

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO Y TOXICIDAD AGUDA DEL
EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Nasa urens* (Jacq.)
Weigend (ORTIGA DE LAS LOMAS) EN ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO Y BIOQUÍMICO**

TESISTAS:

KARINA AYBAR PARIAN

VICTOR ALFREDO ARI CONDORI

ASESORA:

Dra. Q.F. NANCY ALEXIS CHÁVEZ VELÁSQUEZ

LIMA – PERÚ

2018

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO Y TOXICIDAD AGUDA DEL
EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Nasa urens* (Jacq.)
Weigend (ORTIGA DE LAS LOMAS) EN ANIMALES DE
EXPERIMENTACIÓN**

DEDICATORIA

A mi madre Juana por ser el pilar en mi vida y la que me impulsa cada día en ser una buena persona y una gran profesional, a mi padre Rómulo que su ayuda ha sido indispensable en mi camino.

Karina Aybar Parián

A mis padres Basilio y Gumercinda por ser mis primeros maestros y su apoyo incondicional. A mi hermano Cesar que siempre me brindó su apoyo. A mis hermanas Margarita, Sofía, Clara, Elia, Regina y Yaneth.

A mi esposa Violeta y mis hijos Victor y Fabrizio, Orlando por su comprensión y su apoyo incondicional en los momentos en que el estudio y el trabajo ocuparon mi tiempo.

A mis abuelos Isidro, Alejandrina, Julián y Nieves, mis padrinos Timoteo y Rosalina que son mi inspiración para seguir triunfando en esta vida y que desde el cielo me iluminan.

Victor Alfredo Ari Condori

AGRADECIMIENTO

A los docentes que aportaron y nos ayudaron a continuar con este proyecto.

Karina Aybar Parián

A mis amigos Teodocio Lopez, Remigio Cañari, Victor Flores Chinchay, y Lucio Prado, por su apoyo antes y durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mis amigos y colegas de la Policia Nacional del Peru que me brindaron todas la facilidades para formarme como Químico Farmacéutico.

Victor Alfredo Ari Condori

INDICE GENERAL

Portada	
Título	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice general	
Índice de tablas	
Índice de figuras	
Resumen	
Abstract	
	Pág.
Introducción	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1. Descripción de la realidad problemática	3
1.2. Identificación y formulación del problema.....	5
1.2.1. Problema general.....	5
1.2.2. Problemas específicos.....	5
1.3. Objetivos de la investigación.....	6
1.3.1. Objetivo general.....	6
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
1.4. Justificación de la investigación.....	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. Antecedentes de la investigación.....	8
2.2. Bases legales:.....	12
2.2.1. Normas nacionales.....	12
2.2.2. Normas internacionales.....	14
2.3. Bases teóricas.....	15
2.4. Formulación de hipótesis.....	33
2.4.1. Hipótesis general.....	33
2.4.2. Hipótesis específicos.....	33
2.5. Operacionalización de variables e indicadores.....	34

2.6.	Definición de términos básicos.....	34
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....		37
3.1.	Tipo y nivel de la investigación.....	37
3.2.	Diseño de la investigación.....	37
3.3.	Población y muestra.....	46
3.4.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	47
	3.4.1. Descripción de instrumentos.....	47
	3.4.2. Validación de instrumentos.....	47
3.5.	Técnica de procesamiento y análisis de datos.....	48
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS..		49
4.1.	Procesamiento de datos: Resultados.....	49
4.2.	Prueba de hipótesis.....	60
4.3.	Discusión de resultados.....	61
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		66
	Conclusiones.....	66
	Recomendaciones.....	67
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		68
ANEXOS.....		75
	Anexo 1: Matriz de consistencia.....	75
	Anexo 2: Identificación taxonómica.....	77
	Anexo 3: Imagen de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas)....	78
	Anexo 4: Juicio de expertos.....	79
	Anexo 5: Juicio de expertos.....	80
	Anexo 6: Juicio de expertos.....	81
	Anexo 7: Ficha de recolección de datos.....	82
	Anexo 8: Operacionalización de variables.....	83
	Anexo 9: Formulación del problema de investigación.....	84
	Anexo 10: Análisis del problema de investigación.....	85

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Comparación de la inflamación aguda y crónica.....	21
Tabla 2: Medicamentos antiinflamatorios No esteroides.....	29
Tabla 3: Rango de toxicidad aguda.....	32
Tabla 4: Solventes utilizados en la prueba de solubilidad.....	39
Tabla 5: Diseño experimental para efecto antiinflamatorio.....	43
Tabla 6: Diseño experimental de toxicidad aguda.....	45
Tabla 7: Resultado de la prueba de solubilidad.....	49
Tabla 8: Resultado de marcha fitoquímica.....	50
Tabla 9: Resultado del estudio cromatográfico.....	51
Tabla 10: Efecto antiinflamatorio en 30 minutos.....	52
Tabla 11: Efecto antiinflamatorio en 60 minutos.....	52
Tabla 12: Efecto antiinflamatorio en 90 minutos.....	53
Tabla 13: Efecto antiinflamatorio en 120 minutos.....	53
Tabla 14: Efecto antiinflamatorio en 180 minutos.....	54
Tabla 15: Efecto antiinflamatorio en 300 minutos.....	54
Tabla 16: Efecto antiinflamatorio en 420 minutos.....	55
Tabla 17: Efecto antiinflamatorio por grupo experimental.....	57
Tabla 18: Resultado de evaluación de toxicidad aguda	58

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1: Núcleo básico de un flavonoide.....	17
Figura 2: Flavonoides estructura básica y tipos.....	18
Figura 3: Características estructurales de principales flavonoides.....	18
Figura 4: Agentes causantes de la inflamación.....	20
Figura 5: Mediadores químicos de la inflamación.....	25
Figura 6: Proceso de la inflamación.....	28
Figura 7: Estructura del ibuprofeno.....	30
Figura 8: Resultado de la prueba de solubilidad.....	50
Figura 9: Resultado de marcha fitoquímica	51
Figura 10: Cromatografía de flavonoides sin gases de amoniaco.....	51
Figura 11: Cromatografía de flavonoides con gases de amoniaco.....	51
Figura 12: Evaluación cronológica de la actividad antiinflamatoria.....	56
Figura 13: Actividad antiinflamatoria por grupo experimental	57
Figura 14: Pata izquierda de la rata inflamada	58
Figura 15: Pata izquierda de la rata desinflamada	58
Figura 16: Evaluacion de toxicidad aguda a dosis 1000 mg/kg.	59
Figura 17: Evaluacion de toxicidad aguda a dosis 5000 mg/kg	59
Figura 18: Sembrado en placa silicagel	86
Figura 19: Pesaje de animales de experimentacion	86
Figura 20: Medicion del efecto antiinflamatorio	86

Resumen

El objetivo de estudio es determinar el efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en animales de experimentación. La muestra vegetal se recolectó en las inmediaciones de la Reserva Nacional Lomas de Lachay provincia de Huaral departamento Lima. Es muy soluble en metanol, parcialmente soluble en agua destilada y etanol, poco soluble en cloruro de metileno y tween 80 e insoluble en n-hexano. En la marcha fitoquímica hubo presencia de flavonoides, saponinas, alcaloides, taninos, compuestos fenólicos, quinonas; mediante cromatografía en capa fina se identificó a los flavonoides (isoflavonas y flavonas). El efecto antiinflamatorio se evaluó por el método del edema plantar inducido por carragenina en la pata posterior izquierda de las ratas, se utilizaron 30 ratas hembras, administrando dosis de 250 mg/kg, 500 mg/kg y 800 mg/kg del extracto y se evaluó cada 30, 60, 90, 120, 180, 300 y 420 minutos. En la toxicidad aguda se empleo el método OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method, se utilizaron 35 ratones hembras, administrando dosis de 1000 mg/kg, 3000 mg/kg, 5000 mg/kg y 10000 mg/kg del extracto. Los resultados del estudio antiinflamatorio a dosis de 250 mg/kg tiene mayor efecto antiinflamatorio, pero en menor proporción que el patrón ibuprofeno 100 mg/5mL. En el estudio de la toxicidad aguda a dosis de 1000 mg/kg y 3000 mg/kg no se observaron signos de toxicidad, en la dosis 5000 mg/kg y 10000 mg/kg se observó comportamiento pasivo, inmovilidad, aumento de heces acuosas y blandas, y restos de orina, muerte de ratones a dosis de 10 000 mg/kg. Se concluye que el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) tiene mayor actividad antiinflamatoria a dosis 250 mg/kg, presumiendo su mecanismo de acción la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); y no presenta toxicidad aguda.

Palabras claves: Antiinflamatorio, toxicidad aguda, extracto etanólico, *Nasa urens*.

Abstract

The objective of the study is to determine the antiinflammatory effect and acute toxicity of the ethanolic extract of the leaves of *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (stinging nettle) in experimental animals. The vegetal sample was collected in the vicinity of the Lomas de Lachay National Reserve, province of Huaral, department of Lima. It is very soluble in methanol, partially soluble in distilled water and ethanol, poorly soluble in methylene chloride and tween 80 and insoluble in n-hexane. In the phytochemical march there was presence of flavonoids, saponins, alkaloids, tannins, phenolic compounds, quinones; Thin layer chromatography identified the flavonoids (isoflavones and flavones). The anti-inflammatory effect was evaluated by the method of plantar edema induced by carrageenan in the left hind paw of the rats, 30 female rats were used, administering doses of 250 mg / kg, 500 mg / kg and 800 mg / kg of the extract and evaluated every 30, 60, 90, 120, 180, 300 and 420 minutes. The OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity - Acute Toxic Class Method was used in acute toxicity, 35 female mice were used, administering doses of 1000 mg / kg, 3000 mg / kg, 5000 mg / kg and 10000 mg / kg of the extract. The results of the anti-inflammatory study at a dose of 250 mg / kg have a greater anti-inflammatory effect, but in a lower proportion than the standard ibuprofen 100 mg / 5mL. In the study of acute toxicity at doses of 1000 mg / kg and 3000 mg / kg no signs of toxicity were observed, in the dose 5000 mg / kg and 10000 mg / kg passive behavior was observed, immobility, increase in watery stools and soft, and remains of urine, death of mice at a dose of 10,000 mg / kg. It is concluded that the ethanolic extract of the leaves of *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (stinging nettle) has greater anti-inflammatory activity at a dose of 250 mg / kg, presuming its mechanism of action the inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2)); and does not present acute toxicity.

Key words: Antiinflammatory, acute toxicity, ethanolic extract, *Nasa urens*.

INTRODUCCION

Desde su origen el hombre siempre han utilizado las plantas, tanto como parte de su alimentación, así como en el campo curativo al padecer de alguna enfermedad o mal espiritual, así como para cuidarse o prevenir alguna enfermedad. Cuando nuestros antepasados sufrían de alguna enfermedad, solo recurrían a las plantas para el tratamiento de sus enfermedades o del mal que los aquejaba, es así que surgieron muchos tratamientos empíricos y muy eficaces, los cuales fueron de gran utilidad para la industria farmacéutica, además que sirvieron para encaminar proyectos de investigación, que a lo largo del tiempo llegaron concordar con los componentes activos descubiertos por la bioquímica. Estos conocimientos de nuestros antepasados con el transcurrir del tiempo se desarrollaron y se fueron transmitiendo verbalmente de generación en generación. (1)

La inmensa variedad de riqueza natural con que cuenta el Perú, gracias a sus múltiples pisos ecológicos y ecosistema, nos permite tener una inmensa variedad de flora, que cuenta con un número aproximado de 20 000 especies vegetales, las cuales representarían el 8% del total que existen en la tierra, la gran mayoría de este recurso vegetal se puede ubicar en la amazonía u oriente peruano y muchos de ellas, en la actualidad, no han sido caracterizadas botánicamente, solo un aproximado de 5000 plantas han sido identificadas botánicamente. Dentro de la gran variedad de flora que existe en el Perú, se encuentran las plantas medicinales que son uno de los recursos importantes de los sistemas de salud tradicional. (1)

En la actualidad en el Perú existen poblaciones donde no tienen acceso a los servicios básicos como son la salud, educación, alumbrado público y otros, es así que se le restringe el acceso a muchos de sus derechos, siendo vulnerado su derecho a la salud, esto motiva a que la población mantenga viva sus costumbres y tradiciones con respecto al uso de plantas medicinales; así como aparecen nuevas enfermedades, esta población también sigue buscando nuevas plantas con efectos farmacológicos, para lo cual emplean tratamientos empíricos.

Actualmente gran parte de la población tanto niños, adultos y ancianos que se atienden en los establecimientos de salud, sufren de algún tipo de inflamación, que puede ser una señal de alerta del organismo o causa de algún tipo de enfermedad, así como cuando se extiende el proceso inflamatorio ocasionando daño a nivel celular o tisular, también la inflamación está relacionado con un sin número de enfermedades. (2)(3)(4).

Frente a la gran cantidad de casos por inflamación que se relacionan con diferentes enfermedades y que el consumo de fármacos convencionales son muy costosas, evidencian marcados efectos adversos a nivel del sistema digestivo y en el sistema nervioso central, motivando a los pacientes a optar por el consumo de productos naturales menos costosas y que tengan menos efectos adversos, siendo una alternativa las plantas medicinales para curar cualquier tipo de inflamación. (2)

El objetivo principal en estudio es demostrar el efecto antiinflamatorio que posee la especie *Nasa urens* (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas) al ser administrados por vía oral y en diferentes dosis a las ratas (animales de experimentación), comparándolo con un patrón, con la finalidad de tener como una alternativa de fitoterapia a la inflamación frente a los fármacos convencionales.

Para conseguir el efecto farmacológico deseado y que no implique riesgos para la salud, es necesario realizar estudios de toxicidad aguda a la especie vegetal *Nasa urens* (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas) en ratones al administrarles por vía oral y en diferentes dosis, teniendo como referencia los datos toxicofarmacológicos de las plantas. (5)

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

La población mundial da mayor énfasis al consumo de productos naturales, la población peruana no es ajena a ello ya que goza de una reconocida biodiversidad por sus climas y pisos ecológicos; a ello se agrega la flora, donde se encuentra gran variedad de plantas con uso medicinal, por la variedad de plantas que posee, el Perú se convierte en una fuente de investigación de interés permanente, en especial para el desarrollo de nuevas materias primas para el mercado farmacéutico, cosmético y alimenticio.

A pesar de contar con elevada biodiversidad de plantas medicinales y complementadas con muchos saberes ancestrales relacionados con propiedades farmacológicas; sin embargo, hay escasez de información en el país acerca de las actividades farmacológicas de las plantas con sustento científico.

Otro de los aspectos preocupantes observados es la autorización del uso de las plantas medicinales, pero no está integrada en el sistema de salud, ya que no se están aplicando una reglamentación de control de calidad, siendo el principal interés de la fitoterapéutica lograr la eficacia, seguridad y calidad de los fitofármacos. (5)

También hay la necesidad de realizar estudios complementarios a las plantas conocidas con propiedades terapéuticas que abarquen desde análisis físico-químicos, la solubilidad, tamizajes fitoquímicos, ensayos farmacológicos que son necesarios para obtener un fitofármaco de calidad.

Es de suma importancia tener en consideración que muchas de las plantas medicinales contienen metabolitos secundarios tóxicos, ya que existen falsas creencias que un tratamiento con plantas medicinales no se presenten efectos adversos o toxicidad, al igual que los medicamentos, el consumo de plantas

medicinales puede causar efectos secundarios, cuadros de toxicidad e interacciones con los medicamentos, siendo necesario realizar investigaciones para determinar el grado de toxicidad que pueda presentar cada planta.

Las plantas tienen en su composición metabolitos secundarios, a los cuales se les atribuye que tengan un efecto farmacológico, dentro de ellos se encuentran los flavonoides que tiene actividad antiinflamatoria. (6)

La inflamación afecta a gran parte de la población sin distinguir edad, sexo o raza, este fenómeno se da como una señal de alerta del organismo frente a un ataque externo o interno, o como causa de alguna enfermedad, así como la prolongación del proceso inflamatorio puede ocasionar daños a la célula o a los tejidos, por lo que es primordial tratarlo antes de ocasionar daños severos.

Debido a que cada vez hay más incidencias de problemas inflamatorios que se relacionan con infecciones y otras patologías, esta información nos obliga a los farmacéuticos buscar nuevas alternativas naturales y más inocuas, por lo que se optó en investigar el efecto antiinflamatorio de la especie vegetal *Nasa urens* (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas), así como la posible toxicidad aguda que pueda presentar.

Los objetivos alcanzados en el presente estudio sobre actividad antiinflamatoria y toxicidad aguda de la especie *Nasa urens* (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas), va a contribuir como un potencial terapéutico alternativo con el respaldo y seguridad de no hallar efectos secundarios ni tóxicos en su uso una medicina alternativa.

1.2. Identificación y formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Poseerá efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en animales de experimentación?

1.2.2. Problema específico

¿Cuáles serán los principales metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas)?

¿Cuál será el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de las hojas de *Nasa Urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL?

¿Cuál será la dosis antiinflamatoria efectiva del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas?

¿En qué medida tiene toxicidad aguda el extracto etanólico de las hojas de *Nasa Urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratones?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Determinar si el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda en animales de experimentación.

1.3.2. Objetivos específicos

Identificar los principales metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas).

Evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de las hojas de *Nasa Urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL.

Establecer la dosis antiinflamatoria efectiva del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas.

Determinar si el extracto etanólico de las hojas de *Nasa Urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee toxicidad aguda al ser administrado por vía oral en ratones.

1.4. Justificación de la investigación

En el Perú existe una gama de medicamentos para tratar la inflamación; en cuanto a los AINEs no selectivos, el ibuprofeno tuvo el odds ratio mas bajo (OR) para el desarrollo de sangrado gastrointestinal frente a diclofenaco, naproxeno, piroxicam y la indometacina. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia ha recibido un total de 2947 notificaciones de RAM a AINEs desde el 2006 al 2014, remitidos por los profesionales de la salud y titulares de registro sanitario (TRS); de los cuales 892 (30.6%) estuvieron relacionados a trastornos gastrointestinales, reportándose un total de 1413 sospechas de reacciones adversas. Dentro de los AINEs no selectivos que reportaron mayor RAM son: naproxeno (37.28%), ibuprofeno (28.23%), diclofenaco (13.4%) y otros en un 21.07%. (7)

Frente a esta situación y aprovechando que nuestro país tiene una biodiversidad de flora, surge la necesidad de enforcar en nuestros recursos naturales, utilizando como agentes terapéuticos, no descartando la posibilidad que pueden ser tóxicas o presentar reacciones adversas; tal como es el caso de la planta conocida vulgarmente como ortiga de las lomas, al cual no se le han realizado ningún tipo de investigación y se le atribuyen diversos efectos terapéuticos, por ello que se justifica plenamente la realización de esta investigación para demostrar el efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas). Asimismo se observó sus efectos y aspectos organolépticos de la planta en su hábitat, el cual posee propiedades higroscópicas, característica que debe ser tenido en cuenta para iniciar otros estudios con efectos farmacológicos.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Nacionales

Camacho-Honorio (2017); en su investigación “Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas según el modelo edema plantar y efecto analgésico en ratones albinos según el modelo tail flick del extracto etanólico de *Dalea isidori* Barneby “Yerbechil”. Fue evaluada mediante el método de edema plantar inducido por λ carragenina, empleó 36 ratas albinas (Holtzman), disponiendo de un grupo control, tres grupos para las dosis del extracto (125 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg) y dos grupos para fármacos patrones (ácido acetisalícílico 50 mg/Kg, naproxeno 50 mg/kg). Evidenciaron mejor efecto antiinflamatorio a dosis de 250 mg/kg. El efecto analgésico fue evaluado por el método de retirada de la cola (Tail-Flick), utilizando 36 ratones Balb/c, dispuestos en dos grupos para fármacos patrones (tramadol 20 mg/kg y paracetamol 400 mg/kg) y cuatro grupos para dosis diferentes del extracto (125 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/Kg y 750 mg/kg). Se evidencio mejor efecto analgésico a dosis 125 mg/Kg y 250 mg/kg. Empleando la guía 23 de la OECD determino DL50 oral mayor a 5000 mg/kg. (2)

Chilquillo-Cervantes (2017); en su trabajo de investigación “Efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senecio canescens* (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. “Vira-Vira”. El efecto antiinflamatorio fue evaluado por el método del edema plantar inducido por λ -carragenina en ratas. Obteniendo mejor efecto antiinflamatoria a dosis 50 mg/kg (37,52 %) en comparación con los estándares de ibuprofeno 120 mg/kg (41,16 %) y de prednisona 1,2 mg/kg por vial oral (48,04 %). El efecto analgésico fue evaluado por el método de retirada de cola (Tail Flick) en ratones, presentó mayor actividad analgésica a dosis 1200 mg/kg (28,55 %) y 800 mg/kg (20, 84), y cotejadas con el efecto del tramadol 10mg/kg por V.O. (39,67 %). Evaluó la actividad antioxidante *in vitro*, por el método de

neutralización del radical del DPPH, obteniéndose un IC50 del 62,95 µg/mL para el extracto. En la actividad antioxidante *in vivo* las enzimas SOD y GPx redujeron para dosis de 100 y 200 mg/kg en comparación con el grupo de control; la enzima CAT también redujo pero en menos magnitud. Concluye que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senecio canescens* posee efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante en los modelos experimentales trabajados. (8)

Díaz H. (2016); realizó un estudio sobre la “Actividad antiinflamatoria y antioxidante del extracto hidroalcohólico del látex de *Argemone mexicana* (“Cardo santo)””. La actividad antiinflamatoria *in vivo*, fue evaluada por la técnica de edema pedal inducido por carragenina en ratas hembras Sprague Dawley, administrándoles por vía oral dosis de 200, 400, 600 y 800 mg/kg del extracto, comparado con 50 mg/kg de diclofenaco sódico y 0,4 mg/kg de dexametasona por vía oral, la eficacia antiinflamatoria fue del 63,47%, 49,00%, 46,55% y 45,18% respectivamente por cada dosis del extracto. La actividad antioxidante *in vitro*, fue evaluada por el método neutralización del radical DPPH, de 100 75, 50, 20 y 15 µg/mL, se obtuvo un 91,20% de inhibición de radicales libres a 100 µg/mL. En el análisis fitoquímico evidencia la presencia de alcaloides, flavonoides, taninos, quinonas, fenoles. Evaluó toxicidad oral en ratones hembras Balb/c con la dosis de 0.0025; 0.025; 0.25; 2.5 y 20 g/kg, el DL50 para el extracto fue mayor a 2000 mg/kg; el ensayo de irritación ocular se llevó a cabo en conejos Nueva Zelanda por el método descrito en la norma OECD 405. Se instiló 0.1 mL de látex fresco y se determinó el índice de irritación ocular (IIO), la cual fue clasificada como no irritante. (9)

Núñez M. (2011); en su investigación “Efecto Antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen (Botoncillo) en ratones albinos”. La toxicidad aguda fue evaluada por el método de Lorke. El efecto antiinflamatorio fue evaluado por el modelo de edema auricular inducido por TPA (13-acetato de 12-tetradecanoilforbol), administró por vía oral el extracto a dosis 300mg/kg, 600mg/kg, 900mg/kg, 1200mg/kg y por vía

tópica 0.5mg/oreja, 2.5 mg/oreja y 5 mg/oreja; evidenciando un porcentaje de inhibición de 35.21%, 48.09% para las dosis de 900 mg/kg y 1200 mg/kg respectivamente, administrados vía oral y para la vía tópica se tuvieron porcentajes de inhibición del 38.28% y 70.71% para las dosis de 2.5mg/oreja y 5mg/oreja respectivamente; comparando con el fármaco patrón indometacina solo la dosis de 5mg/oreja del extracto aplicado vía tópica supero el porcentaje de inhibición de inflamación. La toxicidad aguda realizó en ratones albinos de acuerdo al método Lorke, obteniéndose una DL50 de 3800 mg/kg de peso. Concluye confirmando el efecto antiinflamatorio atribuido a la planta *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen (Botoncillo) y también valida su uso en la medicina popular y respecto a la toxicidad aguda la especie vegetal es ligeramente tóxica. (10)

Extranjeros

Alvarado, Reyes, Castillo, Maldonado (2014); presentaron el estudio titulado “Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Senecio confusus*”. La investigación fue evaluada por el modelo de inflamación murino inducido por carragenina en ratas Wistar, utilizaron dos dosis (5 y 10 mg/kg) del extracto acuoso de *S. confusus*, agua e indometacina utilizaron como controles. El porcentaje de inhibición observado muestra que la dosis de 10 mg/kg tuvo mayor actividad antiinflamatoria en la primera hora, mientras que la dosis de 5 mg/kg tuvo una mayor actividad antiinflamatoria. Sin embargo, esta dosis muestra menos efecto de lo obtenido por el tratamiento con indometacina. Al observar el tejido digestivo de animales después del tratamiento, se observó un mayor daño en ratas tratadas con indometacina. Así que aunque el extracto de *S. confusus* mostro un menor efecto antiinflamatorio a las dosis utilizadas, causa menos daño al organismo. (11)

Pablo S. (2011); en su investigación “Separación y evaluación del efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de *Eysenhardtia polystachya* (Ort.) Sarg.”, realiza estudio fitoquímico preliminar y cuantifica los fenoles totales (método de FC), los flavonoides totales (método de quelación con AlCl₃) y determino su actividad antioxidante *in vitro*, al reducir al radical

DPPH*. La actividad antiinflamatoria fue evaluada por el modelo del granuloma en ratas Wistar hembras, formo cuatro grupos, el testigo (NaHCO₃ al 5%, 1 µL/kg de p.c.), el testigo positivo tratado con indometacina (5 mg/kg de p.c.) y los tratados con las fracciones F3. (16-20) y F4. (21-26) a la dosis de 25 mg/kg de p.c. Realizó la disección del estómago y duodeno de las ratas, para observar si presenta algún tipo de alteración, así como un estudio histopatológico mediante la técnica de H-E. En los extractos se detectaron alcaloides, azúcares reductores, cumarinas, glucosidos cardíacos, quinonas, saponinas, taninos y flavonoides (flavonas y flavonoles). Los pesos secos y finales de los granulomas obtenidos de las ratas tratadas con las fracciones ricas en flavonoides e indometacina disminuyeron con respecto al grupo testigo. Las fracciones no produjeron erosiones, úlceras ni alguna otra alteración en el estómago y duodeno. La cantidad de fenoles totales y flavonoides no tuvieron una relación directa con la capacidad antirradical de los extractos. Concluye que las fracciones ricas en flavonoides inducen un efecto antiinflamatorio probablemente provocado por la inhibición selectiva de la COX-2. (6)

Santamaria L. (2011); en su trabajo de investigación “Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos de verdolaga (*Portulaca oleracea*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con edema inducido por carragenina, en el bioterio ESPOCH”. El efecto antiinflamatorio fue evaluado con la administración de carragenina en la región plantar de las ratas albinas, el tratamiento 1 grupo control recibió agua destilada, tratamiento 2 grupo que recibió indometacina y a los demás grupos se les aplicó los extractos por vía oral utilizando una cánula, tratamiento 3 recibió dosis de 250mg/kg, el tratamiento 4 recibió dosis de 350mg/kg y el tratamiento 5 recibió dosis de 500mg/kg, evaluó por un lapso de 7 horas, determinando que hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados y los grupos control ($p < 0.01$). Concluye que a dosis de 500g/kg tiene efecto antiinflamatorio similar a la indometacina hasta las 5 horas. (12)

Badilla, Mora, Poveda (1999); presentaron el estudio titulado “Actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de cinco plantas medicinales costarricenses en ratas *Sprague-Dawley*”. Evaluaron las propiedades antiinflamatorias de *Loasa speciosa* y *Loasa triphylla* (Loasaceae), *Urtica leptophylla* y *Urera baccifera* (Urticaceae) y *Chaptalia nutans* (Asteraceae), por la técnica de edema en pata de rata inducido por carragenina. El ensayo hipocrático se realizó con ratas hembras; la dosis utilizada fue de 500mg/kg i.p. y el grupo de control recibió 0,5mL de n.s.s. Todos los animales tratados mostraron hipotermia, y los tratados con los extractos de *Chaptalia nutans*, *Urera baccifera* y *Urtica leptophylla* mostraron una actividad colinérgica aumentada. Las toxicidades agudas de los extractos acuosos se estudiaron en ratones y las dosis letales medias variaron entre 1.0226 y 1.2022 g/kg. Los extractos de *Urera baccifera*, *Chaptalia nutans*, *Loasa speciosa* y *Loasa triphylla* (500mg/kg i.p.) mostraron una actividad antiinflamatoria comparable con la de la indometacina. Los extractos *U. baccifera* y *C. nutans*, que mostraron la mayor actividad antiinflamatoria, no lo mostraron cuando se usaron por vía oral (500mg/kg p.o.).(13)

2.2. Bases Legales

2.2.1. Normas nacionales

Ley General de Salud Nº 26842, promulgada el 20 de julio de 1997:

Art. 62º: La Autoridad de la Salud a nivel nacional establece un listado de plantas medicinales de uso restringido o prohibido por razón de su toxicidad o peligrosidad.

Art. 63º: La comercialización de plantas medicinales y sus preparados obtenidos en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica con finalidad terapéutica, diagnóstica o preventiva en la condición de fórmulas

magistrales, preparados oficiales o medicamentos, se sujeta a los requisitos y condiciones que establece el reglamento.

Las plantas medicinales que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, pueden comercializarse libremente.

Decreto Supremo N° 010-97-SA y sus modificatorias:

Art. 69°: Clasificación de los recursos terapéuticos naturales:

- a) Recursos naturales de uso en salud.
- b) Productos naturales de uso en salud.

Art. 70°: Recurso natural de uso en salud es todo material que proveniente de organismos vivos y de minerales, posee actividad farmacológica comprobada, es presentada para su comercialización sin haber sido sometido a procesos artificiales que alteren su composición natural y es envasado sin forma farmacéutica.

Podrá ser comercializado sin Registro Sanitario, siempre que en el rotulado de su envase no aparezca indicaciones de uso terapéutico alguno.

Art. 71°: Producto natural de uso en salud es el producto medicinal con actividad farmacológica comprobada, elaborado a partir del recurso natural de uso en salud, cuya sustancia activa corresponde a alguna de las partes de dicho recurso o resulta de asociaciones, combinaciones o mezclas de

recursos en estado natural, que es presentado en forma farmacéutica y que se utiliza con fines terapéuticos.

Art. 77º: La condición de venta de los recursos naturales de uso en salud es sin receta médica, salvo que se trate de un recurso de origen vegetal comprendido en el listado de plantas medicinales de uso restringido.

Art. 81º: Los productos naturales de uso en salud no podrán combinarse con sustancias químicas que tengan actividad biológica definida, a menos que se cuente con opinión favorable del Comité Especializado del Ministerio de Salud.

Art. 84º: Cuando el producto no tenga estudios clínicos terminados, se deberá consignar en los rotulados la frase: “TRADICIONALMENTE USADO PARA.....”.

Art. 85º: Los productos naturales de uso en salud podrán utilizar para su identificación, nombre comercial y/o nombre común.

2.2.2. Normas internacionales

Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014 – 2023.

Esta estrategia de la OMS surge en respuesta a la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud sobre medicina tradicional (WHA62.13), cuyo objetivo consiste en prestar apoyo a los Estados miembros a fin de que:

- Aprovechen la contribución potencial de la medicina tradicional y complementaria a la salud, el bienestar y la atención de salud centrada en las personas.

- Promuevan la utilización segura y eficaz de la medicina tradicional y complementaria a través de la reglamentación y la investigación, así como mediante la incorporación de productos, profesionales y prácticas en los sistemas de salud. (14)

Resolución WHA42.43 (1989).

La Asamblea de la Salud insto a los Estados miembros a que efectúen una evaluación completa de sus sistemas de medicina tradicional; a hacer sistemáticamente un inventario y un estudio (preclínico y clínico) de las plantas medicinales que utilizan los que practican la medicina tradicional y la población; implantar medidas con el fin de reglamentar y controlar los productos elaborados a partir de plantas medicinales y establecer y mantener estándares adecuados; y a identificar las plantas medicinales o los medicamentos de ellas derivados que tengan una relación eficacia/efecto-secundario satisfactoria y que por lo cual deben incluirse en los formularios o farmacopeas nacionales. (15)

Resolución REMSAA VIII/ 136 de 1981.

Valora el apoyo a la medicina tradicional por parte de los organismos internacionales e insta a la colaboración de las universidades y otros organismos oficiales y privados para realizar estudios de investigación y la publicación de documentos sobre medicina tradicional. (1)

2.3. Bases teóricas

2.3.1. Aspectos generales de la especie *Nasa urens* (Jacq.) Weigend

2.3.1.1. Descripción botánica

La familia Loasaceae son hierbas anuales o perennes, bejucos, arbustos o arboles pequeños, algunas veces urticantes,

diminutamente barbados hasta con barbas uncinadas grandes. (16)

La especie *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), es una planta erguida de hojas opuestas, pinnatificadas, pubescentes, setosas y urticantes, tallos pubescentes, flores amarillas de cinco pétalos aovados al revés, frutos dehiscentes, tipo capsula, tiene una altura de 80 a 120 cm y su floración es durante los meses de setiembre a octubre. (17)

2.3.1.2. Hábitat

Se puede encontrar en las Lomas de Lachay, ubicado en la provincia de Huaral, departamento de Lima, donde se observa cubriendo homogéneamente con su floración amarilla casi toda la loma, que indica el fin de la temporada húmeda en las Lomas de Lachay. (17)

2.3.1.3. Distribución

Es originaria de América subtropical, en el Perú se distribuye en los departamentos de La Libertad, Ancash y Arequipa, a diferentes rangos altitudinales. En Lima durante los meses de agosto y noviembre se puede observar en las lomas de Lúcumo, Amancaes, Pachacamac, Villa María, Mangamarca, Carabayllo, Zorritos, Manchay, Caringa, Puquio, Lurin y Pacta. (17)

2.3.1.4. Uso medicinal

A la familia Loasaceae se le atribuye usos medicinales como antirreumático, antiinflamatorio, antituberculoso, así como uso cosmético para blanquear el cutis. (18).

2.3.2. Metabolitos secundarios

Son compuestos químicos sintetizados a partir de los metabolitos primarios, actúan como mediadores, interviniendo en las funciones de

la planta o de los organismos con los que interacciona, es decir participa en la respuesta a innumerables variables. (19)

Son menos abundante que los metabolitos primarios, dentro de las principales tenemos: alcaloides, esteroides, terpenoides, flavonoides, taninos, saponinas, compuestos fenólicos, etc.

2.3.2.1. Flavonoides

Los flavonoides son pigmentos naturales presentes en los vegetales, encargados de la coloración de las flores, frutos y de las hojas. Protege al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental, sustancias químicas presentes en los alimentos. (20)(21)

Estructura química

Compuestos de bajo peso molecular, sintetizados de la molécula de fenilalanina y 3 de molonil.CoA. Tiene una estructura base de un esqueleto C6-C3-C6, que permite una multitud de patrones de sustitución y variaciones en el anillo C. (19)

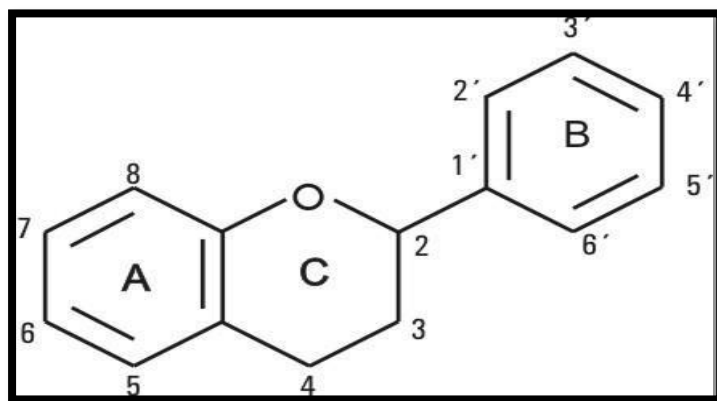


Figura 1: Núcleo básico de un flavonoide.

Clasificación en función a su estructura:

- Flavanos, como la catequina, con un grupo –OH en posición 3 del anillo C.
- Flavonoles, representado por la quercetina, que tiene un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo –OH en posición 3 del anillo C.
- Flavonas, como la diosmetina, que tienen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.
- Antocianidinas, tienen grupo –OH en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C. (20)

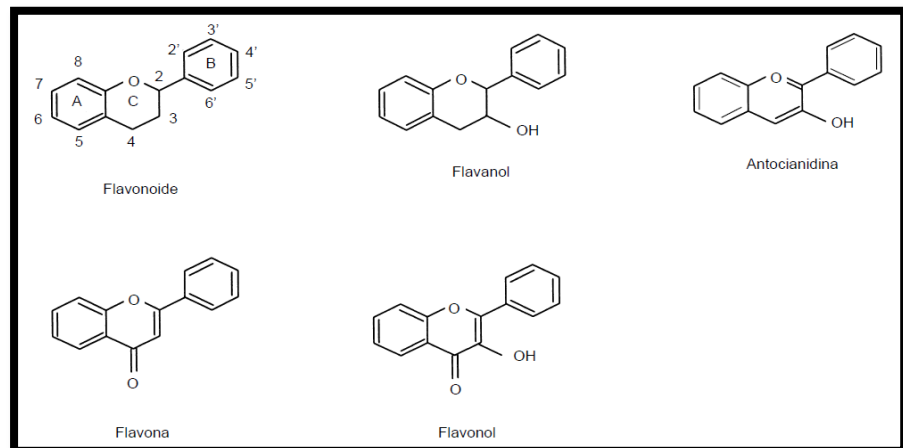


Figura 2: Flavonoides estructura básica y tipos

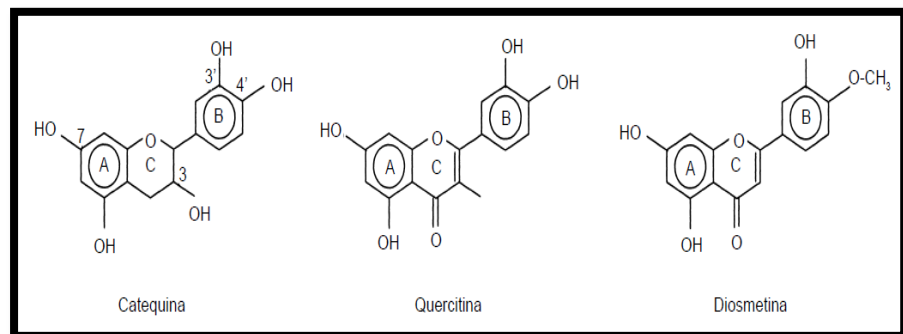


Figura 3: Características estructurales de principales flavonoides

Propiedades Medicinales

Los flavonoides tienen actividad venoactiva, por ser capaces de disminuir la permeabilidad de los capilares sanguíneos y aumentar su resistencia.

Tiene efecto antioxidante e elimina los radicales libres.

Son *in vitro* inhibidores enzimáticos, raramente puede estimular una actividad enzimática.

A menudo presentados como antiinflamatorios, antialérgico, hepatoprotector, antiespasmódicos, hipocolesterolemizante, diuréticos, antibacterianos, antivirales, etc. (20)

2.3.3. Inflamación

Es la respuesta protectora normal a la lesión tisular causada por traumatismos físicos, sustancias químicas nocivas o agentes microbianos.

La inflamación constituye un esfuerzo del organismo por inactivar o destruir los microorganismos invasores, eliminar las sustancias irritantes y sentar las bases para la reparación de los tejidos.

El proceso de inflamación es normal y beneficioso para el organismo. No obstante la prolongación en forma indebida, puede ocasionar daño tisular, manifestaciones clínicas importantes e incluso la muerte. (22)(23)

2.3.3.1. Causas de la inflamación

La inflamación es causada por la liberación de prostaglandinas (PGs), que se encuentran almacenadas en todas las células del cuerpo. Cuando un factor agresivo ataca al cuerpo, las PGs se liberan como medio de defensa y se presentan signos clásicos que son: hinchazón, calor, enrojecimiento, dolor y pérdida de función.

Causas de la inflamación aguda:

- Agentes físicos.
- Sustancias químicas irritantes y corrosivas.
- Infecciones microbianas.
- Reacciones de hipersensibilidad de mecanismo inmunitario.
- Necrosis tisular.

La inflamación crónica, suele producir como respuesta primaria frente a:

- Microorganismos resistentes a la fagocitosis.
- Cuerpos extraños (endógenos o exógenos).
- Algunas enfermedades autoinmunes.
- Enfermedades granulomatosas primarias.

La inflamación se vuelve crónica cuando persiste por un tiempo prolongado y se destruye simultáneamente los tejidos e intentos de reparación. (24)(25)

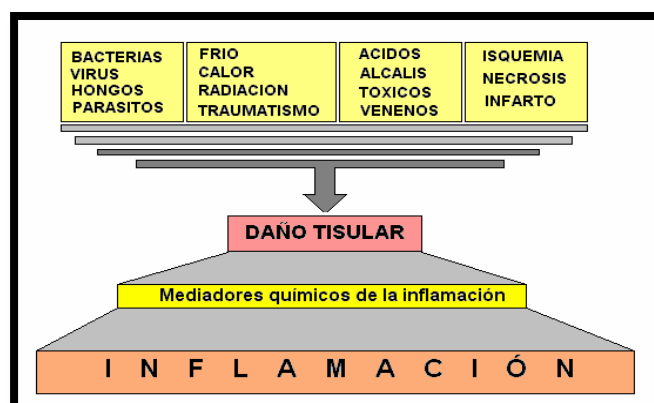


Figura 4: Agentes causantes de la inflamación.

2.3.2.3. Clasificación de inflamación

La clasificación de la inflamación se basa en la conducta clínica y el avance del proceso inflamatorio.

a) Inflamación aguda: es una respuesta inmediata al agente agresor y dura un tiempo relativamente corto, las sintomatologías se evidencian y van acompañadas de fiebre y otros efectos sistémicos. (26)

b) Inflamación crónica: es un proceso prolongado, puede durar meses y surge en diversas circunstancias.

a. Por persistencia del agente injuriante.

b. Como etapa intermedia entre episodios agudos y reparativos.

c. Inflamaciones crónicas de inicio insidioso y solapado.

d. Patologías del sistema inmune adaptivo, como es el caso de enfermedades autoinmunitarias.

Cuando la respuesta es exitosa, se origina la resolución que es la reparación de la normalidad tisular y si el daño del tejido es considerable provocará la reparación de la zona afectada (cicatrización o regeneración del tejido afectado).

Cuando la respuesta inflamatoria no logra eliminar al agente injuriante, se puede pasar a la cronicidad, ocasionando la formación de granuloma o absceso. (26)

Tabla 1: Comparación de la inflamación aguda y crónica.

	Inflamación aguda	Inflamación crónica
Respuesta	Reacciones inmediatas del	Reacciones persistentes ante la

	tejido ante la agresión	lesión tisular
Tipo celular predominante	Neutrófilo	Linfocitos, células plasmáticas, macrófagos.
Inmunidad	Innata	Mediada por células.
Inicio	Rápido	Respuesta lenta.
Duración	Horas o semanas	Semanas, meses años.
Respuesta vascular	Prominente	Menos importante.

Fuente: (25)

2.4. Mediadores químicos de la inflamación

Los mediadores químicos (proteínas plasmáticas o células) se encargan de regular la respuesta vascular a la agresión.

a) Mediadores de origen celular

- a. **Mediadores preformados en gránulos secretores:** Se nombran a la histamina y serotonina que son animas vasoactivas, liberadas al inicio de la inflamación.

Histamina, actúa dilatando las arteriolas, aumentando la permeabilidad de las vénulas y activando las células endoteliales, se libera por degranulación es respuesta a lesión física, reacciones alérgicas, liberación de fragmentos del complemento (C3a y C5a), proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos, neuropeptidos y citosinas (IL-1, IL-8).

Serotoninas, causa vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, pero puede haber vasoconstricción en ciertas circunstancias. (24)

- b. **Mediadores de nueva síntesis:** Son metabolitos derivados del ácido araquidónico.

Prostaglandinas, proviene de mastocitos, macrófagos y células endoteliales que participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la inflamación, estas se forman por acción de dos ciclooxigenasas COX-1 y COX-2.

Leucotrieno, contribuye a la regulación de la síntesis, secreción y activación de la metaloproteinasas (MP), que a su vez tiene un papel clave en el remodelado del tejido conectivo.

Lipoxinas, derivado del ácido araquidónico, junto con las resolvinas y las protectinas, tiene un papel trascendente en la resolución de la inflamación y en la reparación de tejidos.

Citocinas, proteínas originadas en los macrófagos, mastocitos y TNF (factor de necrosis tumoral), inicia la respuesta inmunológica de fase aguda y participa en la regulación a la baja de la respuesta inflamatoria.

Factor de necrosis tumoral, de origen plaquetario, participa en la inflamación aguda mediante el estímulo de endotoxinas, productos microbianos, inmunocomplejos y lesiones físicas.

Interleucina 1 (IL-1), procedente de macrófagos y células epiteliales, activa a las proteasas degradando el precursor inactivo sintetizando de nuevo de IL-1 para formar citosina, los pacientes afectados presentan fiebre.

Interleucina 12 (IL-12), participa en la inflamación crónica, proviene de macrófagos y células dendríticas, produce un aumento de IFN- γ .

Óxido nítrico, se origina en los macrófagos, células endoteliales, neuronas y se producen a partir de la L-arginina, es vasodilatador y relaja el músculo liso vascular e disminuye la agregación plaquetaria.

Factor activador de las plaquetas, proviene de fosfolípidos, células endoteliales, plaquetas, mastocitos, basófilos y neutrófilos; y tienen acción vasoconstrictora, broncoconstrictora, a bajas concentraciones induce vasodilatación en el proceso de la inflamación.

Los lisosomas, se encuentran en forma de gránulos dentro de los neutrófilos y monocitos, y al ser liberados participan en la respuesta inflamatoria.

Proteasas, tiene la capacidad de degradar proteínas de la matriz extracelular y de la membrana basal.

Radicales libres del oxígeno, liberado por los leucocitos a nivel extracelular, están involucrados en la lesión de células endoteliales con aumento de la permeabilidad de los vasos, inactivación de la antiproteasa dando lugar a la actividad proteasa no compensada con destrucción de la matriz extracelular, lesión a hematíes y célula parenquimatosa.

Neuropéptidos, formados en los leucocitos y en nervios sensitivos y son responsables del inicio y propagación de la respuesta inflamatoria. (27)

b) Mediadores de origen plasmático

Tiene su origen a nivel hepático.

a. **Sistema del complemento:** tiene capacidad quimiotáctica para granulocitos y monocitos, e inducen la desgranulación de los mastocitos, otros componentes funcionan como opsoninas y favorecen la fagocitosis, lo que ayuda a eliminar varios de los factores inductores.

b. **Sistema de coagulación:** es necesario para controlar el sangrado en el sitio de lesión al formar una proteína insoluble, la fibrina, la cual se origina cuando se activa su precursor, el fibrinógeno, gracias a la acción de la trombina.

c. **Sistema de cininas:** Son péptidos vasosactivos, cuando se activa libera bradisinina provocando un aumento de la permeabilidad vascular, contracción de musculo liso y dilatación de los vasos sanguíneos. (27)

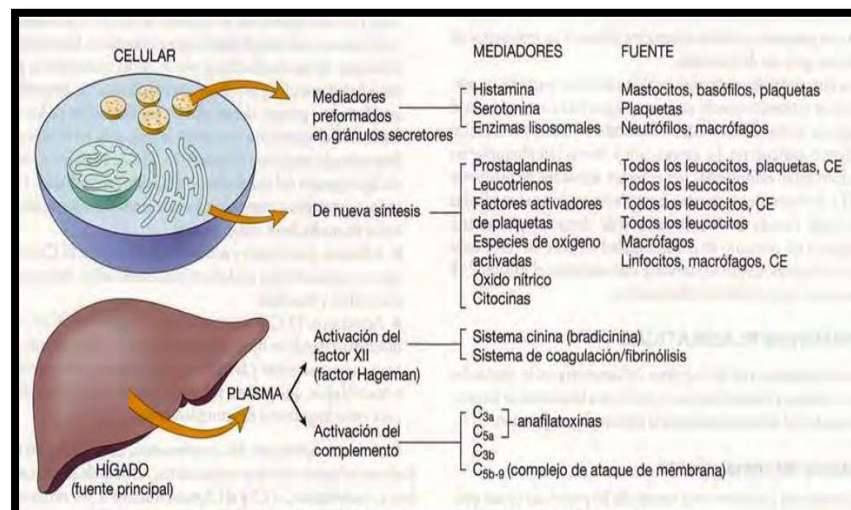


Figura 5: Mediadores químicos de la inflamación.

2.3.2.5. Proceso inflamatorio

El ingreso del agente injuriante ocasiona daño tisular, reacciona las células cebadas, liberando histamina, provocando cambios de la microcirculación: la vasodilatación y aumento de la permeabilidad.

La dilatación de las arteriolas ocasiona mayor afluencia de sangre, causando el incremento de la presión hidrostática intravascular, reducción de la velocidad sanguínea y la apertura de capilares que estaban cerradas.

La zona se pone roja y aumenta la temperatura. Produciendo el incremento del número de leucocitos en la zona y la reducción de la velocidad sanguínea, por lo que leucocitos llegan al endotelio, causando el aumento de la permeabilidad del vaso.

Mediante la acción de los mediadores químicos, los leucocitos se adhieren al endotelio, percibiendo estímulos que los llevan a activarse metabólicamente, aumentando su movilidad en la formación de pseudópodos y salida del vaso por movimiento ameboideos.

Las células fagocíticas migran hacia el sitio donde está la noxa o el tejido dañado, empieza a participar las moléculas de adhesión celular, integrinas y selectinas que estimulan la detención de las células sanguíneas y movilización hacia el extravascular.

Las células se mueven al azar cuando se encuentran en condiciones normales, en la inflamación por intervención de los mediadores químicos, factores quimiotácticos, le conceden direccionalidad al movimiento celular.

Los fagocitos se dirigen directamente hacia las bacterias u otros elementos para fagocitar; se iniciando la fagocitosis con el reconocimiento de la partícula a través de receptores para opsoninas.

El contacto físico de las opsoninas con los receptores de membrana del fagocito se traduce en varios cambios:

1. Modificación de proteínas del citoesqueleto permitiendo la formación de pseudopodios que engloban a la partícula.
2. Se activa la enzima oxidasa NADP dependiente, que inicia la cascada de reacciones enzimáticas, originando metabolitos derivados del oxígeno responsable de la muerte bacteriana.
3. Se produce el estallido metabólico, las células obtienen energía de otras vías.

Los pseudópodos del fagocito empiezan a envolver a la partícula, cerrándolo para formar el fagosoma. La enzima oxidasa ubicada en la membrana de la pared del fagosoma, convierte al oxígeno molecular en anión superóxido, elemento bactericida, que origina al peróxido de hidrógeno.

En el proceso de la fagocitosis muere gran cantidad de bacterias, muchos PMNn mueren en este proceso, formando un exudado purulento. Los PMNn al morir o durante la fagocitosis originan enzimas proteolíticas.

Exudado inflamatorio, formado por células fagocíticas, bacterias. Otros factores que ayudan al exudado son la fluidificación de la matriz extracelular por acción de enzimas lisosómicas y el taponamiento de los vasos linfáticos por fibrina.

Los cambios en la microcirculación y los eventos celulares descritos dan cuatro signos cardinales de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor, además se le agrega la impotencia funcional.

En la inflamación crónica, los macrófagos, derivados de monocitos sanguíneos, llegan al área debido a la presencia de factores quimiotácticos tales como: C5a, fibrinopeptidos, proteínas catiónicas, linfoquinas y Factor Transformante beta (TGFβ).

Los macrófagos presente en le exudado, inician la respuesta inmune adaptiva. La características histopatológicas del exudado inflamatorio depende el tipo de agente injuriante, de la dimensión del daño tisular y de la capacidad de respuestadel huésped. (26)

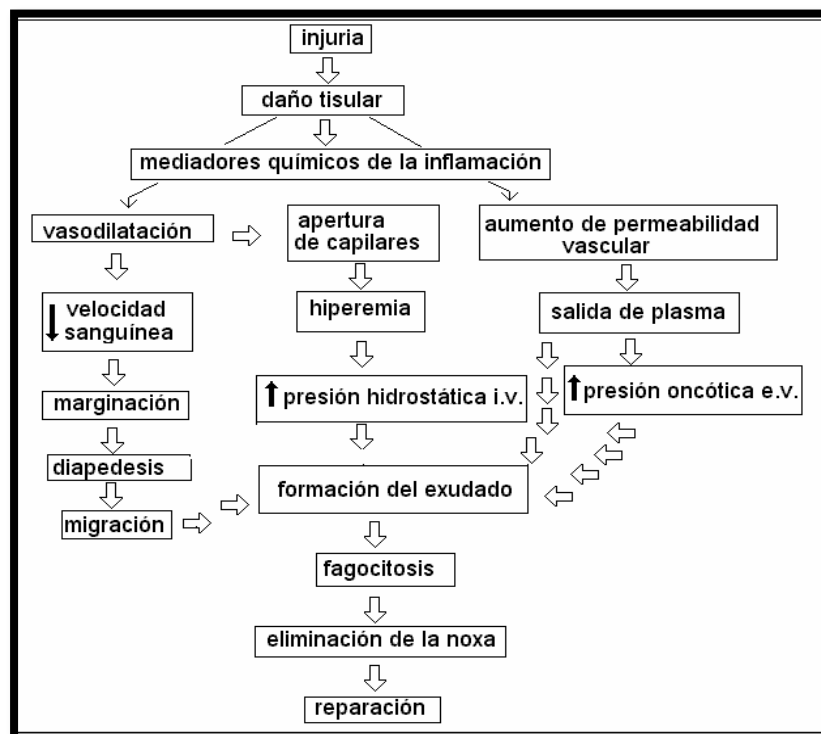


Figura 6: Proceso de la inflamación.

2.3.4. Antiinflamatorios No Esteroides

Llamados también como AINES, grupo de medicamentos usados en el tratamiento del dolor y la inflamación, ayudando a bloquear las acciones de sustancias químicas del cuerpo que se encarga de mediar la inflamación. Son inhibidores reversibles de la enzima ciclooxigenasas. (22)

2.3.3.1. Mecanismos de acción

Actúa inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasas, reduce la formación de prostaglandinas y, por tanto, modula aspectos de la inflamación en los que las prostaglandinas actúan como mediadores. Se presume que la inhibición de la COX-2 induce las acciones antiinflamatorias y analgésicas, mientras que la inhibición de COX-1 es responsable de la prevención de fenómenos cardiovasculares y de la mayoría de los efectos adversos. (22)

2.3.3.2. Farmacocinética

Casi todo los AINES se absorben después de la administración oral y circulan unidos con firmeza a proteínas plasmáticas. La mayoría se metaboliza en el hígado, principalmente a metabolitos inactivos. Poco tienen metabolitos activos. La mayor parte del medicamento activo y los metabolitos se eliminan en la orina. (22)

Tabla 2: Medicamentos antiinflamatorios No esteroides.

COMPUESTO	MEDICAMENTO
Derivado del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico
	Diflunisal
	Salsalato
Ácido propionico	Ibuprofeno
	Fenoprofeno
	Oxaprozina
	Flurbiprofeno
	Ketoprofeno

	Naproxeno
Ácido acético	Diclofenaco
	Etodolaco
	Indometacina
	Ketorolaco
	Nabumetona
	Sulindac
	Tolmetin
Ácido enólico	Meloxicam
	Piroxicam
Fenamatos	Ácido mefenámico
	Meclofenamato
Inhibidor selectivo de COX-2	Celecoxib

Fuente: (24)

2.3.5. Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINES), derivando del ácido propionico, tiene eficacia en modelos de inflamación experimental en animales por inhibición de la síntesis de prostaglandina. (22)

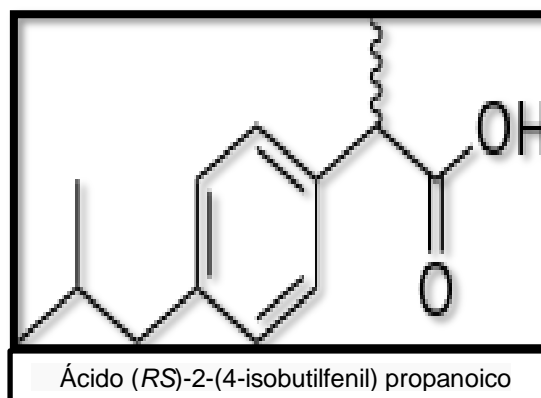


Figura 7: Estructura del ibuprofeno

2.3.5.1. Farmacocinética

En los niños la absorción, el metabolismo y la eliminación del ibuprofeno tienen el mismo mecanismo que en los adultos.

El ibuprofeno se absorbe en forma total por vía oral, es absorbida parcialmente en el estómago y después en forma completa en el intestino delgado, los alimentos reducen la velocidad de absorción, cuando se combina con L-arginina aumenta la velocidad de absorción. (28)

2.3.5.2. Posología

La dosis recomendada para adultos es 1200 mg diarios, con control médica puede consumir de 800 mg por dosis o 3200 mg por día. En niños de 5 a 10 mg por kg, con intervalo de 6 a 8 horas, la dosis diaria máxima es de 30 mg/kg. (28)

2.3.5.3. Contraindicaciones

No se recomienda el uso en pacientes con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, con insuficiencia cardíaca grave, en el tercer trimestre de gestación, con insuficiencia renal grave, con insuficiencia hepática grave. (28)

2.3.5.4. Reacciones adversas

En la mayoría se da a nivel gastrointestinal, también tenemos: úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómito, diarrea, flatulencia, dolor abdominal, melena, gastritis, etc. (28)

2.3.5.5. Interacciones medicamentosas

Debe usarse con precaución en combinación con: anticoagulantes, corticoides, antihipertensivos, diuréticos, antiagregantes plaquetarios, ácido acetilsalicílico, litio, zidovudina, metotrexato. (28)

2.3.6. Toxicidad aguda

La toxicidad aguda son las manifestaciones rápidas de los síntomas y efectos adversos, luego de la administración por vía oral o cutánea de dosis única y muy elevada de una sustancia, de dosis múltiples administradas a lo largo de 24 horas, o como resultado de una exposición por inhalación durante 4 horas. (10)(29)

El estudio de toxicidad aguda, debe ser uno de los primero estudios farmacológicos que se le realiza a una sustancia, producto o principio que tenga un efecto terapéutico.

Metodo OECD N° 423 Guideline for the Testing of Chiminals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method.

En un método, basado en un procedimiento gradual con el uso de un minimo numero de animales, se obtiene informacion sobre toxicidad aguda de la sustancia de ensayo para habilitar su clasificación, después de la dosificación se procede a observar los primeros 30 minutos, con atención las primeras 4 horas y periódicamente durante las primeras 24 horas, por un total de 14 dias.

Este método permite calcular la Dosis Letal Media (DL50), cuando al menos dos dosis dan como resultado una mortalidad superior al 0% e inferior al 100%, cuando los animales siguen mostrando signos de toxicidad se realizan observaciones que deben incluir cambios en la

piel y pelaje, los ojos y las membranas mucosas, y también respiratorias, sistemas circulatorios, autonómicos y del sistema nervioso central, actividad motora y patrón de comportamiento, mayor énfasis si se observa temblores, convulsiones, salivaciones, diarrea, letargo, sueño.

Los animales de prueba deben ser sometidos a una necropsia macroscópica; y un examen microscópica de órganos que muestran evidencia de patología macroscópica en animales. (30)

Tabla 3. Rango de toxicidad aguda.

DOSIS	CLASIFICACION
Muy tóxica	< 25 mg/kg
Tóxica	< 200 mg/kg
Dañina	< 2 000 mg/kg
No clasifica	> 2 000 mg/kg

Fuente: (31)

2.4. Formulación de hipótesis

2.4.1 Hipótesis general

El extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda en animales de experimentación.

2.4.1. Hipótesis específicos

El extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee importantes metabolitos secundarios.

El extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL.

Existe una dosis antiinflamatoria efectiva del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas.

Existe toxicidad aguda en el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratones.

2.5. Operacionalización de variables e indicadores

Variable Independiente:

- Extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas).

Variable Dependiente:

- Efecto Antiinflamatorio.
- Toxicidad aguda.

INDICADORES: (VI)

- Metabolitos secundarios.
- Dosis del extracto etanólico seco.

INDICADORES: (VD)

- Cambio en el diámetro de la pata de la rata.
- Dosis Letal Media DL50.

2.6. Definición de términos básicos

Actividad terapéutica

Es la prevención, diagnóstico y el tratamiento satisfactorio de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades. (32)

Droga vegetal

Es la especie vegetal entera o sus partes molidas o pulverizadas, frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, latex, aceites esenciales u otros componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la preparación de fitofármacos. (33)

Fitofármaco

Productos obtenidos por procesos tecnológicamente, empleando exclusivamente materias primas vegetales, para fines curativas, paliativa o para fines de diagnóstico. (34)

Fitoterapia

Es la ciencia que estudia el uso de las plantas medicinales y las incorpora en formas farmacéuticas (fitofármacos), cuya calidad, seguridad y eficacia están garantizadas, teniendo en cuenta las características de las drogas vegetales y extractos. (34)

Medicina tradicional:

Son los conocimientos, enfoques, prácticas y creencias sanitarias basados en creencias y prácticas ancestrales, sean o no explicables, usados para conservar la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales. (35)

Medicina complementaria/alternativa

Conjunto de prácticas de atención de salud, que no forman parte de la propia tradición del país y no están integradas en el sistema sanitario principal. (35)

Medicamento herbario

Son las hierbas, material herbario, preparaciones herbarias y productos herbarios, con principio activo partes de las plantas, u otros materiales vegetales, o combinaciones de esos elementos. (35)

Planta medicinal

Cualquier planta que se le atribuye que tenga algún efecto terapéutico, puede utilizarse todo o por partes específicas (hojas, flores, frutos, cortezas, tallos o raíces), para tratar enfermedades que pueda aquejar las personas. (36)

Principio activo

Son los ingredientes de los medicamentos herbarios que posee actividad terapéutica, se debe normalizar su preparación, si se dispone de métodos analíticos adecuados, en caso de no identificar los principios activos, se puede considerar que todo el medicamento herbario es un solo principio activo. (35)

Toxicidad

Toxicidad es la actividad de evaluar los riesgos o el peligro potencial que un agente químico o físico puede causar sobre la salud humana, el evento empieza con la exposición, procesos de distribución y metabolismo y termina con las interacciones con macromoléculas celulares y con la expresión de un punto final tóxico. (10)(37)

Uso tradicional de medicamentos herbarios

Es el empleo prolongado a lo largo de la historia de los medicamentos herbarios, su empleo está bien establecido y considerablemente reconocido como inocuo e eficaz y puede ser aprobado por las autoridades nacionales.
(35)

CAPITULO III: METODOLOGIA

3.1. Tipo y nivel de la investigación

Es una investigación experimental y correlacional, esto se debe a que se trata de una investigación básica, que evalúa el grado de relación que existe entre las variables que se manipulan, así mismo se busca mejorar influencias o resultados de causa efecto. (39)(40).

3.2. Diseño de la investigación

La investigación es de diseño experimental, por la manipulación de las variables para obtener el resultado deseado o se realiza una acción para poder ver los resultados.

3.2.1. Identificación botánica y taxonómica de la muestra vegetal

La identificación y clasificación de la muestra vegetal completa se realizó en el Museo de Historia Natural de la UNMSM por el Mag. Asunción A. Cano Echevarría según clasificación Cronquist (1998) Jefe del Herbario San Marcos (USM) del Museo de Historia Natural de la UNMSM.

3.1.2. Selección de la muestra

Se procedió a seleccionar las hojas frescas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), separándolas cuidadosamente de raíces, tallos y flores; las hojas deben estar en buen estado, intactas y sin hongos, se limpió utilizando un pincel para eliminar los residuos de tierra, insectos u otras partículas que puedan contaminar la muestra, se obtuvo 5 kilogramos de hojas.

3.1.3. Secado de la muestra

A temperatura ambiente, por un periodo de 5 días y bajo sombra en un lugar limpio y ventilado se procedió a secar las hojas seleccionadas, utilizando como base papel craft, cambiando a diario para evitar que la humedad afecte a la muestra vegetal.

3.1.4. Molienda de la muestra

Utilizando un mortero se procedió a moler las hojas secas hasta su pulverización moderada y uniforme, con la finalidad de incrementar la extracción de los metabolitos durante su contacto con los solventes.

3.1.5. Maceración de la muestra

Para el proceso de maceración de las hojas secas molidas, se obtuvo 750 g de peso de la muestra seca, luego se introdujo en una botella color ámbar de boca ancha de capacidad para 4 litros, seguidamente se le agregó 2 litros de alcohol etílico de 96° hasta que quedo por encima 5 cm de la muestra, se maceró durante 10 días a permanente agitación y se aisló de la luz diaria para una mejor extracción de los principios activos. (2)

3.1.6. Filtración del extracto

Luego de cumplir el tiempo de maceración, utilizando un embudo de vidrio y papel filtro se procedió a filtrar la muestra, obteniendo el extracto etanólico de las hojas secas, el volumen obtenido de la filtración se depositó en un envase color ámbar.

3.1.7. Obtención del extracto seco

Para la obtención del extracto seco de la muestra, se procedió a colocar el extracto etanólico en placas Petri, para luego colocarlos en la estufa extractor de humedad a una temperatura de 40°C, hasta la obtención del extracto seco que duró 7 días, seguidamente el extracto seco obtenido se colocó en un frasco ámbar y protegido de la luz para la mejor conservación de los principios activos.

3.1.8. Prueba de solubilidad

La prueba de solubilidad del extracto seco de la muestra se hizo con la finalidad de determinar la polaridad, para lo cual en un tubo de ensayo se colocó una pequeña porción del extracto seco y se le adicionó la cantidad suficiente de los siguientes solventes y se observó los resultados.

Tabla 4: Solventes utilizados en la prueba de solubilidad

SOLVENTES	
Agua destilada	Cloruro de metileno
Metanol	Tween 80
Etanol	n - hexano

3.1.9. Marcha fitoquímica

Flavonoides

Reacción de Shinoda: En tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 2 granallas de magnesio, se añade 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La coloración rojo ladrillo, nos indica la presencia de flavonoides.

Reacción de Rosenheim: En tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 3 gotas del reactivo de Rosenheim y se agita. Precipitado rojo parduzco nos indica presencia de antocianinas y flavonoides catéquicos.

Saponina

Prueba de espuma: En tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se agrega 2 mL de agua destilada y se agita por más de 1 minuto. Aparición de espuma de 1 cm y por mas de 15 minutos indica presencia de saponinas.

Reacción Lieberman – Burchard: En tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 5 gotas de cloroformo y 5 gotas del reactivo de Lieberman burchard, por las paredes del tubo de ensayo se agrega 10 gotas de ácido y se agita. La aparición de una fase color azul verdoso, indica presencia de esteroides.

Alcaloides

Reacción de Mayer: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y 3 gotas del reactivo de Mayer y se agita. Precipitado blanco lechoso revela presencia de alcaloides.

Reacción de Dragendorff: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y 3 gotas del reactivo de dragendorff y se agita. Precipitado anaranjado revela la presencia de alcaloides.

Reacción de Bertrand: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y 3 gotas del reactivo de Bertrand y se agita. Precipitado blanco revela presencia de alcaloides.

Reacción de Sonnenschein: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se adiciona 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado y 3 gotas del reactivo de sonnenschein y se agita. Precipitado azul verdoso revela presencia de alcaloides.

Taninos

Reacción de gelatina: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se añade 3 gotas del reactivo de gelatina y se agito. Precipitado blanco lechoso revela presencia de taninos.

Compuestos fenólicos

Reacción de tricloruro férrico: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se añade 1 gota del reactivo de tricloruro férrico, se agita. La coloración verde azulado revela presencia de compuestos fenólicos.

Quinonas

Reacción de Bortranger: En un tubo de ensayo se agrega 3 gotas del extracto, luego se añade 3 gotas del reactivo de bortranger, se agita. Presencia de una fase rojo cereza revela presencia de quinonas.

3.1.10. Estudio cromatográfico

Mediante la técnica de Cromatografía en Capa Fina, se puede identificar los metabolitos secundarios presentes en una muestra vegetal. (11)

Para la identificación de flavonoides mediante la técnica de cromatografía de capa fina se utiliza el absorbente silicagel, esto se complementa por el color que desarrolla en lámpara de luz UV a 366 nm., apareciendo manchas fluorescentes azules, rosadas, naranjas, purpuras y otras, las cuales se intensifican o cambian de color luego de su exposición vapores de amoniacó. (41)

La técnica de cromatografía en capa fina en el presente trabajo de investigación, para identificar los flavonoides se empleó en fase móvil los siguientes solventes: butanol-ácido acético-agua (4:1:5), y como absorbentes: placa silicagel y vapores de amoniacó. (3)

3.1.11. Determinación del efecto antiinflamatorio

Para determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), se utilizó el método del edema plantar inducido por carragenina en la pata posterior izquierda de la rata, se evaluó la respuesta inflamatoria que se generó por el aumento de volumen en el área aplicada de cada pata. (6)

Preparación de la muestra animal

Se procedió preparar los animales para realizar el ensayo del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), para lo cual se contó con 30 ratas hembras *Holtzman*, especie *Rattus Rattus*, variedad *Albina*, de peso que oscilan entre 158 g a 242 g.

Los animales fueron acondicionados en el bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a las mismas condiciones de iluminación y temperatura, se separaron los animales en jaulas de metal según la cantidad y grupos establecidos para los ensayos, se les pintó de diferentes colores la cola para identificarlos por grupos, 24 horas antes fueron sometidos en ayuno.

Preparación del volumen a administrar.

Se preparó la concentración del extracto etanólico de 100 mg/mL, las dosis que se emplearon para el presente ensayo preclínico fueron de 250 mg/kg, 500 mg/kg y 800 mg/kg, para el cálculo del volumen a administrar a los animales se procedió a pesar, obteniendo un promedio de peso de 158 g a 242 g y de acuerdo al peso de cada rata se calculó el volumen que se le va a administrar por vial oral usando sondas orogástricas.

Diseño experimental

Para el desarrollo de la investigación las 30 ratas hembras *Holtzman*, especie *Rattus rattus*, variedad *Albina*, fueron distribuidos en 5 grupos, cada grupo está conformado por 6 ratas, a los cuales se les pesó y de acuerdo a su peso se calculó el volumen del extracto etanólico a administrar de acuerdo a la dosis de cada grupo.

Tabla 5: Diseño experimental para efecto antiinflamatorio

GRUPO		Sustancia	Dosis	Volumen Administrado	Carragenina 1%	Número de animales
1	Control	Suero fisiológico 0.9 %		1 mL	0.1 mL	6
2	Patron	Ibuprofeno 100 mg/5mL	250 mg/kg	0.40 a 0.54 mL	0.1 mL	6
3	Grupo 1	extracto	250 mg/kg	0.45 a 0.60 mL	0.1 mL	6
4	Grupo 2	Extracto	500 mg/kg	1.00 a 1.10 mL	0.1 mL	6
5	Grupo 3	extracto	800 mg/kg	1.65 a 2.16 mL	0.1 mL	6

Después de haber sido pesadas, se le administró por vía oral la dosis y el volumen de cada sustancia de acuerdo a cada grupo del diseño experimental, luego de media hora se inyectó en la planta de la pata izquierda de la rata la cantidad de 0.1 mL de carragenina al 1%. Luego se controló el diámetro de las patas inflamadas de las ratas, siendo controladas a los 30, 60, 90, 120, 300 y 420 minutos después haber sido inducidos a la inflamación.

El Instrumento que se utilizó para medir las patas inflamadas de las ratas fue el calibrador vernier digital de la marca Electronic Digital Caliper, es un instrumento de medición indirecta, utiliza unidad de medida en milímetros.

3.1.12. Estudio de toxicidad aguda

Para el ensayo preclínico de toxicidad aguda se empleo el modelo descrito en la OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. (30)

Preparación de los animales

Se preparó los animales para realizar el ensayo preclinico de toxicidad aguda, para administrar por vía oral diferentes dosis de extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), disponiendo de 35 ratones hembras albinos de la cepa Balb C-53, de peso que oscilan entre 21 g a 30 g.

Los ratones se acondicionaron en el bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos a las mismas condiciones de iluminación y temperatura, se separan en 5 grupos acuerdo a la dosis a administrar, para su identificación se procedio a pintar en la cola de diferentes colores para diferenciarlos y observar sus reacciones, previo al ensayo 24 horas antes fueron sometidos en ayuno.

Preparación de Volumen a administrar

Se preparó la concentración del extracto etanólico de 150 mg/mL, las dosis que se emplearon para el presente ensayo preclínico fueron de 1000 mg/kg, 3000 mg/kg, 5000 mg/kg y 10000 mg/kg de peso corporal, para calcular el volumen a administrar a los animales se procedió a pesar, obteniendo un promedio de peso de 21 g a 30 g; de acuerdo al peso de cada raton se calculó el volumen que se le va a administrar por vial oral usando sondas orogástricas.

Diseño experimental

Para determinar la toxicidad aguda y Dosis Letal Media (DL50) en ratones hembras albinos de la cepa Balb C-53 del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend, para cual se utilizaron 35 ratones, los

cuales fueron distribuidos en 5 grupos, cada grupo está conformado por 7 ratones, 1 grupo de control y 4 grupos de experimentación, a los cuales se les administró dosis de 1000 mg/kg, 3000 mg/kg, 5000 mg/kg y 10000 mg/kg, administrándoles el volumen calculado.

Tabla 6: Diseño experimental de toxicidad aguda

GRUPO	sustancia	Dosis	Volumen Administrado	Números de animales	
1	Control	Suero Fisiológico al 0.9 %	0.25 mL	7	
2	Grupo 1	Extracto	1000 mg/kg	0.18 a 0.20 mL	7
3 ^a	Grupo 2	Extracto	3000 mg/kg	0.46 a 0.52 mL	7
4 ^c	Grupo 3	Extracto	5000 mg/kg	0.80 a 0.90 mL	7
5 ^u	Grupo 4	Extracto	10 000 mg/kg	1.40 a 1.65 mL	7

De acuerdo al modelo experimental diseñado, el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), fue administrado con un ayuno previo de 24 horas, por vía oral, mediante una cánula intragástrica, a dosis de 1000 mg/kg, 3000 mg/kg, 5000 mg/kg y 10000 mg/kg de peso corporal, se dosificaron de acuerdo al peso de cada ratón.

Los animales de experimentación fueron observados individualmente durante los primeros 30 minutos con especial atención durante las primeras 4 horas y diariamente hasta los 14 días del experimento, teniendo en cuenta la presencia de signos o síntomas de toxicidad que se presente e incluye cambios en la piel y pelaje, ojos y membrana mucosa, sistema respiratorio, sistema nervioso autónomo y sistema nervioso central. Se tuvo mayor atención si presenta temblores, convulsiones, salivaciones, diarrea, sueño, coma, muerte.

3.3. Población y muestra

Población vegetal

La población vegetal está conformada por la especie vegetal de familia Loasaceae, especie *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas).

Población animal

Los animales de experimentación que se utilizaron son:

- Ratas Holtzman, especie *Rattus rattus*, variedad albina, fueron obtenidas en el bioterio de la Universidad Nacional de la Agraria de la Molina.
- Ratones albinos de la cepa Balb C-53, fueron adquiridos en el bioterio de la Universidad Nacional de la Agraria de la Molina.

Muestra

Muestra vegetal

La muestra vegetal que se utilizó fueron las hojas frescas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), que fueron recolectadas en las inmediaciones de las Lomas de Lachay Provincia de Huaral departamento de Lima durante los meses de setiembre, época en que la zona desértica empieza a florecer por la presencia de humedad proveniente del mar peruano.

Muestra animal

La muestra animal para la presente investigación está conformada por:

- 30 ratas hembras *Holtzman*, especie *Rattus rattus*, variedad *Albina* de 2 meses de edad, de peso entre 158 g a 242 g.
- 35 ratones hembras albinos de la cepa Balb C-53, de 45 días edad, de peso promedio entre 24 g a 31 g.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Para recolectar los datos se empleó el método observación experimental que se realizó por ambos investigadores en el laboratorio y bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3.4.1. Descripción de instrumento

Observación experimental directa

La observación experimental directa permite obtener información directa y confiable, la comprobación de fenómenos que se tiene a la vista, manipulación de variables, siempre y cuando se haga mediante un procedimiento sistematizado y muy controlado. (38)

Muestreo por tiempo

La técnica muestreo por tiempo consiste en la observación de conductas de uno o más individuos durante lapsos breves de tiempo y el registro de ocurrencias o ausencia de ciertas formas de conductas específicas. (39)

3.4.2. Validación de Instrumento

Los instrumentos tradicionales utilizados en la observación han sido el lápiz y el papel, con los que se realizan registros textuales de lo observado, como la técnica utilizada es de tipo muestreo por tiempo también se utiliza un cronómetro que permita ir haciendo mediciones precisas del tiempo. (39)

Se elaboró una ficha de registro de datos donde se anotara la reacción por tiempo y las observaciones que se registre en la muestra en estudio, estas fueron elaborados de acuerdo a los ensayos y los datos que se requiere para los objetivos de las investigación, el instrumento

es viable porque es sencillo, económico y simple en su redacción ya que solo posee una cara de la hoja.

La validez total del instrumento se estableció a cuatro niveles; a nivel lógico los reactivos del instrumento se consideraron validos ya que su construcción sigue una secuencia ordenada y una comprensión gramatical adecuada; la validez de contenido se obtuvo mediante la evaluación por juicio de 3 expertos, quienes fueron:

- Dra. QF. Heddy Teresa Morales Quispe
- Mg. QF. Henry Sam Montellanos Cabrera
- Mg. QF. Carlos Cano Pérez

3.5. Técnica de procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos al realizar el experimento en las ratas, para el análisis estadístico, fueron procesados en una base de datos creada en el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 23. Los datos obtenidos se analizaron con la prueba estadístico ANOVA. Cuando el resultado de la prueba Anova hubo un resultado significativo ($p < 0.05$), se aplicó la prueba de Tukey para probar la diferencia de los grupos.

CAPITULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. Procesamiento de datos: Resultados.

4.1.1. Materiales

Material de vidrio

Baguetas de vidrio, capilares para cromatografía, embudo, placa Petri, vaso precipitado, pipetas, tubos de ensayo.

Equipos de laboratorio

Balanza analítica, baño maría, lámpara de luz UV, vernier digital, sondas orogástricas para rata y ratón.

Reactivos y otros insumos

Agua destilada, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, carragenina, etanol 96°, Ibuprofeno (Ibuplex) 100mg/5mL, magnesio metálico, metanol, reactivo de Dragendorff, reactivo de Wagner, reactivo de Liebermann Burchard, reactivo de Mayer, tricloruro de aluminio, tween 80.

4.1.2. Prueba de solubilidad

Tabla 7: Resultado de la prueba de solubilidad

SOLVENTE	EXTRACTO
Agua destilada	++
Metanol	+++
Etanol	++
Cloruro de metileno	+
Tween 80	+
n - hexano	-

Leyenda

+++ : Totalmente soluble + : Muy poco soluble
++ : Parcialmente soluble - : Insoluble

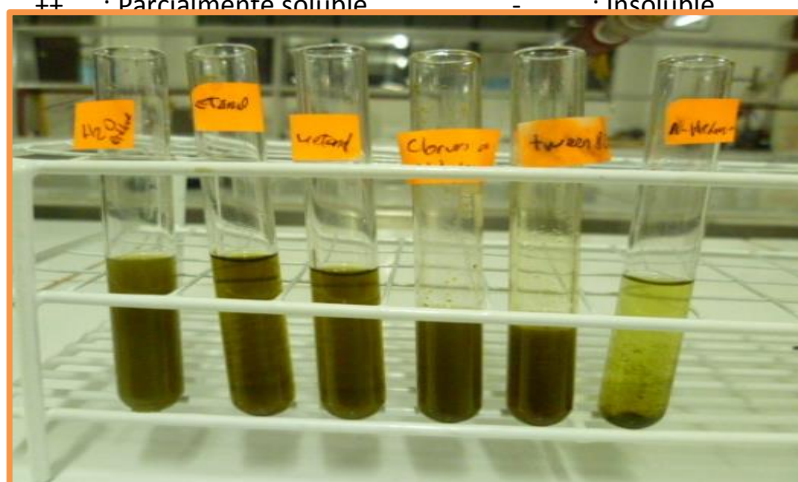


Figura 8: Resultado de la prueba de solubilidad.

4.1.10. Marcha fitoquímica

Tabla 8: Resultado de marcha fitoquímica

Metabolitos	Ensayos	Resultado	Calificación
Flavonoides	R. Shinoda	Coloración rojo ladrillo	+++
	R. Rosenheim	pp rojo parduzco	+
Saponina	Prueba de espuma	Producción de espuma por 15 minutos	+++
	R. Lieberman-Burchard	Coloración azul verdoso	++
Alcaloides	R. Mayer	pp blanco amarillento lechoso	++
	R. Dragendorf	pp anaranjado	++
	R. Bertrand	pp blanco	++
	R. Sonnenschein	pp azul verdoso	+++
Taninos	R. Gelatina	pp blanco lechoso	++
Compuesto fenólicos	R. Tricloruro férrico	coloración verde azulado	+++
Quinonas	R. Bortranger	Fase rojo cereza	+

Fuente: Datos experimentales

Leyenda:

- (-) Negativa
- (+) Muy poco
- (++) Regular
- (+++) Abundante
- pp= precipitado



Figura 9: Resultado de marcha fitoquímica

4.1.11. Estudio cromatográfico

Tabla 9: Resultado del estudio cromatográfico.

Cromatografía en capa fina		Color en lámpara de UV a 366 nm.	Con NH ₃ en la lámpara de luz UV a 366 nm.	Posible tipo de flavonoide
1	Flavonoides	Amarillo y rojo	Amarillo y rojo	Isoflavonas, flavonas.

Fuente: Datos experimentales

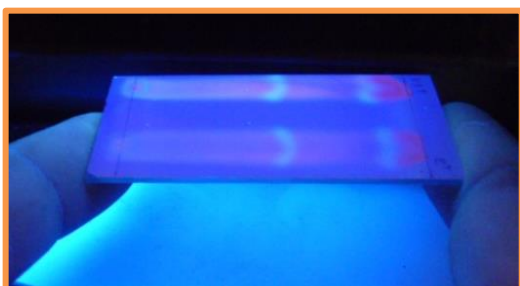


Figura 10: Cromatografía de flavonoides sin gases de amoniaco

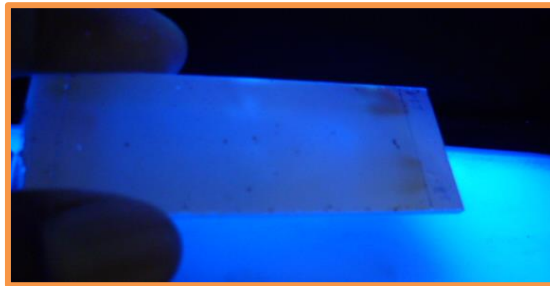


Figura 11: Cromatografía de flavonoides con gases de amoniaco

Tabla 10: Efecto antiinflamatorio en 30 minutos

4.1.12. Determinación del efecto antiinflamatorio

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
30'	Suero fisiológico al 0.9%	6	6,08	0,29	F=4.8				P=0.01**	
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	5,8	0,45	P=0.01*				P=0.02**	
	Dosis 250 mg/kg	6	6,46	0,43						
	Dosis 500 mg/kg	6	7,14	0,7						P=0.01**
	Dosis 800 mg/kg	4	5,83	0,58						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 10 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 30 minutos a la dosis 250 mg/kg es 6.46 mm \pm 0.43 mm; la dosis 500 mg/kg es 7.14 mm \pm 0.7 mm; la dosis 800 mg/kg es 5,83 mm \pm 0.58 mm. Se encontró diferencias significativas suero fisiológico al 0.9 % vs dosis 500 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs con dosis 500 mg/kg; dosis 500 mg/kg vs 800 mg/kg p<0.02.

Tabla 11: Efecto antiinflamatorio en 60 minutos

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
60'	Suero fisiológico al 0.9%	6	6,76	0,97	F=3					
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	6,31	0,49	P=0.05					
	Dosis 250 mg/kg	6	7,28	0,52						
	Dosis 500 mg/kg	6	7,8	0,79						
	Dosis 800 mg/kg	6	6,53	0,56						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 11 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 60 minutos a la dosis 250 mg/kg es 7.28 mm \pm 0.52 mm; la dosis 500 mg/kg es 7.80 mm \pm 0.79 mm; la dosis 800 mg/kg es 6.53 mm \pm 0.56 mm. No se encontró diferencias significativas p>0.05.

Tabla 12: Efecto antiinflamatorio en 90 minutos

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
90'	Suero fisiológico al 0.9%	6	7,63	0,52	F=6.7		P=0.04**			
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	6,24	0,23	P=0.003*			P=0.003**	P=0.004**	
	Dosis 250 mg/kg	6	8,17	0,79			P=0.04**			
	Dosis 500 mg/kg	6	8,29	0,63						
	Dosis 800 mg/kg	6	7,46	0,79						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 12 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 90 minutos a la dosis 250 mg/kg es 8.17 mm \pm 0.79 mm; la dosis 500 mg/kg es 8.29 mm \pm 0.63 mm; la dosis 800 mg/kg es 7.46 mm \pm 0.79 mm. Se encontró diferencias significativas suero fisiológico al 0.9 % vs Ibuprofeno 100 mg/5mL p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis 250 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs con dosis 500 mg/kg p<0.05, dosis 250 mg/kg vs Ibuprofeno 100 mg/5mL p<0.05.

Tabla 13: Efecto antiinflamatorio en 120 minutos

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
120'	Suero fisiológico al 0.9%	6	8,73	0,47	F=7					
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	6,18	0,5	P=0.02*	P=0.006**		P=0.004**	P=0.008**	P=0.005**
	Dosis 250 mg/kg	6	8,83	1,22						
	Dosis 500 mg/kg	6	8,64	0,6						
	Dosis 800 mg/kg	6	8,76	1,19						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 13 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 120 minutos a la dosis 250 mg/kg es 8.83 mm \pm 1.22 mm; la dosis 500 mg/kg es 8.64 mm \pm 0.6 mm; la dosis 800 mg/kg es 8,76 mm \pm 1.19 mm. Se encontró diferencias significativas; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs suero fisiológico al 0.9 % p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis 250 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis 500 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs con dosis 800 mg/kg p<0.02.

Tabla 14: Efecto antiinflamatorio en 180 minutos

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
180'	Suero fisiológico al 0.9%	6	9,28	1,12	F=9	P=0.02**				P=0.000**
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	6,17	0,32	P=0.01*			P=0.000**		
	Dosis 250 mg/kg	6	7,61	1,19				P=0.000**		
	Dosis 500 mg/kg	6	9,73	0,65						
	Dosis 800 mg/kg	6	8,61	1,1						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 14 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 180 minutos a la dosis 250 mg/kg es 7.61 mm \pm 1.19 mm; la dosis 500 mg/kg es 9.73 mm \pm 0.65 mm; la dosis 800 mg/kg es 8,61 mm \pm 1.1 mm. Se encontró diferencias significativas suero fisiológico al 0.9 % vs suero fisiológico al 0.9 % p<0.05; suero fisiológico al 0.9 % vs dosis 800 mg/kg; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis 500 mg/kg p<0.05; dosis 250 mg/kg vs dosis 500 mg/kg p<0.05.

Tabla 15: Efecto antiinflamatorio en 300 minutos

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
300'	Suero fisiológico al 0.9%	6	8,9	1,15	F=9.5		P=0.000**			
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	6,01	0,48	P=0.01*			P=0.000**	P=0.000**	
	Dosis 250 mg/kg	6	7,07	1,34				P=0.000**	P=0.000**	
	Dosis 500 mg/kg	6	9,55	0,9						
	Dosis 800 mg/kg	6	8,96	0,84						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 15 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 300 minutos a la dosis 250 mg/kg es 7.07 mm \pm 1.34 mm; la dosis 500 mg/kg es 9.55 mm \pm 0.9 mm; la dosis 800 mg/kg es 8,96 mm \pm 0.84 mm. Se encontró diferencias significativas suero fisiológico al 0.9 % vs Ibuprofeno 100 mg/5mL p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis 500 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs con dosis 800 mg/kg; dosis 250 mg/kg vs dosis 500 mg/kg p<0.05; dosis 250 mg/kg vs dosis 800 mg/kg p<0.02.

Tabla 16: Efecto antiinflamatorio en 420 minutos

		N	Media	Desviación estándar	F	Prueba de Tukey				
						Suero fisiológico al 0.9%	Ibuprofeno 100 mg/5mL	Dosis 250 mg/kg	Dosis 500 mg/kg	Dosis 800 mg/kg
420'	Suero fisiológico al 0.9%	6	8,43	1,25	F=6.7		P=0.02**			
	Ibuprofeno 100 mg/5mL	6	5,91	0,46	P=0.003*					
	Dosis 250 mg/kg	6	6,91	1,24						
	Dosis 500 mg/kg	6	9,29	1,16						
	Dosis 800 mg/kg	6	8,49	0,95						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 16 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio a los 420 minutos a la dosis 250 mg/kg es 6.91 mm \pm 1.24 mm; la dosis 500 mg/kg es 9.29 mm \pm 1.16mm; la dosis 800 mg/kg es 8,49 mm \pm 0.95 mm. Se encontró diferencias significativas suero fisiológico al 0.9 % vs Ibuprofeno 100 mg/5mL p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs con dosis 500 mg/kg; dosis 500 mg/kg vs dosis 800 mg/kg p<0.02

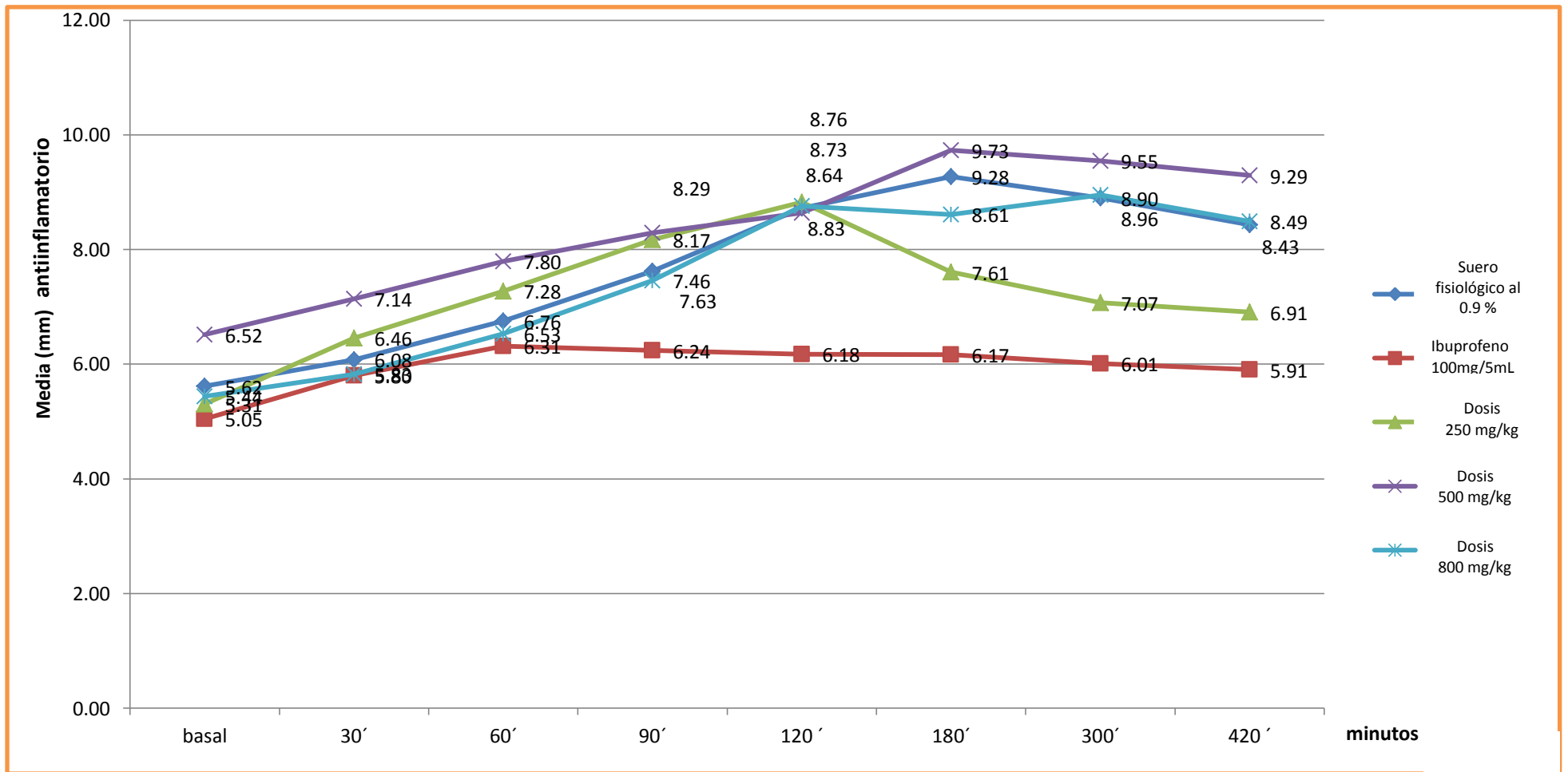


Figura 12: Evaluación cronológica de la actividad antiinflamatoria.

Tabla 17: Efecto antiinflamatorio por grupo experimental.

	N	Media	sd	F	TUNKEY				
					Suero Fisiológico al 0.9 %	Ibuprofeno 100mg/5mL	Dosis de 250mg/kg	Dosis de 500mg/kg	Dosis de 800mg/kg
Suero Fisiológico al 0.9 %	30	7,68	1,51	F:14		P=0.000**			
Ibuprofeno 100mg/5mL	30	5,96	0,55	P:0.00*	P=0.000**		P=0.000**	P=0.000**	P=0.000**
Dosis de 250mg/kg	30	7,2	1,33					P=0.000**	
Dosis de 500mg/kg	30	8,37	1,32						
Dosis de 800mg/kg	30	7,51	1,53						

*P<0.05 existe diferencias significativas ** Prueba de Tukey P<0.05 existe diferencias significativas

En la tabla 17 se aprecia que la media del efecto antiinflamatorio por grupo a dosis de 250 mg/kg es 7,20 mm±1.33mm; la media de la dosis de 500 mg/kg es 8.37mm±1.32mm; la media de la dosis de 800 mg/kg es 7.51mm±1.32mm. Se encontró diferencias significativas Suero Fisiológico al 0.9 % vs Ibuprofeno 100 mg/5mL p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis de 250mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100mg/5mL vs dosis de 500 mg/kg p<0.05; Ibuprofeno 100 mg/5mL vs dosis de 800 mg/kg p<0.05

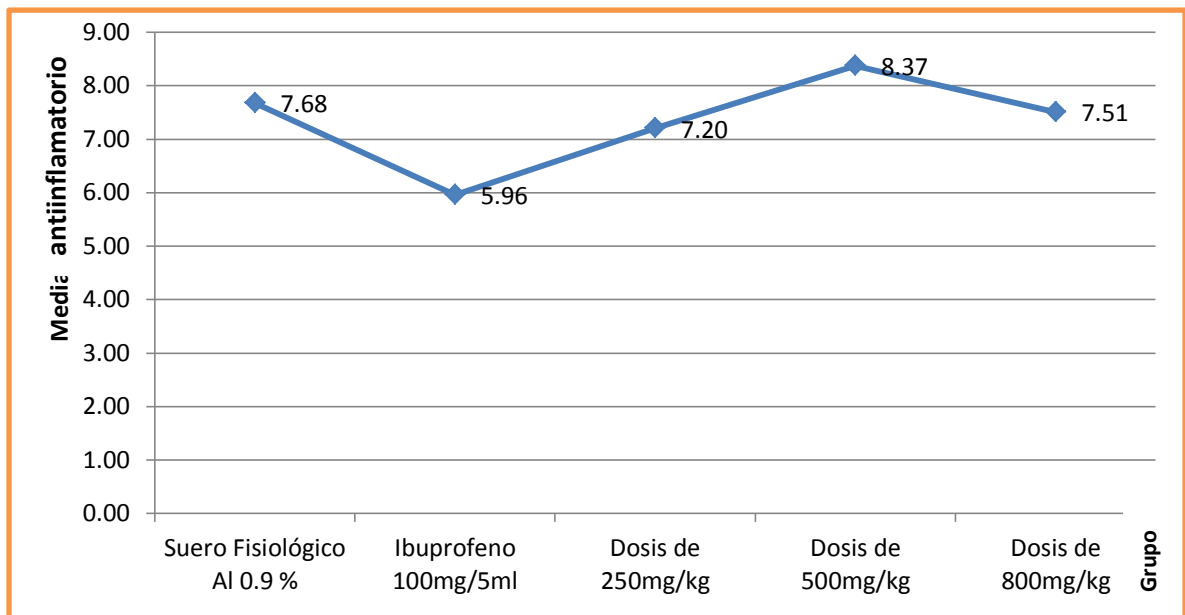


Figura 13: Actividad antiinflamatorio por grupo experimental.



Figura 14: Pata izquierda de la rata inflamada.



Figura 15: Pata izquierda de la rata desinflamada.

4.1.13. Estudio de toxicidad aguda

Tabla 18: Resultados de la evaluación toxicidad aguda.

	GRUPO	Números de animales	Muertos	Vivos	Observaciones
1	Control: Suero fisiológico al 0.9 %	7	0	7	No se observó ningún signos de toxicidad.
2	Grupo 1: Dosis 1000 mg/kg	7	0	7	Su comportamiento fue similar al grupo control, no evidenciando signos de toxicidad.
3	Grupo 2: Dosis 3000 mg/kg	7	0	7	Su comportamiento fue similar al grupo control, no evidenciando signos de toxicidad.
4	Grupo 3: Dosis 5000 mg/kg	7	0	7	Tuvieron comportamiento mas pasivo, estuvieron inmóviles hasta un lapso de 3 horas, presencia de heces acuosas y blandas, y restos de orina.
5	Grupo 4: Dosis 10 000 mg/kg	7	2	5	Comportamiento pasivo, inmóviles hasta un lapso de 4 horas, y se observó mayor cantidad de heces acuosas y blandas, y restos de orina. Muerte del ratón N° 2 a la primera hora y a las dos horas muerte del ratón N° 5.



Figura 16: Evaluación de toxicidad aguda a dosis 100 mg/kg



Figura 17: Evaluación de toxicidad aguda a dosis 5000 mg/kg

4.2. Prueba de hipótesis

Hipótesis general

Se demostró que el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio y carece de toxicidad aguda.

Hipótesis específico

- Se demostró que el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) contiene en su composición metabolitos secundarios.
- Se demostró que el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio al comparar con el ibuprofeno de 100mg/5mL.
- demostró que la dosis 250 mg/kg del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) tiene efecto antiinflamatorio al ser administrado por vía oral en ratas.
- Se demostró que no posee toxicidad aguda el extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), al administrar por vial oral en ratones.

1.3. Discusión de resultados

Las plantas de las familias Loasaceae son utilizadas tradicionalmente por sus propiedades antirreumáticas, antiinflamatorio, antituberculoso, así como para blanquear el cutis, y otros usos medicinales que se le atribuye [18]; sin embargo, en la actualidad no se cuenta con información científica que corrobore dichas propiedades terapéuticas, por lo que el presente estudio de investigación tiene la finalidad de demostrar si el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), tiene efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda en animales de experimentación.

Realizada la prueba de solubilidad al extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), resulta ser totalmente soluble en metanol, parcialmente soluble en agua destilada y etanol, muy poco soluble en cloruro de metileno y tween 80 e insoluble en n-hexano (ver tabla 7 y figura 8), resultado que nos indica mayor contenido de compuestos polares; estos resultados son compatibles con otros estudios que realizaron la prueba de solubilidad, donde el extracto evaluado es muy soluble en metanol y etanol, afirmando posible presencia de flavonoides en su composición del extracto en forma de aglicones [2].

Realizado el ensayo preliminar de marcha fitoquímica, se puede evidenciar la presencia de flavonoides, saponina, alcaloides, compuestos fenólicos, y en menor proporción taninos y quinonas (ver tabla 8 y figura 9); se reviso estudios de investigación a la especie vegetal de la familia de Loasaceae [43], en la marcha fitoquímica preliminar coincide en obtener los metabolitos secundarios como saponinas y alcaloides.

Revisado estudios de investigación de diversos autores, de puede desprender que los flavonoides tienen actividad antiinflamatoria, al realizar

el estudio cromatografico, luego de sembrar el extracto en placas de silicagel, al visualizar en la lámpara de luz UV sin vapores de amoniaco se pudo observar una coloración amarillo y rojo; al visualizar la muestra con vapores de amoniaco se obtuvo coloración amarillo y rojo (ver tabla 9, imagen 10 y 11), estos resultados se procedió a consultar por lo descrito en las bibliografías consultadas, determinando que el extracto en su composición tendría los tipos de flavonoides: isoflavonas y flavonas [19].

En estudios realizados, sostiene que los flavonoides poseen actividad antiinflamatoria, demostrando con pruebas fitoquímicas que las fracciones ricas en flavonoides indujeron un efecto antiinflamatorio probablemente provocado por la inhibición selectiva de la COX-2 [6]; estudios similares sostiene que los flavonoides tienen actividad antiinflamatoria tanto *in vitro* como *in vivo*, proponiendo diferentes mecanismos para explicar la actividad antiinflamatoria *in vivo*, siendo uno de los mecanismo más importantes la inhibición de enzimas generadoras de eicosanoides como son las enzimas fosfolipasa A₂, cicloxigenasas y lipoxigenasas, que como consecuencia produciría la reducción de las concentraciones de prostaglandinas y leucotrienos; de la misma forma sostiene que los flavonoides derivados de las flavonas tienen actividad antiinflamatoria modulando la expresión de genes proinflamatorios con el de la ciclooxigenasa-2, la sintetasa inducible del óxido nítrico, y diversas citoquinas precursoras [44].

Investigaciones afines, sostienen que la presencia de metabolitos secundarios como los flavonoides (flavona), producen disminución de la actividad sobre COX-1 y principalmente la COX-2, otra posible acción de los flavonoides es mediante la inhibición de MAPK, responsable de la transcripción del óxido nítrico sintasa (NOS), IL-1B y el TNF-a, evitando respuesta inflamatoria [8].

Para determinar el efecto antiinflamatorio se trabajó con el método del edema plantar inducido por carragenina en la pata posterior izquierda descrito por primera vez por Winter and Porter en el año 1957 y posteriormente modificado por Sughisita en el año 1981; la carragenina actúa estimulando la producción de prostaglandina, que promueve el proceso inflamatorio. Asimismo el proceso inflamatorio producido por la carragenina se inicia con la inducción y liberación de histamina, serotonina y quininas de fase temprana; y las prostaglandinas, proteasas y lisosomas en fase tardía [8], logrando la carragenina mayor efecto entre 3 y 5 horas de su administración [2].

Se procedió a analizar los resultado obtenidos (ver figura 13 y 14), de donde se desprende que las ratas administradas con la dosis 250 mg/kg del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) tiene mayor efecto antiinflamatorio frente a otras dosis, pero en menor proporción comparado al patrón ibuprofeno 100mg/5mL; asimismo se puede decir que la dosis de 800 mg/kg del extracto tiene una escasa actividad antiinflamatoria, mientras de la dosis de 500 mg/kg su actividad antiinflamatoria es casi nula.

Por lo expuesto en el acápite que antecede y por la existencia de diferencias significativas ($p < 0.05$) obtenidos en el análisis estadístico, se puede decir que la dosis efectiva antiinflamatoria de la administración por vial oral del extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en ratas es 250 mg/kg.

Al realizar los ensayos preliminares al extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), tanto en la marcha fitoquímico y en el estudio de cromatografía en capa fina, se pudo verificar que en su composición contiene flavonoides de los tipos de: isoflavonas y flavonas; según lo expuesto en los párrafos que anteceden estos

metabolitos secundarios serían los responsables que la actividad antiinflamatoria del extracto, ya que revisado estudios anteriores atribuyen a flavonoides con actividad antiinflamatoria, presumiendo que sea el posible mecanismo de acción la inhibición de la ciclooxigenasa-2, por lo que se puede determinar que el extracto materia de la presente investigación tiene actividad antiinflamatoria.

Para evaluar la seguridad farmacológica y detectar los posibles efectos adversos que pudiera presentar al administrar por vía oral el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en ratones, para el presente estudio se empleó el método OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method.

La toxicidad aguda son las manifestaciones de efectos adversos que aparecen en un breve tiempo, posterior a la administración única o dosis múltiples administradas en 24 horas [45]. Las ratas y ratones son animales bastante sensibles a sustancias tóxicas presentes en plantas, que permite evaluar los límites de toxicidad, así determinar la cantidad de droga que puede ser peligrosa o directamente mortal cuando se les administra en una o varias veces en 24 horas o menos, debiendo tomarse en cuenta factores como edad, sexo, peso, especie, condiciones ambientales, acceso a la comida y al agua [10].

En nuestro estudio de toxicidad aguda, se prestó mayor atención durante las primeras 4 horas posterior a la administración del extracto, con mayor énfasis los primeros 30 minutos; al grupo de ratones administrado las dosis de 1000 mg/kg y 3000 mg/kg, en comparación con el grupo control no se observaron ningún comportamiento extraño o signos de toxicidad durante el tiempo evaluado, por lo que se puede decir que no hay manifestaciones de toxicidad aguda en ratones.

Para el grupo de ratones administrado dosis de 5000 mg/kg y 10000 mg/kg, en comparación con el grupo control se observaron comportamiento pasivo, inmóviles, presencia de heces acuosas y blandas, y restos de orina (tabla 18, figura 16 y 17). Cabe mencionar que se registraron muerte de animales en el grupo administrado dosis de 10000 mg/kg.

Según el método empleado por la OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method, los parámetros indican que existe toxicidad aguda cuando se registran el 50 por ciento de ratones muertos DL50 en dosis menores a 2000 mg/kg (ver Tabla 3) y con el respaldo de las normas de la Comunidad Europea, y por lo expuesto en el acápite que antecede, se concluye que el extracto etanólico de las hojas de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) no tiene toxicidad aguda.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- En la marcha fitoquímica del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), se obtuvo presencia flavonoides, taninos, alcaloides, quinonas, saponinas, compuestos fenólicos; en el estudio cromatográfico en capa fina se identificaron flavonoides: isoflavonas y flavonas.
- La administración por vía oral del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) a dosis 250 mg/kg tiene mayor efecto antiinflamatorio, pero en menor proporción que el patrón ibuprofeno 100mg/5mL.
- La dosis 250 mg/kg del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) administrada por vía oral tiene mayor efecto antiinflamatoria en comparación a los demás dosis.
- La administración por vía oral del extracto etanólico de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) no presenta toxicidad aguda.

Recomendaciones

- Continuar con las investigaciones de estudios fitoquímicos más detallados que permitan aislar los metabolitos con efecto farmacológico.
- Realizar investigación a la especie de *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas), aprovechando su propiedad higroscópica.
- Realizar investigaciones en busca de nuevas acciones farmacológicas de la planta.
- Intensificar los ensayos clínicos para validar el efecto antiinflamatorio de la planta.
- Realizar como primer ensayo la prueba de toxicidad aguda a toda sustancias de origen vegetal a investigar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue. Plantas medicinales de la Sub Región Andina. Lima - Perú. Lettera. Setiembre 2014.
2. Camacho M., Honorio C. Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas según el modelo edema plantar y efecto analgésico en ratones albinos según el modelo tail flick del extracto etanólico de *Dalea isidori* Barneby “Yerbechil”. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. 2017.
3. La Torre L. Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Zingiber officinale* Roscoe (Jengibre) en animales de experimentación. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, Universidad Católica de Santa María. 2014.
4. Ancalla G., Flores C. Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Muehlenbeckia volcanica* Benth. Endlicher (Mullaca) en animales de experimentación. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, Universidad Católica de Santa María. 2017.
5. Organismo Andino de Salud – Convenio Hipólito Unanue. Lista de plantas medicinales de la Sub Región Andina propuestas para su integración en los sistemas de salud. Lima - Perú. Lettera. Octubre 2014

6. Pablo S. Separación y evaluación del efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de *Eysenhardtia polystachya* (Ort.) Sarg. [Tesis para obtener el Grado de Maestro en Ciencias Químico biológicas]. México. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas Instituto Politécnico Nacional. 2011.
7. Valencia D. Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia: Antiinflamatorios no esteroides (AINEs) y trastornos gastrointestinales. DIGEMID (Perú). Diciembre de 2015; 10: 4-5.
8. Chilquillo H., Cervantes R. Efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senecio canescens* (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. “vira-vira”. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. 2017.
9. Díaz M H. Actividad antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico del látex de *Argemone mexicana* (“Cardo santo”). [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. 2016.
10. Núñez M. Efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen (Botoncillo) en ratones albinos. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cusco – Perú. Facultad de Ciencias Químicas, Físicas y Matemáticas, Farmacia e Informática, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. 2011.
11. Alvarado B., Reyes A., Castillo J., Maldonado M. Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Senecio confusus*. Artículo de la Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Huasteca Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Valle de Santiago – Guanajuato. 2014.

12. Santamaria L. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extractos de verdolaga (*Portulaca oleracea*) en ratas (*Rattus norvegicus*) con edema inducido por carragenina, en el Bioterio ESPCH. [Tesis para obtener el Título de Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba - Ecuador. Escuela de Bioquímica y Farmacia, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. 2011.
13. Badilla B., Mora G., Poveda JL. Actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de cinco plantas medicinales costarricenses en ratas *Sprague-Dawley*. Rev. Biol. Trop. 1999 Dec; 47 (4): 723-7.
14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014 - 2023. Ginebra - Suiza. 2013.
15. Asamblea Mundial de la Salud. Medicina tradicional y asistencia sanitaria moderna. OMS; mayo de 1989.
16. Noguera E. Loasaceae: Indumento que mata.. Desde el Herbario CICY 2: 80 – 81 (09/Diciembre/2010).
17. Servicio Nacional Forestal y Fauna Silvestre – SERFOR. Guia de Flora de las Lomas de Lima. Lima - Perú. Impreso en talleres gráficos de María Julia Herrera Delgado. 2015.
18. Perú Ecológico 2017. [En línea] Fecha de acceso 28 de setiembre 2017. URL Disponible en http://www.peruecologico.com.pe/gal_lom_pacha_ortiga.htm.
19. Loock O. Investigación fotoquímica: Método de estudio de productos naturales. 2º edición. Lima – Perú. Pontificia Universidad Católica del Perú. 1994.

20. Bruneton J. Farmacognosia Fotoquímica plantas medicinales. 2ª Edición. Zaragoza-España: Acribia S.A. 2001.
21. Martínez S., Gonzales J., Culebras J., Tuñón M. Nutrición Hospitalaria: Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutr. Hosp. (2002) XVII (6) 271-278.
22. Whalen K., Finkel R., Panavelil T. Farmacología. 6ª Edición. Philadelphia. LIR. 2001.
23. Rojas W. Inmunología. Medellín-Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2004.
24. Gabay C., Kushner I. Mecanismo de enfermedades: Bases proteínicas y otros sistemas responsables de la inflamación. 13ª Edición. Volumen 340, numero 6. 1996.
25. O'Connor A. Lo esencial en Patología. 3ª Edición. Barcelona-España. Elsevier. 2011.
26. Pepper I. Mecanismo de enfermedad y de reacción del organismo: Apuntes de Inflamación. 2005: 1-19.
27. Toledo C. Revista de actualización clínica; Inflamación: Mediadores químicos. 2014; 43: 2266 - 2269.
28. Vademécum. Farmacológico peruano. Edición 2006 - 2007. España. Lexus. 2006.
29. Naciones Unidas. Peligros para la salud. Toxicidad aguda. 2007. 113 – 127.

30. Metodo OECD N° 423 Guideline for the Testing of Chiminals, Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method. December 2001.
31. Perez J. Estudio fitoquimico y actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Recinus communis* L. “higuerilla”. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. 2013.
32. OMS 2017. [En línea] Fecha de acceso 28 de Setiembre 2017. URL Disponible en http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es
33. Valencia E. Validación y actualización del uso de plantas medicinales presentes en la selva Valdiviana. [Tesis para obtener el Título de Bioquímico Farmacéutico]. Valdivia - Chile. Escuela de Química y Farmacia Universidad Austral de Chile. 2013.
34. Cea R. Célula Inventa química y farmacia. Fitofármacos. El Salvador. 2013. 1 – 3.
35. OMS 2017. [En línea] Fecha de acceso 18 agosto 2017. URL disponible en: http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es.
36. Andrew Chevallier. Enciclopedia de Plantas Medicinales. 1997 (1997).Acento Editorial. Madrid
37. Quispe J., Quiroga D. Determinación de la actividad antibacteriana sobre cepas ATCC y cepas aisladas de *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*, y determinación de la toxicidad subaguda del extracto seco hidroalcoholico al 70% de la especie vegetal *Psidium guajava* “sahuinto”. [Tesis para optar el

Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cusco – Perú. Facultad de Ciencias Químicas, Físicas y Matemáticas, Carrera profesional de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. 2012.

38. Hernández R., Fernández C., Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ª Edición. México: Mc Graw Hill. 2010.
39. Dirección de la cultura física y el deporte. Técnicas e instrumentos Metodología de investigación. Itson.
40. Ensayos y trabajos 2017. [En línea] Fecha de acceso 18 agosto 2017. URL disponible en: <https://www.vissum.com/la-relacion-nistagmus-alcohol/> .
41. Acuña D., Cusi B. Estudio fitoquímico cualitativo, actividad anticonvulsivante del extracto acuoso de las partes aéreas de *Berberis boliviana* Lechler (Ch`eqche), en un modelo experimental inducido químicamente por Pentilentetrazol en animales de experimentación. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cusco – Perú. Facultad de Ciencias Químicas, Físicas y Matemáticas, Farmacia e Informática, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco. 2013.
42. Ensayos y trabajos 2017. [En línea] Fecha de acceso 18 agosto 2017. URL disponible en: <https://www.vissum.com/la-relacion-nistagmus-alcohol/> .
43. Moreyra P y Quiroz M. Evaluación del efecto antiinflamatorio tópico del extracto y gel de las partes aéreas de *Cajophora rosulata* (ortiga colorada) en edema plantar inducido en animales de experimentación. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Arequipa – Perú. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, Universidad Católica de Santa María. 2013.

44. Hoyos K., Yep M. Diseño de formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca), con efecto antiinflamatorio. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica UNMSM. 2008.

45. Chavez L y Gutierrez D. Estudio fitoquímico y evaluación de la toxicidad aguda del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Tanacetum vulgare* L. “Palma real”. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima – Perú. Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Wiener. 2013.

ANEXO 1: Matriz de consistencia

TITULO: EFECTO ANTIINFLAMATORIO Y TOXICIDAD AGUDA DEL EXTRACTO ETANOLICO DE LAS HOJAS DE *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ORTIGA DE LAS LOMAS) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION

PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>GENERAL: ¿Poseerá efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en animales de experimentación?</p> <p>ESPECIFICOS:</p> <p>1. ¿Cuáles serán los principales metabolitos secundarios presente en el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas)?</p> <p>2. ¿Cuál será el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa Urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL?</p>	<p>GENERAL: Determinar si el extracto etanólico de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda en animales de experimentación.</p> <p>ESPECIFICOS:</p> <p>1. Identificar los principales metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas).</p> <p>2. Evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa Urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL.</p>	<p>GENERAL: EL extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda en animales de experimentación.</p> <p>ESPECIFICOS:</p> <p>1. El extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee importantes metabolitos secundarios.</p> <p>2. El extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio comparado con el ibuprofeno de</p>	<p>VI: Extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas)</p> <p>VD: Efecto antiinflamatorio</p> <p>Toxicidad aguda</p>	<p>VI: Fitoquímica</p> <p>VD: Farmacológico</p> <p>Toxicológico</p>	<p>VI: Metabolitos secundarios</p> <p>Dosis 250 mg/ kg 500 mg/kg 800 mg/kg</p> <p>Dosis: 1000 mg/ kg 3000 mg/kg 5000 mg/kg 10000 mg/kg</p> <p>VD: Cambios en el diámetro de la pata inflamada.</p> <p>DL50</p>	<p>Diseño: Experimental</p> <p>Tipo: Experimental, longitudinal y prospectivo</p> <p>Nivel: Aplicado y experimental</p> <p>Población y muestra: - Hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas). - 30 ratas. - 35 ratones.</p> <p>Instrumento de recolección de datos, Técnica: Observación.</p> <p>Instrumento: Ficha de observación – recolección de datos.</p>

<p>3. ¿Cuál será la dosis antiinflamatoria efectiva del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas?</p> <p>4. ¿En qué medida tiene toxicidad aguda el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa Urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratones?</p>	<p>3. Establecer las dosis antiinflamatorio efectiva del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas.</p> <p>4. Determinar si el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa Urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee toxicidad aguda al ser administrado por vía oral en ratones.</p>	<p>100mg/5mL.</p> <p>3. Existe una dosis antiinflamatoria efectiva del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas.</p> <p>4. Existe toxicidad aguda en el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratones.</p>	<p>VIN: Ratas</p> <p>Ratones</p>	<p>Magnitud</p>	<p>Peso de la rata de 158 a 242 gr.</p> <p>Peso de ratones 24 a 31 gr.</p>	<p>Procesamiento y análisis de datos: Anova y Tukey.</p>
---	---	---	----------------------------------	-----------------	--	---

ANEXO 2: Identificación taxonómica.

	UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO MUSEO DE HISTORIA NATURAL	
"Año del Buen Servicio al Ciudadano"		
CONSTANCIA N° 232-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 Karina AYBAR PARIAN , alumna de la Facultad de Ciencias Farmacológicas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega; ha sido estudiada y clasificada como: <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).		
DIVISION: MAGNOLIOPHYTA		
CLASE: MAGNOLIOPSIDA		
SUBCLASE: DILLENIIDAE		
ORDEN: VIOLALES		
FAMILIA: LOASACEAE		
GENERO: <i>Nasa</i>		
ESPECIE: <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend		
Nombre vulgar: "ortiga negra" Determinado por Mag. Asunción A. Cano Echevarría		
Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines que estime conveniente		
Lima, 25 de Octubre de 2017		
 Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)		
ACE/ddb		

ANEXO 3: Imagen de *Nasa urens* (Jacq.) Weingend (ortiga de las lomas)



ANEXO 3: Juicio de expertos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

VALIDACION DEL INSTRUMENTO

I. DATOS GENERALES

1. Apellido y nombres del experto: Carlos Cano Pérez
2. Cargo e institución donde labora:
3. Título profesional: Q. Farmacéutico - Registro Colegio Profesional: 07767
4. Grado académico: MAESTRO Mención:
5. Nombre del Instrumento: FICHA OBSERVACIÓN - RECOLECCIÓN DE DATOS
6. Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy poco	2. Poco	3. Regular	4. Aceptable	5. Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACION				
		1	2	3	4	5
1. Claridad	El instrumento esta formulado con un lenguaje apropiado					/
2. Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables					/
3. Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					/
4. Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					/
5. Suficiente	Son suficiente en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					/
6. Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención.					/
7. Consistencia	Se basa en aspecto teóricos científicos de la farmacéutica como la bioquímica					/
8. Coherencia	Existe coherencia y relación de ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					/
9. Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					/
10. Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					/
	Total parcial					50
	Total parcial					

II. OPINION DE APLICABILIDAD : Aplicable

III. PROMEDIO DE VALORACION : 50



 Firma del Experto

Puntuación

11 - 20	No valido, reformular
21 - 30	No valido, modificar
31 - 40	Valido, mejorar
41 - 50	Valido, aplicar

ANEXO 5: Juicio de expertos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICA

VALIDACION DEL INSTRUMENTO

I. DATOS GENERALES

1. Apellido y nombres del experto: MORALES QUISPE HEDDY TERESA
2. Cargo e institución donde labora: INVESTIGACION DOCENTE
3. Título profesional: QUÍMICA FARMACÉUTICA Registro Colegio Profesional: 03742
4. Grado académico: DOCTORADO Mención: CIENCIAS FARMACÉUTICAS
5. Nombre del Instrumento: FICHA DE OBSERVACIÓN - RECOLECCIÓN DE DATOS
6. Instrucciones: Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy poco	2. Poco	3. Regular	4. Aceptable	5. Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACION				
		1	2	3	4	5
1. Claridad	El instrumento esta formulado con un lenguaje apropiado					X
2. Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables					X
3. Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					X
4. Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					X
5. Suficiente	Son suficiente en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					X
6. Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención.					X
7. Consistencia	Se basa en aspecto teóricos científicos de la farmacéutica como la bioquímica					X
8. Coherencia	Existe coherencia y relación de ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					X
9. Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación				X	
10. Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.				X	
	Total parcial					
	Total parcial					

II. OPINION DE APLICABILIDAD : APLICABLE

III. PROMEDIO DE VALORACION : 4.8

DRA. HEDDY TERESA MORALES Q.
 QUÍMICO FARMACÉUTICO
 C.O.F.P. 03742

Firma del Experto

Puntuación

11 - 20	No valido, reformular
21 - 30	No valido, modificar
31 - 40	Valido, mejorar
41 - 50	Valido, aplicar

ANEXO 6: Juicio de expertos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUÍMICA

VALIDACION DEL INSTRUMENTO

I. DATOS GENERALES

1. Apellido y nombres del experto: Moricheñas Cabreriz, Henry Sam
2. Cargo e institución donde labora: Mg. Docente UZGV
3. Título profesional: Químico Farmacéutico Registro Colegio Profesional: 07970
4. Grado académico: Mg. Cs. de las Dermoestomas Mención: Ciencias de los Alimentos
5. Nombre del Instrumento: Ficha de observación - Recolección de datos
6. Instrucciones: **Luego de analizar el instrumento y cotejar la investigación con la matriz de consistencia, le solicitamos que en base a su criterio y experiencia profesional, valide dicho instrumento para su aplicación.**

Nota: Para cada criterio considere la escala de 1 a 5 donde:

1. Muy poco	2. Poco	3. Regular	4. Aceptable	5. Muy aceptable
-------------	---------	------------	--------------	------------------

INDICADORES	CRITERIOS	PUNTUACION				
		1	2	3	4	5
1. Claridad	El instrumento esta formulado con un lenguaje apropiado					✓
2. Objetividad	El instrumento evidencia recojo de datos observables					✓
3. Actualidad	El instrumento se adecua a los criterios científicos y tecnológicos.					✓
4. Organización	El instrumento tiene una organización lógica.					✓
5. Suficiente	Son suficiente en cantidad y calidad los elementos que conforman el instrumento.					✓
6. Intencionalidad	Es adecuado para relacionar las variables en mención.					✓
7. Consistencia	Se basa en aspecto teóricos científicos de la farmacéutica como la bioquímica					✓
8. Coherencia	Existe coherencia y relación de ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.					✓
9. Metodología	La estrategia responde al propósito de la problemática de la investigación					✓
10. Pertinencia	El instrumento muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.					✓
	Total parcial					50
	Total parcial					

II. OPINION DE APLICABILIDAD

: Aprobado

III. PROMEDIO DE VALORACION

: 50


 Firma del Experto
 12/02/11

Puntuación

11 - 20	No valido, reformular
21 - 30	No valido, modificar
31 - 40	Valido, mejorar
41 - 50	Valido, aplicar

ANEXO 7: Ficha de recolección de datos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

FICHA DE OBSERVACIÓN - RECOLECCIÓN DE DATOS

EFEECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Nasa urens* (Jacq.) Weigend (ORTIGA DE LAS LOMAS) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

INDICACIONES

- Antes de iniciar con la parte experimental verificar que el laboratorio cuente con todo los implementos, accesorios, materiales, muestra y otros accesorios.
- El investigador debe encontrarse en un estado de equilibrio emocional y somático.
- Si el investigador siente cansancio, estresado o enfermo, suspenda la parte experimental.
- El investigador debe realizar las mediciones bajo las mismas condiciones de comodidad.
- En el caso de duda de las mediciones, descarte la evaluación.
- Registre los datos sin borrones ni enmendaduras.
- Los espacios que no se registra información, táchelo con una línea.

a) Datos generales:

Numero de ficha: Edad:.....

Sexo: macho hembra Peso:

Color: Raza:

b) Datos específicos

Hora de administración: Hora de término:

Tratamiento evaluado:

Control Suero Fisiológico 0.9% (-) Patrón Ibuprofeno 100 mg/5mL (+)

Dosis 250mg/kg Dosis 500mg/kg Dosis 800mg/kg

PARAMETROS/TIEMPO	TIEMPO DE EVALUACIÓN						
	Basal	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	300 min.	420 min.
Espesor de la pata en mm	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

ANEXO 8: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS	FUENTE	INSTRUMENTO
VI: Extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas).	Fitoquímica	Identificación de metabolitos secundarios	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoides - Taninos - Saponinas - Alcaloides - Compuesto Fenólicos - Quinonas. 	Método empleado por los investigadores	Ficha de observación – recolección de datos
	Dosificación	Dosis del extracto etanólico	<ul style="list-style-type: none"> - 250 mg/kg - 500 mg/kg - 800 mg/kg 		
			<ul style="list-style-type: none"> - 1000 mg/kg - 3000 mg/kg - 5000 mg/kg - 10 000 mg/kg 		
VD: 1) Efecto Antiinflamatorio	Farmacológico	Cambio en el diámetro de la pata inducida a inflamación de la rata, medido por vernier digital en mm	De 0.5 mm a 11 mm	Diámetro de la pata de rata inducida a inflamación	Ficha de observación – recolección de datos
	Toxicológico	DL50	50% de ratones muertos	Ratones que se le administro el extracto etanólico	
V. INT 1) Peso de ratas 2) Peso de ratones	Magnitud	Peso de las ratas	De 158 a 242 g	Cada uno de ratones	
		Peso de los ratones	De 24 a 31 g		

ANEXO 9: FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

ÁREA	Farmacología, farmacognosia, toxicología.
CAMPO	Ensayo pre-clínico en laboratorio.
TEMA GENERAL	Efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda.
TEMA ESPECÍFICO	Efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en animales de experimentación.
ESPECIFICACIÓN DEL TEMA	<ol style="list-style-type: none"> 1. El extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee importantes metabolitos secundarios. 2. El extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) posee efecto antiinflamatorio comparado con el ibuprofeno de 100mg/5mL. 3. Existe una dosis antiinflamatorio efectiva del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratas. 4. Existe toxicidad aguda en el extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa Urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) al ser administrado por vía oral en ratones.
PROBLEMA A INVESTIGAR	¿Cuál es el efecto antiinflamatorio y toxicidad aguda del extracto etanólico de las hojas de <i>Nasa urens</i> (Jacq.) Weigend (ortiga de las lomas) en animales de experimentación?

ANEXO 10: ANÁLISIS DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

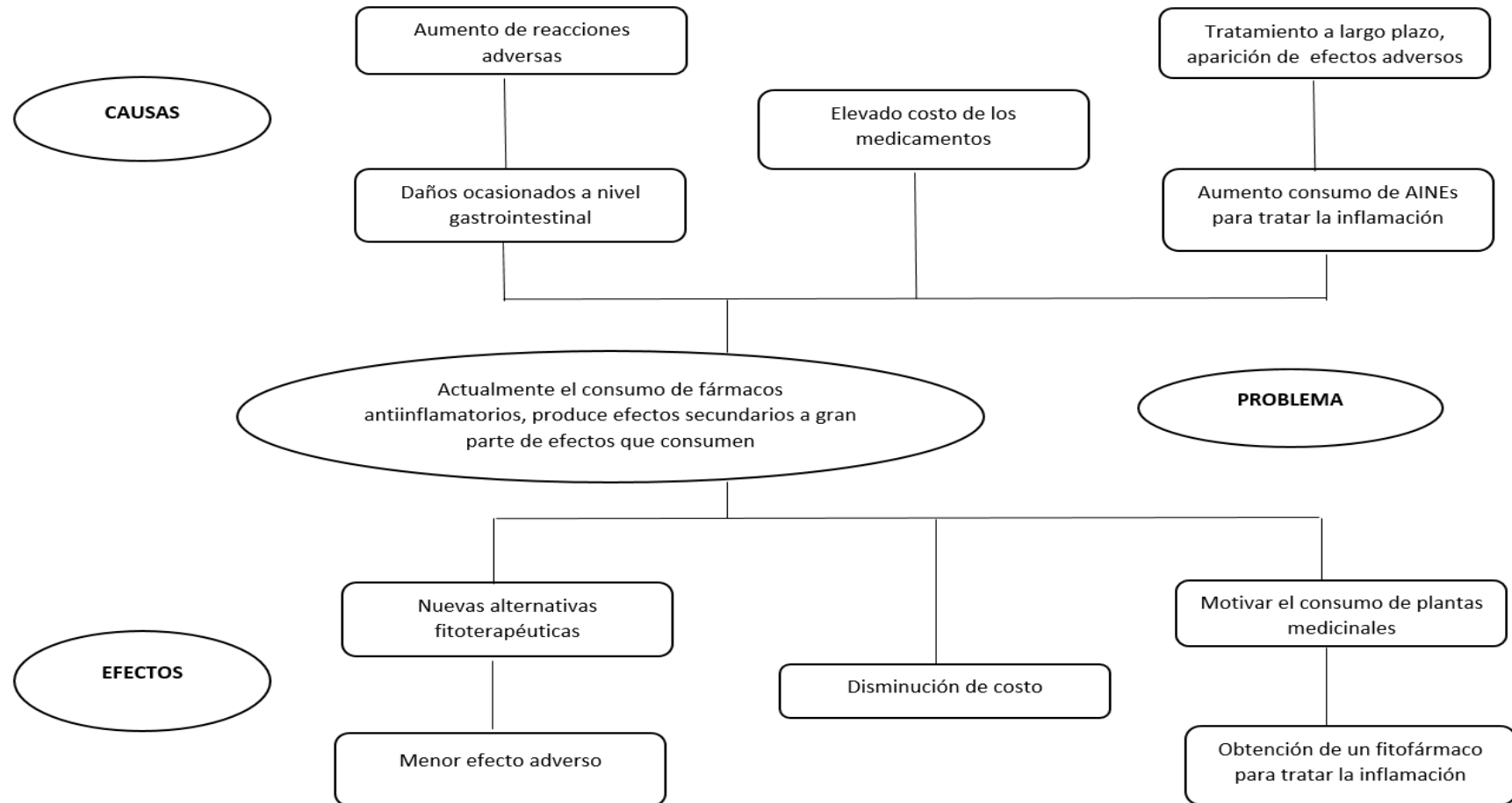




Figura 18: Sembrado en placa silicagel



Figura 19: Pesaje de animales de experimentacion



Figura 20: Medicion del efecto antiinflamatorio