



Universidad Norbert Wiener

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica

Tesis

“Actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot
esculenta* Cranz “yuca” en ratones”

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico”

Presentado por:

AUTORA:

Gallardo Delgado, Shirley Jazmin

<https://orcid.org/0000-0002-6982-5903>

ASESOR:

Mg. Justil Guerrero, Hugo Jesús

<https://orcid.org/0000-0002-6465-8747>


CO ASESOR:

Dra. Chávez Flores, Juana Elvira

<https://orcid.org/0000-0001-6206-3398>

LIMA, PERÚ

2021

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Gallardo Delgado Shirley Jasmin egresado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE MANIHOT ESCULENTA CRANZ “YUCA” EN RATONES”** Asesorado por el docente: **Justil Guerrero, Hugo Jesús** DNI 40452674 ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6465-8747> tiene un índice de similitud de 17% dieciséis por ciento con código oid:14912:238906531 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Gallardo Delgado Shirley Jasmin
 DNI: 77050725



.....
 Mg. Justil Guerrero, Hugo Jesús
 DNI: 40452674

Lima, 14 de mayo del 2023

DEDICATORIA

“Quiero expresar mi gratitud a Dios por haber estado a mi lado y haberme guiado durante mi proceso de formación académica. Él ha sido mi apoyo en los momentos difíciles, fortaleciendo mi espíritu y brindando claridad a mi mente. También agradezco a las personas que han sido mi compañía y apoyo durante estos cinco años, y siento que su presencia en mi camino ha sido una bendición.”

"A mis padres, quienes me han moldeado en la persona que soy hoy en día. Les debo muchos de mis logros, incluyendo este. Me criaron con un equilibrio entre límites y libertades, y siempre me motivaron para que persiguiera mis metas y sueños."

¡En especial a ti papá Daniel, que desde el primer día seguías con el mismo entusiasmo, motivándome, acompañándome en todo este camino, por cada buen consejo, por toda tu ayuda, tus abrazos de consuelo y tus palabras de aliento, ahora solo puedo decir: lo logramos!”

Gracias papá, mamá, familia y amistades.

Br. Gallardo Delgado Shirley Jasmin.

AGRADECIMIENTO

“A Dios, por permitir superarme todos los momentos difíciles, dándome sabiduría e inteligencia para concluir esta tesis”.

“A mis padres y familiares por su apoyo moral, económico y además por ser mi fuente de inspiración, por estar presentes en todo momento, impulsándome a seguir firme en mis metas.”

“A mis asesores de tesis Mg. Justil Guerrero, Hugo Jesús y Dra. Chávez Flores, Juana Elvira por su constante orientación, entusiasmo y exigencia durante todo el proceso de elaboración de nuestra tesis.”

“A nuestros miembros del jurado por su interés, motivación, apoyo y crítica, necesarios para la realización de esta tesis.”

Presidente: Mg. Castillo Soto, Pedro Felix

Secretario: Mg. Muñoz Jauregui Manuel Jesús

Vocal 1 : Collantes Llacza Adela Marlene

“A todos los docentes que me han brindado su apoyo y han contribuido en mi formación académica.

Br. Gallardo delgado Shirley Jasmin.

Contenido

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPITULO I: EL PROBLEMA.....	3
1.1 Planteamiento del problema.....	3
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos de la investigación	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.4.2 Práctica:.....	6
1.4.3 Social:	6
1.4.4 Económico:	6
1.5 - Limitaciones, de la investigación.....	6
1.5.1 Temporal	6
1.5.2 Espacial:	6
1.5.3 Recursos:	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	7
2.1. Antecedentes de la investigación	7
2.1.1. Antecedentes nacionales	7
2.1.2. Antecedentes internacionales	9
2.2. Bases teóricas	11
2.2.1 Historia de la yuca	11
2.2.2. Taxonomía:.....	11
2.2.3. Características botánicas	12
2.2.4. Componentes en la hoja de yuca	12
2.2.5. Alcaloides.....	13
2.2.6. Flavonoides	21
2.2.7. La depresión	26
2.2.8. Definición de términos.....	34
2.3. Formulación de hipótesis	35
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	36
3.1. Método de investigación.....	36
3.3. -Tipo de investigación	36
3.4. -Diseño de la investigación.....	36

3.5. -Población, muestra y muestreo	36
3.5.1. Población.....	36
3.5.2. Muestra	36
3.5.3. Muestreo.....	37
3.6. Variables y operacionalización	37
3.6.1. Variables independientes	37
3.6.2. Variables dependientes	37
3.6.3. Operacionalización	37
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	38
3.7.1. Técnica.....	38
Método de natación forzada modificada	38
Prueba de solubilidad	39
3.7.2. Descripción.....	40
3.8. Procesamiento y análisis de datos	42
3.8.1. Plan de Procesamiento	42
3.8.2. Análisis de Datos	42
3.9. Aspectos éticos.....	42
3.9.1. Recursos Humanos	43
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	44
4.1 -Resultados.....	44
4.1.1. Análisis descriptivo de resultados	44
4.1.2. Prueba de hipótesis	51
4.1.3. Discusión de resultados.....	53
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	58
5.1. Conclusiones	58
5.2. Recomendaciones.....	58
REFERENCIAS BIBLIORÁFICAS.....	59
ANEXOS.....	1

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de algunos de los núcleos alcaloídicos más sencillos _____	14
Figura 2. Estructura de los alcaloides ternarios, no oxigenados (C, H, N) _____	15
Figura 3. Alcaloides cuaternarios: reserpina y lupanina _____	15
Figura 4. Estructura de algunos alcaloides verdaderos _____	16
Figura 5. Estructura de algunos protoalcaloides _____	16
Figura 6. Pseudoalcalide aconitina (en los géneros Aconitum y Delphinium) _____	17

Figura 7. Características estructurales de los flavonoides _____	23
Figura 9. Esquema de la neurotransmisión _____	31
Figura 10. Identificación de los metabolitos secundarios en la hoja de Yuca _____	44
Figura 11. Distribución porcentual de los tiempos de inmovilidad, natación y trepado observada en ratones albinos. _____	46
Figura 12. -Intervalos del tiempo de inmovilidad, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de Manihot esculenta Cranz - “yuca” en ratones. _____	47
Figura 13. -Intervalos del tiempo de nado forzado en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de Manihot esculenta Cranz - “yuca” en ratones. _____	48
Figura 14. Intervalos del tiempo de trepado, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de Manihot esculenta Cranz - “yuca” en ratones. _____	48
Figura 15. Porcentaje de inhibición del tiempo de inmovilidad, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de Manihot esculenta Cranz - “yuca” en ratones. _____	49
Figura 16. Diagrama de dispersión Concentración (mg/kg) versus % de inhibición de la inmovilidad. _____	51
Figura 17. Hojas de Manihot esculenta Cranz "yuca" _____	5
Figura 18. Maceración del extracto etanólico de Manihot esculenta Cranz "yuca" _____	5
Figura 19. Manipulación de los animales de experimentación _____	6
Figura 20. Imagen de la administración al ratón por vía oral del Extracto etanólico de las Hojas de Manihot esculenta Cranz "yuca" _____	6
Figura 21. Imagen del método de natación forzada en ratones albinos machos, evaluando el tiempo de Nado, Escala e Inmovilidad. _____	7
Figura 22. Imagen de la prueba fitoquímica del extracto etanólico de las Hojas de Manihot Cranz "yuca" _____	7

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. “-Taxonomía de la muestra vegetal” (hojas) _____	12
Tabla 2. “Efectos Adversos de los antidepresivos” _____	33
Tabla 3. “Distribución de grupos para el estudio antidepresivo” _____	41
Tabla 4. Resultado de los metabolitos secundarios del extracto etanólico /hidroalcolico _____	44

Tabla 5. Estadísticas descriptivas del tiempo de inmovilidad - nado y tiempo de trepado en la natación forzada en ratones albinos tratados con “extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta</i> Cranz - “yuca” en ratones.” _____	45
Tabla 6. Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes _____	50
Tabla 7. Método post hoc de Dunn para el efecto antidepresivo del extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta</i> Cranz “yuca” en ratones. _____	52

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 2. Operacionalización de variables	37
Anexo 1. Matriz de Consistencia.....	1
Anexo 3. Instrumento de recolección de datos para determinar la actividad antidepresiva.....	1
Anexo 4. Taxonomía de las hojas de <i>Manihot esculenta</i> Cranz. "yuca".....	3

RESUMEN

“La depresión es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por sentimientos de tristeza que pueden durar semanas o meses, y que en casos extremos pueden llevar a pensamientos suicidas¹.” Según la “(OMS), esta enfermedad es muy frecuente en todo el mundo, afectando a más de 280 millones de personas”. Más de la mitad de afectados no reciben tratamientos; por falta de recursos o evaluaciones erróneas². El presente estudio, tuvo como **Objetivo** Evaluar la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones. “Se empleó una **metodología** experimental y cuantitativa. Las hojas utilizadas en el estudio fueron recolectadas en el distrito de La Merced, ubicado en la provincia de Chanchamayo, en el departamento de Junín”. Se identificó los metabolitos secundarios del extracto etanólico. "Se evaluó la actividad antidepresiva (AAD) mediante el método de natación forzada en 30 ratones albinos, utilizando dosis de 50, 100 y 200 mg/kg del extracto etanólico administrado por vía oral. Además, se comparó con la fluoxetina a una dosis de 20 mg/kg. Durante un periodo de 15 minutos se midió el tiempo de inmovilidad, el tiempo de nado y el tiempo de escalada." “Los **resultados** muestran que el menor tiempo de inmovilidad promedio se observó en el grupo tratado con Ext. ETOH 200 mg/kg con 13,5 segundos, mientras el grupo control mostró un tiempo superior con 104,2 segundos; con respecto al tiempo de natación el grupo tratado con Ext. ETOH de 200 mg/kg presentó el mayor promedio con 177,5 segundos, lo mismo en el tiempo de trepado promedio con 49,0 segundos.” Se **concluye** que el extracto etanólico, en concentración de 200 mg/kg, tiene actividad antidepresiva comparable a la fluoxetina.

Palabras clave: Depresión, *Manihot esculenta*, Natación Forzada, Fluoxetina.

ABSTRACT

“Depression is a mood disorder characterized by feelings of sadness that can last for weeks or months, and in extreme cases can lead to suicidal thoughts¹.” According to the "(WHO), this disease is very common worldwide, affecting more than 280 million people." More than half of those affected do not receive treatment; due to lack of resources or erroneous evaluations². The objective of this study was to evaluate the antidepressant activity of the ethanolic extract of the leaves of *Manihot esculenta* Cranz - "cassava" in mice. “An experimental and quantitative methodology was used. The leaves used in the study were collected in the district of La Merced, located in the province of Chanchamayo, in the department of Junín. The secondary metabolites of the ethanolic extract were identified. "The antidepressant activity (ADA) was evaluated by means of the forced swimming method in 30 albino mice, using doses of 50, 100 and 200 mg/kg of the ethanolic extract administered orally. In addition, it was compared with fluoxetine at a dose of 20 mg/kg During a period of 15 minutes, immobility time, swimming time and climbing time were measured." “The results show that the lowest average immobility time was observed in the group treated with Ext. ETOH 200 mg/kg with 13.5 seconds, while the control group showed a higher time with 104.2 seconds; Regarding the swimming time, the group treated with Ext. ETOH of 200 mg/kg presented the highest average with 177.5 seconds, the same in the average climbing time with 49.0 seconds.” It is concluded that the ethanolic extract, in a concentration of 200 mg/kg, has antidepressant activity comparable to fluoxetine.

Keywords: Depression, *Manihot esculenta*, Forced Swimming, Fluoxetine.

Introducción

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 -Planteamiento del problema

La depresión es un trastorno, caracterizado por la alteración del humor, con episodios que duran varias semanas o meses; con pérdida de interés en todo, sentimientos de culpa, déficit del apetito, sueño, del deseo sexual y llegando a tener pensamientos suicidas¹. “Esta enfermedad es muy frecuente en todo el mundo, afectando a más de 280 millones de personas. Cada año se suicidan más de 700 000 personas, y siendo el suicidio la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años. Más del 75% de personas afectadas no reciben tratamientos; por falta de recursos o evaluaciones erróneas, según el informe de la Organización Panamericana de la Salud.”²

En el Perú, “las enfermedades neuropsiquiátricas representan el 17,5% del total de carga de la enfermedad (MINSa, 2014). Existen 295 mil personas con limitaciones para relacionarse con los demás por dificultades con sus pensamientos, sentimientos, emociones o conductas. De estas, el 67,8% (200 mil personas) presentan discapacidad moderada y severa (INEI,2013)” En total, aproximadamente unos 2 millones de peruanos tienen depresión, según el informe de la Organización Panamericana de la Salud (2012)³.

En la actualidad el uso de las plantas medicinales ha ejercido un gran impacto por sus beneficios que brindan en la vida diaria de los seres humanos y cada vez hay un interés mayor por investigar y utilizar la medicina tradicional⁴. Estas plantas ayudan en el beneficio terapéutico, ya que contienen metabolitos primarios y secundarios. Los beneficios más importantes del uso terapéutico de las plantas medicinales, es la seguridad, eficacia, y la fácil disponibilidad¹. Los metabolitos secundarios que contienen las plantas medicinales, nos brindan una gran acción terapéutica importantes en la medicina, esto se debe a sus efectos farmacológicos⁴.

Por otra parte, se considera que la depresión es una perturbación que afecta el estado emocional y las respuestas emocionales en la vida cotidiana de una persona. Si se presenta por un largo periodo de tiempo con una intensidad de

moderada a grave, puede convertirse en un problema de salud grave y causar un gran sufrimiento. Además, puede afectar el desempeño en el trabajo, la escuela y la vida familiar. En casos extremos, la depresión puede llevar al suicidio. Dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves. Y se tipifican como trastorno depresivo recurrente (repetidos episodios) y trastorno afectivo bipolar (episodios maníacos y depresivos separados). Dichas perturbaciones se caracterizan por el estado de ánimo (disminuido), apatía por su entorno y decremento de energía⁵.

Por lo antes detallado la depresión se trata por medio de antidepresivos que ayudan a mejorar el estado emocional del paciente, pero a la vez ocasionan reacciones adversas perjudiciales para el paciente como aumento de peso riesgos cardiovasculares, riesgos neurológicos, sedación entre otros⁶.

Los productos naturales mejoran los síntomas de la depresión leve y moderada⁷. Existe diversas especies naturales, de plantas medicinales en las que se han encontrado un efecto antidepresivo⁷. Según la investigación reportada por M. Tránsito López Luego, realizada en el año septiembre 2001 refiere que el Hipérico o hierba de San Juan, planta medicinal conocida de la antigüedad clásica, revelado como un eficaz antidepresivo. Presentando efectos adversos con menor frecuencia⁷.

El presente estudio preclínico de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculente* Cranz "yuca" se llevó a cabo para conocer la presencia de metabolitos secundarios (alcaloides), que posiblemente sean los responsables de la actividad antidepresiva. Para lo cual, se usó el método de nado forzado como indica los siguientes investigadores Porsolt (1997) y modificado por Lucky³⁵.

En la hoja de la planta *Manihot esculente* Cranz "yuca" se encontraron fitoconstituyentes que incluyen una variedad de metabolitos activos como alcaloides, aminoácidos, lactonas, triterpenos y esteroides, así como antocianidinas, flavonoides y saponinas⁸.

Los metabolitos principales que dan esta acción son los alcaloides y flavonoides, que actúan sobre el SNC, evidenciando su acción terapéutica en los trastornos mentales^{9,10}.

Por lo tanto, a partir de la investigación realizada, se plantea la siguiente interrogante:

1.2 Formulación del problema

- ¿“El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz*” “yuca” tiene actividad antidepresiva en “ratones *cepa balbin/c53/CNPB*.”?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 -Objetivo general

Evaluar la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* - “yuca” en “ratones *cepa balbin/c53/CNPB*.”

1.3.2 -Objetivos específicos

Identificar los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* - "yuca" responsables de la actividad antidepresiva.

Comparar la actividad antidepresiva de los extractos etanólicos de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* – “yuca” con un grupo control.

Comparar la actividad antidepresiva de los extractos etanólicos de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* – “yuca” con el fármaco fluoxetina 20 mg/Kg.

Determinar la concentración efectiva media del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* - "yuca" con actividad antidepresiva.

1.4 -Justificación de la investigación

1.4.1 -Teórico Científica:

Los resultados obtenidos en esta investigación contribuyen a ampliar el conocimiento existente acerca de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas frescas de *Manihot esculenta Cranz*, también conocida como "yuca", contribuyendo de esta manera con una alternativa terapéutica a partir de un producto natural comprobando que sea igual de

seguro, eficaz y además que cumpla con los mismos objetivos terapéuticos de los medicamentos.

1.4.2 -Práctica:

Este tratamiento a base de extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Craz, puede ser útil como un complemento natural para mejorar la salud de los pacientes que sufren de depresión.

1.4.3 -Social:

Este tratamiento complementario de origen natural puede ser útil para mejorar la salud de los pacientes con depresión, y puede contribuir con los tratamientos farmacológicos existentes para ayudar en la recuperación y mejorar la calidad de vida de los pacientes, lo que podría disminuir la tasa de morbilidad asociada a esta enfermedad que presenta una alta incidencia en el país.

1.4.4 -Económico:

“Ayudará a cumplir el tratamiento farmacológico completo a los pacientes que padecen de la depresión, ya que los productos naturales son más alcanzables y además accesibles en tanto a costos.”

1.5 - Limitaciones, de la investigación

1.5.1 - “Temporal”:

El tiempo que se realizó este proyecto, fue de 6 meses.

1.5.2 - “Espacial”:

El estudio fue llevado a cabo en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)”.

1.5.3 - “Recursos”:

Autofinanciado.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. -Antecedentes de la investigación

2.1.1. -Antecedentes nacionales

Laines (2010) En la investigación “Estudio del efecto Antidepresivo del extracto Hidroalcohólico de hojas de *Hypericum Laricifolium* (Chinchango) en ratones Albinos”, el **objetivo** de la investigación fue demostrar el efecto antidepresivo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Hypericum laricifolium*, también conocida como "Chinchango", en ratones albinos. Para evaluar la actividad antidepresiva del extracto, se utilizó la prueba de Natación Forzada Modificada (PNF), habituando a los animales durante 15 minutos, luego se formaron 4 grupos (1= vehículo, 2= diazepam 3= extracto 1% y 4= extracto 10%) tratados cada 12hs. en un periodo de 3 dosis, luego de un día se evaluó la inmovilidad, swimming y climbing a cada animal durante 5 minutos. En el modelo de la Prueba de Suspensión de la Cola (PSC) se formaron 4 grupos (Grupo 1= Vehículo, Grupo 2= Fluoxetina, Grupo 3= Extracto 1%, Grupo 4= extracto 10%) tratados cada 12hs. en un periodo de 3 dosis, luego de un día se realizó la evaluación de la inmovilidad a partir del intervalo de 4 minutos a cada animal por un tiempo de 6 minutos. **Resultados:** En la PNF los “grupos *Hypericum* 1 % y 10%” presentaron una disminución en el tiempo de inmovilidad en comparación con el grupo control. El tiempo de inmovilidad en grupos fue de 170 y 167 segundos respectivamente, en comparación con los 231 segundos del grupo control. Además, el grupo tratado con extracto al 10% mostró un mayor tiempo de natación en comparación con el grupo control, con un tiempo de 112 segundos en comparación con los 48 segundos del grupo control; donde no se observaron modificaciones en el tiempo de escalada en ninguno de los grupos. **Conclusión:** Los extractos de 1% y 10% mostraron eficacia antidepresiva al ser comparados con los controles en ambos métodos, destacando mayor eficacia el extracto de 10%¹¹.

Samame (2015) En el estudio “Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanólico de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o

“huayo” en el test de nado forzado en ratas”, tuvieron por **Objetivo:** “Comprobar el efecto antidepresivo del extracto etanólico de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o “huayo”. En el **Método:** Se empleó el modelo de “Prueba de Natación forzada Modificada” (PNF), en el cual se utilizó 35 ratones, aclimatándolos por siete días. Se establece tratamientos agudos y crónicos lo cual lo separa en fases; Tratamiento 1 (Agudo), se distribuyó en 4 grupos por vía oral Grupo 1= Vehículo, Grupo 2= 50mg/kg/día, Grupo 3= 100mg/kg/día, Grupo 4= 200mg/kg/día en una sola aplicación de tal manera que se permitió elegir las dosis no efectivas y sub-efectivas del tratamiento. Tratamiento 2 (Crónico) emplea las mismas dosis que el tratamiento anterior, pero de manera crónica en un periodo de 18 días, donde se evaluó el comportamiento de escalamiento, de nado e inmovilidad. **Resultados:** En el tratamiento 1 (agudo) la dosis de 200 mg/kg y en el tratamiento 2 (crónico) la dosis de 50 mg/kg, tuvieron menos tiempo de inmovilidad frente al grupo control. En **Conclusión:** podemos afirmar que de acuerdo al tratamiento y a la dosis a emplearse en dichos tratamientos vamos a comprobar que hay actividad antidepresiva¹².

Zinc. et al. (2016) En el estudio, “Efecto antidepresivo del extracto etanólico de “las hojas de *Maytenus macrocarpa* “mediante la prueba del nado forzado”. Tuvieron por **Objetivo:** “evaluar el efecto antidepresivo del extracto etanólico de las hojas de *M. macrocarpa*”. En el **Método:** se empleó la “Natación Forzada Modificada” (PNF) donde se utilizaron ratones albinos hembras que oscilan en promedio un peso de 30g. de manera aleatoria, se dividirán en grupos que se le administraran por vía intraperitoneal la fluoxetina, el haloperidol y a dosis escalonada de extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (EEHMM) donde se medirá el tiempo de inmovilización para determinar si presenta actividad antidepresiva el extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa*. **Resultados:** en la PNF los ratones tratados con el EEHMM dieron positivo en los rangos de 500 a 1000 mg/kg y a dosis más elevadas del EEHMM hubo un efecto negativo. **Conclusiones:** Se concluye que EEHMM presenta dicho efecto antidepresivo en correlación a las dosis administradas¹³.

Tácuna. et al. (2016) En el estudio “Efecto antidepresivo del extracto etanólico de las semillas de *Jatropha curcas* mediante la prueba del nado forzado”, tuvieron por **Objetivo:** “Demostrar el efecto antidepresivo del extracto etanólico de las semillas de *Jatropha curcas*”. En el **Método:** emplearon la “prueba de Natación Forzada Modificada (PNF)”, utilizando ratones albinos hembras que oscilan en promedio un peso de 30g. de manera aleatoria, se dividirán en grupos que se le administraran por via intraperitoneal la fluoxetina, el haloperidol y a dosis escalonada del extracto etanólico de las semillas de *Jatropha curcas* (EESJC) donde se realizó la evaluación de la inmovilidad, para determinar si presenta actividad antidepresiva en el EESJC **Resultados:** En la PNF los ratones tratados con el EESJC en los rangos de 500 a 1250 mg/kg tuvieron menos tiempo de inmovilidad y a dosis ≥ 1500 mg/kg del EESJC hubo un efecto negativo perdiendo el efecto antidepresivo deseado. **Conclusiones:** Se concluye que el EESJC presenta dicho efecto antidepresivo en correlación a las dosis administradas¹⁴.

2.1.2. Antecedentes internacionales

López (2014) En el estudio “Actividad ansiolítica, efecto antidepresivo y caracterización química de *Castilleja tenuiflora Benth*”. Tuvo por **Objetivo:** Demostrar que el extracto de *Castilleja tenuiflora Benth* presenta metabolitos y compuestos responsables de actividad ansiolítica y antidepresiva. En el **Método:** Se propuso extracto de *Castilleja tenuiflora Benth* se analizaría sus actividades terapéuticas de las cuales presento efecto sedante hipnótico en dosis que varían desde 50, 100, 500 y 750mg/kg. Para el efecto antidepresivo de acuerdo a lo desarrollado el estándar a comparar para el efecto antidepresivo fue el imipramina 15mg/kg y el modelo a utilizarse para analizar el efecto antidepresivo fue la Prueba de Nado Forzado. **Resultados:** Se evidencio el efecto ansiolítico se da en dosis bajas, en cambio a dosis elevadas no presento; y en el efecto antidepresivo se obtuvo en dosis de 500mg/kg de dicho extracto llegando a un tiempo de inmovilidad de 79.2+40s lo cual nos señala que si hubo presencia de dicho efecto. En **Conclusión:** El extracto de *Castilleja*

tenuiflora Benth tiene actividades ansiolíticas y depresivas, lo cual la dosis a administrarse es lo que da dicha influencia respectivamente¹⁵.

Barrios. et al. (2016) En el estudio “Efecto antidepresivo del extracto hidroalcohólico de *Aloysia citriodora* (Cedrón Paraguay) mediante la prueba del Test de Suspensión de la Cola en ratones albinos suizos”. Tuvo por **Objetivo:** “Demostrar la actividad antidepresiva del extracto hidroalcohólico de *Aloysia citriodora* (Cedrón Paraguay)”. En el **Método:** Se empleó La “prueba de Test de Suspensión de la Cola”, utilizando ratones machos de peso entre 20 y 30 gramos. Se distribuyó en 4 grupos, “Grupo control técnica (n=3) administró agua mineral (0,8 ml por cada 100 g de peso), Grupo control droga (n=4) Se les administró fluoxetina 10 mg/kg vía oral, Grupo Experimental 1 (n=4) administró extracto de *Aloysia citriodora* 400 mg/Kg por vía oral y Grupo Experimental 2 (n=4) administró extracto de *Aloysia citriodora* 600 mg/Kg por vía oral”. Se embala con una cinta adhesiva alrededor de la cola del ratón en posición firme, tres cuartas partes de la distancia desde la base de la cola. Observando de forma continua durante 6 minutos y la duración de la inmovilidad se observó durante los últimos 4 minutos, cuanto menor sea el tiempo de inmovilidad, mayor será el efecto antidepresivo del tratamiento. **Resultados:** En la PSC se evidencio que “los ratones tratados con el extracto de *Aloysia citriodora* 600 mg/kg tuvieron menor tiempo de inmovilidad” **Conclusiones:** “El Cedrón Paraguay puede ser útil en el tratamiento para la depresión de manera alternativa a la farmacológica¹⁶.”

Bharath. et al. (2017) En el estudio “Actividad antidepresiva del extracto etanólico de resinas de goma oleosa de *Ferula asafoetida* Linn”. Tuvo por **Objetivo:** Evaluar la actividad antidepresiva del extracto etanólico de resinas de goma de goma *Ferula asafoetida*. En el **Método:** Se utilizaron ratas (180-200g) y ratones (20-30g) de ambos géneros, dividiéndose en 5 grupos en el cual cuentan con 6 animales por grupo respectivamente, al igual que la distribución ya mencionada se les administra en los diferentes grupos los siguientes compuestos: placebo, control positivo, estándar, FAEE 200 mg/kg y FAEE 400 mg/kg de cada grupo tratado. Empleando

las pruebas de natación forzada (FST), la prueba de suspensión de cola (TST), la potenciación de la toxicidad inducida por norepinefrina (PNEIT), la catalepsia inducida por haloperidol (HIC) y la hipotermia inducida por reserpina (RIH). **Resultados:** Se atestiguar que hay un efecto positivo del FAEE dependiente de la dosis administrase respecto a la inmovilidad en FS, S y a la vez un efecto positivo en HIC al igual que las otras pruebas en esta disminuyó el tiempo de catalepsia. **Conclusiones:** El EESJC presenta dicho efecto antidepresivo en correlación a las dosis administradas. **Conclusión:** Se concluye que el FAEE tiene una potente actividad antidepresiva¹⁷.

2.2. Bases teóricas

2.2.1 Historia de la yuca

La *Manihot esculenta* Cranz, conocida vulgarmente como yuca, también como mandioca o casava es originario de América Latina. “La yuca es una planta que se cultiva desde hace muchos siglos en América Latina y ha sido fundamental para mejorar la alimentación y el ingreso de millones de personas. Gracias a su adaptación a diferentes ecosistemas, su potencial de producción y sus diversos usos, la yuca se ha convertido en un alimento básico para las poblaciones rurales y en una alternativa de comercialización en los centros urbanos.” “la yuca es un cultivo de amplia distribución geográfica y cultural. Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), los mayores productores de yuca son países de África como Nigeria, Congo, Ghana y Tanzania, seguidos de Tailandia y Brasil en Asia y América Latina, respectivamente. Además de ser una fuente importante de alimento¹⁹”.

2.2.2. Taxonomía:

La muestra vegetal fue clasificada por el Mg. Asunción Cano Echevarría en el “Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM)”, según el sistema de clasificación de Cronquist (1988).

Tabla 1. Taxonomía de la muestra vegetal (hojas)

-División: Magnoliophyta
-Clase: Magnoliopsida
Subclase: Rosidae
-Orden: Euphorbiales
-Familia: Euphorbiaceae
-Género: Manihot
-Especie: <i>Manihot esculenta</i> Cranz Subsp. <i>esculenta</i>
-Nombre Vulgar: “yuca”

2.2.3. Características botánicas

Arbusto: -Alcanza una altura entre los 90 y 150 centímetros.

Hojas: Son de formas palmeadas, también puede usarse como forrajes.

Flores: Varían de color púrpura al amarillo, y nacen en los extremos del tallo²⁰.”

Raiz: Son comestibles. Y se clasifican como “amarga” y “dulce”, por su alto contenido de glucosato cianogénico (formación de ac. Cianhídrico). Es importante tener en cuenta que la presencia de ácido cianhídrico en la yuca no es un problema si se realiza un adecuado procesamiento culinario. El látex que contiene la yuca amarga, que es la que contiene niveles significativos de ácido cianhídrico, se elimina mediante el lavado y la cocción prolongada. Además, existen variedades de yuca dulce que contienen niveles bajos o nulos de ácido cianhídrico y son seguras para el consumo humano. Por lo tanto, la yuca es un alimento seguro y nutritivo si se procesa y cocina adecuadamente²⁰.

2.2.4. Componentes en la hoja de yuca

Uno de los componentes de las hojas de yuca, es “el ácido cianhídrico”, como también presenta metabolitos secundarios como (flavonoides y alcaloides) una “forma natural de protección de la planta”, pudiendo disminuir sus niveles en la elaboración de harina (de las hojas de yuca).

Existen varios métodos para eliminar la toxicidad del ácido cianhídrico de la yuca. Uno de los más comunes es la cocción en agua, ya que el ácido cianhídrico es soluble en agua y se elimina a través de ella. También se puede eliminar mediante la exposición al sol y la fermentación, entre otros métodos. El sistema más seguro para eliminar el ácido cianhídrico es la deshidratación natural por cocción de los rayos solares, teniendo cuidado de afectar la acción de la linamarasa, esta enzima actúa sobre los glucósidos cianógenos que están presentes en la planta (Linamarina y Lotaustralina) dando origen al ácido cianhídrico libre; el ácido cianhídrico es liberado naturalmente por acción de la enzima con la linamarina, el contacto de la enzima ocurre cuando los tejidos de las plantas sufren daños mecánicos por trituración o por destrucción de la estructura celular²¹.

2.2.5. Alcaloides

En su estructura “tiene uno o muchos átomos de nitrógeno en su molécula, formando parte de un anillo heterocíclico. Son de origen natural, nitrogenadas y de reacción alcalina, que es derivada biosintéticamente de aminoácidos, de distribución restringida y de actividad farmacológica significativa. En sus propiedades, en su mayoría son de carácter básico, cristalinos y algunos forman precipitados amorfos y algunos son pocos sólidos a una temperatura ambiente como, por ejemplo: (nicotina, codeína y la esperteína), son de sabor amargos, no tienen olor y generalmente son incoloros (aunque hay excepciones, como la sanguinarina y la berberina. Su peso molecular “varía entre 100 y 900, y su basicidad se debe a que el nitrógeno tiene un par de electrones no compartidos”. Tienen un comportamiento auxiliar en el mantenimiento del equilibrio iónico, debido al carácter alcalino y además absorben rayos de UV, esto se debe que en su estructura posee núcleos aromáticos. En su mayoría, “son ópticamente activos por presentar un carbono asimétrico en su estructura. Precipitan de sus soluciones acuosas con sales de metales pesados (mercurio, cadmio, plomo), ácido pícrico y taninos. En base a que la

mayoría reaccionan positivamente con este tipo de reactivos, es que se los ha denominado “reactivos generales de alcaloides”⁹.





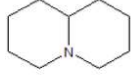
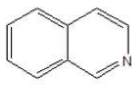
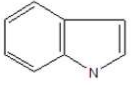
NÚCLEO ALCALOÍDICO	ESTRUCTURA	PRECURSOR BIOSINTÉTICO	EJEMPLO
PIRROLIDINA		ORNITINA	NICOTINA
TROPANO		ORNITINA	ATROPINA COCAÍNA
PIPERIDINA		LISINA	CONIÍNA
PIRROLIZIDINA		ORNITINA	RETRONECINA
QUINOLIZIDINA		LISINA	LUPININA
ISOQUINOLEÍNA		TIROSINA	CODEÍNA MORFINA
INDOL		TRIPTOFANO	PSILOCIBINA RESERPINA ESTRICHININA

Figura 1. “Estructura de algunos de los núcleos alcaloídicos más sencillos”

Los alcaloides son compuestos orgánicos que contienen átomos de nitrógeno en su estructura y pueden comportarse como bases débiles. En presencia de un ácido, como el ácido clorhídrico (HCl), los alcaloides pueden donar un par de electrones al ácido y formar una sal, que es más soluble en agua que la base libre.

Sin embargo, algunos alcaloides pueden presentar grupos alquilo adictivos que ceden electrones y aumentan la disponibilidad de electrones en el nitrógeno, lo que hace que la base sea más fuerte y menos propensa a formar sales. También hay alcaloides que son neutros, es decir, que no tienen carga eléctrica neta en su estructura debido a la deslocalización de los electrones en los grupos funcionales presentes.

Según la composición elemental pueden clasificarse en ternarios o cuaternarios:

- ✓ Los alcaloides ternarios (también llamados no oxigenados) son aquellos que no contienen átomos de oxígeno en su estructura. Estos alcaloides suelen presentar características físicas como líquidos oleosos y volátiles, y pueden ser arrastrados por vapor de agua, lo que es importante tener en cuenta para su determinación cuantitativa a través de una destilación. La figura 2 muestra algunos ejemplos de alcaloides ternarios como laconiina en la cicuta (*Conium maculatum*), la esparteína en retama (*Spartium junceum*) y la nicotina en el tabaco (*Nicotiana tabacum*).

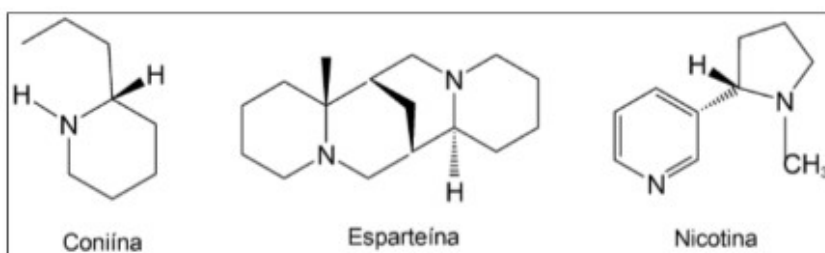


Figura 2. Estructura de los alcaloides ternarios, no oxigenados (C, H, N)

- ✓ En cambio, “los oxigenados o cuaternarios (formados por C, H, N y O) como la morfina, un ejemplo común de alcaloide terciario oxigenado. Sin embargo, es cierto que la mayoría de los alcaloides oxigenados son sólidos a temperatura ambiente, fijos y cristalizables, lo que facilita su extracción y purificación. En la figura 3 es un alcaloide oxigenado terciario presente en la planta *Rauwolfia serpentina*, utilizado en medicina como antipsicótico y antihipertensivo.

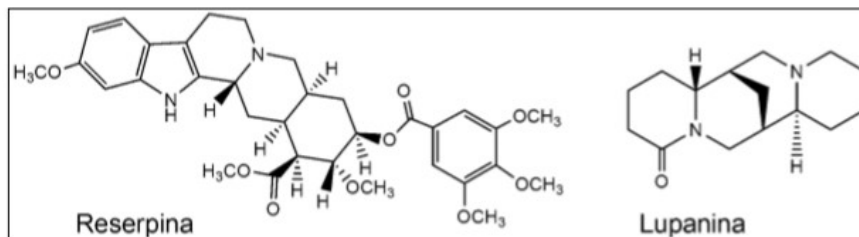


Figura 3. Alcaloides cuaternarios: reserpina y lupanina

Los alcaloides se pueden dividir en tres grupos según su estructura molecular y su ruta biosintética:

- 1) verdaderos o alcaloides propiamente dichos, que constituyen el grupo principal. Cumplen estrictamente con las características de la definición de alcaloides: tienen siempre un nitrógeno intracíclico (Figura 4), son de carácter básico y se presentan en la naturaleza normalmente formando sales con el ácido acético, oxálico, láctico, málico, tartárico y cítrico y tal vez lo que más la diferencia de los demás grupos es que se forman a partir de un aminoácido.

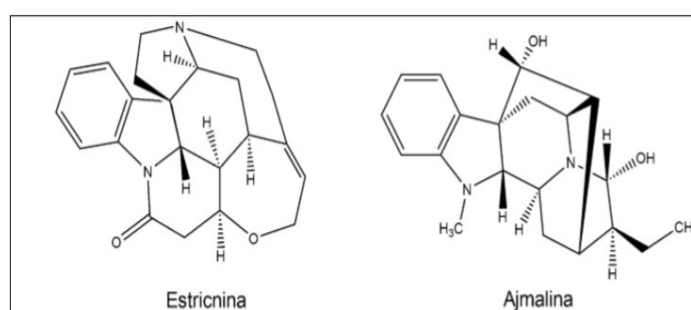


Figura 4. Estructura de algunos alcaloides verdaderos

- 2) protoalcaloides: pueden ser considerados aminas simples, poseen reacción básica y se forman in vivo a partir de aminoácidos pero, a diferencia de los alcaloides verdaderos, poseen el nitrógeno en una cadena lateral de la molécula (extracíclico), es decir que no está formando parte del núcleo heterocíclico; por ejemplo la muscarina (en setas del hongo *Amanita muscaria*), la mescalina (en cactus), la efedrina (en *Ephedra* spp) y la hordenina presente en cebada (*Hordeum vulgare*) en germinación (Figura 5).

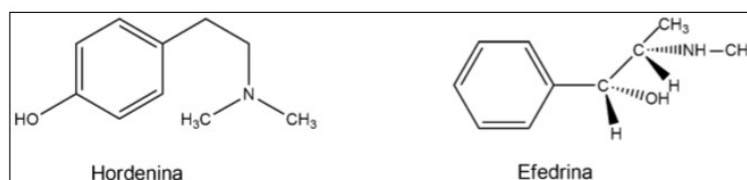


Figura 5. Estructura de algunos protoalcaloides

3) -pseudoalcaloides: poseen normalmente todas las características de los alcaloides verdaderos, pero no se forman a partir de aminoácidos. En la mayoría de los casos conocidos se trata de isoprenoides, de allí que se los nombre como alcaloides terpénicos; por ejemplo, los alcaloides monoterpénicos, como la β -esquitantina en *Skytanthus acutus* (cuerno de cabra); alcaloides diterpénicos, como la aconitina (Figura 6) en tubérculos de *Aconitum napellus* (acónito); triterpenoides, como la tomatidina en Solanaceae y sesquiterpénicos en nenúfares (Nymphaeaceae). Igualmente se conocen sustancias nitrogenadas heterocíclicas que provienen del metabolismo del acetato, como la conína, principio tóxico de la cicuta.

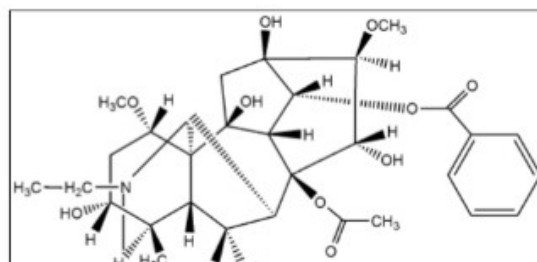


Figura 6. Pseudoalcalide aconitina (en los géneros *Aconitum* y *Delphinium*)

2.2.5.1. Origen biosintético de los alcaloides

Las rutas biosintéticas son diversas y los precursores que utilizan las plantas son los aminoácidos: L-ornitina, L-arginina, L-lisina, histidina, L-fenilalanina, L-triptófano o L-tirosina; y en menor proporción otros compuestos que pueden intervenir como la L-prolina, el ácido antranílico, el ácido nicotínico, y otros. En general la estructura carbonada del aminoácido es mantenida intacta en la estructura del alcaloide, mientras que el carbono del ácido carboxílico sufre descarboxilación. En algunos casos la molécula requiere carbonos suplementarios, y éstos pueden ser proporcionados por grupos acetatos (en el caso de los tropanos), dimetilalilpirofosfatos (en las ergolinas y furoquinoleínas), o por el secologanósido en el caso específico de los alcaloides indolmonoterpénicos; es decir que, el resto de la molécula deriva

de otras vías (la vía del acetato, la vía del ácido shikímico o la vía del ácido mevalónico)⁹.

2.2.5.2. Función biológica de los alcaloides

Los alcaloides tienen una amplia variedad de actividades biológicas, algunas de las cuales pueden ser tóxicas, mientras que otras pueden ser beneficiosas para la salud humana. En los seres humanos pueden tener dramática acción fisiológica y neurológica actuando generalmente sobre el sistema nervioso central, si bien algunos afectan al sistema nervioso parasimpático y otros al sistema nervioso simpático. Por ejemplo, la cafeína y la nicotina excitan el SNC, la cocaína tiene acción euforizante porque actúa impidiendo la recaptación de dopamina de la terminal sináptica (se produce un mayor efecto de los receptores dopaminérgicos); pero también existen alcaloides con efectos depresores del mismo como la morfina. Otros alcaloides presentan actividad sobre el sistema nervioso autónomo, como por ejemplo la pilocarpina con propiedades parasimpaticolíticas⁹.

2.2.5.3. -Clasificación de los alcaloides

Para su mejor estudio se suele clasificar a los alcaloides en grupos y esta clasificación puede realizarse desde distintos puntos de vista: teniendo en cuenta su estructura química, sus rutas biosintéticas, sus propiedades farmacológicas, su distribución botánica, etc. Actualmente parece ser la clasificación biogenética la de elección, es decir, la que tiene en cuenta el origen biosintético de estos compuestos en los vegetales. Puesto que una gran parte de los alcaloides deriva de unos pocos aminoácidos, ya sea de cadena abierta o aromática, la clasificación más aceptada es la siguiente:

- I. -Alcaloides derivados de aminoácidos alifáticos ornitina y lisina.
- II. -Alcaloides derivados del ácido nicotínico.

- III. -Alcaloides derivados de fenilalanina y tirosina: feniletilamínicos e isoquinoleínicos.
- IV. -Alcaloides derivados del triptófano: indolmonoterpénicos, ergolínicos, etc.
- V. -Alcaloides derivados del ácido antranílico: quinoleínas, quinazolininas y otros.
- VI. -Alcaloides derivados de la histidina: imidazólicos.
- VII. -Alcaloides derivados del metabolismo terpénico: diterpénicos y esteroídicos.
- VIII. -Otros alcaloides: bases xánticas.

2.2.5.4. Extracción, identificación y cuantificación de alcaloides

Conocer la solubilidad de los alcaloides y sus sales es muy importante en la industria farmacéutica, ya que a menudo se administran productos alcaloides en forma de solución. Además, las diferencias en la solubilidad entre los distintos alcaloides permiten su aislamiento a partir de materiales vegetales y su separación de otras sustancias presentes en los extractos. Aunque las solubilidades de los alcaloides y sus sales son muy diversas debido a su estructura variada, en general, las bases libres son poco solubles en agua, pero solubles en disolventes orgánicos, mientras que las sales suelen ser solubles en agua, pero poco solubles en disolventes orgánicos.

Las técnicas de destilación se utilizan para separar alcaloides volátiles mediante la alcalinización de un extracto acuoso con una sustancia alcalina como hidróxido de sodio al 10%, que libera el alcaloide. Luego, el alcaloide es destilado por arrastre con vapor de agua y recogido en una solución ácida diluida para ser cuantificado mediante una valoración en exceso. Esta técnica se utiliza comúnmente para extraer y valorar alcaloides como la conina y la nicotina. Es importante destacar que la elección de la metodología dependerá de la materia prima y el objetivo de la

extracción de los alcaloides. En general los procedimientos a implementarse se separan por etapas:

- Extracción: la extracción de alcaloides es un proceso importante para obtener estos compuestos de interés. Además de los factores que mencionas, también se pueden utilizar técnicas como la cromatografía y la destilación al vacío para separar y purificar los alcaloides. Cada método de extracción y purificación dependerá de las características específicas de cada alcaloide y del material vegetal en el que se encuentren.

- Procedimiento A: Este proceso de extracción que describe consiste en una extracción acuosa ácida seguida de una extracción con solventes orgánicos después de alcalinizar la solución. La materia prima se macera en agua o alcohol débilmente acidificado para extraer los alcaloides en forma de sales. Luego, la solución se alcaliniza para liberar los alcaloides de su forma salina, lo que permite su extracción con solventes orgánicos. Finalmente, se separan los alcaloides del extracto crudo en una ampolla de decantación. Este método es utilizado habitualmente en la extracción de alcaloides de plantas.”⁹

- Procedimiento B: Durante este proceso, se emplea un disolvente orgánico para extraer los alcaloides de la materia prima, dado que los alcaloides son compuestos que se disuelven en lípidos. Posteriormente, se añaden soluciones diluidas de amoníaco o carbonato de sodio para liberar los alcaloides de su forma libre, y se lleva a cabo la extracción de los alcaloides libres y otros componentes liposolubles con un disolvente orgánico. En último lugar, se trata el extracto con agua acidificada para formar sales de alcaloides, las cuales pueden separarse de la fracción acuosa.

- Purificación: es una etapa fundamental para obtener alcaloides puros. La purificación se logra mediante diversas técnicas, como

la extracción sucesiva mediante cambios de disolventes, la cristalización y las técnicas cromatográficas, como la cromatografía en capa fina (CCF), la cromatografía gaseosa (CG), la cromatografía en columna (CC) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los métodos cromatográficos son especialmente útiles para la purificación de mezclas complejas o para la obtención de pequeñas cantidades de alcaloides.

- Identificación: Una vez al extraer los alcaloides, son sometidos a prueba de identificación o detección preliminar. “En su mayoría los alcaloides en soluciones neutras o ligeramente ácidas, precipitan o dan coloraciones con una serie de reactivos que, han sido denominados reactivos generales de alcaloides”. Ellos son:

- el reactivo de Mayer – Valser “solución acuosa de tetrayodomercuriato de potasio”,
- el reactivo de Wagner “solución de yodo en yoduro potásico”,
- el de Dragendorff “solución de yoduro potásico bismúctico”,
- el reactivo de Hager o Popoff “solución saturada de ácido pícric”,
- la solución de ácido tánico,
- el p-dimetilamino benzaldehído,
- el ácido sílico túngstico “reactivo de Bertrand”.

“Los tres primeros reactivos precipitan a los alcaloides de las soluciones acuosas débilmente acidificadas, bajo la forma de poliyodatos complejos.” “Los precipitados pueden ser amorfos o cristalinos y de color variado: crema (Mayer), amarillo (Hager), castaño-rojizo (Wagner)”⁹.

2.2.6. Flavonoides

“Sus moléculas están compuestas por 15 átomos de carbono en su núcleo básico, bajo un sistema de C6-C3-C6, en donde dos anillos aromáticos llamados A y B están unidos por una unidad de tres carbonos que pueden

o no formar un tercer anillo, que en caso de existir es denominado anillo C15. “Se encuentran mezclados como agliconas y también como glicósidos, siendo este último más común, es más frecuente el estudio de estos compuestos en forma de agliconas en extractos de plantas previamente hidrolizadas”¹⁰. “Es uno de los compuestos más abundantes dentro de los vegetales y se encuentran todas las plantas superiores, sobre todo en las partes aéreas como en las hojas, flores y frutos.” “Estos compuestos confieren colores a la planta con la finalidad de protegerla”. Los flavonoides tienen como “estructura química dos anillos aromáticos unidos por una cadena de 3 carbonos que puede encontrarse como un anillo central heterocíclico o con la cadena de 3 carbonos abierta (chalcona)”, también contiene una cantidad variable de “grupos hidroxilo que les otorga la propiedad de quelación de hierro y de otros metales de transición, permitiendo que cumplan una función de protección contra el daño oxidativo contribuyendo en la mejora de múltiples patologías”. “Tiene una capacidad antioxidante que depende de las propiedades redox de los grupos hidroxilos sustituyentes y la relación estructural de las diferentes partes de la estructura química.” “Su función antioxidante se determina a través de 3 características principales: la primera es la existencia de la estructura catecol u Orto-hidroxi en el anillo B, la segunda es la existencia de un doble enlace en la posición 2,3 y por último los grupos hidroxilo ubicados en la posición 3 y 5.” “Tanto la catequina y la diosmetina presenta una sola característica, mientras que la quercetina es uno de los flavonoides que presenta las tres características”²¹.

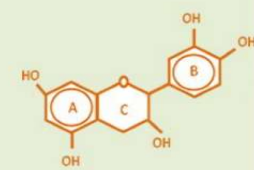
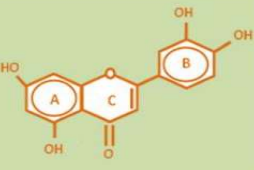
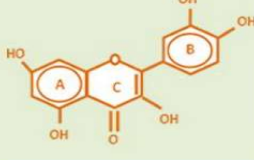
Flavanos	Con un grupo -OH en posición 3 del anillo C.	Catequina	
Flavonas	Poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.	Diosmetina	
Flavonoles	Grupo carbonilo en posición 4 y un grupo-OH en posición 3 del anillo C.	Quercetina	

Figura 7. Características estructurales de los flavonoides

2.2.6.1. -Clasificación de los flavonoides

los flavonoides son una familia de compuestos polifenólicos que se clasifican según su estructura química. El esqueleto básico de los flavonoides es un compuesto de 15 átomos de carbono, que consiste en dos anillos aromáticos (anillos A y B) unidos por un puente de tres átomos de carbono (anillo C). Las variaciones en la estructura y la sustitución en los anillos A, B y C dan lugar a las diferentes clases de flavonoides¹⁰.

2.2.6.2. -Origen biosintético de los flavonoides

Los flavonoides se sintetizan a través de dos rutas metabólicas principales en las plantas: la ruta del shikimato y la ruta del acetato malonato. La ruta del shikimato proporciona los precursores para la biosíntesis de los fenilpropanoides, que incluyen el ácido cinámico, la cumarina y los lignanos. Estos compuestos son luego utilizados como sustratos por la ruta del acetato malonato para producir los diferentes tipos de flavonoides¹⁵. Cada una de estas clases puede sufrir posteriores metilaciones, isoprenilaciones o glicosidaciones de los grupos

hidroxilos, metilaciones de grupos o-hidroxilos, dimerizaciones.

2.2.6.3. -Extracción de los flavonoides

“Los flavonoides se obtienen de las muestras secas y molidas¹⁹.”

“La muestra se desengrasa por medio del éter de petróleo o n-hexano, y el marco se obtiene con el etanol puro al 70 %. En la extracción de los flavonoides es importante para poder garantizar la extracción de los más polares.” “El extracto obtenido se evapora con calentamiento no mayor de los 50°C y se realizan particiones sucesivas con éter etílico, acetato de etilo y el n-butanol. Los flavonoides apolares se encuentran en la fase etérea, los medianamente polares están en la fase acetato de etilo y los más polares se encuentran en el n-butanol.” Estas tres fracciones se puede examinar por medio de la cromatografía en capa fina (CCF) y HPLC en fase reversa. Para examinar por cromatografía en capa fina (CCF) de las agliconas se podrán usar mezclas de n-hexano/acetato de etilo y cloroformo /acetato de etilo en variadas proporciones, por ejemplo, la mezcla del cloroformo/acetato de etilo 60:40 usada por Wagner y col. para analizar las drogas vegetales¹⁰.

Para examinar los glicósidos flavonoides Wagner y col. se usan la mezcla de acetato de etilo/ácido fórmico/ácido acético/agua 100:11:11:2719. En el estudio por HPLC de los glicósidos se pueden usar columnas C-18, detectándose a 254 nm y eluyendo con mezclas de ácido acético al 2% acuoso/acetonitrilo en variadas proporciones. El ácido acético evita la formación de picos asimétricos en el cromatograma. Para el estudio cuantitativo de HPLC de las agliconas se utilizan columnas RP-18, detección a 254 nm y elución con las mezclas de acetonitrilo/agua con ácido acético al 1 %.

2.2.6.4. -Reacciones de identificación de los flavonoides

Existen métodos de identificación de flavonoides que son cualitativos y basados en ensayos de color. Estos ensayos implican la reacción de los flavonoides con diferentes reactivos químicos, lo que resulta en cambios de color característicos que pueden ser utilizados para identificar los flavonoides.

- **Ensayo de Shinoda:** se utiliza para identificar flavonoides con núcleo benzopirona como las flavonas, flavonoles y flavanonas. Consiste en agregar un trozo de magnesio y unas gotas de ácido clorhídrico (HCl) al extracto hidroalcohólico. Si se presenta una coloración inmediata, esto es indicativo de la presencia de flavonoides. En particular, la presencia de flavonas y flavonoles se indica por una coloración que va de amarillo a rojo, mientras que las flavanoles presentan una coloración de rojo a magenta y las flavanonas pueden presentar una amplia gama de colores que van desde el rojo, magenta y violeta hasta el azul. Las isoflavonas producen una coloración amarilla, mientras que las isoflavonas, chalconas y auronas no producen coloración en este ensayo.
- **Ensayo de Zn/HCl:** Se basa en la reacción del zinc y el ácido clorhídrico con los flavonoles, lo que produce una coloración rojovioleta característica. Sin embargo, las flavanonas y flavonoles no suelen producir una coloración o producen una coloración rosa débil en este ensayo¹⁰.

2.2.6.5. -Actividad farmacológica - los flavonoides

Los flavonoides se han convertido en una opción cada vez más atractiva como posibles agentes terapéuticos para tratar diversas enfermedades. Se han realizado muchos estudios sobre los flavonoides debido a sus diversas propiedades farmacológicas, y se ha demostrado que sus efectos beneficiosos para la salud se deben a su capacidad para interactuar con diferentes objetivos moleculares en el cuerpo. Por ejemplo, sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias se deben a su capacidad para

neutralizar los radicales libres y regular la actividad de diferentes enzimas y mediadores implicados en la respuesta inflamatoria. Los flavonoides tienen diversos usos terapéuticos y propiedades beneficiosas para la salud. Su acción como antioxidantes naturales puede prevenir y tratar enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, como el cáncer y enfermedades cardiovasculares. Además, su uso como venotónicos puede mejorar la circulación sanguínea y prevenir la fragilidad capilar. También se han utilizado en la proctología, metrorragias y retinopatías, entre otros usos terapéuticos. Sin embargo, es importante destacar que siempre se debe consultar a un profesional de la salud antes de utilizar cualquier tratamiento o medicamento, incluidos los derivados de plantas medicinales.¹⁰

2.2.7. La depresión

Es un trastorno del cerebro. Enfermedad que se manifiesta con el bajo estado de ánimo de la persona, experimentan sentimientos de “tristeza”; impidiendo que el individuo continúe con sus actividades de la vida cotidiana. También pueden incluir trastornos de concentración, nivel de energía, el sueño se trastorna y disminuye el apetito. Con frecuencia las personas que sufren episodios depresivos pierden la confianza en sí mismas y se desvalorizan. Hasta tener pensamientos suicidas³.

La depresión provoca a la persona un intenso sufrimiento psíquico, conllevándola a quitarse la vida, de manera conjunta, asociándose con el nivel personal, familiar, social, vocacional y laboral. Lo que provoca la morbimortalidad cardio y cerebrovascular³.

Los desórdenes depresivos son prevalentes en los adolescentes, ya sea por problemas sociales, mal rendimiento de escolaridad, bajo rendimiento académico, llegando así al pensamiento suicida. El Instituto nacional de salud Mental del Perú (INSM), indican que la depresión en adolescentes de Lima y Callao con una prevalencia de 7% (3% en

varones y 11% en mujeres, INSM,2013). Probabilidad de que se dé la enfermedad es dos veces mayor en mujeres que en hombres. Esta enfermedad es la cuarta causa más importante de discapacidad a nivel mundial y se espera que llegue a ser la causa más importante para el año 2020. En los adultos mayores presentan síntomas depresivos, pero es relativamente rara²².

Respecto a la patología mental en el adulto mayor, se señala que: “en esta etapa de la vida el trastorno mental más frecuente es la depresión.” “Indicando síntomas depresivos significativos. Según los resultados del estudio Epidemiológico Metropolitano de Salud realizado en Lima y Callao, se observó una alta prevalencia de episodios depresivos moderados a severos, alcanzando el 9,8% de la población. Este trastorno afectó principalmente a mujeres y a personas mayores de 75 años²³.”

En adultos mayores, se han identificado varios factores asociados con la depresión, incluyendo factores socio-demográficos como ser mujer, tener una edad avanzada, bajo nivel educativo y bajos ingresos económicos; factores psicosociales como aislamiento social, eventos estresantes como la pérdida de un ser querido o el divorcio, inactividad y problemas de sueño; y factores biológicos como la depresión vascular, infarto de miocardio, diabetes, Alzheimer y Parkinson²⁴.

El estudio reveló que la prevalencia de vida de deseos de morir en adultos, adolescentes y adultos mayores fue del 30,3%, 29,1% y 27,8% respectivamente, lo que sugiere que hay un aumento significativo en estas tendencias en la actualidad. Además, la prevalencia anual de deseos de morir es mayor en los adolescentes (15,3%) en comparación con los adultos (8,5%) y los adultos mayores (12,2%). Se encontró que los adolescentes que han experimentado deseos de morir en el último año lo relacionan principalmente con problemas con los padres, mientras que los adultos lo relacionan principalmente con problemas con la pareja²³.

El 12.7% de los hombres y el 21.3% de las mujeres tienen un riesgo en su vida de padecer depresión mayor, sin embargo, estos desórdenes a menudo son subdiagnosticados y por lo tanto subtratados. Es probable que menos del 10% de las personas con depresión mayor hayan recibido atención psiquiátrica, el 10 al 20% de los pacientes no quieren tomar antidepresivos, alrededor de 1 de cada 5 pacientes deprimidos no cumplen con la primera prescripción de antidepresivos, y solo cerca de la mitad de los pacientes continúa tomando su medicación después de 5 a 6 meses. A pesar de los avances en la farmacoterapia, con más de 30 antidepresivos en el mercado, todavía hay muchos problemas terapéuticos por resolver. Los estudios coinciden en que la incidencia de la depresión mayor es el doble en mujeres, y que a menudo se convierte en una enfermedad crónica²⁵.”

Los trastornos depresivos suelen coexistir con diversas enfermedades médicas, como el infarto de miocardio, que está relacionado con la depresión mayor en un 16-22%. Además, la depresión en pacientes con diabetes puede superar el 40%, y persiste y se vuelve recurrente con el tiempo. La depresión se ha considerado una consecuencia significativa de la diabetes, ya que aumenta la tasa de morbilidad y las complicaciones potencialmente mortales. Los pacientes diabéticos con depresión tienen una probabilidad de complicaciones macrovasculares 2,5 veces mayor que los que no tienen depresión, así como un riesgo 11 veces mayor de complicaciones microvasculares y una mortalidad 5 veces mayor²⁶.

2.2.7.1. -Clasificación de la depresión

La depresión es clasificada por el DSM-IV o la ICD-10 en diferentes subtipos. El DSM-IV divide la depresión en desórdenes depresivos mayores y desórdenes distímicos. Los desórdenes depresivos mayores se caracterizan por uno o más episodios mayores con síntomas adicionales de depresión. En contraste, el desorden distímico se caracteriza por un estado de ánimo deprimido durante al menos dos años, sin síntomas adicionales que cumplan con los criterios de desorden depresivo

mayor. Por otro lado, el ICD-10 divide la depresión en episodios depresivos moderados a graves, en los cuales la depresión moderada se caracteriza por síntomas depresivos y algunas alteraciones funcionales, mientras que la depresión severa se caracteriza por agitación o retardo psicomotor y síntomas somáticos marcados^{27,28}.

2.2.7.2. Tipos y síntomas de la depresión

Dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse en leves, moderados o graves. Las personas con episodios depresivos leves tendrán alguna dificultad para seguir con sus actividades laborales y sociales habituales, aunque probablemente no las suspendan completamente. En cambio, durante un episodio depresivo grave es muy improbable que el paciente pueda mantener sus actividades sociales, laborales o domésticas si no es con grandes limitaciones²⁹.

Episodios Depresivos Mayor. Presencia casi diaria de al menos cinco de los siguientes síntomas, incluyendo 1 o 2 necesariamente²⁹.

- ✓ Estado de ánimo deprimido
- ✓ Disminución de interés o placer en cualquier actividad
- ✓ Aumento o disminución de peso/ apetito
- ✓ Insomnio o hipersomnio
- ✓ Agitación o enlentecimiento motor
- ✓ Fatiga o pérdida de energía
- ✓ Sentimiento de inutilidad o culpa
- ✓ Problemas de concentración o toma de decisiones
- ✓ Ideas recurrentes de muerte o suicidio

No todas las personas que están en esta fase, padecen de estos indicadores. Algunos presentan más que otros. La severidad de los síntomas depresivos puede variar entre individuos y también

a lo largo del tiempo. Además, hay estudios que sugieren que la depresión puede afectar no solo al paciente, sino también a su entorno familiar, con una frecuencia hasta tres veces mayor de depresión en los familiares de pacientes depresivos en comparación con los familiares de personas sanas. Asimismo, se observa un exceso en esos familiares, en su frecuencia de los trastornos bipolares. Sin embargo, la evidencia de transmisión 12 genética no es tan excesiva como en el trastorno bipolar, los gemelos monocigóticos demuestran mayor correlación (50%) que los dicigóticos²⁷.

2.2.7.3. Bases biológicas de la depresión

2.2.7.3.1. Fisiología del snc

El sistema nervioso central (SNC) se compone de una serie de neuronas interconectadas por medio de sus axones. Estas neuronas transmiten impulsos nerviosos de una a otra mediante neurotransmisores, los cuales son liberados por la neurona presináptica y se unen a los receptores de la neurona postsináptica. Las enzimas y los receptores son moléculas de proteína que se sintetizan en el núcleo de la neurona y son transportados hasta el terminal del axón. Las enzimas tienen diversas funciones, como la síntesis y degradación de neurotransmisores, mientras que los receptores se encargan de capturar y reaccionar con los neurotransmisores presentes en la sinapsis.³⁰.

Las enfermedades mentales, como la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia, pueden afectar la neurotransmisión en el cerebro. Por ejemplo, en la depresión, hay una disminución en la cantidad de neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina, lo que puede afectar el estado de ánimo y la motivación de la persona. Los fármacos que actúan sobre el SNC, como los antidepresivos, pueden ayudar a aumentar los niveles de estos neurotransmisores y mejorar los síntomas de la depresión.³⁰.

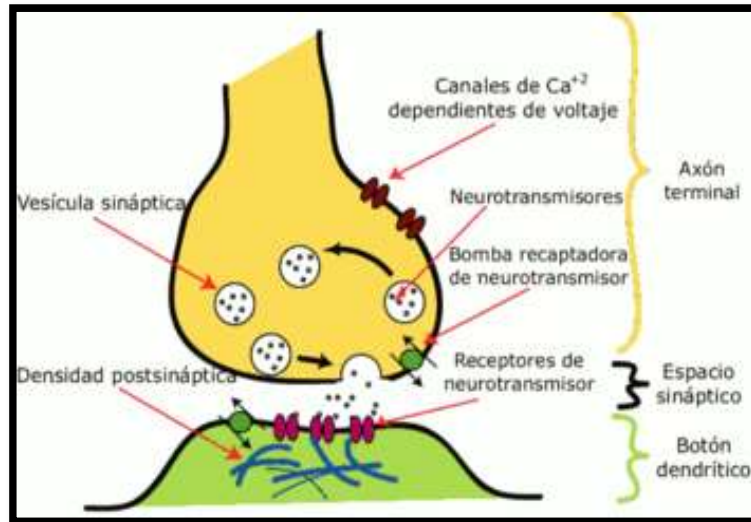


Figura 8. Esquema de la neurotransmisión

2.2.7.4. -Tratamiento para la depresión

Las metodologías favorables para el tratamiento de la depresión están divididas en dos grupos: biológico y psicológico, el tratamiento de los desórdenes depresivos, incluyen: la terapia cognitiva, establecida en la corrección de distorsiones de pensamiento, la terapia interpersonal resaltando los problemas interpersonales actuales no resueltos, y la terapia del comportamiento cuyo objetivo es la corrección de los comportamientos indeseables. Otras formas de tratamientos psicológicas usadas en el manejo de la depresión son: terapia familiar, terapia de grupo y psicoterapia de soporte³¹.

2.2.7.5. -Clasificación de los antidepresivos

Los antidepresivos son medicamentos que ayudan aliviar los signos y síntomas que pueda presentar un paciente con depresión, donde cada uno por su sitio de acción se dividen en:

-INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Debido a los efectos secundarios que presentan los ADT, se impulsó la búsqueda de fármacos cuyo bloqueo de la bomba recaptadora no provocara esos problemas. La manera lógica de suprimir los efectos secundarios era evitar el bloqueo sobre los tres receptores responsables: colinérgico muscarínico, histaminérgico H1 y adrenérgico alfa1. Al desarrollar estos fármacos se comprobó que también perdían las propiedades bloqueadoras de la recaptación de noradrenalina, pero esto no disminuyó el efecto terapéutico. Los ISRS, por tanto, bloquean selectivamente la bomba de recaptación de la serotonina, este impide que regrese a la neurona presináptica para su reutilización, y así incrementar la concentración de serotonina en la sinapsis libre para unirse a su receptor. El tiempo de absorción es un poco lento, con un T-máxima de 4 a 8 horas. Tienen una vida media mayor en comparación con los demás antidepresivos, entre 12 y 24 horas, siendo aún superior en fluoxetina (24-72 horas) y paroxetina (20 horas). Los ISRS no sólo son igual de efectivos sino son hasta más útiles que los ADT, ya que poseen otras indicaciones adicionales. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión a largo plazo, tanto en la fase aguda como en el mantenimiento, también ayuda a prever la recaída y la recurrencia. Mejorando las alteraciones del sueño propias de la depresión. En cualquiera de los casos, provocan efectos secundarios que no tenían los antidepresivos anteriores. Actualmente en el mercado existen varios fármacos ISRS como la fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina³⁰.

2.2.7.6. Reacciones adversas de los antidepresivos

Pueden llegar a manifestarse con reacciones de cierto grado clínica hasta en el 5 % de los pacientes. Los antidepresivos tricíclicos poseen alta incidencia de reacciones adversas, sin

embargo, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) conocidos como más selectivos y menos tóxicos no están exentos de efectos colaterales³².

En el país de Argentina, la junta de farmacovigilancia reportó síndromes confusionales con la administración de fluoxetina y síndrome parkinsoniano con paroxetina. Estas patologías pueden ser farmacológicas que pueden estar concernientes con la dosis o ser reacciones idiosincrásicas, impredecibles e independientes de la dosis, tal como lo muestra la tabla siguiente:

Tabla 2. -Efectos Adversos de los antidepresivos

Efectos Adversos						
Nombre de antidepresivos	Anticolinérgico	Sedación	Hipotensión Ortostática	Arritmias Cardíacas	Molestias Gastrointestinal	Aumento Peso
Aminotriptilina	++++	++++	++++	+++	+	++++
Clormipramina	++++	++++	++	+++	+	++++
Imipramina	+++	+++	++++	+++	+	++++
Fluoxetina	0	0	0	0	+++	0
Fluvoxetina	0	0	0	0	+++	0
Paroxetina	+	+	0	0	+++	+
Sertralina	0	0	0	0	+++	0
Venlafaxina	+	+	0	0	+++	0
Mirtazapira	+	+++	0	0	0	+++

Es cierto que la adherencia al tratamiento antidepresivo es un factor importante para lograr la recuperación y evitar recaídas en la depresión. Los ISRS, como grupo de antidepresivos, han demostrado tener una mejor tolerancia y una menor tasa de abandono debido a efectos adversos en comparación con otros grupos de antidepresivos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la efectividad de cualquier antidepresivo varía según el paciente y puede requerir ajustes en la dosis o cambios en el tipo de medicamento. Además, la psicoterapia y otros tratamientos no farmacológicos también pueden ser útiles en el

tratamiento de la depresión y mejorar la adherencia al tratamiento en general³³.

-Calidad de Vida en Depresión:

Es cierto que en los últimos años ha habido avances en el tratamiento de los trastornos bipolares, lo que ha permitido mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir los efectos adversos. Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento de estos trastornos sigue siendo un desafío, ya que es una enfermedad crónica y recurrente que requiere un manejo a largo plazo y multidisciplinario que involucre no solo el uso de medicamentos, sino también terapias psicológicas y cambios en el estilo de vida. Además, es importante tener en cuenta que cada paciente es único y puede responder de manera diferente a los tratamientos, por lo que es fundamental contar con una evaluación y seguimiento personalizado y constante para lograr el mejor resultado posible.³⁴.

2.2.8. Definición de términos

- **Depresión:** La depresión es un trastorno mental que afecta a la forma en que una persona piensa, siente y actúa. Además de los síntomas que mencionaste, también puede incluir pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, ansiedad, irritabilidad y cambios en el peso corporal. La depresión puede ser leve, moderada o grave y puede afectar significativamente a la capacidad de una persona para llevar a cabo las actividades cotidianas.
- **Extracto etanólico:** es una sustancia obtenida de una materia prima por extracción utilizando etanol como solvente. Los extractos etanólicos se utilizan comúnmente en la industria farmacéutica y de suplementos alimenticios como ingredientes activos en la elaboración de medicamentos, suplementos y productos herbales.
- ***Manihot esculenta* Cranz:** La yuca es una planta originaria de América del Sur que se cultiva en muchos países tropicales como fuente de

alimento. La raíz de la yuca es rica en almidón y se utiliza para hacer harina, tapioca y otros productos alimenticios. La yuca es una fuente importante de carbohidratos para muchas comunidades en África, Asia y América Latina.

- **Natación Forzada Modificada:** Es una técnica utilizada en investigación para evaluar la actividad antidepresiva de sustancias o extractos. Consiste en colocar al animal en un tanque con agua a una temperatura controlada y registrar el tiempo que el animal permanece inmóvil. Se cree que la inmovilidad en esta prueba está relacionada con la desesperanza y la falta de motivación, lo que se asocia con la depresión.

2.3. Formulación de hipótesis

Hi: El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones *cepa balbin/c53/CNPB*, tiene actividad antidepresiva.

Ho: El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones *cepa balbin/c53/CNPB*, NO tiene actividad antidepresiva.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método- de investigación

Deductivo hipotético

3.2. Enfoque investigativo

Cuantitativo

3.3. Tipo de investigación

Explicativo - Descriptivo

3.4. Diseño de la investigación

Experimental

3.5. Población, muestra y muestreo

3.5.1. Población

La población de estudio está constituida por 30 ratones albinos *cepa balbin/c53/CNPB* (Instituto Nacional de Salud). Deben ser ratones sanos y que su peso corporal debe oscilar entre 25 a 30 g.

3.5.2. Muestra

Se realizó la formación de los grupos por el “método de la ecuación de recursos”³⁹. Dando como resultado la población de 30 ratones albinos, distribuidos en 5 grupos de 06 animales en cada uno.

Determinación de número de animales por cada grupo

Se consideró el método de la ecuación de recursos³⁹. Donde el número de animales por grupo se basa en un valor establecido de 10 a 20 de la siguiente manera.

$E = \text{Total de animales} - \text{número total de grupos}$

$E = 30 - 5$

$E = 25$

Considerando que el valor de E es superior a 20, entonces y que la evolución del nado forzado es un método observacional se requiere un mínimo de 6 ratones por grupo.

3.5.3. Muestreo

Los grupos se formaron de manera aleatoria.

Con el propósito de evaluar la actividad antidepresiva, se distribuyeron al azar 30 ratones en jaulas distintas, dividiéndolos en 5 grupos de 6 ratones cada uno.

3.6. Variables y operacionalización

3.6.1. -Variables independientes

Extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - "yuca"

3.6.2. -Variables dependientes

Actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz "yuca".

3.6.3. -Operacionalización

La operacionalización de variables en el (ANEXO 2)

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Anexo 1. Operacionalización de variables

Variable 1: Actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz –"yuca"

1 Dimensión	2 Indicador	3 Escala de Medición	4 Escala Valorativa
✓ Evaluación de efecto antidepresivo	✓ Tiempo de inmovilidad ✓ Tiempo de natación ✓ Tiempo de trepado	Numérico	✓ Segundos Segundos Segundos

Variable 2: Extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz– “yuca”

1 Dimensión	2 Indicador	3 Escala de Medición	4 Escala Valorativa
✓ Análisis Fitoquímico	✓ Compuestos fenólicos ✓ Flavonoides ✓ Alcaloides ✓ Taninos	Nominal dicotómico	Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo Positivo Negativo

3.7. -Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1. -Técnica

La técnica utilizada para esta investigación se basa en la recolección de la muestra de *Manihot esculenta* Cranz - “Yuca”. Para ello, se recolectó 2 kg de las hojas de la especie *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en el departamento Junín, ubicada en la provincia de Chanchamayo.

Método de natación forzada modificada

El proceso se realizó según lo descrito inicialmente por Porsolt (1977)³⁵ y con modificaciones por Lucky (1997).

Fundamento:

El efecto antidepresivo se refiere a la capacidad de disminuir la inmovilidad y la tensión emocional, lo que resulta en un estado de mayor movilidad y sociabilidad. Al reducir la inmovilidad y la tensión

emocional, se mejora el comportamiento en el entorno y se promueve la capacidad de interactuar socialmente de manera espontánea.

-Prueba de solubilidad

Se llevó a cabo la prueba de solubilidad en tubos de ensayo, donde se colocaron 20 mg del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en cada uno de ellos. A continuación, se agregó 1 mL de los solventes correspondientes, tales como agua destilada, etanol, metanol, n-butanol, acetato de etilo, cloroformo, n-hexano, acetona, benceno, éter de petróleo y éter etílico. Posteriormente, se agitó la mezcla y se observaron los resultados obtenidos³⁶. Lock de Ugaz (1994) realizó la prueba de solubilidad para determinar la solubilidad del extracto en solventes con diferentes polaridades y determinar con qué tipo de solvente es soluble el extracto. Se agitó cada uno de los tubos con los solventes utilizados y se observó en los resultados obtenidos³⁶.

Constituyentes químicos

Para detectar los componentes químicos del extracto etanólico, se llevó a cabo un análisis fotoquímico general, mediante pruebas de coloración y precipitación³⁶.” Se utilizó el método de Lock de Ugaz (1994) para llevar a cabo un análisis cualitativo y detectar los metabolitos primarios y secundarios presentes en el extracto³⁶.

A. Reacción con Bertrand.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Bertrand (ácido sílico-túngstico).

B. Reacción con Dragendorff.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Dragendorff (tetrayodo bismuto de potasio).

C. Reacción con Popoff.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Popoff (ácido pícrico).

D. Reacción con Wagner.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Wagner (yoduro de potasio).

E. Reacción con Mayer.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Mayer (mercurio tetrayoduro de potasio).

F. Reacción con Sonneschein.

Se colocó 20 mg de muestra del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” se adicionó V gotas del Rvo. Sonneschein (ácido fosfomolibdico).

Estudio Farmacológico:

Actividad antidepresiva: Método de Natación Forzada Modificada

3.7.2. Descripción

Para obtener el extracto etanólico de las hojas frescas de *Manihot esculenta* Cranz, se utilizó 2 kilos de hojas frescas de “yuca” y una licuadora de alta velocidad y se trituraron las hojas en una solución etanólica de 70 grados. Después de triturar, se maceró el producto durante 7 días en un frasco ámbar cerrado herméticamente, agitando diariamente. Al finalizar el proceso, se filtró la mezcla y se concentró con el rotavapor. El extracto resultante se secó en una estufa a 40 grados Celsius para obtener el extracto seco utilizado en los estudios y pruebas correspondientes.

Para llevar a cabo la evaluación de la actividad antidepresiva, se trabajó con un grupo de 30 ratones albinos con un peso entre 25 y 30 gramos, los cuales fueron acondicionados durante siete días a una temperatura entre 20 y 25°C y alimentados con agua y alimento concentrado. Posteriormente, se dividieron en cinco grupos de seis animales cada uno y se le sometió a un ayuno de 24 horas antes de administrar el extracto. Se registró el peso de los ratones y se les asignó una rotulación correspondiente. La administración de las sustancias se realizó por vía oral a través de una cánula de metal, considerando los diferentes grupos y tratamientos asignados:

Tabla 3. Distribución de grupos para el estudio antidepresivo, según Samame (2015)¹², Zinc. et al. (2016)¹³.

1. Grupo Control: Tratado únicamente con el solvente de los grupos tratados 1mL/100g de peso corporal (blanco) vía oral (v.o.)
2. Grupo patrón 1: Fluoxetina 20 mg/kg v.o.
3. Grupo Ext.OH 50 mg/kg v.o.
4. Grupo Ext.OH 100 mg/kg v.o.
5. Grupo Ext.OH 200 mg/kg v.o.

Durante la primera sesión, también conocida como sesión de habituación, se colocó a cada ratón en un depósito cilíndrico de vidrio con dimensiones de 13x24 cm, que contenía 10 cm de profundidad de agua a una temperatura de 21-25 °C. Después de 15 minutos, los ratones fueron retirados del depósito y secados con una toalla antes de ser devueltos a sus jaulas. Rápidamente terminada la sesión de habituación, los animales son distribuidos en 4 grupos y tratados por v.o. de la siguiente manera:

Los tratamientos se administraron en intervalos de 12 horas (a las 8:30 am, 8:30 pm y 7:30 am) Después de la sesión de habituación de 15 minutos, se realizó una segunda sesión de evaluación 24 horas después, en la que se colocó a cada ratón en un cilindro de vidrio de 13x24 cm durante que contuvo agua a una profundidad de 10 cm y una temperatura de 21-25 °C un período de 5 minutos. y escalada) que cada ratón ejecutó durante el período de 5 minutos. El tiempo de nado hasta el agotamiento se obtuvo como índice de la capacidad de nado forzado “Los animales son calificados como agotados cuando estos no salen a la superficie del agua para respirar dentro de un tiempo de 7 segundos (Kamakura et al.) (2001)²⁹ reportó que un periodo alto de 7 segundos resulta en ahogamiento habitual y por debajo de 5 segundos disminuye la reproducibilidad del test”.

Se grabaron todos los experimentos para posteriormente analizar detalladamente los resultados, se evaluarán los siguientes parámetros.

- Tiempo de duración de cada evento (Inmovilidad, Swimming y climbing) realizados por cada animal, por un periodo de 5 min.

- El tiempo de nado hasta la Extenuación, que fue utilizado como índice de la capacidad del Nado forzado.

3.8. Procesamiento y análisis de datos

3.8.1. Plan de Procesamiento

Se empleó la aplicación Excel Office 2015 para la organización de los datos, mientras que el software estadístico SPSS versión 24.0 se utilizó para llevar a cabo los cálculos estadísticos correspondientes.

3.8.2. Análisis de Datos

La descripción de los resultados se realizó mediante el promedio, la desviación estándar y valores extremos del tiempo de inmovilidad, natación y trepado, así mismo estos resultados fueron ilustrados mediante un diagrama de barras porcentuales y barras de error al 95% de confianza para el promedio. En cuanto a las contrastaciones de las hipótesis de investigación, debido a la imposibilidad de probar la normalidad y la homogeneidad de varianzas, se utilizó el contraste no paramétrico de Kruskal-Wallis para muestras independientes, estos se complementaron mediante comparaciones múltiples usando el método post hoc de Dunn, todo esto considerando un nivel de significancia del 5%.

3.9. Aspectos éticos

El INS nos brinda una guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón³⁷. Donde nos dan las pautas para el manejo y técnicas de los animales de experimentación considerando así que todo experimento a realizarse cumpla con la ética profesional para dicha manipulación. El comité de ética de la universidad Norbert Wiener dio la aprobación del proyecto con el **Exp. N° 261 -2020 (anexo N° 5)**

Manejos de los animales:

- Cuidado y mantenimiento.

Los ratones son alojados en contenedores o recintos designados específicamente para promover su bienestar. Estos alojamientos pueden ser fabricados de metal o de diferentes tipos de plástico, como polipropileno,

policarbonato, poliestireno y polisulfano, y están equipados con tapas de acero inoxidable que pueden incluir o no un filtro.

- **Alimentación.**

A los animales se les dio una cantidad adecuada de alimento diario que cumpla con sus necesidades nutricionales y promueva su salud. Además, se debe renovar completamente el suministro de agua diariamente o cada dos días, eliminando cualquier residuo del recipiente de bebida.”

- **Ambientación.**

Las condiciones de temperatura óptimas para los ratones oscilan entre los 20 y 25 °C, mientras que la humedad relativa del ambiente debe mantenerse entre un rango del 40 al 70%.

- **Fin de la parte experimental.**

Luego de terminar la parte experimental, los ratones de utilizados en la parte experimental, fueron donados al bioterio de la UNW.

3.9.1. Recursos Humanos:

El recurso humano va estar dado por los autores y asesor del presente proyecto de investigación.

CAPÍTULO IV: -PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

4.1 Resultados

4.1.1. Análisis descriptivo de resultados

Tabla 4. Resultado de los metabolitos secundarios del extracto etanólico /hidroalcohólico

Compuestos fenolicos	→	Tricloruro de hierro	→	Positivo
Taninos	→	Acetato de plomo	→	Positivo
Flavonoides	→	Shiroda	→	Positivo
Lactonas sesquiterpenicas	→	Baljet	→	Positivo
Esteroides y/o triterpenos	→	Liebermann- bouchard	→	Positivo
Taninos	→	Gelatina	→	Negativo
Alcaloides	→	Draguendorff	→	Positivo
Alcaloides	→	Mayer	→	Positivo

Resultados de la Natación Forzada del extracto etanólico



Figura 9. Identificación de los metabolitos secundarios en la hoja de Yuca

Tabla 5. Estadísticas descriptivas del tiempo de inmovilidad, de nado y tiempo de trepado en la natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

		n	Media	D.E.	Mínimo	Máximo	Prueba de homogeneidad de varianzas
Tiempo de inmovilidad	Control	6	104,2	6,4	97	113	0,001
	Ext. ETOH 50 mg/kg	6	123,5	19,8	103	157	
	Ext. ETOH 100 mg/kg	6	77,5	21,0	58	106	
	Ext. ETOH 200 mg/kg	6	13,5	6,3	6	24	
	Fluoxetina 20 mg/kg	6	23,0	4,0	18	29	
Tiempo de natación	Control	6	121,0	6,2	113	129	0,005
	Ext. ETOH 50 mg/kg	6	103,5	17,2	72	117	
	Ext. ETOH 100 mg/kg	6	132,7	16,6	111	150	
	Ext. ETOH 200 mg/kg	6	177,5	5,2	171	185	
	Fluoxetina 20 mg/kg	6	174,7	5,4	167	180	
Tiempo de trepado	Control	6	14,8	3,2	12	20	0,175
	Ext. ETOH 50 mg/kg	6	13,0	4,0	9	20	
	Ext. ETOH 100 mg/kg	6	29,8	5,3	23	37	
	Ext. ETOH 200 mg/kg	6	49,0	8,3	39	60	
	Fluoxetina 20 mg/kg	6	42,3	7,2	35	55	

La tabla 5 muestra que el menor tiempo de inmovilidad promedio se observó en el grupo tratado con Ext. ETOH 200 mg/kg, mientras que el grupo control mostro un tiempo superior con 104,2 segundos; con respecto al tiempo de natación el grupo tratado con Ext. ETOH 200 mg/kg presento el mayor promedio con 177,5 segundos lo mismo en el tiempo de trepado promedio con 49,0 segundos. Además de esto se muestra la desviación estándar por grupo (D.E.), en el caso del tiempo de inmovilidad y natación la prueba de homogeneidad de varianzas resulta significativa, es decir la dispersión de las mediciones entre grupo es diferente y no permite la aplicación de una prueba paramétrica ANOVA, en su lugar se usará una prueba no paramétrica. También se pueden observar los valores extremos máximo y mínimo en cada grupo y actividad.

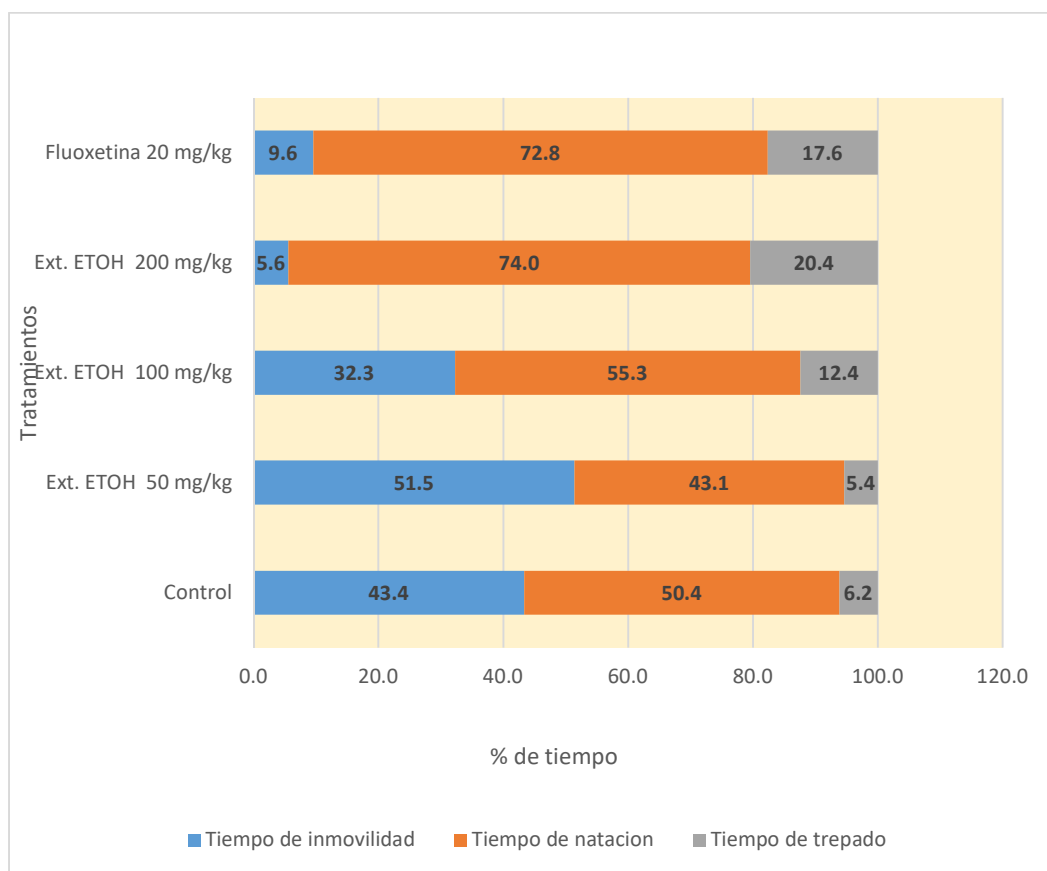


Figura 10. Distribución porcentual de los tiempos de inmovilidad, natación y trepado observada en ratones albinos.

En la figura 11, a medida que se incrementa la concentración del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz, también conocida como "yuca", el porcentaje del tiempo en el que los ratones permanecen inmóviles disminuye, mientras que aumenta el tiempo que dedican a nadar y trepar. En particular, se observa que para una concentración de 200 mg/kg, la mayor parte del tiempo (74%) los ratones nadan, mientras que solo un 5,6% permanece inmóvil.

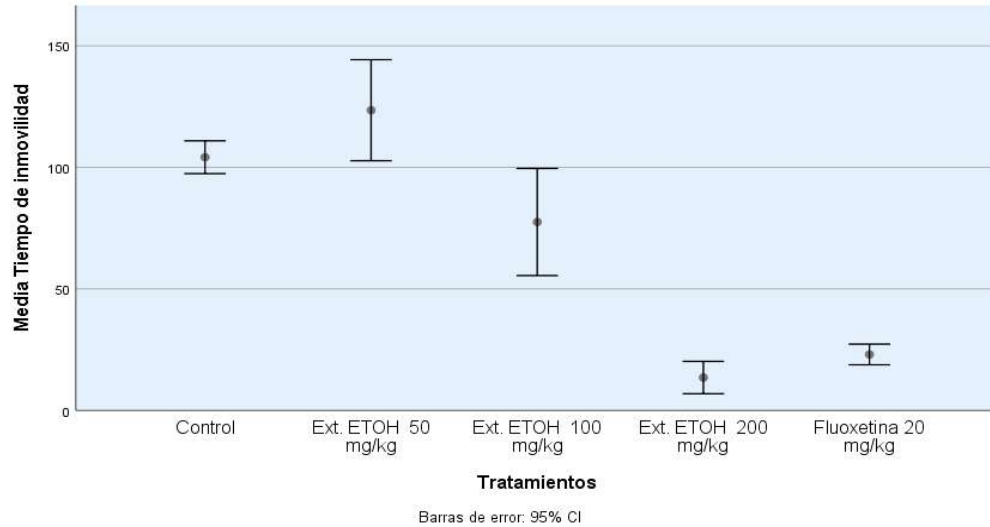


Figura 11. -Intervalos del tiempo de inmovilidad, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

En la figura 12 se puede observar el tiempo promedio de inmovilidad calculado en intervalos, y se observa que la amplitud varía entre los grupos debido a las diferencias en la variabilidad intergrupala. En general, se observa que a medida que aumenta la concentración del extracto, se reduce el tiempo de inmovilidad y la dispersión. En particular, el grupo tratado con una concentración de 200 mg/kg muestra un tiempo de inmovilidad significativamente menor en comparación con los demás grupos, ubicándose incluso por debajo del grupo control positivo que recibió Fluoxetina en una dosis de 20mg/Kg.

La figura 13 muestra los tiempos promedio de natación calculados en intervalos, y se observa que la amplitud varía entre los grupos debido a las diferencias en la adquisición intergrupala. En general, se observa que a medida que aumenta la concentración del extracto, se incrementa el tiempo de natación y se reduce la dispersión. En particular, el grupo tratado con una concentración de 200 mg/kg presenta un tiempo de natación significativamente mayor en comparación con los demás grupos,

ubicándose muy cerca del grupo control positivo que recibió Fluoxetina en una dosis de 20 mg/Kg.

De manera similar, la figura 14 permite observar que en medida que aumenta la concentración del extracto, también se incrementa el tiempo de trepado, aunque se observa un ligero aumento en la dispersión. En particular, el grupo tratado con una concentración de 200 mg/kg muestra valores superiores en comparación con los demás grupos, incluso ligeramente superiores al grupo control positivo.

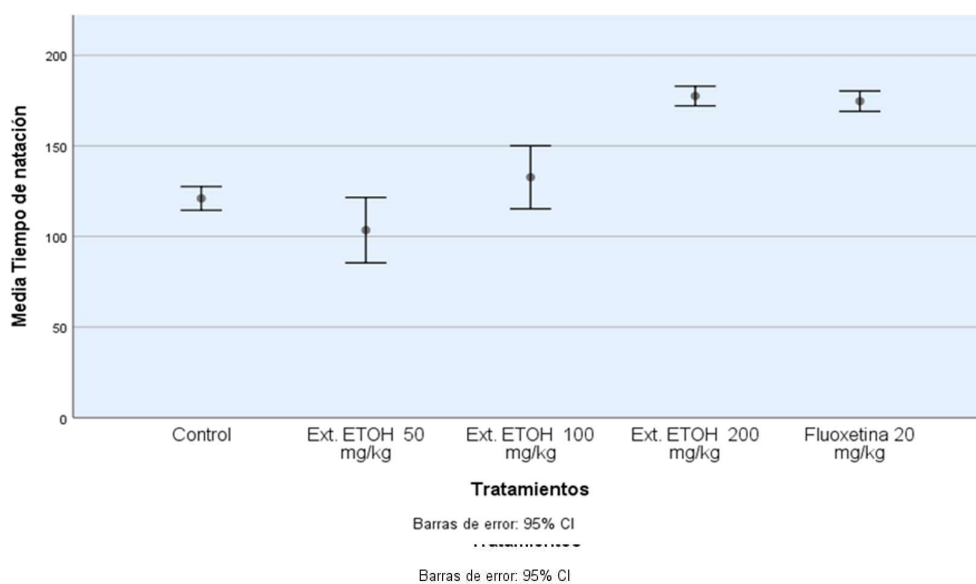


Figura 12. Intervalos del tiempo de nado forzado en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

Figura 13. Intervalos del tiempo de trepado, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

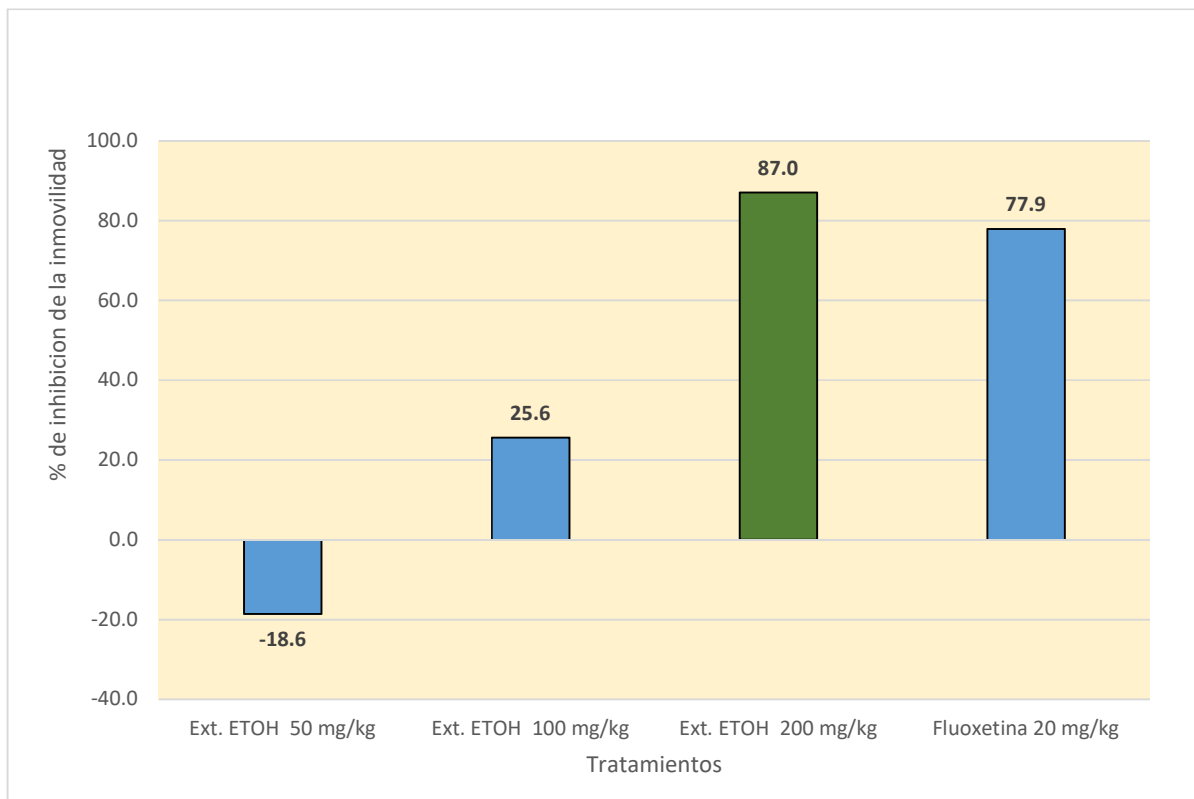


Figura 14. Porcentaje de inhibición del tiempo de inmovilidad, en natación forzada en ratones albinos tratados con extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

La figura 15 indica que el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en concentración de 200 mg/kg, tiene efecto inhibitorio de la inmovilidad o depresión del 87% el cual es ligeramente superior a la Fluoxetina, con respecto al extracto al 50% parece tener un efecto más bien negativo.

Tabla 6. Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes

	Tiempo de inmovilidad	Tiempo de natación	Tiempo de trepado
N total	30	30	30
Estadístico de prueba	25,887 ^a	23,703	25,289
Grado de libertad	4	4	4
p valor	0,000	0,000	0,000

a. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.

La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis resulta ser significativa (p valor < 0,000) es decir al menos uno de los grupos presenta un efecto antidepresivo en ratones. Para determinar que grupos tienen dicho efecto de manera significativa se procederán a realizar las comparaciones múltiples Método post hoc de Dunn el cual no asume varianzas homogéneas.

Resultados de la Concentración efectiva media

Tabla 7. Estimación de la concentración media.

	Concentración (mg/kg)	Media del tiempo de inmovilidad	% de inhibición de la inmovilidad
Control	0	104,2	0,0
Ext. ETOH 50 mg/kg	50	123,5	-18,6
Ext. ETOH 100 mg/kg	100	77,5	25,6
Ext. ETOH 200 mg/kg	200	13,5	87,0
Valor estimado	138	52,1	50,0

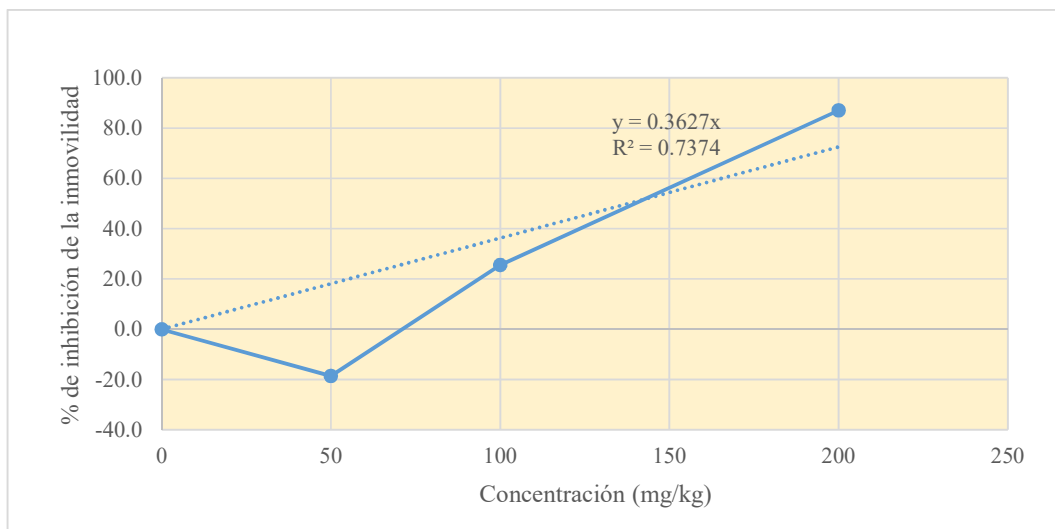


Figura 15. Diagrama de dispersión Concentración (mg/kg) versus % de inhibición de la inmovilidad.

La figura 16, presenta la ecuación de regresión estimada para el porcentaje de inhibición en función a la concentración del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - “yuca” en ratones.

Se estima que una concentración de 138 mg/kg producirá una inhibición del 50% de la inmovilidad en ratones (52,1 segundos).

4.1.2. Prueba de hipótesis

Hi: El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones *cepa balbin/c53/CNPB*, tiene actividad antidepresiva.

Ho: El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones *cepa balbin/c53/CNPB*, NO tiene actividad antidepresiva.

Criterio:

Si el p valor es menor a 0,05 se rechaza la Hipótesis Nula Ho y se acepta la alterna.

Si el p valor es mayor igual a 0,05 no se rechaza la Hipótesis Nula Ho.

Tabla 8. Método post hoc de Dunn para la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones.

Muestra 1-Muestra 2	p valor		
	Tiempo de inmovilidad	Tiempo de natación	Tiempo de trepado
Ext. ETOH 50 mg/kg-Control	0,342	0,265	0,670
Control-Ext. ETOH 100 mg/kg	0,294	0,634	0,104
Control-Ext. ETOH 200 mg/kg	0,001	0,004	0,000
Control-Fluoxetina 20 mg/kg	0,013	0,010	0,003
Ext. ETOH 50 mg/kg-Fluoxetina 20 mg/kg	0,001	0,000	0,001
Ext. ETOH 100 mg/kg-Fluoxetina 20 mg/kg	0,149	0,036	0,178
Fluoxetina 20 mg/kg-Ext. ETOH 200 mg/kg	0,325	0,743	0,512
Ext. ETOH 100 mg/kg-Ext. ETOH 200 mg/kg	0,015	0,015	0,045
Ext. ETOH 50 mg/kg-Ext. ETOH 200 mg/kg	0,000	0,000	0,000
Ext. ETOH 50 mg/kg-Ext. ETOH 100 mg/kg	0,045	0,112	0,040

Para la contrastación de las hipótesis se evaluaron de manera paralela el tiempo de inmovilidad, el tiempo de natación y tiempo de trepado. Las primeras 4 columnas comparan el grupo control versus los grupos experimentales, solo presenta diferencias significativas la Fluoxetina y el Ext. ETOH 200 mg/kg (p valor <0,05); por tanto, a un nivel de significancia del 5% podemos afirmar que el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en concentración de 200%, tiene actividad antidepresiva en ratones.

El siguiente bloque de filas que compara el grupo patrón versus los experimentales, estos permiten concluir que no existe diferencia

estadística significativa entre la Fluoxetina y el extracto Ext. ETOH 200 mg/kg tanto en el tiempo de inmovilidad, el tiempo de natación y el tiempo de trepado; Finalmente el último bloque indica que existen diferencias significativas entre los tres extractos (p valor $< 0,05$).

Por tanto, se acepta la hipótesis H1, y se concluye que el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” en ratones, tiene actividad antidepresiva.

4.1.3. -Discusión de resultados

Los metabolitos identificados en el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz. “yuca” mediante los reactivos: Presencia de flavonoides, son moléculas que presentan diferentes propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antidepresivos, antivirales, antiateroescleróticas, antihemorrágicas, diuréticas, antihipertensivas, antiulcerosas gástricas, etc. Presencia de alcaloides, tienen una dramática acción fisiológica y neurológica actuando generalmente sobre el sistema nervioso central. Presencia de taninos, son compuestos fenólicos que poseen propiedades astringentes y antiinflamatorias, sobre todo tienen propiedades antioxidantes, etc. Estos resultados emitidos coinciden con lo reportado por Collave. et al. (2014)⁸. En su investigación “Estudio farmacognóstico y cuantificación de flavonoides totales de la hoja de *manihot esculenta* (yuca)” procedente del distrito de Huamachuco de la provincia de Sánchez Carrión, departamento de la Libertad, donde describe la presencia de metabolitos activos tales como alcaloides, flavonoides, aminoácidos, lactonas, triterpenos y esteroides⁸. Estos dos primeros metabolitos mencionados y encontrados en el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta cranz* “yuca” serían los responsables de su acción terapéutica en los trastornos mentales, actuarían sobre el SNC¹⁰. El primero (Alcaloides), actúa sobre el Sistema Nervioso Central “SNC”, esto se debería a un tipo de compuesto secundario nitrogenado, pseudoalcaloide⁹. Y el segundo (Flavonoides), actuando sobre los receptores GABA, en particular GABAA, dando así la acción antidepresiva, esto se debería a un tipo más común de flavonoide del reino vegetal: como las flavonas¹⁸.

En el Tiempo de inmovilidad, el grupo tratado con 200mg/Kg de extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz. “yuca”, presentó el menor tiempo de inmovilidad con 13,5 segundos (5,6%) (**Tabla 5 y Figura 11**), mientras que el grupo control 104,2 segundos (43,4%) (**Tabla 5 y Figura 11**). Este resultado se debería a la presencia del metabolito secundario de nuestra Hoja de yuca (flavonoides), que actúa sobre el sistema nervioso “SNC”, teniendo propiedades ansiolíticos, sedantes, antidepresivos y anticonvulsivantes¹⁸. El mecanismo de acción por el cual se da esta actividad farmacológica es a nivel del Neurotransmisor inhibitorio GABA, teniendo sus principios activos (flavonoides) un efecto de activación del GABA A y de inhibición de recaptación del mismo^{18,40}. El presente estudio tiene en común la especie *Magnoliopsida*. **Samame (2015)**¹². Evaluó “La actividad antidepresiva del extracto etanólico de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o “huayo” en el test de nado forzado”, donde se empleó el modelo de “Prueba de Natación forzada Modificada” (PNF) a dosis de 200 mg/kg tratamiento (agudo) y la dosis de 50 mg/kg tratamiento 2 (crónico), tuvieron menos tiempo de inmovilidad con el extracto de 200mg/Kg en el tratamiento (agudo) con 14,6 segundo y aumento el tiempo de nado en el grupo tratado con ratas de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o “huayo”.

Por otro lado, el tiempo de natación fue significativamente mayor para el grupo de ratones tratado con 200mg/Kg de extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz. “yuca”, presentó el mayor promedio con 177,5 segundos (74%) (**Tabla 5 y Figura 11**). Este resultado se debería a la presencia del metabolito alcaloides, que actúa tiene una gran importancia farmacológica, medicinal y agroquímica²⁰. El posible mecanismo de acción por el cual se da esta actividad farmacológica es a nivel del Sistema Nervioso Central “SNC” por una acción inhibitoria de la MAO -A^{9,40}. El presente estudio tiene en común la especie *Magnoliopsida*. **Laines (2010)**¹¹. Evaluó “El efecto Antidepresivo del extracto Hidroalcohólico de hojas de *Hypericum Laricifolium* (Chinchango) en ratones Albinos”, donde en la prueba de Natación forzada Modificada (PNF), a dosis de 1 % y 10% presentaron una disminución en el tiempo de la inmovilidad y aumentaron

el tiempo de nado “199,30 y 112,38 segundos” respectivamente en el grupo tratado con ratones albinos de las hojas de *Hypericum Laricifolium* (Chinchango).

El tiempo de escala o trepado, presentó mayor eficacia con el grupo tratado con de 200 mg/Kg de extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz. “yuca”, con 49 segundos (20,4%) (**Tabla 5 y Figura 11**). Los resultados obtenidos se podrían deber a la presencia de los metabolitos presente en nuestra hoja de yuca principalmente “flavonoides y alcaloides”, que son los encargados de actuar en el sistema nervioso central (SNC), presentando notables propiedades fisiológicos y toxicológicas^{18,9}. El mecanismo de acción por el cual se produce la actividad farmacológica del extracto de hojas de *Manihot esculenta* Cranz (yuca) está relacionado con el neurotransmisor inhibitorio GABA. Los principios activos presentes en el extracto, que son flavonoides, tienen un efecto de activación del receptor GABA A y de inhibición de la recaptación de GABA. Este mecanismo de acción produce un aumento en la actividad inhibitoria del sistema nervioso central, lo que se traduce en una disminución de la actividad motora y una reducción de la ansiedad en los ratones^{18,40}. El posible mecanismo de acción por el cual se da esta actividad farmacológica de los alcaloides es a nivel del Sistema Nervioso Central “SNC” por una acción inhibitoria de la MAO – A^{9,40}. El presente estudio tiene en común la especie *Magnoliopsida*. **Samame (2015)**¹². Evaluó “La actividad antidepresiva del extracto etanólico de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o “huayo” en el test de nado forzado en ratas”, donde se empleó el modelo de “Prueba de Natación forzada Modificada” (PNF) a dosis de 200 mg/kg tratamiento (agudo) y la dosis de 50 mg/kg tratamiento 2 (crónico), tuvieron menos tiempo de inmovilidad y aumento el tiempo de nado, así como la de la escala con 40 segundos en el grupo tratado con ratas de la corteza de *Anadenanthera Colubrina* “vilca” o “huayo”.

A mayor concentración menor tiempo de inmovilidad y menor dispersión, el grupo tratado con extracto de 200 mg/kg, con 23 segundos (5.6%), presentó una ubicación muy por debajo del resto y ligeramente inferior al grupo control positivo Fluoxetina 20 mg/kg con 23 segundos (9,6%) (**Tabla**

5 y Figura 11). En el tiempo de nado, el extracto de 200 mg/kg con 177,5 segundos (74%), en comparación de fluoxetina 174,7 (72,8%) (**Tabla 5 y Figura 11).** Y en el tiempo de trepado el extracto etanólico de *Manihot esculenta* Cranz “yuca” de 200 mg/kg con 49 (20,4%) segundos y la fluoxetina 20 g/kg con 42,3 segundos (17,6%) (**Tabla 5 y Figura 11).** La Fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, con un mecanismo de acción que se basa en el bloqueo selectivo de la bomba de recaptación de la serotonina. Esto impide que la serotonina regrese a la neurona presináptica para su reutilización, lo que a su vez aumenta la concentración de serotonina en la sinapsis libre. El aumento de la concentración de serotonina en la sinapsis libre permite que la serotonina se una a sus receptores de manera más eficiente, lo que mejora la transmisión sináptica y la regulación del estado de ánimo³⁰. Respecto al extracto etanólico, los resultados obtenidos se deben a la presencia de los metabolitos presente en nuestra hoja de yuca principalmente por los “flavonoides y alcaloides”, que son los encargados de actuar en el sistema nervioso central (SNC), presentando notables propiedades fisiológicas y toxicológicas^{18,20}. El mecanismo de acción por el cual se da esta actividad farmacológica es a nivel del Neurotransmisor inhibitorio GABA, teniendo sus principios activos (flavonoides) un efecto de activación del GABA A y de inhibición de recaptación del mismo^{18,40}. Y el posible mecanismo de acción por el cual se da esta actividad farmacológica de los alcaloides es a nivel del Sistema Nervioso Central “SNC” por una acción inhibitoria de la MAO –A^{9,40}. El presente estudio tiene en común la especie *Magnoliopsida. Zinc. et al. (2016)*¹³. En el estudio “Efecto antidepresivo del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* mediante la prueba del nado forzado”, donde empleó el modelo de “Natación Forzada Modificada” (PNF) y se utilizó ratones albinos hembras que oscilan en promedio un peso de 30g. Se le administraran la fluoxetina, el haloperidol y a dosis escalonada de extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* (EEHMM), tuvieron menos tiempo de inmovilidad en los rangos de 500 a 1000 mg/kg y a dosis más elevadas del EEHMM hubo un efecto negativo. Todas estas plantas investigadas tienen en común la especie *Magnoliopsida*. Dando a corroborar nuestro resultado a dosis de 200 mg/Kg frente a la actividad antidepresiva.

La concentración efectiva media del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz - "yuca" estimó a una concentración de 138 mg/kg produciendo una inhibición del 50% de la inmovilidad en ratones (52,1 segundos).

CAPÍTULO V: -CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- Conclusiones

Se evaluó la “actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta cranz* - “yuca” en ratones *cepa balbin/C53* por vía oral.”

Se identificó la presencia de metabolitos secundarios en el extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta cranz* - “yuca”: Compuestos fenólicos, flavonoides, taninos, esteroides y/o triterpenos, lactonas sesquiterpénicas y alcaloides que posiblemente sean los responsables de la actividad antidepresiva

El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta cranz* - “yuca” a una dosis de 200 mg/kg presenta actividad antidepresiva significativa (p valor < 0,05) frente al grupo control (agua destilada)

El extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta cranz* - “yuca” en dosis de 200 mg/kg a un nivel de significancia del 5% no se encontraron diferencias significativas entre la fluoxetina y el extracto experimental de 200 mg/kg respecto al tiempo inmovilidad, t. trepado y t. nado (p valor >0,05).

La concentración efectiva media del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* - "yuca" para inhibición de inmovilidad en ratones (*cepa balbin/C53*) es de 138 mg/kg.

5.2. Recomendaciones

- Realizar el estudio fitoquímico del alcaloide, fraccionando y validar su actividad antidepresiva mediante el método de suspensión de cola.
- Continuar con la investigación farmacológica fraccionando el extracto de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* – “yuca” y ensayar con las fracciones que contienen alcaloides o flavonoides.
- Realizar estudios de toxicidad con las hojas de *Manihot esculenta Cranz* – “yuca” con la finalidad de enriquecer aún más los conocimientos en cuanto a seguridad del extracto etanólico de las hojas de *Manihot esculenta Cranz* – “yuca”

REFERENCIAS BIBLIORÁFICAS

1. Sequeira A. Neurobiología de la depresión. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2009; 10 (6): 462 – 478. Disponible en: <file:///E:/tesis%20archivos/TESIS%20info/art%20mex%20NEUROBIOLOGIA%20DE%20LA%20DEPRESION.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre la Depresión a nivel Mundial. 2018 marzo [Internet]. [Consultado 13 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Resumen: panorama regional y perfiles de país. 2017 [internet]. [Consultado 13 Ene 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4629.pdf>
4. Gallegos M. Las plantas medicinales: principal alternativa para el cuidado de la salud, en la población rural de Babahoyo, Ecuador. An. Fac. med. [Internet]. 2016 [Consultado 13 Ene 2021], 77(4): 327-332. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832016000400002&lng=es&nrm=iso. ISSN 1025-5583.
5. Organización Mundial de la Salud. Trastornos Mentales. 2019 noviembre [internet]. [Consultado 13 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/es/>
6. Quintana I. et al. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. Rev Med Electrón. [Internet]. 2019 [Consultado 13 Ene 2021], 40(2): 420-432. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200017&lng=es
7. Voces García, D., Díaz Gómez Calcerrada, C., & Puente García, N. M. Uso de plantas medicinales en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. FMC - Formación Médica Continuada En Atención Primaria. [Internet]. 2002 [Consultado 13 Ene 2021], 9(1), 50–56. Disponible en: [https://sci-hub.tw/10.1016/S1134-2072\(02\)75530-8](https://sci-hub.tw/10.1016/S1134-2072(02)75530-8)
8. Collave et al. Estudio farmacognóstico y cuantificación de flavonoides totales de la hoja de manihot esculenta (yuca). [Tesis para optar el grado de Bachiller] Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2014. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3759>

9. Ringuelet JA. Productos naturales vegetales [Internet]. Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2013 [revisado 2021, consultado 2021 Ene14]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/27885>
10. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica. métodos en el estudio de productos naturales. 2 ed. Lima: Pontifica Universidad Católica del Perú; 1994.
11. Laines G. Estudio del efecto antidepresivo del extracto hidroalcoholico de hojas de *hypericum Laricifolium* (chinchango) en ratones albinos. [Tesis para optar el grado académico de magister en farmacología] Lima, Peru: UNMSM, 2010. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/2600>
12. Samamé E. Evaluación de la actividad antidepresiva del extracto etanolico de la corteza de *Anadensnthera colobrina* “vilca” o “huayo” en el test de nado forzado en ratas. [tesis para optar el título profesional en de licenciado en biología]. Lambayeque, Perú: UNPRG, 2015. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/UNPRG/822/BC-TES-3635.pdf?sequence=1>
13. Zinc C. et al. Efecto antidepresivo del extracto etanólico de las hojas de *Maytenus macrocarpa* mediante la prueba del nado forzado. VI Congreso Nacional de Farmacología, 2016 Set; Lima, Perú. Chiclayo: Fondo Editorial de la Universidad San Martin de Porras, 2016. p.1.
14. Tácuna A. et al. Efecto antidepresivo del extracto etanólico de las semillas de *Jatropha curcas* mediante la prueba del nado forzado. VI Congreso Nacional de Farmacología, 2016 Set; Lima, Perú. Chiclayo: Fondo Editorial de la Universidad San Martin de Porras, 2016. p.1.

15. López R. Actividad ansiolítica, efecto antidepresivo y caracterización química de *Castilleja tenuiflora* Benth. Instituto Politécnico Nacional. [Tesis para optar el grado de Maestría en Ciencias en Desarrollo de Productos Bióticos] México: Instituto Politécnico Nacional; 2014. Disponible en: <https://tesis.ipn.mx/handle/123456789/16552>
16. Barrios I. Efecto antidepresivo del extracto hidroalcohólico de *Aloysia Citriodora* (Cedrón Paraguay) usando test de suspensión de la cola en ratones albinos suizos. *Rev SCientífica* [Internet] 2016, 14(1): 9-12. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rsscem/v14n1/v14n1_a03.pdf
17. Bharath T. et al. Actividad antidepresiva del extracto etanólico de resinas de goma oleosa de *Ferula asafoetida* Linn. Universidad de Krishna. Departamento de farmacología. India. 2017. Disponible en: chrome-extension://oemmnadbldboiebfnladdacbfmadadm/http://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-66b0002f-8923-431a-8e12-952fd54b4bea/c/Antidepressant_activity.pdf
18. Estrada. Et al. Los Flavonoides y el Sistema Nervioso Central. *Salud Mental* [Internet]. 2012; 35(5): 375-384. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v35n5/v35n5a4.pdf>
19. Colaboradores de Wikipedia. *Manihot esculenta* [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre, 2017 [Consultado 13 Ene 2021]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Manihot_esculenta
20. Suarez L. et al. Apuntes sobre el cultivo de la yuca (*Manihot esculenta* Cranz). *Tendencias actuales. cultrop* [Internet] 2011; vol(32): N°3, 27-35. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ctr/v32n3/ctr04311.pdf>
21. Beovides Y. et al. Morphological and agronomic characterization of cuban cassava cultivars (*Manihot esculenta* Cranz). *cultrop* [Internet] 2014; vol(35): N°2, 43-50. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ctr/v35n2/ctr06214.pdf>

22. Navarro-Lolia, Jhonatan S., Moscoso, Manolete, Calderón-De la Cruz, Gustavo. La investigación de la depresión en adolescentes en el Perú: una revisión sistemática. Liberabit. Revista Peruana de Psicología [Internet]. 2017; 23(1): 57-74. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/686/68651823005.pdf>
23. Saavedra J. Estudio epidemiológico de salud mental en la ciudad de Abancay 2010. Informe general. Anales de Salud Mental [Internet] 2011; volumen (XXVII). Disponible en: <http://www.insm.gob.pe/investigacion/archivos/estudios/2010-ASM-EESM-A/files/res/downloads/book.pdf>
24. Martina M. et al. Depresión y factores asociados en la población peruana adulta mayor según la ENDES 2014 – 2015. An Famed. [Internet] 2017; 78(4): 393-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v78n4/a04v78n4.pdf>
25. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: avalía-t N° 2007/09. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_456_depresion_inf_adol_avaliat_compl.pdf
26. Módulo de Atención Integral en Salud Mental dirigido a trabajadores de primer nivel de atención. Módulo 6: La depresión / Ministerio de Salud. Dirección General de Promoción de la Salud; Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Salud Pública y Administración “Carlos Vidal Layseca”. Unidad de Salud Mental. -- Lima: Ministerio de Salud, 2005. 22 p. Revisado el (04 de abril, 2015) en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/2105.pdf>

27. El manual de estadística y diagnóstico de desórdenes mentales (DSM-IV) o la clasificación internacional de desórdenes mentales y del comportamiento (ICD-10). Disponible en: <http://www.mdp.edu.ar/psicologia/psico/cendoc/archivos/Dsm-IV.Castellano.1995.pdf>
28. Clasificación Internacional de Diagnostico. Versión 10. Disponible en: <https://webs.ucm.es/info/psclinic/guiarefrat/trastornos/DEPRESION/cie.php>
29. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Versión 4. Disponible en: <https://webs.ucm.es/info/psclinic/guiarefrat/trastornos/DEPRESION/dsm.php>
30. García A. et al. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre depresión. Disponible en: https://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_DEPRESION.pdf
31. Dales M, Riter J, Moore P. Farmacología. 5a ed. Madrid: Elsevier; 2004.
32. Dos Santos L, Valsecia M, Ninamango R, Salas R, Malgor L. Reacciones Adversas Producidas por antidepresivos. Universidad Nacional del Nordeste de Argentina [Internet]. 2001; [acceso 13 de enero del 2021]. Disponible en: <http://www1.unne.edu.ar/cyt/medicina/m-028.pdf>.
33. Universidad de Oxford [sede web]. Oxford. Bandolier Journal; 2001 [acceso 13 de mayo del 2021]. Adherencia al Tratamiento con Fármacos. Disponible en: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band84/b84-3.html2001; 84 – 3>.
34. Remick R. Diagnosis and Management of Depression in primary care: a clinical update and review. CMAJ. 2002; 167(11): 1253-1260.
35. Díaz-Véliz, Gabriela. Et al. USO DE MODELOS ANIMALES EN EL ESTUDIO DE PLANTAS MEDICINALES CON PROPIEDADES

ANSIOLÍTICAS Y ANTIDEPRESIVAS. (The use of animal models in the study of the anxiolytic and antidepressant properties of medicinal plants). Rev Farmacol Chile (2012) 5(1): 21 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/255993493_USO_DE_MODELOS_ANIMALES_EN_EL_ESTUDIO_DE_PLANTAS_MEDICINALES_CON_PROPIEDADES_ANSIOLITICAS_Y_ANTIDEPRESIVAS The use of animal models in the study of the anxiolytic and antidepressant properties of medi

36. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. 2 ed. Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
37. Fuentes. Et alt. Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: ratón. Centro Nacional de Productos Biológicos Instituto Nacional de Salud LIMA, 2008. Disponible en: <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/117/CNPB-0002.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
38. Castagné et alt. Modelos de depresión en roedores: pruebas de desesperación conductual con suspensión de cola y nado forzado en ratas y ratones. Protocolos actuales en farmacología [Internet] 2002; 23(5): 238-245. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12008002/>
39. Charan, et alt. How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research. Department of Pharmacology. Indian J Psychol Med. [Internet] 2013; 35(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775042/>
40. Mourenza L. *Passiflora* en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. [tesis para optar el fin de Grado de Farmacia]. Madrid, España: UCM, 2017. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/56482/>

ANEXOS

MATRIZ DE CONSISTENCIA

Anexo 2. Matriz de Consistencia.

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	JUSTIFICACIÓN	VARIABLES	DISEÑO / TIPO	MUESTRA	INSTRUMENTO
<p>Pregunta de investigación</p> <p>¿El extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> “yuca” tiene actividad antidepresiva en ratones <i>cepa balbin/c53/CNPB</i>?</p>	<p>Objetivo general Evaluar la actividad antidepresiva del extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> - “yuca” en ratones <i>cepa balbin/c53/CNPB</i>.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Identificar los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> - "yuca" responsables de la actividad antidepresiva. ● Comparar el efecto antidepresivo de los extractos etanólicos de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> – “yuca” con un grupo control. ● Comparar el efecto antidepresivo de los extractos etanólicos de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> – “yuca” con el fármaco fluoxetina 20 mg/Kg. ● Determinar la concentración efectiva media del extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> - "yuca" con actividad antidepresiva. 	<p>Hipótesis general HI: El extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> - “yuca” en ratones, Tiene actividad antidepresivo.</p> <p>Hipótesis nula Ho: El extracto etanólico de las hojas de <i>Manihot esculenta cranz</i> “yuca” en ratones, NO tiene actividad antidepresiva.</p>	<p>La depresión puede causar un gran dolor emocional en una persona, llevándola a sentir que su vida no tiene sentido y a veces incluso pensando en terminarla. La depresión es una enfermedad que tienen un alto costo de tratamiento (duración prolongada) pero a la vez tienen efectos secundarios (<i>problemas de crecimiento en bebés, problemas de estimulación sexual y función en adultos, dificultades digestivas y en procesos de coagulación</i>) Por ende, este trabajo de investigación trata de buscar una nueva alternativa terapéutica a partir de un producto natural comprobando que sea igual de seguro, eficaz y además cumpla con los mismos objetivos terapéuticos.</p>	<p>Variable Independiente La concentración del extracto de 50, 100 y 200 mg/kg</p> <p>(EXTRACTO ETANÓLICO)</p> <p>Variable Dependiente La actividad antidepresiva de las hojas de <i>Manihot esculenta Cranz</i> “yuca”</p> <p>(EFECTO ANTIDEPRESIVA)</p>	<p>Diseño Experimental</p> <p>Tipo Cuantitativo</p> <p>Unidad de análisis 1 ratón</p>	<p>Población Ratones de laboratorio albinos, con un peso de 25 – 30 gr. Que fueron aclimatados (probabilístico)</p> <p>Tamaño de muestra Ratones albinos en grupo de 5 con 6 ratones en cada grupo</p>	<p>Método de Natación Forzada Modificada.</p>

Anexo 3. Instrumento de recolección de datos para determinar la actividad antidepressiva.

METODO NATACIÓN FORZADA						
CILINDROS DE VIDRIO (ALTURA = 46 CM DE DIAMETRO Y 46CM DE ALTURA)						
TIEMPO	5 MIN					
TEMPERATURA	21 - 25 °C					
GRUPOS		ID	TIEMPO INMOVILIDAD	DE	TIEMPO NADANDO	TIEMPO ESCALA
GRUPO N° 1 CONTROL	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
GRUPO N° 2 ESTANDAR	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
GRUPO N° 3 Aceite esencial Foeniculum vulgare 2.5 mg/kg	1					
	2					
	3					
	4					
	5					
	6					
GRUPO N° 4 Aceite esencial Foeniculum vulgare 5 mg/kg	1					
	2					
	3					
	4					

<p>GRUPO N°5 Aceite esencial Foeniculum vulgare 10 mg/kg</p>	5				
	6				
	1				
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				

Anexo 4. Taxonomía de las hojas de *Manihot esculenta* Cranz. "Yuca"



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

CONSTANCIA N° 195-USM-2017

LA 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 (muestra estéril) recibida de Corina BRUNO MINGORE alumna de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, ha sido estudiada y clasificada como: *Manihot esculenta* Cranz subsp. *esculenta*, y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ROSIDAE

ORDEN: EUPHORBIALES

FAMILIA: EUPHORBIACEAE

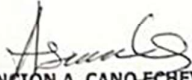
GENERO: *Manihot*

ESPECIE: *Manihot esculenta* Cranz subsp. *esculenta*

Nombre vulgar: "yuca"
Determinado por Mg. Asunción Cano Echevarria

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

Lima, 11 de setiembre de 2017


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



ACE/ddb



COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA PARA LA
INVESTIGACIÓN

Lima, 20 de enero de 2021

Investigador(a):
Gallardo Delgado Shirley Jasmin
Exp. N° 261-2020

Cordiales saludos, en conformidad con el proyecto presentado al Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, titulado: “**ACTIVIDAD ANTIDEPRESIVA DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE MANIHOT ESCULENTA CRANTZ “YUCA” EN RATONES**” V01, el cual tiene como investigador principal a **Gallardo Delgado Shirley Jasmin**.

Al respecto se informa lo siguiente:

El Comité Institucional de Ética para la investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener, en sesión virtual ha acordado la **APROBACIÓN DEL PROYECTO** de investigación, para lo cual se indica lo siguiente:

1. La vigencia de esta aprobación es de un año a partir de la emisión de este documento.
2. Toda enmienda o adenda que requiera el Protocolo debe ser presentado al CIEI y no podrá implementarla sin la debida aprobación.
3. Debe presentar 01 informe de avance cumplidos los 6 meses y el informe final debe ser presentado al año de aprobación.
4. Los trámites para su renovación deberán iniciarse 30 días antes de su vencimiento juntamente con el informe de avance correspondiente.

Sin otro particular, quedo de Ud.,

Atentamente



Yenny Marisol Bellido Fuentes
Presidenta del CIEI- UPNW



Figura 16. Hojas de Manihot esculenta Cranz "Yuca"



Figura 17. Maceración del extracto etanólico de Manihot esculenta Cranz "Yuca"



Figura 18. Manipulación de los animales de experimentación



Figura 19. Imagen de la administración al ratón por vía oral del Extracto etanólico de las Hojas de Manihot esculenta Cranz "yuca"



Figura 20. Imagen del método de natación forzada en ratones albinos machos, evaluando el tiempo de Nado, Escala e Inmovilidad.

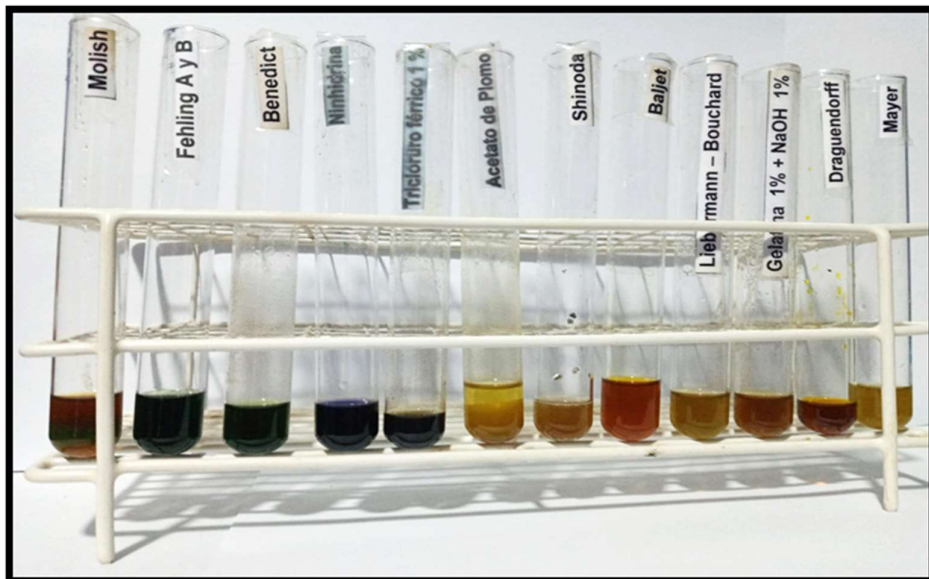


Figura 21. Imagen de la prueba fitoquímica del extracto etanólico de las Hojas de Manihot Crantz "yuca"