

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA  
VEGA**



**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y  
BIOQUÍMICA**

“EFECTO ANALGÉSICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO Y  
FRACCIONES DE ACETATO DE ETILO Y ACETONA DE LA  
CORTEZA *FICUS PERTUSA* EN RATONES ALBINOS”

**Tesis Para optar el Título Profesional de:**  
Químico Farmacéutico y Bioquímico

**TESISTA:**  
Hinostroza Medina Marivel

**ASESORA:**  
Nora Herrera Hernández

**LIMA – PERÚ**

**2018**

## **DEDICATORIA**

Para mi familia por su incondicional apoyo durante toda mi carrera profesional, en especial a mi madre, mi esposo y mi hija por ser el motor para lograr mi meta y poder ser el orgullo para ellos y para todos los que me apoyaron de una u otra manera con sus buenos consejos para seguir con mis sueños y lograr ser una buena profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento de manera muy especial a la asesora de la investigación a la Mg. Químico Farmacéutica, Nora Herrera Hernández, una de las mejores docentes con las que cuenta la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica, de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, por su apoyo incondicional durante la realización de la investigación de la tesis.

Al Dr. Jorge Arroyo, investigador de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por brindarme facilidades para el uso del Bioterio y del laboratorio de investigación, para realizar la parte experimental de la Tesis.

Al Mg. Gilmer Solís por el apoyo en la parte estadística de la Tesis.

A los docentes de mi querida Alma Mater por brindarme importantes conocimientos, en toda mi carrera profesional.

A mi compañero Dick Fabián por su apoyo para la realización de la parte experimental.

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por la formación profesional recibida.

## **INDICE**

### **DEDICATORIA**

### **AGRADECIMIENTO**

### **INDICE DE TABLAS**

### **INDICE DE FIGURAS**

### **INDICE DE ANEXOS**

### **RESUMEN**

### **SUMMARY**

INTRODUCCION.....	1
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.1. Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2. Formulación del problema.....	3
1.2.1 Problema general.....	3
1.2.2 Problemas específicos .....	3
1.3. Objetivos de la investigación.....	4
1.3.1.Objetivo general.....	4
1.3.2.Objetivos específicos.....	4
1.4. Justificación y viabilidad de la investigación.....	5
1.5. Delimitación de la investigación.....	6
1.5.1. Delimitación espacial.....	6
1.5.2 Delimitación temporal.....	6
1.5.3 Delimitación tematica.....	6
1.6. Limitación de la investigación.....	6
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	7
2.1. Estado de arte .....	7
2.1.1 Nacionales .....	7
2.1.2 Internacionales.....	8
2.2. Bases teóricas:.....	10
2.2.1 Concepto Ficus.....	10
2.2.1.1 <i>Ficus pertusa</i> .....	10
2.2.1.2 <i>Descripción</i> .....	10
2.2.1.3 <i>Distribución geográfica</i> .....	11

2.2.1.4 Usos y propiedades.....	11
2.2.2 Marcha fitoquímica.....	12
2.2.2.1 Extracto.....	12
2.2.3 Análisis cromatográfico.....	12
2.2.3.2 Reveladores usados en Cromatografía en capa fina.....	12
2.2.4 El dolor .....	14
2.2.4.1 Fisiología del dolor.....	14
2.2.4.2 Dolor agudo y crónico.....	15
2.2.4.3.Dolor somático y dolor visceral.....	16
2.2.4.4 Dolor neuropático y dolor neurótico.....	16
2.2.4.5 Tratamiento del dolor.....	17
2.2.5 Paracetamol .....	18
2.2.6 Diclofenaco sódico .....	18
2.2.7 Cloruro de sodio.....	21
2.3. Formulación de hipótesis .....	22
2.3.1. Hipótesis general.....	22
2.3.2. Hipotesis Específicas .....	22
2.4 Variables .....	22
2.4.2 Variable independiente .....	22
2.4.3.Variable dependiente.....	22
2.5 Definición de términos básicos .....	23
2.5.1 Marcha fitoquímica.....	23
2.5.2 Dolor.....	24
2.5.3 Umbral del dolor .....	24
2.5.4. Analgesia.....	24
2.5.5 Metabolismo .....	24
2.5.6 Metabolito.....	24
2.5.7 Metabolito primario .....	24
2.5.8. Metabolito secundario .....	25
2.5.9. Droga vegetal .....	25
 CAPITULO III: METODOLOGÍA.....	 26
3.1 Tipo de Investigación:.....	26

3.1.1. Diseño de la investigación:.....	26
3.2 Población y muestra de la investigación.....	26
3.2.1 Población vegetal .....	26
3.2.2 Muestra vegetal .....	26
3.2.3 Población de animal .....	26
3.2.4 Muestra animal .....	26
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	26
3.3.1 Técnicas para el procedimiento de datos .....	27
3.4 Materiales, equipos y reactivos.....	27
3.4.1 Material biológica .....	27
3.4.2 Materiales .....	27
3.4.3 Equipos .....	28
3.4.4 Reactivos .....	29
3.5 Procedimiento experimental .....	29
3.5.1 Análisis químico .....	29
3.5.1.1 Fraccionamiento del extracto etanólico .....	29
3.5.1.2 Cromatografía de capa fina ( CCF).....	30
3.5.2 Análisis farmacológico efecto analgésico .....	30
3.5.2.1 Preparación de los animales de laboratorio .....	30
3.5.2.2 Administración del E.E y las fracciones de A y AE .....	30
CAPITULO IV : Presentación y análisis de los resultados .....	32
4.1 Resultados del análisis químico .....	32
4.1.1 Resultados del fraccionamiento.....	32
4.1.2 Resultados de la cromatografía en capa fina.....	33
4.2 Análisis farmacológico .....	34
4.2.1 De los animales de laboratorio.....	34
4.3 Prueba de hipótesis .....	35
4.3.1. Contrastación de hipótesis específica H1.1 y H1.2 .....	36
4.3.2. Contrastación de hipótesis específica 2.....	36
4.3.3 Tiempo de reacción dolorosa .....	36

4.3.4 Contrastacion de hipótesis específica H1.2 .....	42
4.4 Discusión de resultados .....	47
CAPITULO V : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	49
5.1 Conclusiones .....	49
5.2 Recomendaciones .....	50
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>51</b>
Anexos .....	54

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Operacionalización de variables.....	23
<b>Tabla 2:</b> Grupos de investigación y dosis administradas.....	31
<b>Tabla 3.</b> TLC del EE y de las fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> .....	33
<b>Tabla 4:</b> Distribución de las medidas del peso.....	35
<b>Tabla 5:</b> Distribución de las medidas de los tiempos de reacción dolorosa de los ratones tiempo de reacción .....	37
<b>Tabla 6:</b> Análisis de la distribución del tiempo de reacción dolorosa en ratones con estímulo inducido.....	38
<b>Tabla 7:</b> Análisis de la homogeneidad de las varianzas del tiempo de reacción dolorosa en ratones con estímulo inducido.....	39
<b>Tabla 8:</b> Distribución de las medidas del tiempo de reacción ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.....	40
<b>Tabla 9:</b> Comparación post-hoc de las medidas del tiempo de reacción ante el estímulo en ratones según tratamiento administrado.....	41
<b>Tabla 10:</b> Distribución del número de contorsiones desarrollado por los ratones .....	43
<b>Tabla 11:</b> Análisis de la distribución del número de contorsiones dolorosa en ratones con estímulo inducido.....	44
<b>Tabla 12:</b> Distribución de las medidas del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.....	45
<b>Tabla 13.</b> Comparación post-hoc de las medias del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.....	46

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Fisiología del dolor.....	14
<b>Figura 2</b>	Bioquímica del dolor.....	17
<b>Figura 3</b>	Estructura química del paracetamol.....	18
<b>Figura 4</b>	Estructura química del diclofenaco.....	19
<b>Figura 5</b>	Fraccionamiento del extracto etanólico de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> .....	29
<b>Figura 6</b>	Distribución de las medidas del peso.....	35
<b>Figura 7</b>	Distribución del tiempo de reacción de los ratones .....	39
<b>Figura 8</b>	Dispersiones de medidas del tiempo de reacción ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.....	40
<b>Figura 9</b>	Distribución del número de contorsiones.....	43
<b>Figura 10</b>	Dispersiones de medidas del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según su tratamiento administrado.....	45

## INDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1:</b> Matriz de consistencia.....	55
<b>Anexo 2:</b> Fotografias.....	56
<b>Anexo 3:</b> Juicio de expertos.....	60

## RESUMEN

La investigación desarrollada tuvo como objetivo evaluar el efecto analgésico (antinociceptivo) del extracto etanólico y de las fracciones de acetato de etilo (AE) y acetona (A) de la corteza del *Ficus pertusa*. El extracto etanólico y las fracciones de AE y A fueron analizadas por TLC para confirmar los resultados del tamizaje fitoquímico ya realizado. Para evaluar el efecto analgésico se empleó el modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0.8%; se utilizaron 42 ratones albinos divididos en 7 grupos: control negativo (cloruro de sodio al 0.9 %), extracto etanólico crudo y fracciones (AE y A) y se comparó con controles positivos: paracetamol (acetaminofén 20mg/kg) y diclofenaco sódico x 50 mg/kgtableta. El efecto analgésico se evaluó mediante tiempo de aparición y número de contorsiones abdominales desarrolladas por ratones albinos, comparadas con el grupo control. Una reducción significativa en el número de contorsiones se consideró una respuesta antinociceptiva positiva. Con los resultados obtenidos se concluye que los metabolitos secundarios tales como: flavonoides, alcaloides, terpenos del extracto etanólico de la corteza del *Ficus pertusa*, así como las fracciones de (A) y (AE) tienen mayor efecto analgésico que el acetaminofén, pero menor efecto analgésico que el diclofenaco.

Palabras clave: analgesia, *Ficus pertusa*, contorsiones, diclofenaco, acetaminofén.

## ABSTRACT

The objective of the research was to evaluate the analgesic (antinociceptive) effect of the ethanolic extract and the fractions of ethyl acetate (AE) and acetone (A) of the bark of *Ficus pertusa*. The ethanolic extract and the fractions of AE and A were analyzed by TLC to confirm the results of the phytochemical screening already carried out. The model of abdominal contortions by glacial acetic acid at 0.8% was used to evaluate the analgesic effect; 42 albino mice divided into 6 groups were used: negative control (0.9% sodium chloride), crude ethanolic extract and fractions (AE and A) and compared with positive controls: paracetamol (acetaminophen 200mg/kg ) syrup and diclofenac sodium 50 mg/kg tablet. The analgesic effect was evaluated by the number of abdominal contortions, developed, compared with the control group. With the results obtained, it is concluded that the secondary metabolites such as: flavonoids, alkaloids, terpenes of the ethanolic extract of the bark of *Ficus pertusa*, have a lower analgesic effect compared to the diclofenac and acetaminophen drugs. A significant reduction in the number of contortions compared to the control group was considered a positive antinociceptive response. Extraction by fractions of (A) and (AE) have greater analgesic effect than acetaminophen but less analgesic effect than diclofenac

Keywords: analgesia, *Ficus pertusa*, contorsions, diclofenac, acetaminophen.

## INTRODUCCION

Existen diversas patologías que afectan al organismo humano, que requiere siempre estar una homeostasis, donde predomine el equilibrio físico y mental. Estas enfermedades pueden minimizarse por la administración de fármacos, o en algunos casos haciendo uso de los recursos naturales, sobre todo en regiones de escaso acceso a las atenciones médicas, o con poblaciones de bajo recursos, que, al conocer las propiedades terapéuticas de algún vegetal, empiezan a hacer uso del mismo por costumbres, ideas, o por eficacia comprobada por el uso popular.

El dolor es definido como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño. El dolor es, por tanto, subjetivo y existe siempre que un paciente diga que algo le duele. Este dolor que puede ser agudo o crónico, afecta al individuo, de modo tal que puede afectar su rendimiento laboral, académico, técnico, entre otros, por lo cual tiene que ser minimizado.

Existen diversas plantas con propiedades terapéuticas y que van ganando un espacio en el mercado farmacéutico, donde tratan enfermedades diversas, y que son fuentes de principios activos de nuevos medicamentos.

El *Ficus pertusa*, rico en su composición química, se emplea popularmente como antiinflamatorio y analgésico en Pebas, Loreto. Para estudiar su actividad farmacológica se evaluó el efecto analgésico de fármacos como paracetamol o acetaminofén y diclofenaco sódico comparados con el EE y las fracciones de AE y A de la corteza de *Ficus pertusa*, a fin de establecer la eficacia y el nivel de analgesia o de nocicepción que presentan en animales de experimentación.

## **CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la realidad problemática**

El dolor constituye un álgido problema a nivel de la población, lo cual puede provocar pérdidas económicas al país por las faltas que pueda ocasionarse de parte del trabajador a su centro laboral por los descansos médicos que ello ocasiona, o también porque los sistemas de salud del país invierten altos presupuestos en recursos humanos y/o adquisición de fármacos para tratar el dolor y minimizar el mismo.

Diversos investigadores catalogan al dolor crónico como un problema de salud pública. Se estima que afecta entre el 25 al 29% de la población general a nivel mundial; sin embargo, otros reportes consignan una prevalencia entre el 8 y el 80% de la población. Esto es debido a las controversias existentes respecto a la definición de cronicidad. En la Unión Americana, el 17% de los pacientes que son evaluados en los centros asistenciales presentan dolor crónico. En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social, indica que el 5% de las patologías atendidas por galenos, son definidos como dolor (1).

Según el reporte anual del Sistema Nacional de Salud (2012), en España, los adultos mayores padecen un problema de salud crónico en la proporción de una persona por cada seis, con predominio del sexo femenino que es el más afectado. Las mujeres mayores de 15 años, presentan dolor crónico lumbar en porcentaje de 22.8% y las cefaleas en porcentaje de 12.3% (2).

Los laboratorios de investigación invierten altas cantidades de dinero a fin de buscar fármacos para mitigar y minimizar el dolor, que se ha convertido en el primer motivo de consulta en los centros de atención médica y que representa una afectación de los hogares de quienes sufren este trastorno, debido a que puede incluso alterar el estado humoral de la persona, generar estrés, tensión, problemas familiares, entre otros.

Sin embargo, el uso en los pueblos de la medicina naturista-herbolaria como parte integral de la cultura que viene desde tiempos muy remotos, constituye una terapéutica en la medicina tradicional, alternativa y popular para tratar diversas enfermedades y sobre todo para aliviar el dolor de diversa etiología.

Los profesionales de la salud muestran un mayor interés en la investigación botánica y química de las plantas, descubriendo sus principios activos y demostrando con evidencias las propiedades terapéuticas de las plantas medicinales, valiéndose del enorme conocimiento que poseen los pueblos indígenas sobre ellas.

La investigación buscó demostrar que el extracto etanólico y las fracciones de A y AE del *Ficus pertusa* son una alternativa efectiva para el tratamiento del dolor, y además conocer que grupos de compuestos químicos podrían ser los responsables del efecto antinociceptivo.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

¿ Tendrá el extracto etanólico y sus fracciones de AE(acetato de etilio) y A (acetona),de la corteza de *Ficus pertusa* efecto analgésico en ratones albinos ?

### **1.2.2 Problemas específicos**

- 1.-¿Qué tipo de metabolitos secundarios contiene el extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* le confieren el efecto analgésico en ratones albinos ?
- 2.-¿El extracto etanólico de la corteza del *Ficus pertusa* administrado por vía oral a las concentraciones de 200 mg/kg y 400 mg/kg tendrá efecto analgésico en las ratones albinos?

- 3.- ¿Cuál es el efecto analgésico que producen las fracciones de AE y A de la corteza de *Ficus pertusa* administrado por vía oral a las concentraciones de 50 mg/kg en ratones?
- 4.- ¿El extracto etanólico y/o las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* administrados por vía oral tendrán mejor efecto analgésico en comparación con los medicamentos acetaminofén y diclofenaco?

### **1.3 Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar el efecto analgésico del extracto etanólico y sus fracciones AE y A, de la corteza de *Ficus pertusa*, en ratones albinos.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

- 1.- Determinar los metabolitos secundarios que le confieren el efecto analgésico del extracto etanólico y sus fracciones AE y A de la corteza de *Ficus pertusa*.
- 2.- Evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de la corteza del *Ficus pertusa* administrada por vía oral en ratones albinos en concentraciones de 200mg/kg y 400mg/kg.
- 3.- Evaluar el efecto analgésico que producen las fracciones de AE y A de la corteza de *Ficus pertusa* administradas por vía oral en ratones albinos en concentraciones de 50 mg/kg en ratones.
- 4.- Evaluar la eficacia analgésica del extracto etanólico y de las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* en comparación con los medicamentos diclofenaco y acetaminofén.

#### 1.4 Justificación y viabilidad de la investigación

El dolor es un trastorno cuya intensidad puede ser leve, moderada e incluso severa, lo que obliga a la comunidad médica a emplear sedantes para minimizar el dolor. Frente a ello, la industria farmacéutica investiga nuevas moléculas capaces de tener las mejores propiedades terapéuticas y disminuir las reacciones adversas medicamentosas.

El uso de productos naturales en diferentes formas como infusión, decocción, filtración y maceración, deben ser debidamente ensayados, con estudios previos para conocer su composición química (búsqueda de metabolitos secundarios) y evaluar sus propiedades terapéuticas, ya que generalmente la población que tiene escasos conocimientos, usa la planta para un determinado efecto, sin conocer que puede tener efectos adversos.

Existe la necesidad de que los profesionales de la salud investiguen más la medicina naturista analizando su composición química y sus propiedades curativas. La investigación realizada intenta contribuir con la población en la solución de este álgido problema del dolor. Se evaluará el efecto analgésico y el grado de analgesia, de la corteza de *Ficus pertusa* en ratones estableciendo una concentración terapéutica con el objeto de encontrarle una justificación social.

La viabilidad de la investigación estuvo definida por la accesibilidad a la especie vegetal, el proyecto de la investigación química y farmacológica aprobado, -el financiamiento de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega al grupo de investigación dirigido por la asesora de la investigación y también los recursos del investigador. Se contó con recursos humanos, financieros y materiales que permitieron realizar la investigación en el tiempo programado.

Los alcances de la investigación incluyeron: la investigación de la composición química y evaluar in vivo el efecto analgésico del extracto etanólico y de las fracciones AE y A de la corteza del *Ficus pertusa*. La

investigación evaluó la eficacia del extracto etanólico y de las fracciones de *Ficus pertusa* en relación a grupos farmacológicos con el mismo efecto terapéutico

La investigación química se desarrolló en la Universidad Inca Garcilaso de la Vega y la investigación farmacológica en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

## **1.5 Delimitación de la investigación**

### **1.5.1 Delimitación espacial**

El trabajo de investigación se realizó en un grupo de 42 ratones donde se evaluó el efecto analgésico del extracto etanólico y las fracciones del *Ficus pertusa*.

### **1.5.2 Delimitación Temporal**

Se ejecutó en un periodo de 4 meses.

### **1.5.3 Delimitación temática**

Se investigó y evaluó la composición química y el efecto analgésico del extracto etanólico y las fracciones del *Ficus pertusa* en ratones.

## **1.6 Limitación de la investigación**

La obtención de insumos químicos fiscalizados para los procesos de extracción química.

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Estado del arte

#### 2.1.1 Nacionales

En el año 2017 Chilquillo H, Cervantes R. Desarrollaron una investigación a fin de demostrar los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antioxidantes del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Senecio canescens* (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. "vira-vira". Se demostró una mayor respuesta antiinflamatoria empleando una concentración de 500 mg/kg (37,52 %) en relación con el principio activo ibuprofeno a una concentración de 120 mg/kg (41,16 %) y del corticoide prednisona a una concentración de 1,2 mg/kg por vía oral (48,04 %). Para determinar el efecto analgésico se realizaron ensayos sobre la retirada de cola en ratones; las concentraciones que presentaron mayor efecto analgésico oral fueron a 1200 mg/kg (28,55 %) y 800 mg/kg (20,84 %), estas fueron comparadas al efecto del analgésico del Tramadol 10 mg/kg por V.O. (39,67 %). El extracto presentó un efecto analgésico dosis-dependiente frente al ensayo latigazo de la cola (3).

En la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (2017), Fernández R, Cruzado LM, Bonilla R, Ramírez C, Toche T, Curay C. Evaluaron el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de hojas de *Chromolaena leptoccephala* (DC) R.M. King & H. Rob. "chilca negra" y se identificaron los metabolitos secundarios presentes. Se evaluó el efecto antiinflamatorio del extracto mediante el modelo de edema subplantar en ratas a la dosis suministrada (diclofenaco 50 mg/kg, *C. leptoccephala* 100 mg/kg y 400 mg/kg). El extracto etanólico de hojas de *Chromolaena leptoccephala* (DC) R.M. King & H. Rob. "chilca negra" presentó flavonoides, compuestos fenólicos y alcaloides, que

ejercerían efecto antiinflamatorio en la concentración de 100 y 400 mg/kg (4)

En el 2006, Betancourt realizó un trabajo experimental con el objetivo de evaluar el efecto analgésico del extracto acuoso liofilizado de las hojas de *Bixa orellana L.*, a dosis de 100 y 150 mg/Kg administrado por vía oral. Para el desarrollo del mismo se utilizaron los métodos de plancha caliente y Contorsiones abdominales. Los animales seleccionados fueron ratones albinos machos de la Cepa Balb/C53, con un peso corporal entre 23.67 +/-1.03 g. Se utilizaron como controles positivos paracetamol e indometacina a dosis de 400mg/Kg y 10 mg/Kg respectivamente. *Bixa Orellana L.*, presentó actividad analgésica a nivel periférico, en el modelo de contorsiones abdominales, directamente proporcional a la dosis, bajo las condiciones experimentales (5).

### **2.1.2 Internacionales**

En India, Singh d, et al (2011), en “Usos tradicionales, fitoquímica y farmacología de *Ficus religiosa*: Una revisión”. Objetivo: comprender la información fragmentada disponible sobre la botánica, los usos tradicionales, fitoquímica, farmacología y toxicología de *F. religiosa* para explorar su potencial terapéutico y futuro oportunidades de investigación. Materiales y métodos: toda la información disponible sobre *F. religiosa* se recolectó mediante búsqueda electrónica (utilizando Pubmed, Scirus, Google Scholar, Agricola y Web of Science) y una búsqueda en la biblioteca. Resultados: los usos etnomédicos de *F. religiosa* se registran en todo el sur de Asia, donde se ha utilizado para aproximadamente 50 tipos de desórdenes. La investigación fitoquímica ha llevado al aislamiento de fitoesteroles, amino ácidos, furanocumarinas, componentes fenólicos, hidrocarburos, alcoholes alifáticos, componentes volátiles y algunas otras clases de metabolitos secundarios de *F. religiosa*. Materiales vegetales frescos, extractos crudos y los componentes aislados de *F. religiosa* mostraron un amplio espectro de actividades farmacológicas

in vitro e in vivo como, antidiabético, potenciador cognitivo, curación de heridas, anticonvulsivante, antiinflamatorio, analgésico, antimicrobiano, antiviral, hipolipidémico, antioxidante, inmunomodulador, antiasmático, parasimpático modulador, esterogénico, antitumoral, antiulceroso, anti-ansiedad, antihelmíntico, receptor de endotelina antagonista, inductor de apoptosis e hipotensor. Conclusiones: *F. religiosa* surgió como una buena fuente de medicina tradicional para el tratamiento del asma, diabetes, diarrea, epilepsia, problemas gástricos, trastornos inflamatorios, trastornos infecciosos y sexuales trastornos (6)

En Ecuador (2006), Benenaula B, Brito O. Realizaron la "Determinación del efecto analgésico de las hojas de *Ficus carica L.* se evaluó el efecto analgésico de las hojas de *Ficus carica L.* a través de 3 técnicas in vivo: Test del Ácido Acético, Test de la Inmersión de la Cola y Test del Plato Caliente; empleando tintura al 10% en diferentes dosis y evaluando las reacciones de los animales de experimentación. Se determinó que la planta tiene efecto analgésico muy superior al obtenido con el Dextropropoxifeno - Acrogésico®, siempre que la dosis de la tintura se encuentre alrededor de los 200 mg/Kg (7)

En Guatemala (2005), Fontán A. Realizó la validación farmacológica del efecto analgésico y antiinflamatorio de hojas de *Ficus carica* (higuera), hoja de *Persea americana* (aguacate) y flor de *Calendula officinalis* (flor de muerto) en infusión acuosa (fase I). Se prepararon infusiones acuosas al 10% de cada una de las especies a evaluar, utilizando el test de Winter y Robin. Se utilizaron ratas albinas (hembras) de 150-170 g con ayuno de 24h, administrándoles por sonda orogástrica diclofenaco sódico a dosis de 50 mg/Kg peso e infusiones de las especies a estudiar a dosis de 750 y 1000 mg/Kg de peso. Posteriormente se produjo inflamación aguda con la inyección de 0.1 mL de caolín al 1%, en la aponeurosis sub-plantar derecha de

la pata trasera en las ratas, siguiendo la evolución de la inflamación y determinando el efecto antiinflamatorio y analgésico durante 1, 3, y 5 horas después del tratamiento. Resultados: se determinó que las infusiones al 10% de hoja de *Ficus carica* (higo) y flor de *Calendula officinalis* (flor de muerto) a dosis de 750 y 1000 mg/kg presentaron efecto antiinflamatorio in vivo con significancia estadística (p 0.05). Se determinó que las infusiones al 10% de hoja de *Ficus carica* (higo), hoja *Persea americana* (aguacate) y flor de *Calendula officinalis* (flor de muerto), a dosis de 750 y 1000 mg/kg de peso corporal presentaron efecto analgésico durante 1, 3 y 5 horas después del tratamiento in vivo (8)

## 2.2 Bases teóricas

### 2.2.1 Ficus

Árboles o arbustos monoicos, terrestres, epífitos, rupícolas o “estranguladores”, estos últimos con raíces aéreas que engruesan rodeando a la planta hospedera; corteza parda, gris o amarilla, con exudado lechoso; yema foliar terminal, cónica; estípulas dos por nudo, cónicas, rodeando completamente las yemas, usualmente caducas y dejando una cicatriz a manera de anillo que rodea el tallo; hojas alternas o en espiral, simples y pecioladas.

#### 2.2.1.1 *Ficus pertusa* L. f.

Sinónimos Botánicos: *Ficus gemina* Ruiz ex Miquel, *Ficus peruviana* (Miquel) Rossberg, *Pharmacosycea peruviana* Miquel, *Urostigma pertusum* (L.f.) Miquel Nombres Comunes: “*Renaquilla negra*”, “*Renaquilla*”, “*Loro micuna*”, “*Renaco blanco*”, “*Renaco*” (9)

#### 2.2.1.2 Descripción

Árboles o arbustos, hasta 30 m de alto, iniciándose como epífitos pero tornándose independientes; ramas jóvenes glabras, grises a café-amarillentas. Hojas elípticas a muy

angostamente elípticas o lanceoladas, 5–12.5 cm de largo y 2–5.5 cm de ancho, acuminadas a atenuadas en el ápice, obtusas a agudas en la base, glabras, lisas, cartáceas y verdes a café claras cuando secas, 10–20 pares de nervios secundarios, muy débiles y difíciles de distinguir de los nervios intermedios, nervio submarginal débil, nervios terciarios inconspicuos; pecíolos 0.8–2.5 (–4) cm de largo, glabros, café claros, estípulas 0.5–1.3 cm de largo, glabras. Higos 2 por nudo, globosos, 0.8–1.5 cm de diámetro, glabros, verde-amarillentos, verdes a purpúreo opacos, a veces manchados, ostíolo hundido dentro de un anillo de tejido, pedúnculos 2–10 mm de largo, glabros, brácteas basales 2, mm de largo.

Común, bosques muy húmedos perennifolios y bosques secos, en todo el país; 0–1400 m; *Castro 2344*, *Stevens 9237*; sur de México al sur de Brasil y también en Jamaica. *F. pertusa* se distingue por las hojas pequeñas, generalmente acuminadas, con nervios secundarios imperceptibles, las partes glabras y los higos pedunculados con un ostíolo hundido (10).

#### **2.2.1.3 Distribución geográfica en el Perú**

En los departamentos de Amazonas, Huánuco, Loreto, Madre de Dios, Pasco, San Martín y Ucayali, entre 100-1800 msnm.

#### **2.2.1.4 Usos y propiedades**

Existen diferentes especies de *Ficus*, todas ellas con diversas propiedades terapéuticas. *Ficus carica* es antitusivo, mucolítico, laxante, antibacteriano, antiinflamatorio en amigdalitis. *Ficus pertusa* tiene actividad analgésica, antiinflamatoria, antioxidante y antibacteriana. Puede

emplearse en dolores de diversas etiologías como cefaleas, artritis; en procesos bacterianos a nivel cutáneo (9)

## **2.2.2 Marcha Fitoquímica**

### **2.2.2.1 Extracto**

Entre los procesos extractivos de los diferentes productos fitoquímicos, aceites esenciales y otros destacan las nuevas tecnologías de extracción entre las que se encuentra la extracción con fluidos supercríticos, sin embargo, a menudo se utilizan otros procesos extractivos más convencionales, como los de arrastre de vapor, los de extracción por solución y los de extracción por centrifugación. (11)

### **2.2.3 Cromatografía en Capa Fina (CCF).**

La CCF es un método físico que emplea una fase móvil y una fase estacionaria, la cual identifica sustancias mediante la visualización de manchas con el empleo de reactivos reveladores de acuerdo a los grupos químicos o metabolitos, comparados a los Rf de los estándares o grupo control. También se hace uso de la Espectrofotometría UV-V.

#### **2.2.3.2 Reveladores usadas en la cromatografía capa fina**

**Cloruro férrico (FeCl<sub>3</sub>)** Reconoce a los grupos fenólicos puede dar lugar a la formación de compuestos coloreados, dado que los grupos hidroxilo actúan como activadores del anillo bencénico al donarle densidad, esto ocasiona que la aromaticidad del anillo se debilite, adquiriendo más las características de un polieno conjugado. El ión hierro (III) es un oxidante moderado capaz de inducir la conversión de un pirogalol a una ortoquinona hidroxilada (que proporciona la

coloración azul) y, en concentraciones de pirogalol aún mayores promover la formación de un polímero de la quinona formada, obteniendo un producto con un sistema pi muy largo y, por tanto, absorción en todo el espectro.(12)

**Dragendorff.-** Reconoce a los alcaloides que son sustancias básicas que contienen nitrógeno en un anillo heterocíclico, muchos alcaloides presentes en un material vegetal forman con el bismuto, yoduros dobles insolubles de fórmula general  $BiI_3 \cdot HI$  (Reactivo de Dragendorff).

**Mayer.-** el yoduro de potásico cuando reacciona con cloruro mercúrico, forma un precipitado rojo de yoduro mercúrico:

soluble en exceso de iones de yoduro con formación de un anión complejo incoloro:

La solución alcalina de este complejo sirve para descubrir indicios de amoníaco. En esta reacción se forma el compuesto de color pardo oxiyoduro mercuri amoníaco, que es soluble en exceso de complejo  $[HgI_2 - 4]$ , generando intenso color anaranja - amarillo. Los alcaloides por su carácter nitrogenado pueden comportarse de forma similar al amoníaco, ante este reactivo.(12)

**Vainillina.-** ácido ortofosfórico (1% vainillina y 10% de ácido en etanol), específico para reconocer esteroides y triterpenos.

**Reactivo de hidróxido de potasio (KOH) .-** Para reconocer las Cumarinas que son compuestos derivados de la  $\alpha$ -benzopirona. Dado que en su estructura presentan un gran número de insaturaciones, estos compuestos exhiben una fuerte fluorescencia azul o verde al ser irradiados con luz ultravioleta, propiedad que se aprovecha para su detección. Adicionalmente, puesto que todas las cumarinas poseen en su estructura una  $\gamma$ -lactona, pueden identificarse mediante las

reacciones propias para lactonas. Aquellos compuestos con fluorescencia al ultravioleta que luego de la aplicación del reactivo revelador exhiben coloración anaranjada al visible son considerados cumarinas. Una placa cromatográfica adicional puede aspersarse con KOH al 5%, el cual acentúa fuertemente la fluorescencia de estos compuestos al ser expuestos a la luz uv (12)

## **2.2.4 El dolor**

### **2.2.4.1 Fisiología del dolor**

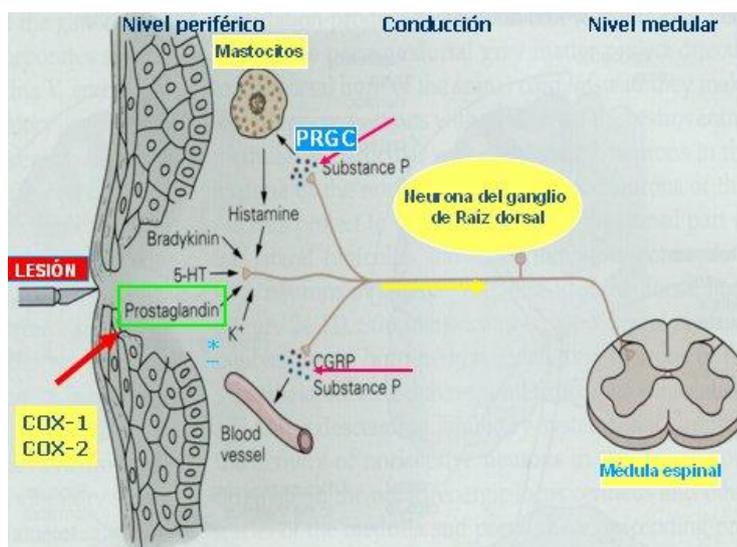
Los aspectos fundamentales son la transmisión del dolor, a través de las vías de la nocicepción, y la modulación de la señal de dolor a nivel del sistema nervioso central, que exagera o inhibe el estímulo, generándose la percepción consciente del dolor. Los receptores nerviosos o receptores nociceptivos, son terminaciones libres de fibras nerviosas localizadas en tejido cutáneo, en articulaciones, en músculos y en las paredes de las vísceras que captan los estímulos dolorosos y los transforman en impulsos (13).

Existen tres tipos:

Mecano receptor: estimulados por presión de la piel.

Termo receptores: estimulados por temperaturas extremas.

Receptores polimodales: responden indistintamente a estímulos nociceptivos, mecánicos, térmicos y químicos.



**Figura 1.** Fisiología del dolor (14)

El «proceso del dolor» se inicia con la activación y sensibilización periférica donde tiene lugar la transducción por la cual un estímulo nociceptivo se transforma en impulso eléctrico.

La fibra nerviosa estimulada inicia un impulso nervioso denominado potencial de acción que es conducido hasta la segunda neurona localizada en la asta dorsal de la médula, estamos hablando de la transmisión (13,14)

#### 2.2.4.2 Dolor agudo y crónico

Se considera dolor agudo la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo.

El dolor agudo se debe generalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

Dolor crónico es aquel dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó y que permanece una vez que dicha lesión desaparece. Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continúa o en brotes, conlleva la presencia de dolor aun en ausencia de lesión periférica.

#### **2.2.4.3 Dolor somático y dolor visceral**

El dolor somático es aquel que afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. El dolor visceral está producido por lesiones que afectan a órganos internos, por lo que es la forma de dolor que aparece más frecuentemente y es síntoma habitual en la mayor parte de síndromes dolorosos agudos y crónicos de interés clínico.

#### **2.2.4.4 Dolor nociceptivo y dolor neurótico**

Dolor nociceptivo, dolor normal o sensorial. Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos normales como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales (13).

El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral. El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico (neuralgia del trigémino, miembro fantasma o causalgia) (13).

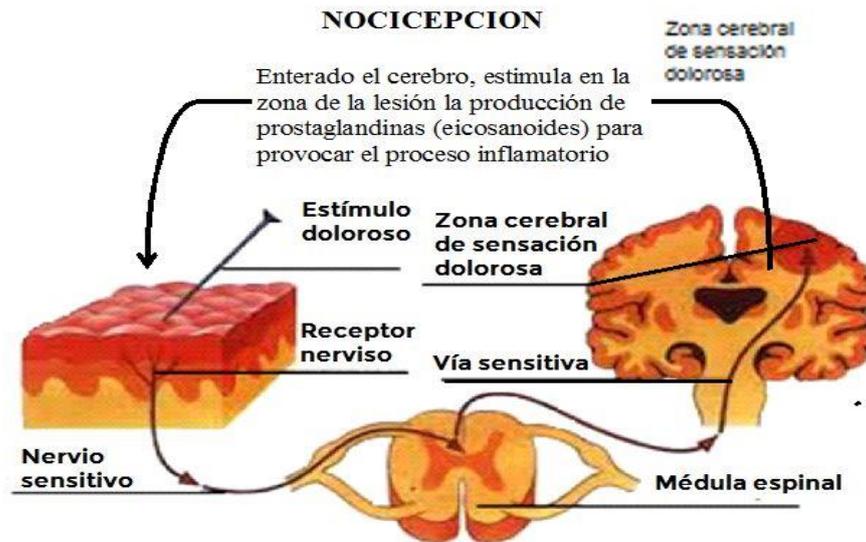


Figura 2. Bioquímica del dolor (13)

Entre los dolores de tipo neuropático se encuentran los de presentación espontánea en ausencia de lesión causal, las reducciones anormales del umbral del dolor y los dolores producidos por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. En los casos de dolor neuropático, el sistema nociceptivo se comporta de una forma anormal y estas formas de dolor pueden ser consideradas como expresiones alteradas del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas (13).

#### 2.2.4.5 Tratamiento del dolor

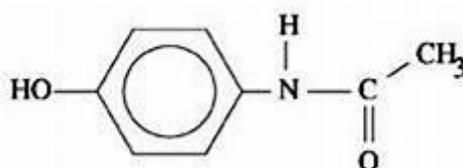
La estrategia terapéutica para el tratamiento del dolor se articula alrededor de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuesta para el manejo del dolor oncológico pero aplicable a cualquier tipo de dolor. La escalera de la OMS se divide en tres peldaños en función de la intensidad del dolor. El primer escalón está formado por los llamados analgésicos menores, periféricos o no opioides. En este grupo se incluyen fármacos como el ácido acetilsalicílico, salicilatos, paracetamol, metamizol y el resto de los AINE (13).

El segundo escalón lo constituyen los analgésicos opioides débiles (codeína, tramadol). Están especialmente indicados en pacientes con dolor leve-moderado que no se controlan adecuadamente con analgésicos menores. El tercer escalón está compuesto por los analgésicos opioides potentes, entre los que incluimos morfina, metadona, fentanilo. Los fármacos adyuvantes como los antidepresivos o los antiepilépticos o las técnicas (infiltraciones), pueden añadirse en cada escalón.

El cuarto escalón (no contemplado en la escalera de la OMS) se referiría a las técnicas invasivas para control del dolor, como bloqueos neurolépticos o neuro modulación (13,15).

### 2.2.5 Paracetamol

Dosis 10 - 15mg/kg VO c/4 a 6 horas. El acetaminofén es el metabolito activo de la fenacetina, es un inhibidor débil de las prostaglandinas. Es un fármaco muy eficaz que puede ser utilizado como analgésico-antipirético. Produce escasa irritación gástrica y poco efecto sobre la adhesión plaquetaria. Presenta absorción, rápida por vía oral. Se distribuye rápida y uniformemente en la mayoría de tejidos del organismo. Unión a proteínas plasmáticas en un 25 %. Se excreta en leche materna y cruza barrera placentaria. Metabolismo hepático, excreción urinaria, principalmente como glucurónido de acetaminofén. Cruza la barrera placentaria, se excreta en leche materna, puede producir hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, alcoholismo activo, hepatitis viral (16,17)



**Figura 3** Estructura química del paracetamol

### Reacciones adversas

Con sobredosis puede producirse daño hepático y renal. Raras: hepatitis; cólico renal (con dosis altas o uso prolongado en pacientes con insuficiencia renal severa), insuficiencia renal (disminución súbita del volumen urinario); agranulocitosis, trombocitopenia, anemia, dermatitis alérgica, piuria estéril (16,17).

### Interacciones Medicamentos

Alcohol (abuso crónico), inductores del metabolismo hepático (barbitúricos, carbamazepina, rifampicina, isoniazida, ritonavir y otros), fármacos hepatotóxicos (IECA, AINE, eritromicina, estrógenos y otros): incrementan el riesgo de hepatotoxicidad. Con anticoagulantes orales riesgo de hemorragia; con metoclopramida y domperidona puede aumentar el efecto del paracetamol por incremento de su absorción. Con la zidovudina podría resultar en neutropenia o hepatotoxicidad (16,17).

#### 2.2.6 Diclofenaco Sódico

Diclofenaco sódico (inyectable) Inyectable 25mg/mL x 3mL. Dolor e inflamación de diversa etiología. Dolor post-quirúrgico y cólico uretral y vesicular. Dosis 75mg ó 1mg/kg IM, c/12 h (17).

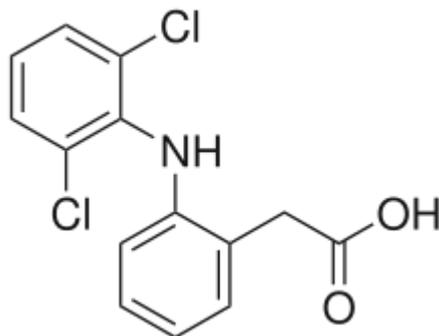


Figura 4 Estructura química del diclofenaco

### **Farmacocinética**

Se absorbe rápidamente por vía intramuscular. Distribución en líquido sinovial. Unión a proteínas en 99,7%. Metabolismo hepático en casi 50%. Atraviesa la barrera placentaria; en el tercer trimestre, puede prolongar el trabajo de parto y producir cierre prematuro del ductus arterioso fetal. Se excreta en leche materna (17).

### **Reacciones Adversas Medicamentosas**

Dolor abdominal, constipación, diarrea, indigestión, náuseas; cefalea leve a moderada, edema. Ulceración gastrointestinal, insuficiencia hepática, renal, enfermedad ulcerativa o inflamatoria del TGI, enfermedad de Crohn, diverticulitis, úlcera péptica o colitis ulcerativa, uso de tabaco; es esencial dar simultáneamente un régimen antiulceroso, hemofilia u otros desórdenes hemorrágicos, estomatitis, HTA e ICC, puede incrementar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares, infarto de miocardio y ACV (17).

### **Interacciones Medicamentosas**

La aspirina u otros AINE, anticoagulantes, anti plaquetarios, trombolíticos, alcohol, corticoides: incrementan el riesgo de sangrado o hemorragia en el TGI y otros lugares. Los antihipertensivos y diuréticos antagonizan el efecto hipotensor.

La ciclosporina, compuestos de oro, amino glucósidos, anfotericina B, cisplatino y otros incrementan el riesgo de nefrotoxicidad. La insulina y los antidiabéticos orales pueden incrementar su efecto hipoglucemiante (17).

### **2.2.7 Cloruro de Sodio (NaCl)**

Se presenta como solución al 0,9%, inyectable 0,9% y al 20%. El sodio es el catión principal en el líquido extracelular, regula el volumen plasmático, el equilibrio ácido básico, la función nerviosa y muscular mediante el sistema Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup>ATPasa. La solución hipertónica de NaCl al 20% está indicada en casos de deshidratación y para establecer el equilibrio electrolítico del sodio y del cloro. La solución fisiológica isotónica inyectable está indicada en procesos de deshidratación secundaria por depleción de sodio o deshidratación hipotónica (17).

#### **Farmacocinética**

La absorción sistémica normalmente es mínima cuando la administración se realiza de modo adecuado. Es Categoría de riesgo para el embarazo A, puede producirse retención de sodio, edemas, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial.

#### **Reacciones adversas**

Fiebre, sofoco, rubor, dolor agudo abdominal inferior, dolor de cabeza, sensación de calor en labios y lengua, entumecimiento de la punta de los dedos, dolor en la parte baja de la espalda, pelvis, estómago, sed repentina o sabor salado en la boca (17).

#### **Interacciones Medicamentosas**

Ácidos minerales, sales solubles de plata, plomo, mercurio, incompatible con sodio cloruro. Con oxitocina puede producir respuesta hipertónica intensa causando laceración cervical en el feto.

Se incluye a la vasopresina, oxitocina, tiazidas, furosemida, carbamazepina, opiáceos, salicilatos, aines: pueden causar hiponatremia (17)

## **2.3 Formulación de Hipótesis**

### **2.3.1 Hipótesis**

El extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* tienen efecto analgésico en ratones albinos.

### **2.3.2. Hipótesis específica**

Los metabolitos secundarios del El extracto etanólico y sus fracciones, de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* le confieren el efecto analgésico en ratones albinos.

El extracto etanólico (200 y 400 mg/kg de peso) de la corteza del *Ficus pertusa* administrada por vía oral posee efecto analgésico en ratones albinos.

Las fracciones de AE y A (50 mg/kg de peso) de la corteza del *Ficus pertusa* administradas por vía oral poseen efecto analgésico en ratones albinos.

El extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* poseen un mejor efecto analgésico en comparación con los medicamentos acetaminofén y diclofenaco.

## **2.4 Variables**

### **2.4.1 Variable Independiente**

Los componentes químicos del extracto etanólico y las fracciones la corteza del *Ficus pertusa*.

### **2.4.2 Variable dependiente**

Efecto analgésico de la corteza del *Ficus pertusa*.

## Operacionalización de variables

Tabla 1.- Operacionalización de variables

Operacionalización de las variables		
Variable Independiente	Dimensión	Indicador
Los componentes químicos del extracto etanólico y las fracciones AE y A de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> .	Fitoquímico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Identificación de grupos de metabolitos secundarios.</li></ul>
Variable Dependiente	Dimensión	Indicador
Efecto analgésico en ratones albinos	Farmacológico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Concentraciones del extracto etanólico y de las fracciones de AE y A</li><li>• Reducción del número de contorsiones dolorosas.</li><li>• Tiempo para la analgesia</li></ul>

## 2.5 Definición de Términos Básicos

### 2.5.1 Marcha fitoquímica

Identificar los diferentes tipos de compuestos que biosintetiza la planta y realizar reacciones de coloración y/o precipitación para la identificación de los constituyentes químicos (18).

### **2.5.2 Dolor**

El dolor es definido como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial”. El dolor puede clasificarse como agudo o crónico (13).

### **2.5.3 Umbral del dolor**

El dolor umbral es la intensidad mínima de un estímulo que despierta la sensación de dolor, lo que representa la capacidad que tiene un organismo de percibir o soportar el dolor. (19)

### **2.5.4 Analgesia**

Abolición de la sensibilidad al dolor sin intención de producir sedación (19).

**2.5.5 Metabolismo.** El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que realizan las células de los seres vivos para sintetizar sustancias complejas a partir de otras más simples, o para degradar las complejas y obtener las simples. (20)

**2.5.6 Metabolito.** Cualquier sustancia o molécula que se genera a lo largo del metabolismo de otra sustancia.

Las plantas, organismos autótrofos, además del metabolismo primario presente en todos los seres vivos, poseen un metabolismo secundario que les permite producir y acumular compuestos de naturaleza química diversa. (20)

**2.5.7 Metabolito primario.** Los metabolitos primarios son aquellos que los procesos químicos intervienen directamente en la supervivencia, crecimiento y reproducción de las plantas (20)

**2.5.8 Metabolito secundario:** Los metabolitos secundarios son aquellos compuestos orgánicos sintetizados por las mismas plantas , presentan propiedades farmacacologicas, y se caracterizan por sus diferentes usos y aplicaciones como medicamentos, insecticidas, herbicidas, perfumes o colorantes, entre otros. (20)

**2.5.9 Droga vegetal:** Es la parte de la planta medicinal utilizada en terapéutica (raíz de valeriana, hoja de digital).

## CAPITULO III METODOLOGIA

### 3.1 Tipo de Investigación

Analítico, prospectivo, observacional.

#### 3.1.1 Diseño de La Investigación

Experimental. Diseño con estímulo creciente (Se emplean varios grupos idénticos que servirán de grupos experimentales y testigos, recíprocamente, puesto que la variable estímulo es aplicada en magnitudes diferentes para cada grupo).

### 3.2 Población y muestra de la Investigación

**3.2.1 Población vegetal.-** La población vegetal de interés estuvo conformada por la especie botánica *Ficus pertusa*, de los cuales se encuentran 4 árboles por cada 10 m<sup>2</sup>

**3.2.2.Muestra vegetal.-** La muestra estaba conformada por corteza ( lonjas ) de *Ficus pertusa*, 5.3 kg

**3.2.3. Población animal.-** Ratones albinos adultos cepa albina Balb. Machos hembras que se obtuvieron en el bioterio de la universidad Nacional Mayor de San Marcos.

**3.2.4 Muestra animal.-** La muestra estuvo conformada por 42 ratones albinos cepa albina Balb divididos en 6 grupos de 7 cada uno con pesos de 19 a 36 g.

### 3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La recolección de datos fue a través de fichas en la cual se consignaron pesos, dosis, tiempo de respuesta, número de contorsiones, como resultados al informe de la investigación.

### **3.3.1 Técnicas para el procedimiento de datos**

Los datos fueron codificados, verificados, procesados e ingresados al sistema SPSS versión 20. Se evaluará las medidas de frecuencia, correlación, que permitirá construir tablas, gráficos, barras que permitirá una interpretación de resultados. Se empleó además el programa Excel para la construcción de gráficos y tablas.

## **3.4 Materiales, equipos y reactivos**

### **3.4.1 Material Biológico**

Extracto seco de la corteza de *Ficus pertusa*

Ratones albinos adultos cepa albina Balb. Machos y hembras (peso promedio 19-36 g).

### **3.4.2 Materiales**

Tubos de ensayo 13 x 10 mL  
Gradilla de metal.  
Pipeta de 1, 2, 5 y 10 mL  
Beaker x 250 mL  
Plancha calefactora modelo Practum  
Pro pipeta de goma.  
Baqueta de vidrio.  
Espátula de metal.  
Aspersor con bombilla.  
Cubas cromatográficas 10 x 10 cm y 25 x 25 cm.  
Probeta de 100 mL  
Pera de decantación x 250 mL  
Soporte universal  
Frascos de color ámbar  
Luna de reloj  
Mechero  
Fiola x 50 mL y 100 mL  
Balanza para pesar ratones.  
Jaulas metálicas para ratones.

Sonda orogástrica N°18 para ratones.

Placa Petri

Cronómetro

Jeringas 1 mL

### **3.4.3 Equipos**

Balanza analítica modelo Sartorius.

Estufa modelo Binder

Campana extractora modelo Labconco basic 47

Lámpara UV, longitud de onda corta y onda larga (254 y 365 nm)

### **3.4.4 Reactivos**

Etanol

Metanol

Acetona

Éter de petróleo

Acetato de etilo

Cromafofolios de sílica gel GF- 254, 4 x 7 cm

Cloroformo

Solución reveladora de  $\text{FeCl}_3$  5 %

Solución reveladora de  $\text{AlCl}_3$  1%

Solucion reveladora KOH 10 %

Solucion reveladora  $\text{H}_3\text{PO}_4$  50%

Agua destilada

Paracetamol Jarabe 120 mg / 5 mL

Diclofenaco tableta 50 mg

### 3.5 Procedimiento experimental

#### 3.5.1 Análisis químico

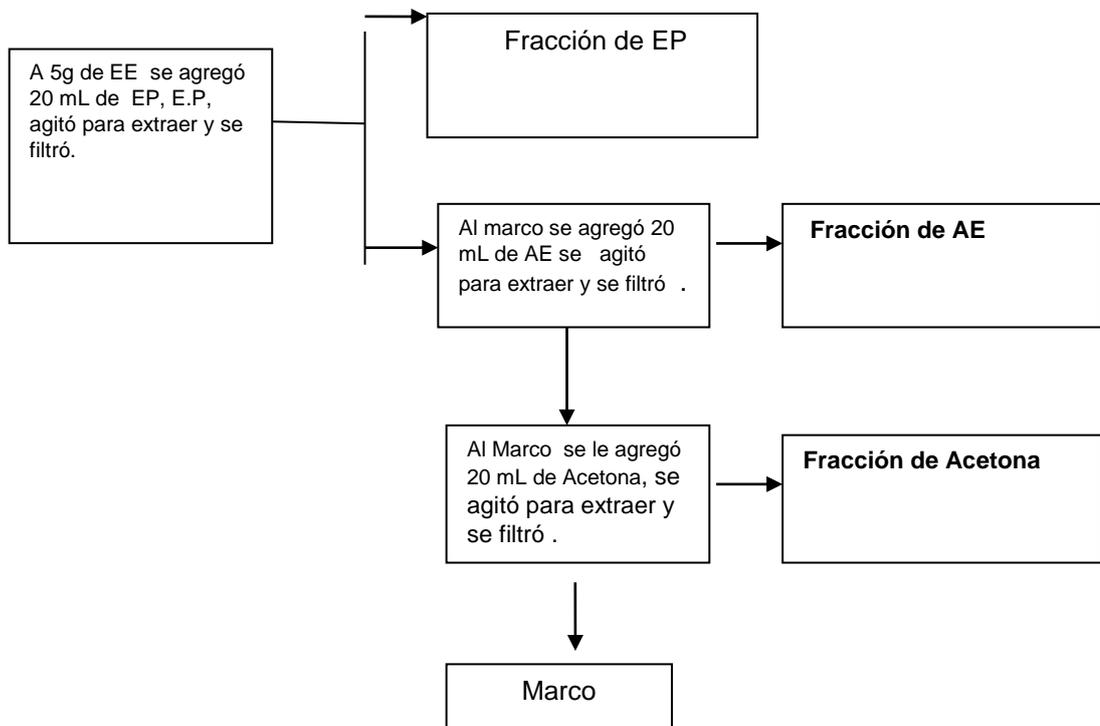
##### 3.5.1.1 Fraccionamiento del extracto etanólico

###### Procedimiento

Se pesó 5g de extracto seco y se extrajo con 20mL de éter de petróleo se filtró la solución y se concentró a sequedad.

El marco se extrajo con 20 mL de acetato de etilo se filtró y se concentró a sequedad obteniéndose la fracción de acetato de etilo (AE).

Al marco se le agregó 20 mL de acetona, se agitó para extraer, luego se se filtró y se concentró a sequedad obteniendo la fracción de acetona (A).



**Figura 5.** Fraccionamiento del extracto etanólico de la corteza de *Ficus pertusa*  
(Elaborado por el autor)

### **3.5.1.2 Cromatografía en capa fina (CCF)**

Para el desarrollo de la CCF se emplearon cromatofolios MACHEREY-NAGEL, (silicagel) con medidas de 4 x 7cm cm con la finalidad de comprobar la presencia de los metabolitos secundarios reportados en el tamizaje fitoquímico como: quinonas, cumarinas, flavonoides, compuestos fenólicos, terpenos y alcaloides, con los reveladores : KOH , AlCl<sub>3</sub> , FeCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Dragendorff respectivamente. Se utilizaron mezclas de éter de petróleo/cloroformo (7:3), acetato de etilo /acetona (1:1) y acetona /metanol (1:1) como fases móviles, se dejó correr la placa hasta un 80% y luego del secado se revelaron con reactivos reveladores específicos.

## **3.5.2 Análisis farmacológico del efecto analgésico.**

### **3.5.2.1 Preparación de los animales de laboratorio**

Se emplearon 42 ratones albinos con peso de 19 – 36 g, libres de patologías, los cuales fueron adquiridos en el Bioterio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, fueron alojados en jaulas metálicas de crianza para su aclimatación por una semana previa a los ensayos, con agua y alimentación *ad libitum*. La temperatura ambiental fue de 22-27° C y 70-80 % de humedad relativa con 12 horas de luz/oscuridad. La investigación se llevó a cabo cumpliendo debidamente las normas de ética para el uso de animales de experimentación (según Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio - Ética de la experimentación animal. MINSA–INS).

### **3.5.2.2 Administración del EE y de las fracciones A y AE**

Un día antes del experimento se pesaron los 42 ratones y se formaron 7 grupos con 6 ratones cada uno. El EE y las fracciones de AE y A se disolvieron con agua destilada en el sonificador durante 10 minutos. El día del experimento se indujo un efecto protector, por sonda nasogástrica (vía oral), 60

minutos antes de administrar el irritante (agente inductor) ácido acético glacial al 0.8%, con las siguientes sustancias:

Paracetamol x 120 mg/5mL (jarabe), diclofenaco sódico x 50 mg (tabletas), cloruro de sodio al 0.9%, 200 mg/kg y 400 mg/kg del EE, 50 mg/kg de la fracción A y 50 mg/kg de la fracción AE.

**Tabla 2:** Grupos de investigación y dosis administradas

<b>Grupo</b>	<b>Dosis</b>	<b>Volumen administrado</b>
Control	0.9 %	0.2 mL
EE 1	200mg/kg	0.5 mL
EE 2	400mg/kg	0.5 mL
AE	50 mg/kg	0.5 mL
A	50 mg/kg	0.5 mL
Paracetamol	200 mg/kg	0.2 mL
Diclofenaco	50 mg/kg	0.3 mL

EE 1, Extracto etanólico1; EE 2, Extracto etanólico 2; AE, fracción de Acetato de etilo; A, fracción de Acetona.

## **CAPITULO IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

### **4.1. Resultados del Análisis químico.**

El E.E y las fracciones de AE y A obtenidas fueron analizadas por CCF empleando diferentes fases móviles y reactivos reveladores para confirmar los resultados del tamizaje fitoquímico reportados en una investigación anterior con el extracto etanólico e identificar los metabolitos secundarios prioritarios en las fracciones de AE y A.

#### **4.1.1 Resultado del fraccionamiento**

Se obtuvieron los siguientes pesos de las fracciones

La fracción de Eter de petróleo (EP) 0.1123 g (2.24%)

La fracción de Acetato Etilo (AE) 0.3366g (6.73 %)

La fracción de Acetona (A) 1.2891 g ( 25.7%)

#### 4.1.2 Resultados de la cromatografía en capa fina

**Tabla 3.** TLC del EE y de las fracciones de AE y A de la corteza de *Ficus pertusa*

Muestra	Fase móvil	Revelador cromatográfico	Metabolito Secundario	Resultados
EE	Éter de petróleo/ cloroformo (7:3)	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Terpenos	Negro
		AlCl <sub>3</sub>	Flavonoides	amarillo
		FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	Azul oscuro
AE	Acetato de etilo/ acetona (1:1)	FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	Azul oscuro
		AlCl <sub>3</sub>	Flavonoides	Amarillo
		KOH	Cumarinas Quinonas	Azul
A	Acetona/metanol (1:1)	Dragendorff	Alcaloides	Naranja rojo
		KOH	Cumarinas y quinonas	Azul
		FeCl <sub>3</sub>	Compuestos fenólicos	Azul oscuro
		AlCl <sub>3</sub>	Flavonoides	amarillo

#### **EE extracto etanólico, AE fracción de Acetato de etilo, A fracción de Acetona**

El TLC del EE (extracto etanólico) en las placas de silicagel y con éter de petróleo/cloroformo (7:3) como fase móvil, dio manchas de color negro, dando positivo para terpenos con el revelador H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, amarillo positivo para flavonoides con el revelador AlCl<sub>3</sub>, azul oscuro para compuestos fenólicos con el revelador.

La fracción de AE (acetato de etilo) con acetato de etilo/acetona (1:1) como fase móvil dio manchas de color azul oscuro: positivo para compuestos fenólicos con el revelador de FeCl<sub>3</sub>, manchas de color amarillo: positivo para flavonoides con el revelador AlCl<sub>3</sub>, manchas de color azul positivo: para cumarinas y quinonas con revelador KOH.

Se observaron las manchas mediante la lámpara UV de fluorescencia a 254 nm y a 365 nm previo al empleo de reactivos reveladores

La fracción de A ( acetona ) se disolvió con etanol, se sembró en las placas de silicagel y se eluyó con acetona/metanol (1:1), luego de revelar dio la coloración amarillo positivo para flavonoides con el revelador  $AlCl_3$ , manchas de color azul oscuro positivo para compuestos fenolicos con el revelador  $FeCl_3$ , manchas de color azul positivo para quinonas y cumarinas con el revelador de KOH, coloracion de naranja rojo positivo para alcaloides con el revelador de Dragendorff.

Se observaron las manchas mediante la lámpara UV de fluorescencia a 254 nm y a 365 nm previo al empleo de reactivos reveladores

## **4.2 Análisis farmacológico**

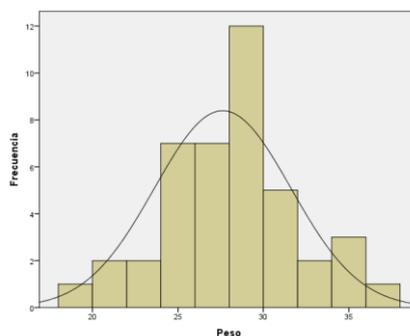
### **4.2.1 De los animales de experimentación**

El peso medio de los ratones albinos empleados fue de 27.62  $\pm$ 3.99, encontrándose pesos mínimos de 19 y máximo de 36. De manera puntual el 25% de los ratones pesaba al menos 25 gramos, el 75% al menos 28 gramos y el 75% por lo menos 30 gramos. Los datos evaluados nos permiten afirmar que la distribución manifestaba leve asimetría de cola derecha y sutil tendencia a la leptocurtosis.

En la **tabla 4** se muestra la distribución de las medidas de los pesos de los ratones empleados en el análisis.

**Tabla 4. Distribución de las medidas del peso.**

<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>VALOR</b>
Media	27.62
Intervalo de Confianza al 95%	26.37; 28.86
Desviación Estándar	3.99
Varianza	15.95
Mediana	28
Rango Intercuartil	5.00
Mínimo	19
Máximo	36
Rango	17
Coficiente de Asimetría	0.08
Coficiente de Curtosis	0.05
Cuartil	
Q1	25.00
Q2	28.00
Q3	30.00



**Figura 6.** Distribución de las medidas del peso.

### 4.3 Prueba de hipótesis

En este apartado se realizó la docimasia de las hipótesis planteadas para la ejecución de la presente investigación, considerando que la hipótesis principal corresponde a:

H1: “El extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* tienen efecto analgésico en ratones albinos.”

Debido a la complejidad de las variables de medición, está se subdividió en hipótesis específicas H1.1 y H1.2.

#### **4.3.1 Contrastación de Hipótesis Específicas H1.1 y H1.2.**

Para poder entender de manera precisa el evento de estudio, se debe analizar de manera separada sus hipótesis específicas, las cuales fueron:

**H1.1** La administración del extracto etanólico y fracciones de AE y A evaluadas, incrementa el tiempo de reacción dolorosa en ratones inducidos a estímulos.

**H1.2** La administración del extracto etanólico y fracciones de AE y A evaluadas, reduce el número de contorsiones dolorosas en ratones inducidos a estímulos.

#### **4.3.2 Contrastación de Hipótesis Específica H1.1**

La hipótesis específica 1 corresponde a:

“La administración del extracto etanólico y fracciones de AE y A evaluadas incrementa el tiempo de reacción dolorosa en ratones inducidos a estímulos.”

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

#### **I.- Formulación de Hipótesis Estadística**

**H<sub>0</sub>:** Las medidas del tiempo de reacción dolorosa son iguales entre todos los tratamientos administrados.

**H<sub>1</sub>:** Las medidas del tiempo de reacción dolorosa son diferentes entre todos los tratamientos administrados.

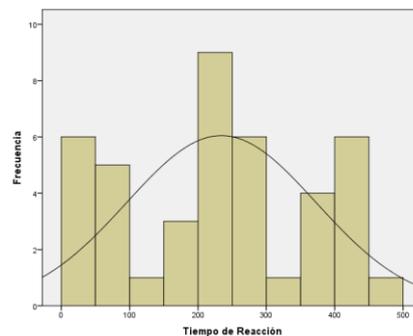
#### **4.3.3 Tiempo de reacción dolorosa**

Al medir el tiempo de reacción de los animales de laboratorio se encontró que era de 234.21 ±138.58 segundos; estos valores indican una fluctuación en la muestra que oscilaba entre los 26

hasta los 450 segundos de reacción; encontrándose además que el 25% de los ratones reaccionaba al menos a los 95 segundos, mientras que el 50% lo hacía a los 227 segundos, por su parte un 75% de ellos presentaba reacción a los 381.25 segundos. (Tabla 4) Los datos identificados demuestran que existía una distribución sutilmente asimétrica de cola derecha con una marcada platicurtosis.

**Tabla 5.** Distribución de las medidas de los tiempos de reacción dolorosa de los ratones

ESTADÍSTICO	VALOR
Media	234.21
Intervalo de Confianza al 95%	191.03; 77.4
Desviación Estándar	138.58
Varianza	19205.73
Mediana	227.5
Rango Intercuartil	286.25
Mínimo	26
Máximo	450
Rango	424
Coficiente de Asimetría	0.03
Coficiente de Curtosis	-1.14
Cuartil	
Q1	95.00
Q2	227.50
Q3	381.25



**Figura 7.** Distribución del tiempo de reacción de los ratones

## II.- Nivel de Significancia

Para la presente investigación se decidió trabajar con un nivel de confianza del 95%, correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05.

## III.- Determinación del Estadígrafo a Emplear

Al tratarse de una variable cualitativa y otra cuantitativa se planteó seguir la vía de los análisis bivariados, así también se identificó que la variable de agrupación determina siete categorías, con lo que se establece la necesidad de utilizar estadígrafos para más de dos muestras independientes. A fin de poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

### a) Determinación de la Distribución Normal de los Datos

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

**H<sub>0</sub>:** La distribución de las medidas del tiempo de reacción dolorosa entre todos los tratamientos administrados sigue una distribución normal.

**H<sub>1</sub>:** La distribución de las medidas del tiempo de reacción dolorosa entre todos los tratamientos administrados no sigue una distribución normal.

**Tabla 6.-** Análisis de la distribución del tiempo de reacción dolorosa en ratones con estímulo inducido

GRUPO EVALUADO	ESTADÍSTICO	GRADOS DE LIBERTAD	P-VALOR†
NaCl 0.9%	0.916	6	0.477*
Paracetamol 200mg/kg	0.863	6	0.199*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	0.949	6	0.734*
E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	0.823	6	0.094*
A.E 50 mg/kg	0.949	6	0.734*
A 50 mg/kg	0.874	6	0.243*
Diclofenaco 50mg/kg	0.917	6	0.483*

†Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk.

\*Distribución Normal.

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, se acepta la hipótesis nula, por lo que se ha establecido la distribución normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba paramétrica.

#### **b) Determinación de la Homogeneidad de las Varianzas**

Para esto se ejecutó de la prueba de Levene, comparando las varianzas de cada categoría de la variable independiente, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

**H<sub>0</sub>:** *Las varianzas del tiempo de reacción dolorosa entre todos los tratamientos administrados son homogéneas.*

**H<sub>1</sub>:** *Las varianzas del tiempo de reacción dolorosa entre todos los tratamientos administrados son heterogéneas.*

**Tabla 7.-** Análisis de la homogeneidad de las varianzas del tiempo de reacción dolorosa en ratones con estímulo inducido

<b>VARIABLE</b>	<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>P-VALOR†</b>
Tiempo de Reacción	1.543	0.193*

†Prueba de Homogeneidad de Varianzas de Levene.

\*Varianzas Iguales.

Al encontrarse un P-Valor mayor a 0.05, se acepta la hipótesis nula, por lo que se ha establecido la homogeneidad de las varianzas para cada tratamiento administrado.

#### **IV.- Estimación del P-Valor**

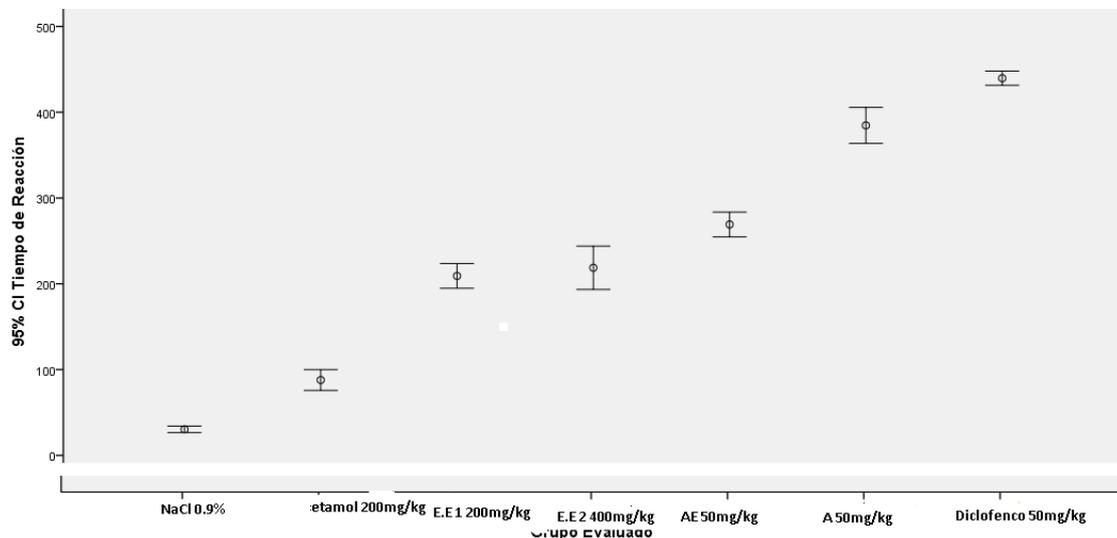
Se lleva a cabo la ejecución de la prueba **Análisis de Varianza (ANOVA) de un Factor con Varianzas Iguales**, a fin de poner a prueba la hipótesis planteada.

**Tabla 8.-** Distribución de las medias del tiempo de reacción ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.

GRUPO EVALUADO	TIEMPO DE REACCIÓN			P-VALOR†
	Media ±DE	Rango	IC 95%	
NaCl 0.9%	30.33 ±3.61	26; 35	26.54; 34.13	
Paracetamol200mg/kg	87.83 ±11.58	72; 100	75.68; 99.99	
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	209.17 ±13.75	190; 225	194.74; 223.59	
E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	218.67 ±24.12	173; 239	193.35; 243.98	
AE 50mg/kg	269.17 ±13.75	250; 285	254.74; 283.59	<0.001*
A 50mg/kg	384.67 ±19.97	348; 405	363.71; 405.62	
Diclofenaco 50mg/kg	439.67 ±7.92	430; 450	431.36; 447.97	
Total	234.21 ±138.58	26; 450	191.03; 277.4	

†Prueba ANOVA de 1 Factor.

\*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza. (P<0.05)



**Figura 8** Dispersiones de medidas del tiempo de reacción ante estímulos inducidos en ratones según su tratamiento administrado

**Tabla 9** - Comparación post-hoc de las medias del tiempo de reacción ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado

<b>GRUPOS A COMPARAR</b>	<b>DIFERENCIA</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P-VALOR†</b>
NaCl 0.9% - Paracetamol 200mg/kg	-57.50	-84.51; -30.49	<0.001*
NaCl 0.9% - E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	-178.83	-205.85; -151.82	<0.001*
NaCl 0.9% - E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	-188.33	-215.35; -161.32	<0.001*
NaCl 0.9% - AE 50mg/kg	-238.83	-265.85; -211.82	<0.001*
NaCl 0.9% - A 50mg/kg	-354.33	-381.35; -327.32	<0.001*
NaCl 0.9% - Diclofenaco 50mg/kg	-409.33	-436.35; -382.32	<0.001*
Paracetamol 200mg/kg – E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	-121.33	-148.35; -94.32	<0.001*
Paracetamol 200mg/kg – E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	-130.83	-157.85; -103.82	<0.001*
Paracetamol 200mg/kg - AE 50mg/kg	-181.33	-208.35; -154.32	<0.001*
Paracetamol 200mg/kg – A 50mg/kg	-296.83	-323.85; -269.82	<0.001*
Paracetamol 200mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	-351.83	-378.85; -324.82	<0.001*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg – 400 mg/kg	-9.50	-36.51; 17.51	0.924**
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - AE 50 mg/kg	-60.00	-87.01; -32.99	<0.001*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - A 50 mg/kg	-175.50	-202.51; -148.49	<0.001*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	-230.50	-257.51; -203.49	<0.001*
E.E <sub>2</sub> 400 mg/kg - AE 50 mg/kg	-50.50	-77.51; -23.49	<0.001*
E.E <sub>2</sub> 400 mg/kg - A 50 mg /kg	-166.00	-193.01; -138.99	<0.001*
E.E <sub>2</sub> 400 mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	-221.00	-248.01; -193.99	<0.001*
AE 50 mg /kg - A 50 mg/kg	-115.50	-142.51; -88.49	<0.001*
AE 50 mg /kg - Diclofenaco 50mg/kg	-170.50	-197.51; -143.49	<0.001*
A 50 mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	-55.00	-82.01; -27.99	<0.001*

†Prueba de Comparación Post-Hoc de Tukey.

\*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza. (P<0.05)

\*\*Diferencia Estadísticamente No Significativa al 95% de Confianza. (P>0.05)

## **V.-Toma de Decisión**

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que se ha establecido la dependencia de las variables; es decir, que el tiempo de reacción se ve afectado por el tratamiento administrado.

### **4.3.4 Contrastación de Hipótesis Específica H1.2**

La hipótesis específica H1.2 corresponde a:

“La administración del extracto y de las fracciones de AE y A evaluadas, reduce el número de contorsiones dolorosas en ratones inducidos a estímulos.”

A fin de poder realizar la docimasia de esta hipótesis, se deberá realizar el ritual de significancia estadística, para lo cual se seguirá una secuencia ordenada de pasos:

### **I.- Formulación de Hipótesis Estadística**

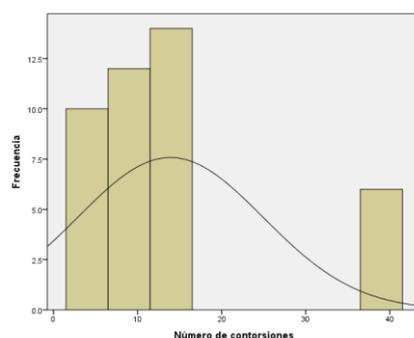
**H<sub>0</sub>:** *Las medidas del número de contorsiones dolorosas son iguales entre todos los tratamientos administrados.*

**H<sub>1</sub>:** *Las medidas del número de contorsiones dolorosas son diferentes entre todos los tratamientos administrados.*

La evaluación del número de contorsiones que presentaron los ratones evidenció que fueron de  $13.90 \pm 11.05$  contorsiones; dichos resultados señalan además que el rango estaba conformado por un mínimo de 4 a un máximo de 40 contorsiones. De manera global se encontró que un 25% de los ratones presentaba al menos 6.75 contorsiones, un 50% de ellos tenía 10 contorsiones como mínimo, y un 75% presentaba 14.25 contorsiones.

**Tabla 10.** Distribución del número de contorsiones desarrolladas por los ratones.

<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>VALOR</b>
Media	13.90
Intervalo de Confianza al 95%	10.46; 17.35
Desviación Estándar	11.05
Varianza	122.19
Mediana	10
Rango Intercuartil	7.50
Mínimo	4
Máximo	40
Rango	36
Coficiente de Asimetría	1.71
Coficiente de Curtosis	1.67
Cuartil	
Q1	6.75
Q2	10.00
Q3	14.25



**Figura 9.** Distribución del número de contorsiones

## **II.- Establecer el Nivel de Significancia**

Para la presente investigación se decidió trabajar con un nivel de confianza del 95%, correspondiente a un nivel de significancia ( $\alpha$ ) de 5% = 0.05.

## **III.- Determinación del Estadígrafo a Emplear**

Al tratarse de una variable cualitativa y otra cuantitativa se plantea seguir la vía de los análisis bivariados, así también se identificó que la variable de agrupación determina siete categorías, con lo que se establece la necesidad de utilizar estadígrafos para más de dos muestras independientes. A fin de

poder identificar el estadígrafo idóneo para el análisis, se deberá cumplir con los siguientes supuestos:

**a) Determinación de la Distribución Normal de los Datos**

Para esto se ejecutó de la prueba Shapiro-Wilk, al tratarse de un tamaño muestral inferior a 30 unidades muestrales, trabajándose bajo las siguientes hipótesis de prueba:

**H<sub>0</sub>:** *La distribución de las medidas del número de contorsiones dolorosas entre todos los tratamientos administrados sigue una distribución normal.*

**H<sub>1</sub>:** *La distribución de las medias del número de contorsiones dolorosas entre todos los tratamientos administrados no sigue una distribución normal.*

**Tabla 11** Análisis de la distribución del número de contorsiones dolorosas en ratones con estímulo inducido

<b>GRUPO EV ALUADO</b>	<b>ESTADÍSTICO</b>	<b>GRADOS DE LIBERTAD</b>	<b>P-VALOR†</b>
NaCl 0.9%	0.822	6	0.091*
Paracetamol 200mg/kg	0.853	6	0.167*
<b>E.E<sub>1</sub></b> 200mg/kg	0.640	6	0.001**
<b>E.E<sub>2</sub></b> 400mg/kg	0.702	6	0.007**
AE 50mg/kg	0.683	6	0.004**
A 50mg/kg	0.640	6	0.001**
Diclofenaco 50mg/kg	0.640	6	0.001**

†Prueba de Normalidad de Shapiro-Wilk.

\*Distribución Normal.

\*\*Distribución No Normal.

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, se rechaza la hipótesis nula, por lo que se ha establecido la distribución no normal de los datos, lo que sustenta la certeza del uso de una prueba no paramétrica.

#### IV.- Estimación del P-Valor

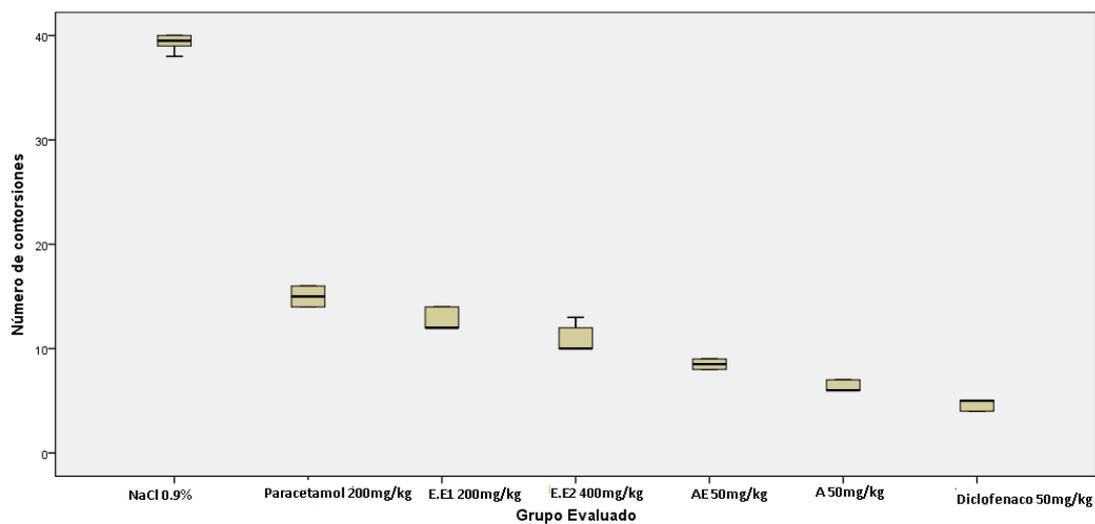
Se lleva a cabo la ejecución de la prueba **H de Kruskal-Wallis**, a fin de poner a prueba la hipótesis planteada.

**Tabla 12.** Distribución de las medidas del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado

GRUPO EVALUADO	NÚMERO DE CONTORSIONES		P-VALOR†
	Mediana (RIQ)	Rango	
NaCl 0.9%	39.5 (1.25)	38; 40	
Paracetamol 200mg/kg	15 (2)	14; 16	
EE <sub>1</sub> 200mg/kg	12 (2)	12; 14	
EE <sub>2</sub> 400mg/kg	10 (2.25)	10; 13	<0.001*
AE 50mg/kg	8.5 (1)	8; 9	
A 50mg /kg	6 (1)	6; 7	
Diclofenaco 50mg/kg	5 (1)	4; 5	

†Prueba H de Kruskal-Wallis.

\*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza.



**Figura 10.** Dispersión de medias del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.

**Tabla 13.** Comparación post-hoc de las medias del número de contorsiones dolorosas ante estímulos inducidos en ratones según tratamiento administrado.

<b>GRUPOS A COMPARAR</b>	<b>DIFERENCIA</b>	<b>P-VALOR†</b>
NaCl 0.9% - Paracetamol 200mg/kg	0.90	1.000*
NaCl 0.9% - E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	1.79	0.765*
NaCl 0.9% - E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	2.40	0.169*
NaCl 0.9% - A.E 50mg/kg	3.40	0.007**
NaCl 0.9% - A 50mg/kg	4.25	<0.001**
NaCl 0.9% - Diclofenaco 50mg/kg	5.10	<0.001**
Acetaminofén 200mg/kg – E.E <sub>1</sub> 200mg/kg	0.90	1.000*
Acetaminofén 200mg/kg – E.E <sub>2</sub> 400mg/kg	1.51	1.000*
Acetaminofén 200mg/kg - AE 50mg/kg	2.50	0.130*
Acetaminofén 200mg/kg - A 50mg/kg	3.35	0.008**
Acetaminofén 200mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	4.20	<0.001**
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - 400mg/kg	0.61	1.000*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg – AE 50mg/kg	1.61	1.000*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - A 50mg/kg	2.46	0.148*
E.E <sub>1</sub> 200mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	3.31	0.010**
E.E <sub>2</sub> 400mg/kg- AE 50mg/kg	0.99	1.000*
E.E <sub>2</sub> 400mg/kg - A 50mg/kg	1.84	0.689*
E.E <sub>2</sub> 400mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	2.69	0.075*
AE 50mg/kg - A 50mg/kg	0.85	1.000*
AE 50mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	1.70	0.937*
A 50mg/kg - Diclofenaco 50mg/kg	0.85	1.000*

†Prueba de Comparación de Dunn con Post-Hoc de Bonferroni.

\*Diferencia Estadísticamente No Significativa al 95% de Confianza.  
(P>0.05)

\*\*Diferencia Estadísticamente Significativa al 95% de Confianza.  
(P<0.05)

Al encontrarse un P-Valor menor a 0.05, podemos rechazar la hipótesis nula, por lo que declararemos que se ha establecido la dependencia de las variables; es decir, que el número de contorsiones dolorosas se ve afectado por el tratamiento administrado.

#### 4.4 Discusión de resultados

La presencia de los metabolitos secundarios obtenidos de la corteza de *Ficus pertusa* principalmente flavonoides, compuestos fenólicos y alcaloides aseguran su eficacia analgésica tal como se demuestra en los resultados, lo cual fue comparado a otros metabolitos similares identificados en otros trabajos referidos en los antecedentes. La *Ficus carica* L., Ecuador (2006), demostró actividad analgésica atribuida a la presencia de metabolitos secundarios como flavonoides, compuestos fenólicos, taninos y altas cantidades de alcaloides; y en otra investigación Mena y de Knoblich, Guatemala (2005), sobre el efecto analgésico de hoja de *Ficus carica* (higuera), se demostró que el efecto antálgico se debía también a la presencia de compuestos fenólicos, taninos y flavonoides.

El extracto etanólico y fracciones de la corteza de *Ficus pertusa* demostró eficacia aumentando el periodo de latencia del dolor en ratones que fueron inducidos a estímulos dolorosos por la administración del ácido acético, lográndose reducir el número de contorsiones; esta actividad analgésica se demostró comparando su eficacia frente a un placebo y a los medicamentos paracetamol y diclofenaco sódico.

Según los resultados obtenidos (Tabla 12), el número promedio de contorsiones mediante la administración del placebo (NaCl) fue de 40, con paracetamol fue 15 mientras que con el extracto etanólico fue de 10 y con las fracciones AE y A fue entre 6 a 8, sin embargo con el diclofenaco fue de 5 contorsiones en un lapso de 20 minutos, por lo que su efecto analgésico es mayor que el paracetamol y menor efecto que el diclofenaco sódico.

Comparado a las hojas de *senecio Canescens* (Humb. &Bonpl) “vira – vira” en la que se demostró el efecto analgésico a concentraciones de 1200mg/kg y 800mg/kg estas fueron comparando el efecto analgésico del Tramadol 10mg/kg por V.O lo cual indica que diferenciado con ambos muestran eficacia analgésica demostrada.

Con relación a la investigación Betancourt realizó un trabajo experimental con el objetivo de evaluar el efecto analgésico del extracto acuoso liofilizado de las hojas de *Bixa orellana L.*, a dosis de 100 y 150 mg/Kg administrado por vía oral. Utilizó la técnica de contorsiones abdominales con ácido acético y se utilizaron como controles positivos paracetamol e indometacina a dosis de 400mg/Kg y 10 mg/Kg respectivamente. *Bixa Orellana L.*, presentó actividad analgésica, al igual que *Ficus Pertusa*.

En relación al trabajo de Singh d, et al (2011), en “Usos tradicionales, fitoquímica y farmacología de *Ficus religiosa*, la investigación fitoquímica llevó al aislamiento de fitoesteroles, amino ácidos, furanocumarinas, componentes fenólicos, hidrocarburos, alcoholes alifáticos, componentes volátiles y algunas otras clases de metabolitos secundarios de *F. religiosa* con actividades farmacológicas in vitro e in vivo como, antidiabético, potenciador cognitivo, curación de heridas, anticonvulsivante, antiinflamatorio, antimicrobiano, antiviral, no antiasmático, antitumoral, antiulceroso, anti-ansiedad, antihelmíntico, a diferencia de nuestros resultados donde nuestras plantas incluían a terpenos, flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, cumarinas, quinonas

En resumen, la eficacia analgésica de los extractos etanólicos y fracciones de la corteza de la planta *Ficus Pertusa* comparados al placebo (NaCl) y fármacos paracetamol 200 mg /kg y diclofenaco 50 mg se demostró con los resultados obtenidos al disminuir el número de contorsiones en los ratones inducidos por la administración de ácido acético, toda vez que se demostró tener mayor eficacia farmacológica que el paracetamol y menor frente al diclofenaco ,lo cual nos lleva a la discusión de que los extracción y fracción de la corteza *ficus pertusa* representa una alternativa Fito terapéutica.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1 CONCLUSIONES

- 1.- Los metabolitos secundarios mayoritarios presentes en el extracto etanólico y en las fracciones de AE y A de la corteza de *Ficus pertusa* son: alcaloides, flavonoides, taninos y compuestos fenólicos.
- 2.- El extracto etanólico de la corteza *Ficus pertusa* administrada por vía oral en ratones albinos en concentraciones de 200mg/kg y 400mg/kg tiene efecto analgésico.
- 3.- Las fracciones de Acetato (AE) y Acetona (A ) de la corteza de *Ficus pertusa* en ratones tienen efecto analgésico
- 4.- El extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza del *Ficus pertusa* tienen mayor efecto analgésico que el paracetamol y menor efecto analgésico que el diclofenaco sódico.

## 5.2 RECOMENDACIONES

Al haberse demostrado la actividad farmacológica analgésica del *Ficus pertusa*, debe realizarse su estudio de toxicidad, para que permita su administración de forma segura e inocua, así como su empleo en terapias de dolor.

Promover otros estudios sobre composición química y actividad terapéutica de otras especies del género *Ficus*, a fin de difundir sus propiedades terapéuticas, y validar su posterior uso en salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alfredo Covarrubias-Gómez, Uriah Guevara-López, Claudia Gutiérrez-Salmerón, José A Betancourt-Sandoval, José A Córdova-Domínguez, Epidemiología del dolor crónico en México, Revista Mexicana de Anestesiología. Artículo de revisión Vol. 33. No. 4 octubre-diciembre 2010 pp 207-213.
2. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud del 2012. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. Madrid.  
[www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/.../infsns2012.pdf](http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/.../infsns2012.pdf)
3. Chilquillo H, Cervantes R, Efecto antiinflamatorio, analgésico y antioxidante del extracto hidroalcohólico de las hojas de Senecio canescens (Humb. & Bonpl.) Cuatrec. "vira-vira". UNMSM, 2017  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/6416>
4. Fernández Rebaza GA, Cruzado LM, Bonilla Rivera PE, Ramírez Cruz FJM, Toche Tuesta A, Curay Carhuamaca VL. Identificación de metabolitos secundarios y efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de hojas de Chromolaena leptoccephala (DC) R.M. King & H. Rob. "chilca negra". Rev Peru Med Integrativa.2017;2(3):779-84
5. Betancourt J. Actividad analgésica del extracto acuoso liofilizado de las hojas Bixa Orellana L, en ratones albinos.2006  
[dehttp://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/viewFile/5954/5151](http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/File/5954/5151)
6. Damanpreet Singha, Bikram Singhb, Rajesh Kumar Goel. "Usos tradicionales, fitoquímica y farmacología de Ficus religiosa. Journal of Ethnopharmacology 134 (2011) 565–583. :  
[www.elsevier.com/locate/jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm)

7. Benenaula Bojorque AL, Brito Orellana DE. Tesis [Internet]. 2006 [citado el 20 de Julio de 2018]. Recuperado a partir de: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/20260>
8. Fontán A., Validación Farmacológica del Efecto Analgésico y Antiinflamatorio, de hoja de Ficus carica (Higuera), de hoja de persea americana (aguacate) y Flor de caléndula officinalis (flor de muerto) en infusión acuosa (fase I). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala.2005
9. Nau G, et al, el género ficus (moraceae) en la provincia biogeográfica de la depresión del balsas, México. Bol.Soc.Bot.Méx. 87 (2010)
- 10.Sepúlveda Jiménez, Gabriela; Porta Ducoing, Helena; Rocha Sosa, Mario La Participación de los Metabolitos Secundarios en la Defensa de las Plantas Revista Mexicana de Fitopatología, vol. 21, núm. 3, diciembre, 2003, pp. 355-363 Sociedad Mexicana de Fitopatología, A.C. Texcoco, México.
- 11.Ravelo-Pérez, L.M. Metodologías analíticas alternativas para la determinación de plaguicidas en aguas y productos agroalimentarios. Tesis doctoral. 2009. 265 p.
- 12.Coy C, Parra J, Cuca L, Caracterización química del aceite esencial e identificación preliminar de metabolitos secundarios en hojas de la especie raputia heptaphylla (rutaceae), Universidad Nacional de Colombia, 2014
- 13.Cerveró F, et al, Tratamiento del dolor. Teoría.Práctica, 2º Edición. Barcelona: Publicacions Permanmyer 2002.
- 14.Catalia E. Manual del tratamiento del dolor. Ed. Publicaciones Permanyer. Barcelona; 2008..
- 15.Mitchel Aristil Chery, Manual de farmacologia Básica y Clínica, 6 ed, Editorial: McGraww-hill;2010
- 16.Mitchel Aristil Chery, Manual de farmacologia Básica y Clínica, 6 ed, Editorial: McGraww-hill;2010 ..161616
- 17.Velasco Martín, A. Farmacología clínica y terapéutica médica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.Washington University (Saint Louis, Mo.),. D. (2007).

18. Kuklinsky C, Farmacognosia, Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen vegetal, Ediciones Omega, S.A. 1ª ed. España; 2000
19. Moreno Carlos, Prada Diana. Fisiopatología del dolor. Guia Neurológica No.3. Asociación Colombiana de Neurología. Bogotá, 2004.
20. Bruneton J. Farmacognosia, fitoquímica, plantas medicinales. 2ª edición, Zaragoza: Acribia, 2001,

## ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	VARIABLES	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES
“Efecto analgesico del extracto etnólico y las fracciones de Acetato de Etilo y Acetona de la corteza <i>Ficus pertusa</i> en ratones albinos”	<p><b>PROBLEMA GENERAL</b></p> <p>¿Tendrá el extracto etanólico y las fracciones, de acetato de etilo y acetona, de la corteza <i>Ficus pertusa</i> presentan efecto analgésico en ratones albinos ?</p> <p><b>PROBLEMAS ESPECIFICOS</b></p> <p>¿ Los metabolitos secundarios del extracto etanólico y sus fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> confieren efecto analgésico en ratones albinos ?</p>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b></p> <p>Determinar el efecto analgésico del extracto etanólico y sus fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> en ratones albinos.</p> <p><b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar los metabolitos secundarios que le confieren el efecto analgésico del extracto etanólico y en las fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> en ratones albinos</li> <li>Evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> administrada por vía oral en ratones albinos en concentraciones 200mg/kg y 400mg/kg</li> <li>Evaluar el efecto analgésico que producen la fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> en ratones.</li> </ul>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b></p> <p>El extracto etanólico y la fracciones de AE y A de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> tienen efecto analgésico en ratones</p> <p><b>Hipótesis específica</b></p> <p>El extracto etanólico y la fracciones de AE y A de la corteza <i>Ficus pertusa</i> administrada por vía oral posee efecto analgésico en ratones albinos</p> <p>El extracto etanólico y las fracciones de AE y A de la corteza <i>Ficus pertusa</i> posee un mejor efecto analgésico en comparación de los medicamentos acetaminofén y diclofenaco</p>	<p><b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b></p> <p>Los componentes químicos del extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i>.</p> <p><b>VARIABLE DEPENDIENTE</b></p> <p>Efecto analgésico del extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i>.</p>	<p><b>DEFINICION OPERACIONAL</b></p> <p>La prueba de analgesia esta fundamentada en la prueba por acido acetico mediante contorsiones abdominales.</p> <p><b>OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES</b></p> <p><b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b></p> <p>La dimensioón está determinada por extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> ,el cual empleare como unidad de medida una determinada dosis concentracion (mg/kg),empleando como indicador una unidad de medida (mL)</p> <p><b>VARIABLES DEPENDIENTE</b></p> <p>El dolor es la dimension en el cual se medira la intensidad del dolor,empleando el tiempo como unidad de medida,en nuestro caso el minuto o segundo para la analgesia considerando como indicador el tipo de dolor (leve,intermedio,intenso)</p>

	<p>¿El extracto etanólico de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> administrado por vía oral a las concentraciones de 20mg/kg y 400mg/kg tendrá efecto analgésico en los ratones albinos .</p> <p>¿El extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> administrado por vía oral tendrá mejor efecto analgésico en comparación con los medicamentos de acetaminofén y diclofenaco?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar la eficacia analgésica del extracto etanólico y de las fracciones de AE y A de la corteza de <i>Ficus pertusa</i> en comparación con los medicamentos diclofenaco y acetaminofén</li> </ul>	<p>El extracto etanólico de la corteza del <i>Ficus pertusa</i> poseen metabolitos secundarios con efecto analgésico</p>		
--	--	--	--	--	--

## ANEXOS 2 . FOTOGRAFIAS. PARTE EXPERIMENTAL

Muestra seca



Figura 11

Peso de la muestra



Figura 12

Extracción por fraccionamiento



Figura 13

Sembrado de la muestra



Figura 14

## Preparando las muestras y farmacos



Figura 15

## Preparación de la muestra biológica: ratones



Figura 16

## Aplicación de las muestras a los ratones



Figura 17



Figura 18

## Bioterio en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos



FIGURA 19

Dosis y promedio de contorsiones		
Grupos	Dosis de farmacos y Extracto	Promedio de nro de contorsiones
1	Cloruro de sodio 0.9%	
2	Extracto etanolico 100mg/kg	
3	Extracto etanolico 400mg/kg	
4	Fracción de AE 50mg/kg	
5	Fraccion de Acetona 50mg/kg	
6	Paracetamol 200mg/kg	
7	Diclofenaco 50mg/kg	

Validado por Mg. ACOSTA CORNEJO, ORLANDO OSCAR 

Cuanticación de número de contorsiones abdominales												
Ratones		Muestras y farmacos								Tiempo		
Nro. de grupo	Peso (kg)	vol adm. acido acetico	vol. adm. NaCl 0.9 %	vol. adm. EE1	vol. adm. EE2	vol. adm. EE2	vol. adm. A E	vol. adm. A	vol. adm. diclofenaco	vol. adm. paracetamol	Hora de inicio de contorsiones	Nro. De contorsiones por 20 mit
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												

Validado por Mg. ACOSTA CORNEJO, ORLANDO OSCAR 