÉSICA DE LOS EXTRACTOS DE *Oenothera rosea* EN DIFERENTES MODELOS IN VIVO (2004)** Tesis para obtener el grado de Licenciada en Biología experimental en la Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales, del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Presenta como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio y analgésico de los extractos de *Oenothera rosea*. El extracto se preparó mediante la técnica de maceración de 200g de muestra en 2L de metanol por triplicado, para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizaron los siguientes métodos (el método de artritis reumatoide inducida y el modelo del edema auricular en ratón) el método de artritis reumatoide inducida con 100µl de adyuvante de Freud completo durante 3 semanas, ocho días después se administró una dosis de 400mg/kg vía oral y se procedió a medir el edema con el pletismómetro cada tres días, el modelo del edema auricular en ratón aplicando 2mg del extracto en cada oreja, posteriormente se administró 0.05mg/ml tetradecaiforbol acetato (agente irritante) en la parte posterior y anterior de ambas orejas, después de 6 horas se sacrificó al animal y se extrajo la porción central de la orejas para calcular el porcentaje de inhibición con respecto al edema formado en la oreja. Los resultados del método de artritis inducida con adyuvante indican una reducción significativa del edema en 1.26ml a los 14 días de tratamiento con respecto al volumen de la inflamación inicial de 2.87ml y los valores obtenidos del modelo auricular en ratón mostraron que el extracto de *Oenothera rosea* presento una disminución de la inflamación

en un 50.90%. Concluyendo que los extractos de *Oenothera rosea* presentan actividad antiinflamatoria y analgésica, además que el extracto metanólico inhibe la formación de edema inducido con adyuvante de Freud y el extracto aplicado por vía tópica en la oreja del ratón ejerce una actividad protectora contra el agente irritante, siendo el modelo de la plancha caliente, la mayor actividad analgésica correspondiente al extracto metanólico <sup>42</sup>.

### **3.2. Bases Teóricas**

#### **3.2.1 *Oenothera rosea* L. (Yawar socco)**

Las especies del género *Oenothera rosea* L (Yawar socco) son nativas de América del Sur y de América del Norte. Es una planta anual que se caracteriza por tener tallos erectos y ramificados, es una de las 120 especies que lo conforman, se pueden encontrar distribuidas en zonas subtropicales y templadas.

En el Perú se desarrolla tanto en la costa como en los andes en los departamentos de Cajamarca, Junín, Libertad, Ancash entre otros, crece por las lomas de dichas regiones hasta los 4500 m.s.n.m. Son anuales o perennes, algunas veces plantas sufrutescentes, caulescentes o acaulescentes, con flores blancas, amarillas o rosas, a menudo cambian con el paso de los tiempos de verdes, naranjas, rojizas o rojo violeta, siendo vespertinas o diurnas. <sup>5</sup>

### 3.2.1.1 Clasificación taxonómica de la *Oenothera rosea* L.

La clasificación taxonómica del recurso vegetal de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco) se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y se efectuó según el sistema de clasificación de Cronquist<sup>5, 6</sup>

**Tabla N° 3 Clasificación Taxonómica de la *Oenothera rosea* L.**

---

<b>Reino:</b>	<b>Plantae</b>
<b>División:</b>	Magnoliophyta
<b>Clase:</b>	Magnoliopsida
<b>Subclase:</b>	Rosidae
<b>Orden:</b>	Myrtales
<b>Familia:</b>	Onograceae
<b>Género:</b>	<i>Oenothera</i>
<b>Especie:</b>	<i>Oenothera rosea</i> L Her. Ex Aiton
<b>Nombre común:</b>	<i>Yawar Socco</i>

---

Fuente: Museo de Historia Natural de la UNMSM certificado botánico.



**Figura N°1 *Oenothera rosea* L.**

**Fuente:** Elaboración propia



**Figura N° 2 *Flor de Oenothera rosea* L.**

**Fuente:** Elaboración propia

### 3.2.1.2 Descripción morfológica de la *Oenothera rosea* L.

Es una planta herbácea, perenne, mide entre 28-30cms de alto, aunque se tienen arbustos que miden un metro o más, y tiene una raíz tuberosa<sup>7</sup>.

- a) Tallo: Erecto, herbáceo, ascendente y uniformemente decumbente delgado, simple o ramificado, presenta un color rojo violáceo y con mayor intensidad en la base a la vez presenta pelos blanquecinos.<sup>7</sup>
- b) Raíz: son gruesas y profundas, son plantas herbáceas, permanentes, rastreras. Los rizomas permiten que la planta rebrote cada vez que la humedad es adecuada y desde los cuales nacen abundantes raíces secundarias.<sup>7</sup>
- c) Hojas: Son más largas que anchas de tipo lanceoladas, subenteras, irregularmente dentadas, tienen a presentar una medida de entre dos a cinco centímetros de longitud con el pecíolo delgado. Las hojas de la parte superior están reducidas a brácteas verdosas y en cuyas axilas se forman flores que son de color verde oscuro en el haz y ligeramente más claro en el envés<sup>7</sup>.
- d) Flores: Se encuentran agrupadas en conjuntos de flores que nacen agrupadas del mismo tallo de forma racimosas. Tienden a ser hermafroditas, pedunculadas, heteroclamídeas, presentan hipanto que tiene como función de encerrar al ovario inferior, cuya parte externa presenta ocho estrías<sup>7</sup>.

- e) Cáliz tetrámero: Presenta sépalos que son reflexos durante la antesis, pubescente, con lóbulos largos y decumbentes.<sup>7</sup>
- f) Corola tetrámera, dialipétala: constituida por cuatro pétalos aovados que tiene color rosado o rojo violeta.<sup>7</sup>
- g) Androceo diplostémono: Consta por ocho estambres con anteras dorsifijas que se caracterizan por ser alargadas y con dehiscencia longitudinal, también tiene un filamento de color blanco y granos de polen de forma tetraédrica<sup>7</sup>.
- h) Gineceo completo: ovario ínfero, tetracarpelar, tetralocular, multiovular, óvulos anátropos, epítropes, péndulos, de placentación central y axial, estilo desarrollado, estigma formado por cuatro ramas estigmáticas coloreadas de rosado<sup>7</sup>.

### 3.2.1.3 Distribución geográfica

Es una hierba que crece en ambientes húmedos como aquellos que están cerca de corrientes de agua y rebosa de su cauce natural, canales de regadío y campos de cultivo. En el Perú se puede encontrar en los departamentos de: Cajamarca a 2900 m.s.n.m., en Junín a 3700 m.s.n.m., en Pasco a 4133 m.s.n.m. y en el departamento de Lima<sup>8,9</sup>.

### 3.2.1.4 Propiedades medicinales de la *Oenothera rosea* L.

En el folclore popular se utiliza principalmente las hojas de *Oenothera rosea* moliéndolas con sal y posteriormente son aplicadas como emplasto para el tratamiento de la inflamación,

así como golpes con presencia de sangre en la cataplasma, también se puede utilizar en forma de maceración alcohólica de las flores en los casos de reumatismo. Las flores y hojas se usan para preparar infusión para el tratamiento de gonorrea. La infusión de la raíz se puede utilizar para tratar la neumonía.<sup>10</sup>

### **3.2.1.5 Composición química de la *Oenothera rosea* L.**

En las hojas se puede encontrar una alta concentración de ácido cafeico, p – cumárico, fósforo, calcio , fibra, además metabolitos secundarios como quinonas, alcaloides, taninos, saponinas, fenoles, flavonoides y fitoesteroides principalmente en los extractos etéreo, alcohólico y acuoso de las hojas<sup>11, 12</sup>.

Las hojas según el mecanismo de evolución es aquella parte de la planta que tiene la mayor cantidad de metabolitos secundarios en su etapa de floración (de enero hasta marzo) y esto depende por una relación filogenética y fue determinado por la macha fotoquímica.<sup>11, 12</sup>.

En las raíces se puede encontrar altas concentraciones de taninos, constituido principalmente por el ácido gálico, en las semillas se encuentra ácido linoleico, como también ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico.<sup>11, 12</sup>.

#### **a) Fenoles**

Son metabolitos secundarios que poseen núcleos fenólicos, los cuales suelen encontrarse en forma de glucósidos. Estos compuestos tienden a disminuir la formación de importantes mediadores en la inflamación ya que poseen propiedades antioxidantes, inhiben Cox–1, Cox–2, además bloquea la 5–LOX y la sintetización de óxido nítrico (NO) que incrementa la vasodilatación, y estimula el metabolismo y segregación de IL-8. También tienen efecto analgésico debido a que muchos de los fenoles inhiben la síntesis de prostaglandinas<sup>13, 14</sup>.

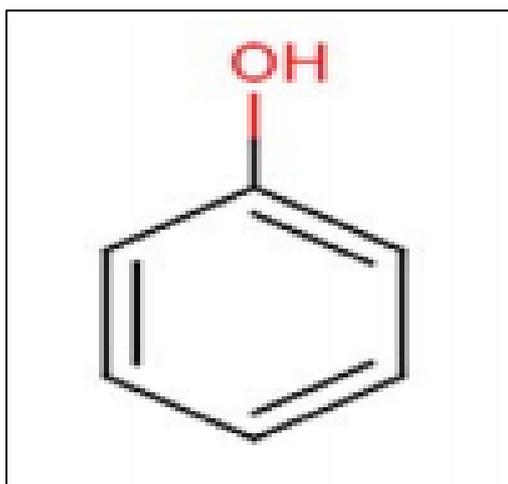


Figura N° 1 Estructura molecular del Fenol

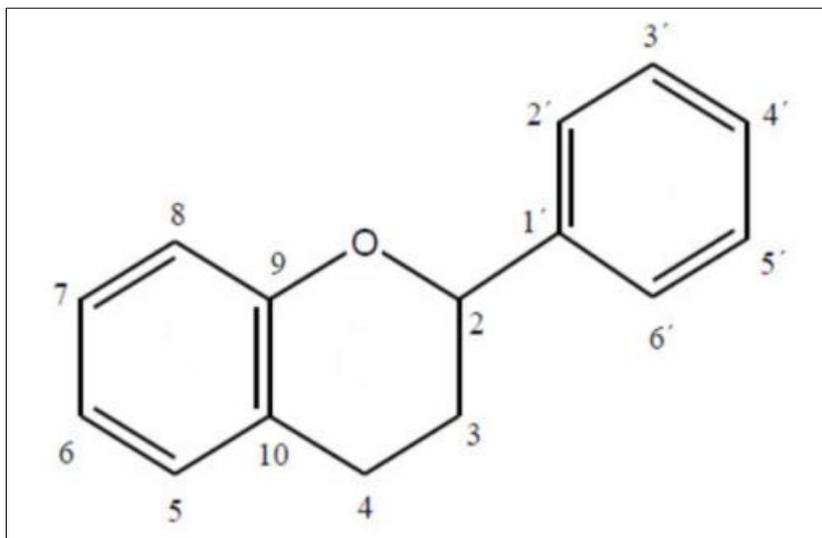
Fuente:<http://en.chembase.cn/ViewMolInfo.aspx?molid=2952>.  
2014

## b) Flavonoides

Son los pigmentos vegetales que se encuentran en mayor concentración en toda la planta ayudando en la coloración de hojas, flores y frutos. Estos compuestos presentan dos anillos de 6 miembros, denominados A y B, están unidos por tres átomos de carbono (C6-C3-C6). Se encuentran por lo general como glicósidos y poseen propiedades antioxidantes ya que inhiben la Cox-2 y su expresión, inhiben la expresión de óxido nítrico, así mismo tienen actividad como quelantes de iones de hierro y son secuestradores de especies reactivas de oxígeno. Los mecanismos implicados en la acción antiinflamatoria y en los cuales podrían intervenir los flavonoides al realizar la inhibición de la liberación de histamina y la migración celular<sup>15,16</sup>.

Desde el punto de vista farmacológico, presentan actividad antiinflamatoria tanto in vitro como in vivo. Uno de los mecanismos más importantes es la inhibición de las enzimas generadoras de los eicosanoides como las

fosfolipasas A2, COX y lipooxigenasas, reduciendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos.<sup>15,16</sup>



**Figura N° 2 Estructura molecular del Flavonoide**

**Fuente:** <https://es.wikipedia.org/wiki/Flavonoide> 2017

### **c) Fitoesteroles**

Son compuestos químicamente relacionados con el colesterol que poseen el núcleo base ciclopentanoperhidrofenantreno. Se le atribuye tres acciones metabólicas: inhibir la absorción intestinal de colesterol por competencia en la incorporación del lípido a micelas; también disminuir la esterificación del colesterol en las células hepáticas al bloquear la actividad de la enzima acilCoA-colesterol-acil transferasa, así mismo estimular el eflujo de colesterol desde los enterocitos hacia el lumen intestinal al aumentar la actividad y la expresión de un transportador de tipo ABC<sup>15,16</sup>.

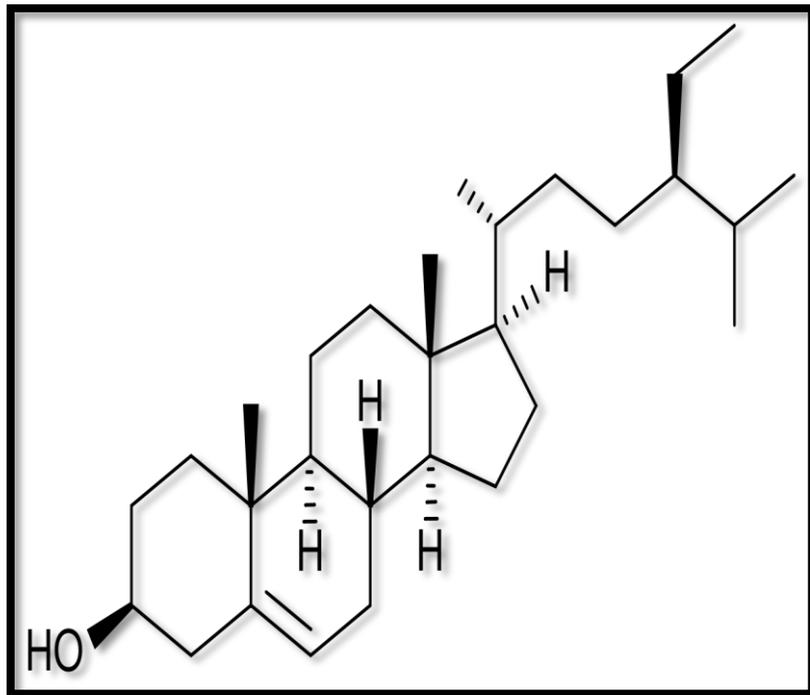


Figura N° 3 Estructura básica y química de los Fito esterol

Fuente: <https://es.wikipedia.org/wiki/Fitoesterol>

2017

#### d) Taninos

Se encuentran constituidos por un amplio grupo de compuestos químicos que son hidrosolubles y presentan estructura polifenólica, son capaces de precipitar moléculas como alcaloides, celulosa, proteína y gelatina.

Los taninos se han identificado aproximadamente en más de 500 especies de plantas que contienen diferentes concentraciones de este metabolito, dentro de las principales familias botánicas contamos con: *Leguminosae*, *Rosaceae*, *Onagraceae*, *Polygonaceae*, *Fagaceae*, *Rhizophoraceae* y *Myrtaceae*.<sup>15,16</sup>

Llegan a tener efecto vasoconstrictor sobre aquellos vasos que se encuentren más cerca de la superficie y de pequeño tamaño, también realizan una acción bactericida y bacteriostática que se ve afectada dependiendo de la

concentración de los taninos, así mismo disminuyen la permeabilidad y fragilidad capilar e inhiben la acción de la elastasa.<sup>15,16</sup>

## **3.2.2 Inflamación**

### **3.2.2.1 Definición**

La inflamación es una respuesta inespecífica y normal del organismo frente a diferentes estímulos como por ejemplo químicos, mecánicos o de tipo microbiano. Incluye diversas fases tales como lesión inicial, una fase vascular con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar que consecuentemente desarrolla edema y una fase celular caracterizada por migración de polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, posteriormente macrófagos y monocitos. Luego viene una fase de cicatrización con actividad de fibroblastos y depósito de colágeno y mucopolisacáridos, causando la reparación del tejido lesionado. Además, puede ser controlada de manera humoral y celularmente por el sistema de complemento como son las interleucinas, cascada de coagulación y fibrinolítica<sup>17 - 20</sup>

### **3.2.2.2 Clasificación de la inflamación**

La inflamación en función de su duración se puede dividir en aguda, es decir puede ocurrir por cortos lapsos de tiempo como minutos, horas o unos pocos días y se llega a caracterizar por el exudado de fluidos plasmáticos además presenta migración de leucocitos predominante como son los neutrófilos hacia la zona afectada. La inflamación crónica puede desde semanas a meses o incluso años y se puede identificar histológicamente por el

infiltrado de linfocitos y macrófagos con la proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo<sup>17, 18</sup>.

### a) Inflamación aguda

Los cambios que se producen en el tejido tras la lesión se deben a tres procesos:

- Variación del calibre y flujo vascular llegando a producir el aumento del flujo sanguíneo<sup>17,18</sup>.
- Cambios a nivel estructural en los vasos sanguíneos que lleva a alterar la permeabilidad vascular e induce a formar exudado inflamatorio.<sup>17,18</sup>
- Los leucocitos atraviesan del espacio vascular hacia el espacio extravascular logrando así llegar al lugar de lesión.<sup>19</sup>

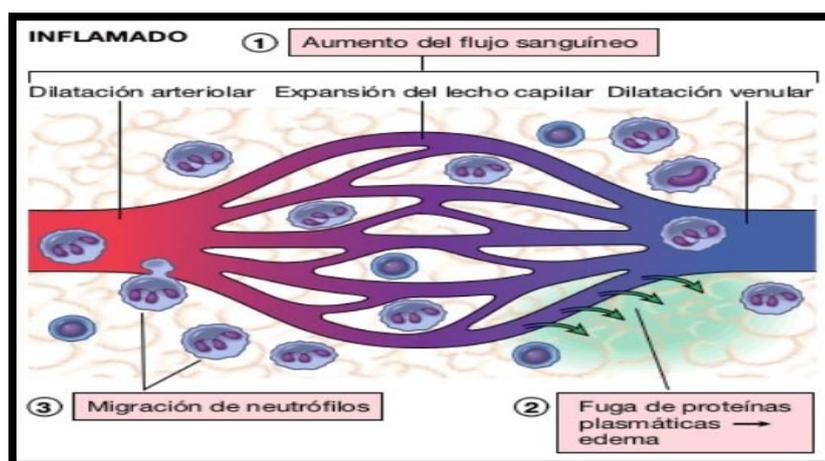


Figura N° 4 Inflamación aguda

Fuente: <http://inflamacionsarairmz.blogspot.pe/2015/10/>

Inflamación - 2015

En los primeros 10 – 15 minutos se llega a producir una hiperemia por la dilatación de las arteriolas, vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre, posteriormente aumenta la viscosidad de la sangre, lo que llega a reducir la velocidad del flujo sanguíneo conllevando a la disminución de la presión hidrostática en los capilares y al

aumento de la presión osmótica del plasma, originando un líquido compuesto de proteínas en los vasos sanguíneos formándose así el exudado inflamatorio<sup>19, 20</sup>

## b) Inflamación crónica

La inflamación crónica puede producirse por diversos factores, progresión de una inflamación aguda:

- Episodios recurrentes de una inflamación aguda.
- inflamación crónica desde el comienzo asociada frecuentemente a infecciones intracelular como, por ejemplo: tuberculosis y lepra<sup>20</sup>.

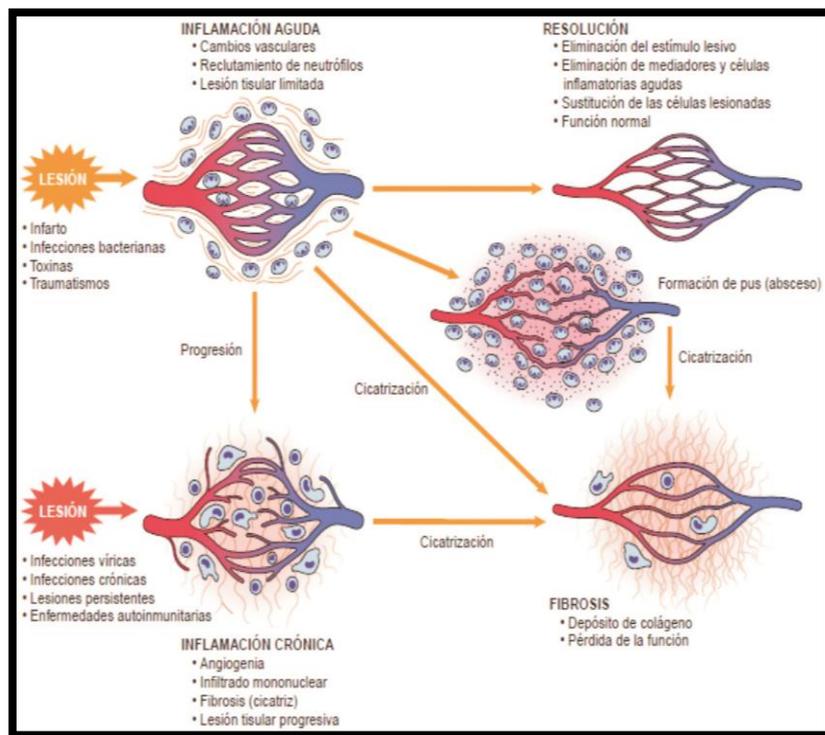


Figura N° 5 Inflamación crónica

Fuente: <http://kinesiologiaes.blogspot.pe/2015/10/resolucion-respuesta-inflamatoria.html>. 2015

El infiltrado celular está compuesto principalmente por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir,

que la formación del tejido fibroso predomina sobre el exudado de líquidos<sup>20,21</sup>.

### **3.2.2.3 Características de la inflamación**

Vasodilatación de los vasos sanguíneos locales, aumento de la permeabilidad de los capilares lo cual permite la fuga de grandes cantidades de líquidos en los espacios intersticiales, aumento de la coagulación por la presencia de fibrinógeno y otras proteínas que salen de los capilares produciéndose una migración de gran cantidad de granulocitos y monocitos al tejido y la tumefacción de las células tisulares provocada por reacciones de la histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandinas y otros compuestos biológicos que ocasionan la liberación de linfocitos T sensibles que combatirán a los agentes externos, finalmente se da el incremento de macrófagos<sup>21, 22</sup>.

### **3.2.2.4 Tipos de inflamación**

- a) Catarral: Abundante producción de mucosidad y acumulación de leucocitos. Se puede presentar en las mucosas del intestino y de las vías respiratorias superiores<sup>23</sup>.
  
- b) Eritematosa: a diferencia de los demás tipos llega a diferenciar por el aumento de la cantidad de sangre que puede circular en un área o un órgano. Puede aparecer con mayor frecuencia en la piel o en las membranas mucosas y como resultado la dilatación y la congestión de los vasos capilares superficiales. Por ejemplo, las quemaduras de piel<sup>24</sup>.

- c) Exudativa: se da por la eliminación de líquidos y otros materiales pertenecientes a las células y los tejidos. Algunos de los casos más importantes es la inflamación de la pleura, o pleuresía, del peritoneo, o peritonitis, y del pericardio, o pericarditis<sup>25</sup>.
  
- d) Hemorrágica Fibrinosa: Es ocasionada por la rotura de vasos sanguíneos, se caracteriza por la precipitación de fibrina, esta es una proteína que proporciona el carácter semisólido al coágulo sanguíneo y afecta sobre todo los tejidos muy irrigados<sup>26</sup>.
  
- e) Necrotizante: es un proceso en el cual afecta a los tejidos cercanos, se da por una muerte celular. Un ejemplo grave de este tipo de inflamación es la producida por la gangrena<sup>23</sup>.
  
- f) Hiperplástica: se da por el aumento de número de células. Puede afectar, por ejemplo, las adenoides o vegetaciones, dificultando la respiración nasal. Es típica de las inflamaciones crónicas<sup>21</sup>.
  
- g) Purulenta: se da por una abundante eliminación del exudado inflamatorio que es rico en leucocitos, y si no se elimina de manera natural debe ser extraído<sup>22</sup>.

### **3.2.2.5 Mecanismo de la inflamación**

El sistema inmunitario innato genera un mecanismo de defensa frente a una injuria celular o tisular, la cual se

transmite mediante señales químicas para que ocurra la respuesta del sistema inmune inicial, cuyas fases comprenden con la vasodilatación, el incremento en la permeabilidad vascular y la infiltración celular. Los elementos celulares que están comprometidos en estos procesos son los macrófagos, células dendríticas, células “natural killer” y neutrófilos, además de proteínas como el complemento de reactantes que se pueden encontrar en la fase aguda y enzimas involucradas en la cascada de coagulación, la actividad de mediadores no-citocinas de inflamación que determinan la magnitud de la respuesta.<sup>27</sup>

➤ **Fase I aumento del flujo sanguíneo:**

Tras la respuesta a la agresión, se logra incrementar el flujo sanguíneo lo cual permite una liberación local de citocinas que logran inducir la respuesta inflamatoria, llegando así a reparar los tejidos aglomerando las células del sistema retículoendotelial<sup>25</sup>.

Aunque todos los tejidos al momento de lesionarse van a liberar mediadores químicos que van señalar el lugar de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito que es una célula del sistema inmune inespecífica que procede de la médula ósea, aunque los mecanismos de su diferenciación no son bien conocidos. El mastocito contiene en su citoplasma gránulos con mediadores pertenecientes a la inflamación preformados. Cuando se llegan a activar, liberan estos factores, junto con otros de carácter lipídico. El mastocito se puede encontrar en casi todos los tejidos del cuerpo, siendo localizados principalmente alrededor de los pequeños

vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados.<sup>25, 27</sup>

La liberación de estos mediadores puede ocurrir por distintas causas, pero quizá la más frecuente sea la lesión directa de la célula por un agente agresivo. Cuando la inflamación progresa y se acumulan en el foco suficientes factores pueden activar el sistema del complemento, el C3a y el C5a, actuando sobre receptores de membrana posteriormente pueden inducir la activación del mastocito y la consiguiente liberación de mediadores.<sup>26</sup>

El proceso se inicia en la membrana celular con activación del adenilato ciclasa y de fosfolipasa A2. El adenilato ciclasa determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa actúa con los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico. También tiende a aumentar la permeabilidad de membrana al Ca<sup>++</sup>, con lo que se incrementa la concentración de este ión en el citoplasma. El aumento de la concentración de Ca<sup>++</sup> y el cAMP determinan la formación de microtúbulos en el mastocito, así como el movimiento de gránulos citoplasmáticos hacia la membrana celular, produciéndose posteriormente la fusión de los gránulos con ésta y la liberación de mediadores al espacio extracelular. Estos mediadores, que se encontraban preformados en los gránulos, son principalmente histamina, enzimas proteolíticas, el factor quimiotáctico del eosinófilo (ECFA), factor quimiotáctico del neutrófilo (NFC) y heparina.<sup>26, 27</sup>

El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, primero la de la enzima ciclooxigenasa que determina la producción de prostaglandinas (PG), tromboxanos y segunda vía de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT). Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas de novo por el mastocito, son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación.<sup>26,27</sup>

El basófilo es una célula preponderante sanguínea, acude a los tejidos durante el proceso inflamatorio y supone un refuerzo en la liberación de mediadores ya que se activa por los mismos mecanismos que el mastocito y libera mediadores equivalentes a los de esta célula<sup>24,25</sup>

➤ **Fase II o incremento de la capilaridad vascular:**

Se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece, aparece la siguiente fase.<sup>23, 26</sup>

A) Mediadores preformados

- a. Histamina: Es un mediador ampliamente distribuido por el organismo, aunque se detecta principalmente en el mastocito y basófilo. Deriva, por descarboxilación, del aminoácido histidina. Adecuado sobre los receptores H1 (histamina 1) de los vasos produce vasodilatación e

incremento de la permeabilidad. Como veremos posteriormente, cuando la histamina actúa como receptores H<sub>2</sub> (histamina 2) produce efectos inhibidores o reguladores de la inflamación.<sup>23,25</sup>

- b. Enzimas proteolíticas: De las distintas enzimas proteolíticas liberadas por el mastocito, quizá la más interesante sea la kininogenasa que actúa sobre las proteínas procedentes de la sangre y denominadas kininógenos, produciendo su ruptura en péptidos más pequeños denominados kininas. Las kininas inducen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y estimulan las terminaciones nerviosas del dolor.<sup>26</sup>
- c. Factores quimiotácticos: El ECFA incluye dos tetrapéptidos de alrededor 500 d. de peso molecular que atraen eosinófilos al foco inflamatorio, induciendo simultáneamente la activación de estas células. El NCF es una proteína de un peso molecular superior a 750.000 d. con capacidad de atraer y activar el neutrófilo.<sup>22,27</sup>
- d. Heparina: Al inhibir la coagulación, favorece la llegada al foco inflamatorio desde la sangre de las moléculas y células. Es, además, un factor regulador, por lo que será estudiado en el apartado correspondiente.<sup>21</sup>

## B) Mediadores sintetizados de novo

- a) PGE<sub>2</sub>: Es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio. Produce vasodilatación y dolor. En coordinación con el factor C<sub>5a</sub> y LTB<sub>4</sub> aumentan la permeabilidad vascular. El efecto antiinflamatorio de la aspirina se debe a que al boquear la vía de la

ciclooxigenasa impide la formación de esta prostaglandina.<sup>20 - 23</sup>

- b) LTB<sub>4</sub>: Es un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos.<sup>24</sup>
- c) Factor activador de plaquetas (PFA): Este factor tiene varias propiedades. Activa las plaquetas determinando su agregación, con la liberación de mediadores por parte de estos cuerpos e inicio de los procesos de coagulación. Produce, además, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Es por otra parte, un potente factor quimiotáctico y activador de neutrófilos.<sup>20</sup>

Desde el punto de vista cronológico, los mediadores de la inflamación van a producir básicamente dos efectos. En una primera fase inicial, alteraciones vasculares que facilitan el trasvase de moléculas desde la sangre al foco inflamatorio, así como la producción de edema. En una segunda fase, más tardía, las propias alteraciones vasculares, así como la liberación en el foco de factores quimiotácticos, determinan la llegada de células inmunes procedentes de la sangre y de los tejidos circundantes.<sup>19,</sup>

<sup>22</sup>

Como la mayor parte las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio se encuentra estrechamente regulado, evitando, así una respuesta exagerada o perjudicial. Algunos de los mediadores que producen activación, al variar su concentración o actuar sobre distintos receptores, van a producir inhibición, consiguiendo, de esta forma, un equilibrio o modulación

de la respuesta inflamatoria.<sup>20, 23</sup> Los siguientes factores intervienen en esta regulación:

- Histamina: Actuando sobre receptores H<sub>2</sub>, inducen en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores, inhibe la actividad del neutrófilo, inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras.<sup>26, 27</sup>
- PGE: Produce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores y sobre los linfocitos una inhibición de la proliferación y diferenciación.<sup>26</sup>
- Agonistas autonómicos: El mastocito y basófilo parecen presentar receptores  $\alpha$  y  $\beta$  – adrenérgicos y  $\zeta$ - colinérgicos que sugieren que la liberación de mediadores podría estar sometida a una regulación autonómica. La activación del receptor  $\beta$  – adrenérgicos produce una inhibición, mientras que la activación del  $\alpha$  – adrenérgico y  $\zeta$ - colinérgico inducen la estimulación.<sup>27</sup>
- Heparina inhibe la coagulación y la activación de los factores del complemento.<sup>23</sup>
- Eosinófilo: Esta célula, atraída por el ECFA, acude al foco inflamatorio donde libera una serie de enzimas que degradan determinados mediadores potenciadores de la inflamación. La histaminasa actúa sobre la histamina, la arilsulfatasa sobre los leucotrienos y la fosfolipasa sobre el PAF.<sup>22</sup>

### ➤ Fase III o infiltración celular:

Reacción sistémica masiva donde las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria.<sup>25</sup>

En la inflamación se produce una destrucción de las células del parénquima y de las del estroma. El tejido lesionado se repara mediante tejido conectivo que va a producir la fibrosis y la esclerosis.<sup>26</sup> En este proceso intervienen los siguientes componentes:

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
- Migración y proliferación de fibroblastos.
- Depósito de matriz extracelular.
- Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación).

El proceso de reparación empieza a las 24 horas tras la lesión. Los fibroblastos y las células del endotelio vascular comienzan a proliferar formando el tejido de granulación en el cual se forman nuevos vasos (angiogénesis).<sup>24, 25</sup>

## 3.2.3 Antiinflamatorios

### 3.2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas. Los AINES tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una gran cantidad de los cuales están

mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). Las moléculas ejercen su función en el sistema nervioso central (SNC) sobre la actividad de células inflamatorias, liberación de enzimas y radicales libres derivados de oxígeno y otros mecanismos, revelan que los efectos de los AINES pueden ser independientes de la síntesis de PG. Teniendo en cuenta estos hechos, los inhibidores de la ciclooxigenasa son útiles y reducen marcadamente los componentes analgésicos e inflamatorios, por lo cual son fármacos indispensables para controlar el dolor agudo y crónico, impidiendo o disminuyendo la partida de impulsos nociceptivos.<sup>23,26</sup>

#### **A) Mecanismo de acción de los AINES:**

Los aines después de que han sido absorbidos y haber realizado la transformación del primer paso hepático se unen mediante enlaces covalente a la albumina y el fármaco libre puede realizar estas acciones:

- Inhibición de la Ciclooxigenasa  
Es el mecanismo principal, se encarga de evitar la producción de las prostanglandinas ya que estos actúan como mediadores de la inflamación en un nivel central y periférico.<sup>27,28</sup>

A la vez también inhiben a la enzima prostaglandina – sintetasa llegando a afectar a la transformación del ácido araquidónico en prostanglandinas, prostaciclina y tromboxano.<sup>27,28</sup>

- COX 1. Es una enzima que por lo general se encuentra en los tejidos y se encarga de regular procesos como la

regulación de la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y homeostasis vascular.<sup>29,30</sup>

- COX 2. Esta enzima no aparece en tejidos y solo aparece cuando hay estados de inflamación.<sup>29,30</sup>

## **B) Clasificación de los AINES:**

Se puede clasificar dependiendo de su estructura química y la clasificación más práctica en el uso clínico es por su tiempo de vida media plasmática, según esta clasificación se puede agrupar en aquellos que tienen una vida mayor a seis horas en el plasma y aquellos que tienen una vida menor a las seis horas en el plasma.<sup>29 -</sup>

31

Los aines que presentan una vida corta en el plasma pueden tener la ventaja de que logran alcanzar niveles séricos mucho antes y pueden manejarse en el momento de la reducción de la dosis total del fármaco.<sup>29 - 31</sup>

Los aines que presentan una vida media larga son más cómodos para el paciente ya que son suficientes para la dosis diaria del fármaco, pero a la vez su alto tiempo en el plasma puede provocar diferentes interacciones con otros fármacos y provocar el aumento de los efectos secundarios. .<sup>29 - 31</sup>

Actualmente para poder disminuir la toxicidad de estos fármacos en los diferentes órganos, se debe tener en cuenta la clasificación del grado de inhibición de los Aines que actúan en las enzimas de la ciclooxigenasa 1 y 2. Se cuenta con tres grupos. .<sup>29 - 31</sup>

- Inhibidores selectivos de la COX 2 como Celecoxib, Etoricoxib, que se caracteriza por generar una menor toxicidad gastrointestinal.

- Inhibidores intermedios de la COX 2 como la Nabumetona y Meloxicam va a depender del tiempo y la dosis del uso para genera daño.
- AINES de tipo clásicos o aquellos que no son selectivos a la COX 2, con inhibición en ambas enzimas.

**Tabla N°3 Clasificación de los AINE según su estructura química**

Grupo terapéutico	Fármaco
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina.
Pirazolonas	Fenilbutazona
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acetmetacina
Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona
Arilpropionicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno
Oxicans y análogos	Piroxican, tenoxicam, meloxican
Fenamatos	Ácido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de la cox	Celecoxib, etericoxib

Fuente: Goodman & Gilman, 5th edición 2012

**Tabla N° 4 Clasificación de los AINE según vida media plasmática**

<b>Analgésico</b>	<b>Vida media corta Menor a 6 horas</b>	<b>Vida media larga Mayor a 6 horas</b>
<b>Salicilatos</b>	Ácido Acetisalicílico, salsalato acetilato de lisina	Diflunisal, fosofal
<b>Pirazolonas</b>	--	Fenilbutazona
<b>Indolacéticos</b>	Indometacina, tolmetin	Sulindaco
<b>Arilacéticos</b>	Diclofenaco	Aceclofenaco, nabumetona
<b>Arilpropionicos</b>	--	Naproxeno
<b>Oxicams y análogos</b>	--	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
<b>Inhibidores selectivos de la cox 2</b>	--	Celecoxib, etoricoxib

Fuente: Goodman & Gilman, 5th edición 2012

#### **Eficacia de los AINES:**

- **Antiinflamatoria – Analgesia**

En dosis equivalentes la eficacia antiinflamatoria de los diferentes AINES cumple de manera semejante, sabiendo que por la respuesta genética individual puede variar su efecto.

Por parte de la Organización Mundial de la Salud se menciona que es el primer escalón en la escala analgésica y pueden ayudar en la disminución de los fármacos opiáceos reduciendo sus efectos secundarios. .<sup>30 - 32</sup>

- **Anti agregación plaquetaria**

El mecanismo de la agregación plaquetaria esta mediada por la ciclooxigenasa 1. Algunos fármacos como la aspirina en concentraciones bajas pueden causar el efecto de anti agregación plaquetaria de manera irreversible, reduciendo así el riesgo de diferentes problemas tromboticos. .<sup>29,31</sup>

- **Prevención del cáncer de colon**

En la actualidad estudios realizados en animales y en humanos, han llegado a demostrar que el cáncer de colon aumenta cuando se expresa la ciclooxigenasa 2. Por lo cual parece haber una relación de disminución cuando se utilizan fármacos COX 2 selectivos ya que reduce su expresión y genera apoptosis de las células dañadas.<sup>29,31</sup>

### **Seguridad de los AINES:**

- **Toxicidad gastrointestinal**

Esta toxicidad es causada por la inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), la cual se encarga de la protección y formación de la membrana gástrica y es mediada por la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, todos los fármacos que inhiban a la ciclooxigenasa 1 van a generar mayor daño gástrico.  
<sup>30,33</sup>

El 21 % de la población mundial consume algún tipo de AINE con una duración mínima de un mes llega a presentar un efecto secundario.

El 10% - 30% de los pacientes que utilizan AINES presentan úlceras.

La utilización de Aines clásicos puede aumentar el riesgo de poder complicar los daños gastrointestinales.

- **Toxicidad Hepática**

Esta toxicidad se caracteriza por ser asintomática, pero se puede identificar mediante estudios de laboratorio ya que el uso de los aines conlleva a la elevación de las transaminasas, recomendaciones:<sup>30,33</sup>

Se debe realizar un control de laboratorio durante los primeros dos meses de tratamiento.<sup>30,33</sup>

Se debe retirar los aines cuando: existe aumento de transaminasas más de tres veces al límite, disminución de la albumina sérica y la elevación del tiempo de la protrombina.<sup>30,33</sup>

- **Toxicidad Renal**

Los aines inhiben las prostaglandinas que se encuentran en la zona renal provocando cuadro de insuficiencia renal aguda por dos motivos:<sup>30,33</sup>

Isquémica, se da en los primeros días del tratamiento

Nefritis intersticial, se presenta con piuria, hematuria y aumento de la creatinina, es raro pero en algunos caso se puede presentar con síndrome nefrótico.

### **3.2.3.2 Antiinflamatorios esteroideos**

Los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o

hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial, para la adaptación al estrés físico o emocional, los corticosteroides semisintéticos son análogos a los corticosteroides generados en el organismo y se usan clínicamente como antiinflamatorios e inmunosupresores.<sup>34</sup>

Para que se puedan sintetizar estas hormonas de manera natural se necesitan del colesterol y se pueden producir en las siguientes zonas:

Mineralocorticoides. La aldosterona y corticosterona se producen en la zona glomerular y sirve para la regulación del equilibrio hidrosalino.<sup>33,35</sup>

Glucocorticoides. El cortisol y la cortisona, se producen en la zona fasciculada y controlan el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas.<sup>33,35</sup>

Mecanismo que van a regular la biosíntesis y la liberación:

Glucocorticoides:

- CRF o factor liberador de corticotropina
- ACTH, tiene acción al nivel de la corteza adrenal

Mineralocorticoides:

- Sistema renina angiotensina

Los efectos antiinflamatorios se deben a la inhibición de:

- Secreción y producción de citoquinas proinflamatorias como interleuquina a (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN-g) y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM-CSF).<sup>36</sup>
- Acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos inflamatorios, por reprimir la expresión de las moléculas

de adhesión endoteliales y la síntesis del activador de plasminógeno.<sup>35</sup>

- Síntesis y liberación de autacoides y de enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda.<sup>34</sup>
- Desgranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.<sup>35</sup>
- Expansión clonal y citotoxicidad espontánea mediada por células T.<sup>36</sup>

#### **3.2.3.3. Farmacocinética**

Tiene buena absorción oral, pero por vía intramuscular se pueden absorber rápidamente aquellas sales que sean solubles como son los fosfatos, los succinatos y de manera lenta aquella que son insolubles como los acetatos. Aquellos que son aplicados de manera intramuscular son de acción rápida y son utilizados en caso de emergencia. Los esteroides fisiológicos como el cortisol circulan unidos a la proteína transportadora en un 95% pero los sintéticos se unen en una menor concentración, se metabolizan en el hígado y son eliminadas de manera renal, tienden a ser metabolizadas con lentitud.<sup>33,35</sup>

**Tabla 5 Características farmacológicas de algunos corticosteroides.**

Fármaco	Semivida plasmática (min)
<b>Cortisol (Hidro cortisona)</b>	90
Cortisona	90
Prednisona	200
Prednisolona	200
Metilprednisolona	200
Triamcinolona	200
Parametasona	300
Dexametasona	300
Betametasona	300
Aldosterona	15
Fludrocortisona	200

Fuente: Velazquez, Farmacología básica y clínica 2015

**Tabla 6 Potencia antiinflamatoria de algunos corticosteroides.**

Fármaco	Potencia antiinflamatoria
<b>Cortisol (Hidro cortisona)</b>	1
Cortisona	0.8
Fludrocortisona	10
Prednisona	4
Prednisolona	4
Metilprednisolona	5
Triamcinolona	5
Dexametasona	25
Betametasona	25

Fuente : Velazquez, Farmacología básica y clínica 2015

### **3.2.4 Bioensayo para determinar la actividad antiinflamatoria**

El Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED), tiene el Manual de Técnicas de Investigación publicado en 1995 establece los métodos para la realización de los bioensayos para la determinación de la actividad antiinflamatoria. Se mencionan los modelos más relevantes para el presente estudio<sup>38</sup>.

#### **3.2.4.1 Método de edema plantar de Winter modificado**

Es un método muy utilizado para la evaluación de fármacos antiinflamatorios debido a su rapidez y reproducibilidad. Esta técnica se basa en la evaluación de muchos agentes que inhiben la formación del edema producido en la zona plantar de la rata o del ratón, después de la inyección del agente flogístico (irritante) como son el formaldehído, el dextrán, la albúmina de huevo, el caolín, la naftoilheparina y la carragenina.<sup>37</sup>

#### **3.2.4.2 Edema plantar por carragenina**

El método del edema por carragenina fue descrito por primera vez por Winter et al, posteriormente modificado por Sughisita et al. (1981).

El modelo de edema suplantar inducido por carragenina consiste en la administración subcutánea de una solución de carragenina a través de la aponeurosis plantar de la rata, provocando una reacción inflamatoria mediada por la liberación de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, además diversos factores del complemento implicados en la amplificación de la respuesta inmune<sup>38, 39</sup>.

### **3.2.5.1. Extracción**

Proceso que se encarga de separar las sustancias de una mezcla, sirviéndose de uno o varios solventes, obteniéndose: la solución extraída en su disolvente y el residuo.

Se fundamenta:

- Cuando el recurso vegetal entra en contacto con el líquido solvente, primero se extraerán las sustancias más afines al solvente y aquellas que pueden llegar sin obstáculos.
- Cuando se tritura el recurso vegetal se destruyen las células favoreciendo la extracción mediante el proceso de difusión celular.<sup>39</sup>

**Factores a tener en cuenta en el proceso de extracción:**

- Composición química del recurso: conocer en qué parte del recurso se encuentra la mayor concentración del metabolito a estudiar y cuáles son los metabolitos más abundantes.
- Característica del disolvente: debe ser selectivo de acuerdo a los principios activos que se desea extraer con el fin de poder extraer la mayor cantidad.<sup>39</sup>

## **Tipos de solventes:**

### **Agua**

Sustancia que se utiliza en mayor proporción por tener la ventaja de ser natural y económica, pero no llega a ser muy selectiva además se puede alterar muy fácilmente por acción de microorganismos.

Puede Extraer:

- Glicósidos
- Gomas
- Saponinas
- Pectinas
- Sales minerales
- Carbohidratos

No puede extraer:

- Alcaloides
- Resinas
- Grasas
- Aceites esenciales

### **Alcohol**

Este solvente cuenta con la ventaja de ser más selectivo además puede brindar cierta acción antibacteriana e inactivando enzimas.

Puede extraer:

- Glicósidos
- Aceites esenciales
- Resinas
- Alcaloides

No puede extraer:

- Proteínas

- Pectinas
- Gomas
- Azucares

### **Métodos de extracción**

- **Maceración**

Se coloca en contacto el recurso vegetal en contacto con el disolvente en un recipiente cerrado a temperatura ambiente, agitando frecuentemente durante varios días para influenciar en el gradiente de concentración.

Como mínimo se debe macerar por unos 7 días, protegiendo de la luz solar, para evitar la fermentación y la formación de mohos.

Para separar el residuo se realiza a través de un colado o prensado, este método es útil cuando los principios activos a estudiar son solubles en agua y se puede trabajar en frío y cuando la acción de la temperatura no altera.<sup>41</sup>

- **Cocimiento**

Es un método extractivo energético donde se utiliza el agua como solvente a una temperatura de ebullición durante 20 minutos para poder extraer aquellos principios activos solubles.<sup>41</sup>

- **Percolado**

Es un método de extracción alcohólica y acuosa que consta de colocar el recurso vegetal con el solvente líquido en un percolador regulando continuamente el goteo, teóricamente se llega a decir que cada gramo equivale a 1 ml del extracto.<sup>41</sup>

### 3.3. Definición de términos básicos

**Medicina tradicional:** Es un conjunto de conocimientos y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales.<sup>31</sup>

**Antiinflamatorio:** Se aplica al medicamento o procedimiento médico usados para prevenir o disminuir la inflamación de los tejidos.<sup>31</sup>

**Carragenina:** Mucopolisacárido sulfatado extraído del alga marina *Chondruscrispus* y *Gigartina stellata*.<sup>40</sup>

**Edema:** Es la acumulación de líquido en el espacio tejido intercelular o intersticial.<sup>40</sup>

**Extracto acuoso:** Preparación en agua de la sustancia de una planta o un animal que contiene la porción biológicamente activa sin el residuo celular.<sup>31</sup>

**Extracto etanólico:** Preparación en Etanol de la sustancia de una planta o un animal que contiene la porción biológicamente activa sin el residuo celular.<sup>31</sup>

**Estudio fitoquímico:** Aislar e identificar los principios activos que se encuentran en una planta.<sup>37</sup>

**Inducción experimental:** Un conocimiento que pasa de lo particular a lo global. Este se basa en el número de repeticiones o experimento.<sup>37</sup>

**Metabolito secundario:** compuesto químico producido por un organismo sin función aparentemente involucrada en procesos primarios como la reproducción y el crecimiento, sin embargo puede darle una ventaja competitiva al organismo que lo produce.<sup>31</sup>

**Pletismómetro:** es un instrumento utilizado para determinar la variación de volumen de las extremidades de roedores midiendo la variación de nivel de líquido al introducir la extremidad en un depósito.

41

## **CAPÍTULO IV**

### **METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACION**

#### **4.1 Tipo y Nivel de Investigación**

##### **4.1.1 Tipo de Investigación**

###### **Analítico**

Consiste fundamentalmente en establecer la comparación y la relación de variables entre grupos de estudio y de control, además se refiere a la proposición de hipótesis que el investigador trata de probar o invalidar.<sup>43</sup>

###### **Longitudinal**

Se realizan varias mediciones en relación al tiempo (del presente al pasado), en clínica se conoce como casos y controles, la captación de la información se recolecta en más de un momento.<sup>43</sup>

### **Ambispectivo**

También llamado estudio mixto porque se recolectan los datos correspondientes a los hechos que ocurren antes y después de iniciada la investigación.<sup>43</sup>

#### **4.1.2. Nivel de Investigación**

##### **Explicativo**

Porque expresa que la concentración del extracto hidroalcohólico de la *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) modifica la actividad antiinflamatoria en ratones.<sup>43</sup>

#### **4.2 Método y Diseño de la Investigación**

##### **4.2.1 Método de Investigación**

###### **Deductivo**

Porque el estudio va de lo general a lo específico.<sup>43</sup>

##### **4.2.2 Diseño de Investigación**

###### **Experimental**

Porque se manipulara la variable concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco).<sup>43</sup>

#### **4.3 Población y Muestra de la investigación**

##### **4.3.1 Población**

- Recurso vegetal *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) procedente de la provincia de Huancayo del departamento de Junín.
- Ratones albinos *Mus musculus*.

##### **4.3.2 Muestra**

- 25g de extracto seco obtenidos de 10 kg de hojas de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco).
- 36 ratones albinos *Mus musculus*.

#### 4.4 Técnicas e instrumentos y procedimiento de recolección de datos

##### 4.4.1 Técnicas:

**Maceración:** Técnica utilizada para la obtención del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) ya que permite obtener los componentes químicos sin alterarlos.

**Marcha fitoquímica:** Se realizó a partir del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) debido a que permite la identificación cualitativa de los componentes químicos.

##### 4.4.2 Instrumentos

Se utilizará una ficha de recolección de datos para mantener los resultados ordenados (Ver Anexo N°2).

##### 4.4.3 Procedimiento de recolección de datos

###### 4.4.3.1 Obtención del recurso vegetal

- ✓ Recolección de la muestra vegetal: Se recolectaron 10kg de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) proveniente de la provincia de Huancayo departamento de Junín. La muestra recolectada se envolvió en papel kraft y se embolsó en cajas de cartón con sus respectivos rótulos.
  
- ✓ Taxonomía de la especie: La identificación se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM).
  
- ✓ Preparación del extracto: Se realizó en el laboratorio de fisicoquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, las hojas fueron extraídas lavadas y secadas bajo la sombra a condiciones ambientales por 5 días,

posteriormente fueron llevadas a estufa a 37°C por tres días para su completa desecación. Consecutivamente se trituraron las hojas con un molino manual, obteniéndose un polvo fino se puso a maceración con una mezcla de etanol: agua (70:30) por 14 días, agitándose todos los días. Posteriormente se filtró el macerado y el filtrado se llevó a sequedad a 37°C por 48 horas, obteniéndose un extracto seco para después reconstituirlo en el momento de la experimentación, fue de esta manera como se obtuvo el extracto hidroalcohólico. El extracto se conservó a una temperatura de 1-3°C en frasco ámbar herméticamente cerrado y se evitó exposición a la luz solar para prevenir su degradación.

#### **4.4.3.2 Determinación metabolitos secundarios**

En los ensayos preliminares para obtener la determinación de los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco) se aplicó diferentes reactivos fundamentados en reacciones de coloración y precipitación.

Se realizó ensayos al extracto hidroalcohólico para detectar antocianinas, alcaloides, lactonas, flavonoides, esteroides, saponinas, taninos, triterpenos, azúcares reductores y fenoles.<sup>3</sup>

##### a) Determinación de antocianinas

Reacción con hidróxido de sodio al 10%:

- En un tubo de ensayo se colocó 1ml de muestra
- Se adicionó una gota del reactivo

- El cambio de color indicara que la reacción es positiva

b) Determinación de alcaloides

Reacción de Dragendorff:

- En un tubo de ensayo se colocó 1ml de muestra
- Se adicionó unas gotas del reactivo
- La formación de precipitado indicara que la reacción es positiva.

c) Determinación de lactonas

Reacción de Legal

- En un tubo de ensayo se colocó 1ml de muestra
- Se adicionó 2 gotas de piridina
- Seguidamente se añadió 1 gota de nitroprusiato de sodio 0.5%
- Luego se agregó hidróxido de potasio 2N
- El cambio de color indicara que la reacción es positiva

d) Determinación de flavonoides

Reacción de Shinoda:

- En un tubo de ensayo se colocó 1 ml de muestra
- Se adicionó 1 limadura de magnesio
- Con un gotero se añadió 3 gotas de HCL concentrado.
- La presencia de burbujas y el cambio de color indicara que la reacción es positiva.

e) Determinación de esteroides

Reacción de Liebermann – Burchard:

- En un tubo de ensayo se colocó 1 ml de muestra
- Se adicionó 3 gotas de anhídrido acético y 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado.
- El cambio de color indicara que la reacción es positiva

f) Determinación de saponinas

Prueba de la espuma:

- En un tubo de ensayo se colocó 1ml de muestra.
- Se sometió a una agitación vigorosa de 30 a 60 segundos.
- La presencia de espuma persistente por más de un minuto indicara que la reacción es positiva.

g) Determinación de taninos

Con gelatina – cloruro de sodio

- En un tubo de ensayo se colocó 1ml de muestra
- Se agregó unas gotas de cloruro férrico
- El cambio de color indicara que la reacción es positiva.

h) Determinación de fenoles

Reacción con cloruro de hierro:

- En un tubo de ensayo se colocó 1 ml de muestra

- Se adicionó 3 gotas de cloruro de hierro al 5% en HCL 0.5N
- El cambio de color indicara que la reacción es positiva

i) Determinación de Azúcares reductores

Reactivo de Fehling:

- En un tubo de ensayo se coloca 1 ml de muestra
- Se adicionó Fehling A + Fehling B
- Se llevó a ebullición
- El precipitado rojo ladrillo nos indica la presencia de azucares reductores.

#### 4.4.3.3 Determinación del efecto antiinflamatorio

Para evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) se utilizó el método del edema plantar de Winter, se administró por vía subcutánea la carragenina al 1% a nivel de la aponeurosis plantar del ratón provocando una reacción inflamatoria.

Se emplearon 36 ratones albinos de 29 - 38 g de peso corporal, que fueron sometidos a ayuno de 12 horas antes de iniciar el ensayo con agua ad libitum y se distribuyeron aleatoriamente en seis grupos de seis ratones cada uno, y se trataron vía oral de la siguiente manera:

Grupo I: Control (-).- Solución Salina NaCl 0,9 % 0,1 ml x c/10g peso corporal

Grupo II: Tratamiento 1.- Extracto hidroalcohólico de 500 mg/kg de peso corporal.

Grupo III: Tratamiento 2.- Extracto hidroalcohólico de 1000 mg/kg de peso corporal.

Grupo IV: Tratamiento 3.- Extracto hidroalcohólico de 1500 mg/kg de peso corporal.

Grupo V: Estándar 1.- Dexametasona 0.5 mg /Kg de peso corporal.

Grupo VI: Estándar 2.- Diclofenaco 25 mg /Kg de peso corporal.

**Técnica de medición:** se empezó a medir los basales que son los volúmenes normales de la pata trasera derecha del ratón en un pletismometro, la administración de los extractos se realizó por vía oral, el grupo control negativo recibe la solución salina y el grupo control positivo: dexametasona 0.5mg/kg y diclofenaco 25mg/kg. Media hora después de los tratamientos se inyectó por vía subcutánea 0,1 mL de carragenina al 1% en la aponeurosis subplantar de la pata derecha del ratón, después de inducir a la inflamación se aplicaron los tratamientos, luego se midió los volúmenes de la extremidad plantar del ratón en tiempos de 0, 2, 4, 5, 6 y 7 horas usando un pletismómetro digital.

El porcentaje de inhibición de la inflamación de cada grupo (n= 6) se obtuvo de la siguiente manera:

$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{(\text{Ct} - \text{Co})_{\text{control}} - (\text{Ct} - \text{Co})_{\text{tratado}}}{(\text{Ct} - \text{Co})_{\text{control}}}$$

Donde Ct es el volumen desplazado en un tiempo t después de la administración de la carragenina y Co es el volumen desplazado antes de la administración de la carragenina.

## CAPÍTULO V

### PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

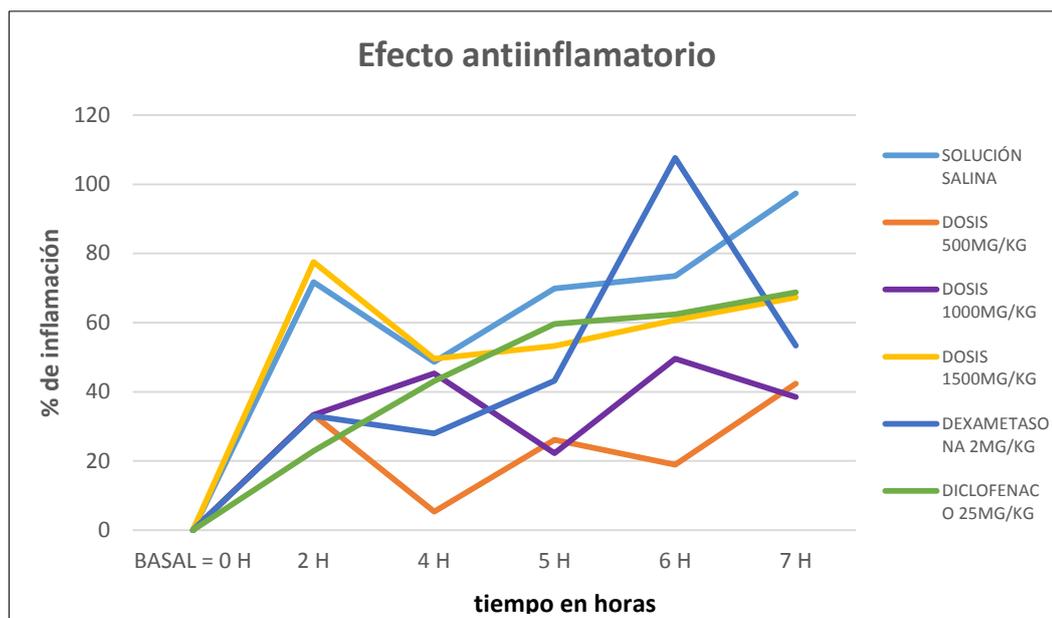
#### 5.1 Análisis de resultados

**Cuadro N°1 Porcentaje de efecto antiinflamatorio vs el tiempo de los tratamientos**

TRATAMIENTO	TIEMPO EN HORAS					
	BASAL = 0 H	2 H	4 H	5 H	6 H	7 H
SOLUCIÓN SALINA	0	71,68	48,67	69,91	73,45	97,35
DOSIS 5% (500mg/kg)	0	33,33	5,41	26,13	18,92	42,34
DOSIS 10% (1000mg/kg)	0	33,33	45,30	22,22	49,57	38,46
DOSIS 15% (1500mg/kg)	0	77,57	49,53	53,27	60,75	67,29
DEXAMETASONA 2MG/KG	0	33,05	27,97	43,22	107,63	53,39
DICLOFENACO 25MG/KG	0	22,94	43,12	59,63	62,39	68,81

Fuente: Elaboración propia 2018

El porcentaje de efecto antiinflamatorio vs el tiempo de tratamientos del efecto antiinflamatorio según el modelo de Winter, demuestra la respuesta de la acción irritante de la carragenina al 1% en todos los grupos luego de 2 horas de administrado. Se observa también la tendencia antiinflamatoria en los mismos grupos después de las 2 horas de tratamiento, las dosis de diclofenaco 25mg/kg y la dosis 1500mg/kg tienen un comportamiento similar a lo largo del tiempo.



Grafica N°1 Porcentaje del efecto antiinflamatorio vs tiempo Fuente: Elaboración propia 2018

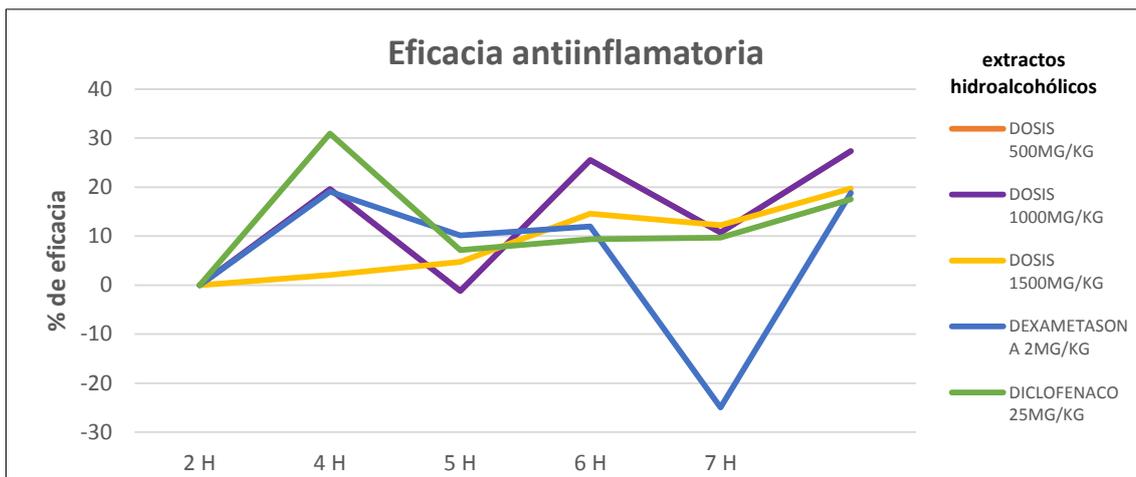
El porcentaje del efecto antiinflamatorio de la concentración al 15% (1500mg/kg) del extracto hidroalcohólico de Yawar socco presento una respuesta antiinflamatoria del 78% en su punto más alto a las 2 horas de administrado, seguido de la concentración del 10% (1000mg/kg) que presento una respuesta antiinflamatoria del 50% a las 6 horas de tratamiento y la concentración del 5% (500mg/kg) presento una respuesta antiinflamatoria del 42% a las 7 horas de administrarlo.

**Cuadro N°2 Porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico del yawar socco**

TRATAMIENTOS	TIEMPO EN HORAS				
	2 H	4 H	5 H	6 H	7 H
<b>DOSIS 500MG/KG</b>	19,59	-1,19	25,52	10,71	27,35
<b>DOSIS 1000MG/KG</b>	19,59	-1,19	25,52	10,71	27,35
<b>DOSIS 1500MG/KG</b>	2,06	4,76	14,58	12,24	19,73
<b>DEXAMETASONA 2MG/KG</b>	19,07	10,12	11,98	-25,00	18,83
<b>DICLOFENACO 25MG/KG</b>	30,93	7,14	9,37	9,69	17,49

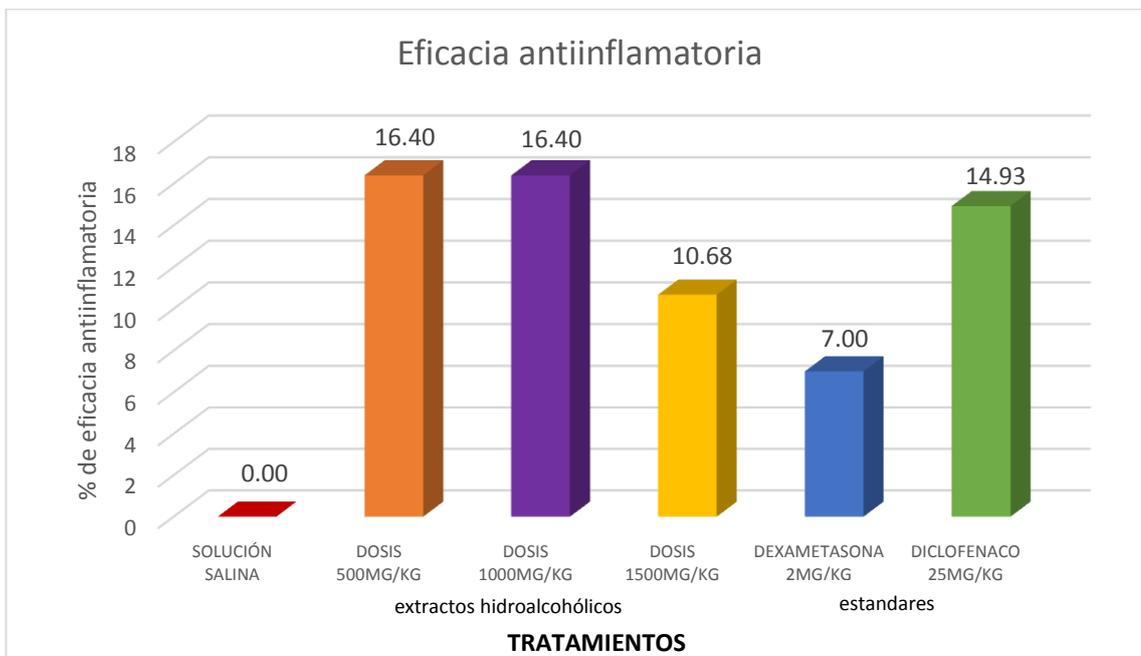
Fuente: Elaboración propia 2018

El porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L* (yawar socco) nos muestra una eficacia antiinflamatoria, evidenciándose el mayor valor para el diclofenaco 25mg/kg a las 4 horas y luego siendo superado por las dosis de 1000mg/kg y 1500mg/kg del extracto hidroalcohólico luego de las 6 horas.



Grafica N°2 Comparación del porcentaje de eficacia antiinflamatoria vs tiempo de los tratamientos (dosis del extracto hidroalcohólico)

Fuente: Elaboración propia 2018



Grafica N°3 Porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* "yawar socco"

Fuente: Elaboración propia 2018

El porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* "Yawar Socco", a las concentraciones de 500mg/kg y 1000mg/kg, produjeron una reducción de la inflamación en un porcentaje de 16.40% y para la concentración de 1500mg/kg fue de 10.68%. Se observó que para la dexametasona fue 7.0% y el diclofenaco fue 14.93% que corresponde a una menor eficacia antiinflamatoria que las concentraciones evaluadas del extracto.

## 5.2 Discusión de los resultados

Según los resultados de la presente investigación se observó que el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco) posee efectos antiinflamatorios, se logró determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico sobre su actividad antiinflamatoria en ratones, dando como resultado que la concentración del 15% (1500mg/kg) tiene el mayor efecto antiinflamatorio, seguido de las concentraciones de 10% y 5% mostrando una buena actividad antiinflamatoria coincidiendo con la tesis de Márquez Flores Y. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DE LOS EXTRACTOS ACUOSO Y METANÓLICO DE *Oenothera rosea* L'Hér.ex Ait EN LA RATA, en el que indica que el extracto metanólico presentó un buen efecto antiinflamatorio en su más alta concentración resultados que están acorde con el obtenido en la presente investigación por que se observan efectos similares, los cuales fueron confirmados mediante el método estadístico. De la misma manera en la tesis realizada por Cesar A. Villena y Jorge L. Arroyo (2012) EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE *Oenothera rosea* (YAWAR SOCCO) EN RATAS CON INDUCCIÓN A LA INFLAMACIÓN AGUDA Y CRÓNICA donde se evaluó la actividad antiinflamatoria y se determinó que la mayor actividad antiinflamatoria fue la concentración de 500mg/kg la cual al compararla con nuestro trabajo de investigación concuerdan en que la mayor concentración tiene el más alto efecto antiinflamatorio.

El método del edema plantar de Winter inducido por carragenina 1% al ser inyectado de forma subplantar condujo a un incremento de volumen de inflamación, en nuestra investigación nos sirvió para evaluar a diferentes concentraciones y tiempos establecidos el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico obteniendo efectos favorables al disminuir el volumen de la inflamación inducida por el agente irritante como lo muestra la gráfica N°1, que al compararlo

con el trabajo realizado por Huaynate Gonzales J. EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Oenothera multicaulis* ANTAÑAHUI EN RATAS CON EDEMA PLANTAR INDUCIDO, que también trabajo con el modelo del edema plantar de Winter se obtuvo resultados similares a la presente investigación.

De acuerdo al tamizaje fitoquímico se identificaron metabolitos secundarios de las hojas de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco) que son considerados como posibles compuestos con actividad antiinflamatoria como es el caso de los flavonoides, fenoles, taninos y azúcares reductores encontrados en mayor concentración los cuales serían responsables del efecto antiinflamatorio hallado en la investigación, además presentan antocianinas, alcaloides, lactonas, esteroides, saponinas, cardenólidos en menor concentración, datos que al compararlo con el trabajo realizado por Huaynate Gonzales, Jeenny Gloria EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Oenothera multicaulis* ANTAÑAHUI EN RATAS CON EDEMA PLANTAR INDUCIDO, refiere que las especies vegetales del género *Oenothera rosea* podrían contener metabolitos como; carbohidratos, azúcares reductores, compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, saponinas, antranas y naftoquinonas, datos que coinciden con el presente estudio ya que se tiene similitud en los resultados hallados, al igual que la tesis de Kamila Sihuay-Torres titulado EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Oenothera rosea* EN RATAS CON EDEMA SUBPLANTAR INDUCIDO POR CARRAGENINA, presenta datos del extracto acuoso de *Oenothera rosea* los que indican que poseen compuestos como; cumarinas, saponinas, quinonas, taninos, triterpenos y flavonoides, pudiendo ser estas últimas las responsables de la actividad antiinflamatoria estudiada en la presente investigación.

## CONCLUSIONES

- ✓ Sé logró determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.
- ✓ Sé determinó que la concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) presentó una actividad antiinflamatoria de 78%.
- ✓ La concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) presentó una actividad antiinflamatoria de 50%.
- ✓ La concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) presentó una actividad antiinflamatoria de 42%.
- ✓ Sé determinó que el extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) contenía metabolitos secundarios con efecto antiinflamatorio como los flavonoides, taninos, fenoles.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Continuar investigando *Oenothera rosea L* (Yawar sacco) para identificar el metabolito responsable del efecto antiinflamatorio.
- ✓ Evaluar la toxicidad del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea L*. (Yawar sacco) para establecer la dosis adecuada.
- ✓ Evaluar diferentes formulaciones farmacéuticas de manera que se obtenga un efecto terapéutico óptimo.
- ✓ Incrementar diferentes concentraciones de *Oenothera rosea L* (Yawar sacco) para realizar más investigaciones y determinar su eficacia antiinflamatoria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto Nacional de Informática y Estadística [Internet]. Lima: INEI; 2017 [Citado: 2017 septiembre 29]. Disponible en: [https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/03\\_informe-tecnico-n03\\_adulto-abr-may-jun2017.pdf](https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/boletines/03_informe-tecnico-n03_adulto-abr-may-jun2017.pdf)
2. Kkds García GA, Gutiérrez ML, Acedo FE, Burgos HA, López TM, Valdés CM y Burboa ZM. LAS ALGAS Y OTROS ORGANISMOS MARINOS COMO FUENTE DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS. [Publicación Periódica en línea] 2013 Enero [Citada 2017 septiembre 19] 15(1): 8pp. Disponible en: <https://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/132/125>
3. Huaynate gonzales Jeenny Gloria. Efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de *oenothera multicaulis* Antañahui en ratas con edema plantar inducido [Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima, Universidad Alas Peruanas, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.
4. Sihuay TK, Pérez JV, Turriate VC, Portillo YE, Castro RY. Efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de *oenothera rosea* en ratas con edema subplantar inducido por carragenina. [Publicación periódica en línea] 2016 noviembre [citada: 2017 septiembre 26]; 1(1): [aproximadamente 7pp.] Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/311821929>
5. Cronquist, A. An Integrated System of Classification of Flowering Plants. New York: Columbia University Press;1981

6. Cronquist, A. The Evolution and Classtjication of Flowering Plants, 2da Ed. New York: Columbia University Press; 1988.
7. Palacios, J. Plantas Medicinales Nativas del Perú. CONCYTEC. Lima: 1997.
8. Tejada Cano M.: Estudio de la Biodiversidad cuenta del Cotahuasi: La unión Arequipa flora medicinal. 1ª edición: asociación especializada para el desarrollo; 1998.
9. Soria López R. Estudio Farmacobotanico de *Oenothera multicaulis* R&P. [Tesis].Lima: Universidad Mayor de San Marcos; 1998.
10. Brack Egg Antonio: Diccionario Enciclopédico de Plantas útiles del Perú. 1999.
11. Averett, J y Huang. S. Flavonoid survey of *Oenothera* (Onagraceae): Gaurosis, Hartmannia, Kneffia, Paradoxus, and xyiopieurum. EE.UU: Napralert; 1998
12. Tinco, A. Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". [Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Ayacucho, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 1998.
13. Muñoz VE, Rivas DK, Loarca PG, Mendoza DS, Reynoso CD y Ramos GM. Comparación del contenido fenólico, capacidad antioxidante y actividad antiinflamatoria de infusiones herbales comerciales. [Publicación periódica en línea] 2012 junio [Citada: 2017 Septiembre 28]; 3(3): [aproximadamente 14pp.] Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Guadalupe\\_Loarca-Pina/publication/23485027\\_Antioxidant\\_Capacity\\_and\\_Antimutage](https://www.researchgate.net/profile/Guadalupe_Loarca-Pina/publication/23485027_Antioxidant_Capacity_and_Antimutage)

nic\_Activity\_of\_Natural\_Oleoresin\_from\_Greenhouse\_Grown\_Tomatoes\_Lycopersicon\_esculentum/links/5624fbc108ae70315b5e43ac.pdf

14. Repetto M, Semprine J, Boveris A. Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination [Libro Electrónico]. Buenos Aires: INTECH; 2017 [Citado 15 julio 2017]. Disponible en: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf>
15. Escamilla J.C, Cuevas M.E, Guevara F.J. Flavonoides y sus acciones antioxidantes. [Publicación periódica en línea] 2009 Marzo-Abril [Citada: 2017 Julio 21]; 52(2):73-75. Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no52-2/RFM052000207.pdf>
16. Alfonso Valenzuela, Ana María Ronco. Fitoesteroles y fitoestanoles: aliados naturales para la protección de la salud cardiovascular. [Publicación periódica en línea] 2005 noviembre [Citada: 2017 Julio 21]; 21(1):161-169. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071775182004031100003&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071775182004031100003&script=sci_arttext&tlng=en)
17. García BP. Inflamación [Publicación periódica en línea]. 2008 enero [Citada: 2017 Julio 24]; 102(1): 91-159. Disponible en: <http://www.rac.es/ficheros/doc/00681.pdf>
18. Gomez H, Gomez K, Medina J. Actividad antiinflamatorio de productos naturales. Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas 2011. 10 (3): 182 – 217. Acceso en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85618379003.pdf>
19. Recio FE, Pérez JC, Avelleyra MC. Revisión de las bases fisiopatológicas de la inflamación. [Publicación periódica en línea] 2017 marzo [Citada: 2017 Noviembre 23]; 22(1):48-51.

Disponible en: <http://www.dgdi-conamed.salud.gob.mx/ojs-conamed/index.php/revconamed/article/view/587/863>

20. García de Lorenzo MA, López MJ Y Sánchez CM. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. [Publicación periódica en línea] 2000 noviembre [Citada: 2017 Julio 25]; 24(8):353-360. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es/respuesta-inflamatoria-sistemica-fisiopatologia-mediadores/articulo-resumen/S0210569100796227/>
21. Fridovich I. 1997. Superoxide anion radical, superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem* 272: 18515 - 18517.
22. Nelson N. 1974. Prostaglandin nomenclature. *J Med Chem* 17: 911 - 918.
23. Smith W, Garavito R, DeWitt D. 1996. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and 2. *J Biol Chem* 271: 33157 - 33160.
24. Bergström S, Ryhage R, Samuelsson B. y Sjövall J. 1963. Prostaglandins and related factors.15. The structures of prostaglandin E1, F1a, and F1b. *J Biol Chem* 238: 3555 - 3564.
25. Samaniego, E. D. Fundamentos de Farmacología Médica. 5ed. Quito - Ecuador: Editorial Universitaria; 1999.
26. Guyton CA y Hall EJ. Tratado de Fisiología médica. 12ed. Barcelona- España: El Sevier España, S.L; 2012.
27. Smith-TL, Thier OE. Principios biológicos de la enfermedad. 2da Ed. Madrid-España: Editorial Médica Panamericana; 2002.

28. Rivera. OA. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. [Publicación periódica en línea]. Enero-Marzo 2006 [Citada: 2017 Noviembre 22]; 29(1):36-40. Disponible en:
29. Lorenzo FP, Moreno GA, Lizasoain HM, Leza CJ, Moro SM, Portolés PA. Farmacología Básica y Clínica. 18ª Ed. Argentina, Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
30. Florez Jesús, Armijo Juan Antonio, Mediavilla África. Farmacología Humana. 18ª Ed. España: El Sevier Masson; 2014.
31. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la terapéutica. 12ª Ed. España: El Sevier Masson; 2014.
32. Longo DL, Kasper DL, Fauci SA, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Manual de Medicina. 18ª Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2013
33. Williams PL, Warwick R, eds. Gray Anatomía, 36a ed. Barcelona: Salvat, 1985.
34. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids & ad renal androgens. In: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan's basic & clinical endocrinology, 8th ed. New York: Lange, McGraw Hill, 2007.
35. Bondy PK. Los corticosteroides en perspectiva. En: Brown J, Pearson CM, eds. Corticosteroides en la Práctica Médica. Barcelona: Ediciones Toray.

36. Buckingham JC. Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking. *Br J Pharmacol* 2006; 147(S1): S258-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1760726/>
37. Poma E, Requis E., Gordillo G, Fuertes C. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (Guanábana) de Cuzco [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2011.
38. CYTED. Manual de Técnicas de Investigación. Subprograma X-1. Búsqueda de Principios Bioactivos de Plantas de la Región. 1995.
39. Pérez Hernández J. Inducción de compuesto con actividad antiinflamatoria en cultivos de células en Suspensión de *Sphaeralcea angustifolia* (cav) G. Don (Malvaceae) a nivel de Matraces y en Biorreactor [Tesis para optar por el Grado de Doctor]. México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2014.
40. Villena NC, Arroyo AJ. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (Yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. [Publicación periódica en línea] 2012 diciembre [Citada: 2017 Septiembre 26]; 15(1): [aproximadamente 5pp.] Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3178>
41. Márquez FY, Montellano RH, Campos AE. y Meléndez CE. Anti-inflammatory activity of aqueous and methanolic extracts of *Oenothera rosea* L' Hér. ex Ait in the rat. [Publicación periódica en línea] 2009 septiembre [Citada: 2017 Septiembre 28]; 40(3):

[aproximadamente 5pp.] Disponible en:  
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57912963003>

42. Juárez CM. Evaluación de la actividad antiinflamatoria y analgésica de los extractos de *oenothera rosea* en diferentes modelos in vivo. [Tesis para optar por el grado de Licenciada en Biología Experimental]. Iztapalapa, Universidad Autónoma Metropolitana, División de Ciencias Biológicas y de Salud, Unidad de investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales, Centro Médico Nacional del Siglo XXI; 2004.

43. Jiménez Paneque R. Metodología de la investigación [Internet]. La Habana: publicado por la Editorial de Ciencias Médicas del Centro Nacional de información de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana, Cuba, 1998. c2017 [cited 2017 Dic 11]. Available from: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bioestadistica/metodologia\\_de\\_la\\_investigacion\\_1998.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/bioestadistica/metodologia_de_la_investigacion_1998.pdf).

# **ANEXOS**

## ANEXO N° 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

### EFECTO DE LA CONCENTRACION DE EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE *Oenothera rosea L.* (Yawar Socco) SOBRE SU ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA EN RATONES

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACION	METODO Y DISEÑO DE INVESTIGACION	VARIABLES	POBLACION Y MUESTRA
<p>¿Cuál es el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?</p> <p><b>Problemas Específicos</b></p> <p><b>P.E.1:</b> ¿Cuál es el efecto de la concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?</p> <p><b>P.E.2:</b> ¿Cuál es el efecto de la concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?</p> <p><b>P.E.3:</b> ¿Cuál es el efecto de la concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones?</p> <p>P.E.4 ¿El extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) contendrá metabolitos con actividad antiinflamatoria?</p>	<p>Determinar el efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.</p> <p><b>Objetivos Específicos</b></p> <p><b>O.E.1:</b> Evaluar el efecto de la concentración al 5% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>O.E.2:</b> Evaluar el efecto de la concentración al 10% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>O.E.3:</b> Evaluar el efecto de la concentración al 15% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) sobre su actividad antiinflamatoria en ratones.</p> <p>O.E.4: Determinar si el extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) contiene metabolitos con efecto antiinflamatorio.</p>	<p>El efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>Hipótesis Específicas</b></p> <p><b>H.E.1:</b> La concentración de 5% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>H.E.2:</b> La concentración de 10% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>H.E.3:</b> La concentración de 15% del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) modifica su actividad antiinflamatoria en ratones</p> <p><b>H.E.4:</b> El extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) contiene metabolitos con efecto antiinflamatorio.</p>	<p><b>Tipo de Investigación:</b></p> <p><b>Análítico:</b> Porque trata de demostrar la relación que existe entre las variables</p> <p><b>Longitudinal:</b> Porque la variable que es la concentración del aceite esencial es medida en más de dos ocasiones.</p> <p><b>Ambispectivo:</b> Porque recolectaran los datos correspondientes a los hechos que ocurren antes y después de iniciada la investigación.</p> <p><b>Nivel de Investigación:</b></p> <p><b>Explicativo:</b> Porque expresa que la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) modifica la actividad antiinflamatoria en ratones</p>	<p><b>Método de Investigación:</b></p> <p><b>Deductivo</b> Porque el estudio va de lo general a lo específico</p> <p><b>Diseño de investigación:</b></p> <p><b>Experimental:</b> Porque se manipulara la variable concentración del extracto hidroalcohólico.</p>	<p><b>Variable Independiente(x)</b> Concentración extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco)</p> <p><b>Indicadores</b> Efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) al 5%</p> <p>Efecto de la concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) al 10%</p> <p>Efecto de la Concentración del extracto hidroalcohólico de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) al 15%</p> <p><b>Variable Dependiente</b> Actividad antiinflamatoria</p> <p><b>Indicado</b> Medición en ml en pletismometro</p>	<p><b>Población :</b> Recurso vegetal de la <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco) procedente de la provincia de Huancayo departamento de Junín.</p> <p>Ratones albinos <i>Mus musculus</i></p> <p><b>Muestra:</b> 25g de extracto seco obtenidos de 10 kg de las hojas de <i>Oenothera rosea L.</i> (Yawar Socco).</p> <p>36 ratones albinos <i>Mus musculus</i></p>

## ANEXO N° 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

			BASAL = 0 H	2 H	4 H	5 H	6 H	7 H	
GRUPO	ANIMAL	PESO g	Vol ml	Vol ml	Vol ml	Vol ml	Vol ml	Vol ml	
1	1	31	0.21	0.23	0.25	0.32	0.37	0.35	SOLUCIÓN SALINA
	2	32	0.17	0.54	0.26	0.36	0.30	0.32	
	3	38	0.15	0.44	0.26	0.29	0.26	0.25	
	4	36	0.21	0.26	0.36	0.34	0.36	0.71	
	5	37	0.21	0.25	0.31	0.32	0.37	0.30	
	6	32	0.18	0.22	0.24	0.29	0.30	0.30	
2	1	30	0.16	0.23	0.22	0.23	0.23	0.26	DOSIS 500MG/KG
	2	34	0.20	0.20	0.22	0.21	0.21	0.22	
	3	34	0.18	0.33	0.19	0.29	0.22	0.22	
	4	33	0.18	0.26	0.20	0.22	0.21	0.45	
	5	31	0.18	0.23	0.19	0.23	0.24	0.22	
	6	30	0.21	0.23	0.15	0.22	0.21	0.21	
3	1	36	0.20	0.23	0.21	0.22	0.21	0.22	DOSIS 1000MG/KG
	2	36	0.19	0.24	0.28	0.29	0.29	0.27	
	3	37	0.18	0.25	0.30	0.27	0.25	0.24	
	4	35	0.20	0.25	0.37	0.25	0.51	0.28	
	5	32	0.19	0.17	0.31	0.16	0.23	0.31	
	6	34	0.21	0.42	0.23	0.24	0.26	0.30	
4	1	33	0.21	0.23	0.26	0.27	0.31	0.30	DOSIS 1500MG/KG
	2	34	0.18	0.25	0.32	0.32	0.30	0.31	
	3	31	0.14	0.60	0.28	0.26	0.28	0.30	
	4	30	0.17	0.26	0.29	0.28	0.32	0.32	
	5	29	0.16	0.26	0.26	0.25	0.27	0.31	
	6	31	0.21	0.30	0.19	0.26	0.24	0.25	
5	1	35	0.18	0.23	0.23	0.24	0.26	0.28	DEXAMETASONA 2MG/KG
	2	36	0.21	0.43	0.25	0.32	0.68	0.39	
	3	32	0.20	0.22	0.28	0.27	0.31	0.33	
	4	33	0.19	0.23	0.22	0.25	0.48	0.23	
	5	35	0.22	0.23	0.28	0.32	0.32	0.29	
	6	31	0.18	0.23	0.25	0.29	0.40	0.29	
6	1	32	0.20	0.21	0.27	0.28	0.37	0.32	DICLOFENACO 25MG/KG
	2	33	0.14	0.19	0.27	0.27	0.29	0.30	
	3	32	0.18	0.24	0.31	0.28	0.26	0.26	
	4	35	0.19	0.22	0.20	0.34	0.30	0.26	
	5	32	0.18	0.24	0.24	0.27	0.27	0.42	
	6	34	0.20	0.24	0.27	0.30	0.28	0.28	

## CUADROS

**Cuadro N°1 Método de análisis de varianza de los datos del efecto antiinflamatorio**

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SOLUCIÓN SALINA	6	361,06	60,18	1107,68
DOSIS 500MG/KG	6	126,13	21,02	264,48
DOSIS 1000MG/KG	6	188,89	31,48	329,44
DOSIS 1500MG/KG	6	308,41	51,40	734,74
DEXAMETASONA 2MG/KG	6	265,25	44,21	1289,98
DICLOFENACO 25MG/KG	6	256,88	42,81	713,97

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	5849,78	5	1169,96	1,58	0,20	2,53
Dentro de los grupos	22201,43	30	740,05			
Total	28051,20	35				

El análisis de varianza (ANOVA) muestra el efecto de inflamación, el cual determinó que el valor de F es 1,5 menor que el valor crítico de F que es 2,5 con un nivel de significancia de 0.05 por lo que,  $H_0$  no se rechaza, pues no existen diferencias reales en los valores de medición.

**Cuadro N°2 Método de análisis de varianza de los datos de eficacia antiinflamatoria**

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
DOSIS 500MG/KG	5	81,99	16,40	138,77
DOSIS 1000MG/KG	5	81,99	16,40	138,77
DOSIS 1500MG/KG	5	53,38	10,68	52,23
DEXAMETASONA 2MG/KG	5	35,00	7,00	336,08
DICLOFENACO 25MG/KG	5	74,63	14,93	95,35

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	340,74	4	85,18	0,56	0,69	2,87
Dentro de los grupos	3044,79	20	152,24			
Total	3385,53	24				

El análisis de varianza (ANOVA) muestra la eficacia de inflamación, el cual determinó que el valor de F es 0,56 menor que el valor crítico de F que es 2,87 con un nivel de significancia de 0.05 por lo que,  $H_0$  no se rechaza, pues no existen diferencias reales en los valores de medición.

**Cuadro N°3 Promedio del volumen plantar de los grupos de ensayos**

TRATAMIENTOS	TIEMPO EN HORAS					
	BASAL = 0 H	2 H	4 H	5 H	6 H	7 H
SOLUCIÓN SALINA	0,19	0,32	0,28	0,32	0,33	0,37
DOSIS 500MG/KG	0,19	0,25	0,20	0,23	0,22	0,26
DOSIS 1000MG/KG	0,20	0,26	0,28	0,24	0,29	0,27
DOSIS 1500MG/KG	0,18	0,32	0,27	0,27	0,29	0,30
DEXAMETASONA 2MG/KG	0,20	0,26	0,25	0,28	0,41	0,30
DICLOFENACO 25MG/KG	0,18	0,22	0,26	0,29	0,30	0,31

Fuente: Elaboración propia 2018

## FIGURAS



Figura N°8 Recurso vegetal *Oenothera rosea* L. (Yawar socco).

Fuente: Elaboración propia



Figura N°9 Recurso vegetal secado en la estufa

Fuente: Elaboración propia



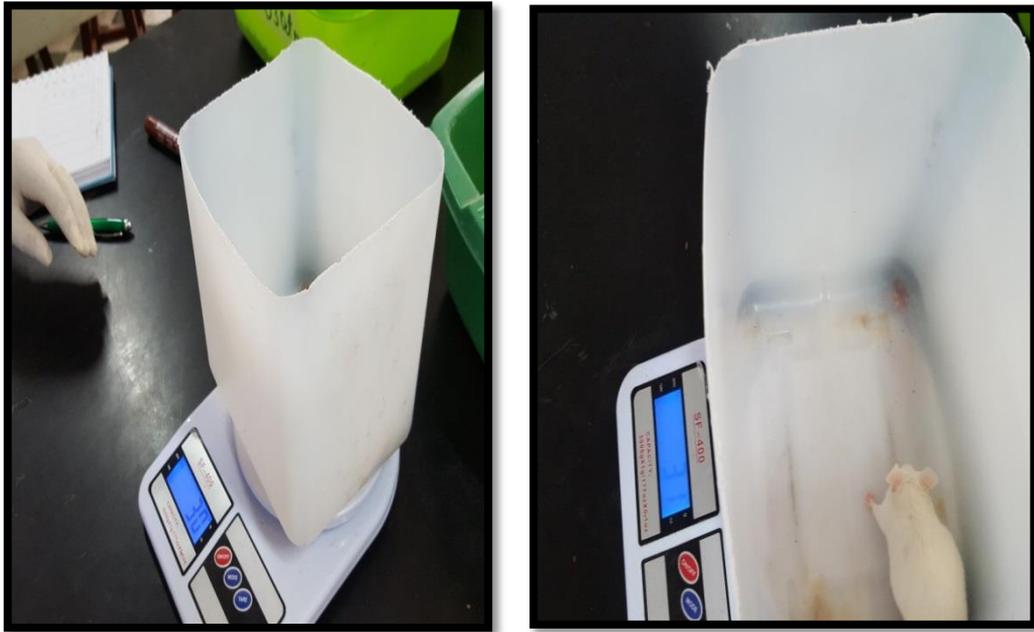
**Figura N°10 Ratones albinos *Mus musculus*.**

**Fuente: Elaboración propia**



**Figura N°11 Marcación de los ratones albinos *Mus musculus* para separar por grupos.**

**Fuente: Elaboración propia**



**Figura N°12 Peso de los ratones**

**Fuente: Elaboración propia**



**Figura N°13 Aplicación de agente irritante plantar a los ratones (carragenina)**

**Fuente: Elaboración propia**



Fuente: Elaboración propia



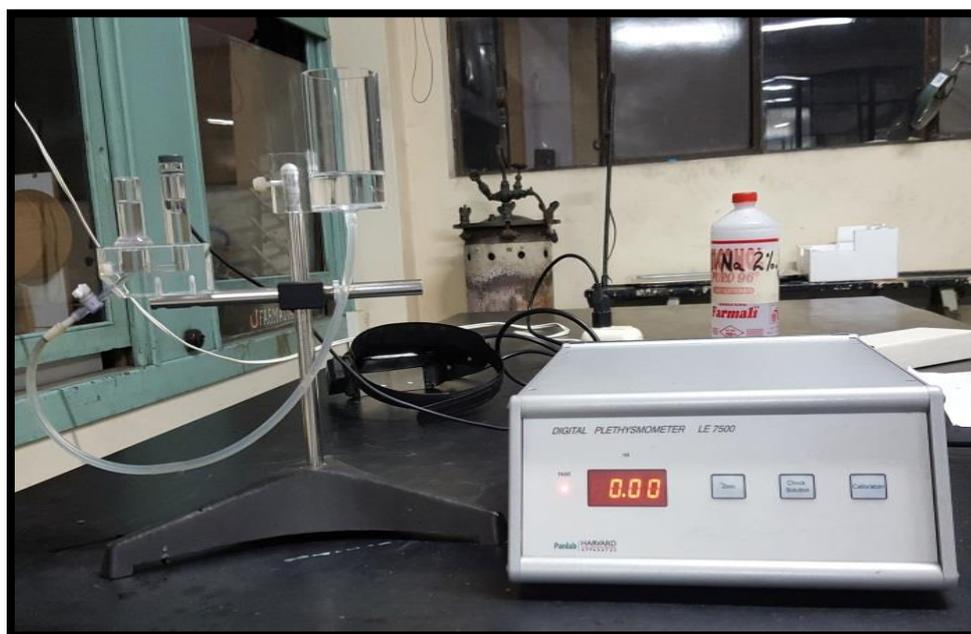
Figura N°14 Administración de concentraciones de *Oenothera rosea L.* (Yawar socco).

Fuente: Elaboración propia



**Figura N°15 Administración de los estándares de control (diclofenaco y dexametasona).**

**Fuente: Elaboración propia**



**Figura N°16 Pletismómetro**

**Fuente: Elaboración propia**



**Figura N°17 Medición del edema plantar en el pletismómetro**

**Fuente: Elaboración propia**



Año del Buen Servicio al Ciudadano"

### CONSTANCIA N° 217-USM-2017

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

La muestra vegetal (planta completa) recibida de Carlos Agustín ESPÍRITU CONTRERAS; de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad ALAS PERUANAS, ha sido estudiada y clasificada como: *Oenothera rosea* L'Hér. Ex Aiton; y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

**DIVISION: MAGNOLIOPHYTA**

**CLASE: MAGNOLIOPSIDA**

**SUBCLASE: ROSIDAE**

**ORDEN: MYRTALES**

**FAMILIA: ONAGRACEAE**

**GENERO: *Oenothera***

**ESPECIE: *Oenothera rosea* L'Hér. Ex Aiton**

Nombre vulgar: "Yawar Socco"  
Determinado por Blgo. Severo Baldeón M.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 06 de octubre de 2017



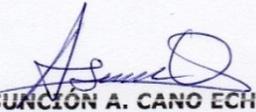
  
**Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRIA**  
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

Figura 18 Clasificación taxonómica de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco)



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
CENPROFARMA  
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO - CCA



### PROTOCOLO DE ANÁLISIS N.º00417-CPF-2017

ORDEN DE ANÁLISIS : 004654/2017  
SOLICITADO POR : CARLOS AGUSTÍN ESPÍRITU CONTRERAS  
MUESTRA : EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE YAWAR SOCCO  
NÚMERO DE LOTE : ----  
CANTIDAD : 01 frasco x 50 mL aprox.  
FECHA DE RECEPCIÓN : 05 de Diciembre del 2017

METABOLITO	ENSAYO	MÉTODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINAS	Reacción con Hidróxido de Sodio	Cualitativo	-
	Reacción con Ácido Clorhídrico	Cualitativo	-
ALCALOIDES	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	+
	Reacción de Mayer	Cualitativo	+
	Reacción de Wagner	Cualitativo	+
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	+
FLAVONOIDEOS	Reacción de Shinoda	Cualitativo	+++
CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	-
ESTEROIDES	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	+
TANINOS	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+++
TRITERPENOS	Reacción de Lieberman Burchard	Cualitativo	+
AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	Cualitativo	+++
FENOLES	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	+++

Legenda:

+++ : Reacción muy evidente  
++ : Reacción evidente  
+ : Reacción poco evidente  
- : No hubo reacción

Lima, 07 de Diciembre del 2017

Dra. María Elena Salazar Salvatierra  
Directora (e) del Centro de Control Analítico

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002 Jardín Botánico Lima 1 - Perú  
☎ (511) 619-7000 anexo 4824 ✉ Ap. Postal 4559 - Lima 1  
E-mail: cca.farmacia@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



Figura N°19 Protocolo de análisis del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* L. (Yawar socco)

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD  
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS  
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 240- 2017

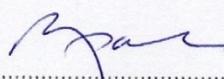
Producto	: Ratón albino	Lote N°	: M-40-2017
Especie	: <i>Mus musculus</i>	Cantidad	: 40
Cepa	: Balb/c/CNPB	Edad	: 25 a 32 días
Peso	: 15 a 24 g.	Sexo	: hembras
G.R.	: 034877	Destino	: Espíritu Contreras, Carlos
	:		
Chorrillos	: 03 de octubre del 2017		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Arturo Rosales Fernández**. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias \* .

\*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 25 de octubre 2017

(Fecha de emisión del certificado)

  
.....  
M.V. Arturo Rosales Fernández.  
C.M.V.P. 1586

**NOTA:** El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.

**Figura N°20 Certificado sanitario de los ratones *Mus musculus*.**



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Fundada en 1551

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA  
UNIDAD DE ECONOMÍA

Dirección: Jr. Puno N°1002. Jardín Botánico Apartado.  
Teléfono: 6197000 anexo: 4813, 4814  
Correo: econofyb@unmsm.edu.pe

**R.U.C. N° 20148092282**  
**BOLETA ELECTRÓNICA**  
**B044- N° 00006917**

**Cliente:** CARLOS AGUSTÍN ESPÍRITU CONTRERAS  
**Dirección:** -  
**Doc. Identidad:** 09984801

**Fecha:** 15 de diciembre del 2017  
**Moneda:** SOLES  
**Tipo:** DNI  
**Unidad:** CENTRO DE INFORMACION Y CONTROL TOXICOLOGICO Y

Tipo Afect.	Cant.	Descripción	Val. Unit.	Val.Venta(*)	IGV(18%)	Imp.Venta
GRAVADA	2	MONOGRAFÍAS (INFORMACIÓN SOBRE TEMAS ESPECÍFICOS) X POR HOJA  OBS:CTX - 30220 / N° ANÁLISIS: 83282	342.37	684.75	123.25	808.00

**CANCELADO  
CAJA**

SON: OCHOCIENTOS OCHO Y 00/100 SOLES

(\*) Sin impuestos.  
(\*\*) Incluye impuestos, de ser Op.

Op. Gravada	S/	684.75
Op. Exonerada	S/	0.00
Op. Inafecta	S/	0.00
I.G.V.	S/	123.25
Importe Total	S/	808.00



Quipucamayoc

**Figura N°21 Constancia de pago del certificado de la realización de la parte experimental de la tesis**