



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA

Actividad Analgésica y Antiinflamatoria del Extracto Hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones.

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Becerra Mejía Einsten Román

Br. Heredia Luis Lizeth Fiorella

Asesora:

Dra. Chávez Flores Juana Elvira

Lima – Perú

2017

DEDICATORIA

A mi madre que siempre fue mi apoyo incondicional, a mi padre que me enseñó a luchar por mis sueños, a mis hermanos que fueron mi motivación para continuar la etapa universitaria, a mi compañero de vida con el que hemos superado todo tipo de retos y a mi familia y amigos que me mostraron en todo momento que la unión hace la fuerza.

Br. Lizeth Fiorella Heredia L.

A mis padres por su apoyo incondicional, por nunca dejar de confiar en mí durante mi etapa universitaria y por ser ejemplo de lucha y perseverancia, a mis hermanos por ser la motivación para seguir adelante, a mi complemento porque juntos aprendimos a luchar por nuestros objetivos y a mi familia por sus consejos y palabras de aliento.

Br. Einsten Román Becerra M.

AGRADECIMIENTO

A Dios y a la Santísima Virgen de la Asunción, por guiarnos por el buen camino y darnos las fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaron, enseñándonos a encarar las adversidades con dignidad.

A nuestros padres, por el apoyo incondicional, porque con su presencia han ayudado a contribuir y forjar la persona que somos hoy, al habernos inculcado valores y habernos enseñado a ser perseverantes para alcanzar nuestras metas.

A nuestros hermanos, que fueron en todo momento la motivación para salir adelante y superar cada obstáculo presentando en nuestra etapa universitaria.

A nuestros docentes, amigos y familiares que con sus lecciones y experiencias han motivado nuestros sueños de ser profesionales exitosos.

Br. Einsten Román Becerra M.- Br. Lizeth Fiorella Heredia L.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN SUMMARY

	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema	2
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Hipótesis	5
1.6 Variables	5
1.6.1 Variable independiente	5
1.6.2 Variable dependiente	5
II. MARCO TEORICO	6
2.1 Antecedentes internacionales	6
2.2 Antecedentes nacionales	7
2.3 Generalidades	8
2.3.1 Aspectos Botánicos	8
2.3.2 Características del género Ruellia	9
2.3.3 Morfología	10
2.3.4 Composición química del género Ruellia	11
2.3.4.1 Componentes químicos	11
2.4 Flavonoides	12
2.4.1 Generalidades	12
2.4.2 Interés farmacognóstico	13

2.5	Alcaloides	14
2.5.1	Importancia farmacognóstica	14
2.6	Acción antiinflamatoria	15
2.7	Mediadores químicos de la inflamación	16
2.8	Antiinflamatorios no esteroideos(NSAID)	20
2.8.1	Mecanismo de acción	21
2.8.2	Vía de la ciclooxigenasa	22
2.8.3	Prostaglandinas	23
2.9	Diclofenaco	27
2.10	Glucocorticoides	28
2.10.1	Mecanismo de acción: Receptores corticoides	28
2.10.2	Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras	28
2.11	El dolor	29
2.11.1	Perspectiva general del dolor	29
2.11.2	Tipos de dolor	30
2.12	Paracetamol	32
2.13	Fármacos analgésicos opioides	32
2.13.1	Origen y características químicas	32
2.13.2	Receptores opiodes	35
2.14	Tramadol	36
III.	PARTE EXPERIMENTAL	37
3.1	Materiales	37
3.1.1	Materiales para el estudio cualitativo	37
3.1.2	Materiales para el estudio farmacológico	37
3.1.3	Reactivos y otros	38
3.1.4	Material biológico	38
3.1.5	Material vegetal	38
3.1.6	Material farmacológico	39
3.2	Muestra	39
3.2.1	Muestra vegetal	39
3.2.2	Muestra biológica	39

3.3 Método	39
3.3.1 Obtención de extracto hidroalcohólico	39
3.3.2 Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque)	40
3.3.3 Análisis farmacológico	41
3.3.3.1 Actividad antiinflamatoria	41
3.3.3.2 Actividad analgésica	42
IV. RESULTADOS	43
V. DISCUSIÓN	57
VI. CONCLUSIONES	61
VII. RECOMENDACIONES	62
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
IX. ANEXOS	68
Anexo 1	69
Anexo 2	70
Anexo 3	73

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Clasificación botánica de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	10
Figura 2. Flavonoide con dos anillos aromáticos.	12
Figura 3. Núcleo básico de un flavonoide.	12
Figura 4. Histamina.	16
Figura 5. Serotonina.	17
Figura 6. Estructuras del ácido araquidónico, de los anillos fundamentales de las prostaglandinas naturales D, E y F, de los endoperóxidos cíclicos G y H, de la prostaciclina (I) y del tromboxano A (TXA).	19
Figura 7. Estructuras de las prostaglandinas.	25
Figura 8. Vía de la Ciclooxygenasa para el metabolismo del ácido araquidónico.	26
Figura 9. Estructura química de las principales familias de fármacos opioides.	34
Figura 10. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	44
Figura 11. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	46
Figura 12. Comparativo de la evolución de la inflamación por hora de los tratamientos	50
Figura 13. Medias de contorsiones abdominales del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	54
Figura 14. Material vegetal, previa recolección de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	73
Figura 15. Deseccación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	73

Figura 16. Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia gracizans</i> Backer (Paque-paque).	74
Figura 17. Prueba farmacológica en ratones para la determinación de la actividad antiinflamatoria.	75
Figura 18. Prueba farmacológica en ratones para la determinación de la actividad analgésica.	76

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Generalidades del Diclofenaco.	26
Tabla 2. Clasificación farmacológica de los analgésicos opioides.	33
Tabla 3. Resultado de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	42
Tabla 4. Resultado del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	44
Tabla 5. Estadístico descriptivo del porcentaje de inflamación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque) en ratones.	46
Tabla 6. Estadístico de contraste de la actividad antiinflamatoria de 1 - 6 horas.	47
Tabla 7. Cuadro de porcentaje de inflamación de 1 – 6 horas.	48
Tabla 8. Evaluación de la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	51
Tabla 9. Número de contorsiones abdominales validada por la prueba de KRUSKAL-WALLIS.	52
Tabla 10. Comparaciones múltiples (Games-Howell) del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	54

ABREVIATURAS

AINES, NSAID	Antiinflamatorio no esteroideos
SNC	Sistema nervioso central
cm	Centímetro
mm	Milímetro
5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
MAO	Monoaminoxidasa
Ca ⁺²	Ion Calcio
K ⁺	Ion Potasio
PG	Prostaglandina
LT	Leucotrienos
AA	Ácido araquidónico
EPA	Ácido Eicosapentaenoico
IL	Interleucina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral- α
MCP-1	Proteína quimiotáctica de macrófagos 1
NO	Oxido nítrico
PAF	Factor activador de plaquetas
PM	Peso molecular
Da	Dalton
COX	Ciclooxigenasa
Tx	Tromboxano
mg	Miligramos
O ₂	Oxígeno
GR	Receptor glucocorticoide
MR	Receptor mineralocorticoide
μ	Um
κ	Kappa
δ	Delta
Q.P.	Químicamente puro
m.s.n.m	Metros sobre nivel del mar
kg	Kilogramo

g	Gramo
H ₂ O	Agua destilada
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
n-buOH	N-butanol
CHCl ₃	Cloroformo
EtOAc	Acetato de etilo
Hex	Hexano
Me ₂ CO	Acetona
Bz	Benceno
Et ₂ O	Éter etílico
EP	Éter de petróleo
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
FeCl ₃	Tricloruro férrico
NaOH	Hidróxido de sodio
INS	Instituto Nacional de Salud
mL	Mililitros
et al.	Y otros
Nm	Nanometro
UV	Ultravioleta visible
AAS	Ácido acetil salicílico
IP	Intraperitoneal
FBZ	Fenilbutazona

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar la Actividad Analgésica y Antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones. La recolección de las hojas de la especie vegetal se realizó en el centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, a una altitud de 1900 m.s.n.m. Se realizó la prueba de solubilidad y análisis cualitativo. Se utilizaron 84 ratones albinos con un peso corporal superior a 25 g de ambos sexos (cepa Balbin/C53/CNPB). Para determinar la actividad analgésica se utilizó el modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,8 % (Koster y Col. Modificado), se utilizó el extracto de la especie vegetal en concentraciones de 50, 100 y 200 mg/kg y como estándar Paracetamol Q.P. 300 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg, obteniendo como resultado que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) presentan un mejor efecto analgésico a una concentración de 50 mg/kg con un porcentaje de inhibición de contorsiones de 81 % siendo comparable con el Paracetamol Q.P. 300 mg/kg. Para determinar la actividad antiinflamatoria se empleó el método del edema subplantar inducido por albumina 1 % (Winter et al. Modificado), se utilizó el extracto de la especie vegetal en concentraciones de 50, 100 y 150 mg/kg y como estándar Dexametasona 4 mg/kg y Diclofenaco 50 mg/kg, obteniendo como resultado que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a las 6 horas de estudio presenta un mayor efecto antiinflamatorio a una dosis de 50 mg/kg con un porcentaje de inflamación de 0,75 %.

Palabras Clave: *Ruellia graecizans* Backer, actividad antiinflamatoria, actividad analgésica, flavonoides, alcaloides.

ABSTRACT

The objective of this research work was to evaluate the analgesic and anti-inflammatory activity of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia Graecizans* Backer (Paque-Paque) in mice. The collection of the leaves of the vegetal species was carried out in the center town the Rollo, district of Choros, Province of Cutervo, department of Cajamarca, at an altitude of 1900 m.s.n.m. The solubility test and qualitative analysis were performed. 84 albino mice with a body weight of more than 25 g of both sexes were used (CEPA Balbin/C53/CNPB). To determine the analgesic activity the model of abdominal contortions was used by glacial acetic acid to 0,8 % (Koster and Col. Modified), the extract of the plant species was used in concentrations of 50, 100 and 200 mg/kg and as standard Paracetamol Q. P. 300 mg/kg and Tramadol 40 mg/kg, obtaining as a result that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) present a better analgesic effect at a concentration of 50 mg/kg With a percentage of contortion inhibition of 81 % being comparable with Paracetamol Q.P. 300 mg/kg To determine the anti-inflammatory activity, the method of Subplantar edema induced by albumin 1 % (Winter et al.) was employed. (modified), the extract of the plant species was used in concentrations of 50, 100 and 150 mg/kg and as standard Dexamethasone 4 mg/kg and diclofenac 50 mg/kg, obtaining as a result that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) at 6 hours of study presents a greater anttinflamatorio effect at a dose of 50 mg/kg with a percentage of inflammation of 0,75 %.

Keywords: *Ruellia graecizans* Backer, anti-inflammatory activity, analgesic activity, flavonoids, alkaloids.

I. INTRODUCCIÓN.

Las plantas medicinales han acompañado al ser humano desde la más remota antigüedad, no hay cultura que no haya desarrollado su propia flora medicinal, la cual es generalmente transmitida por tradición oral¹.

Actualmente la medicina tradicional es un recurso fundamental para la salud humana. Las plantas y árboles empleados son la base para el desarrollo de la medicina moderna, y en algunas zonas rurales e indígenas, son el único recurso del que disponen a falta de instituciones médicas y recursos monetarios para la adquisición de medicina moderna².

El Perú es conocido por su inmensa riqueza en recursos naturales, la cual es una de las razones por la que se mantiene en forma muy activa y funcional la llamada “Medicina Tradicional”, que sin embargo, requiere de sustento científico, para de esta manera rescatar y respaldar su uso³.

Esto deriva en la búsqueda y obtención de drogas alternativas que presenten efectos colaterales en menor medida respecto a las convencionales y, de ser posible, se conviertan en herramientas útiles para mejorar las condiciones socioeconómicas de las comunidades que usan y comercializan sus propias plantas⁴.

La actividad antiinflamatoria ha despertado en los últimos años un gran interés científico en el área farmacológica, principalmente en virtud de la capacidad potencial de ciertos compuestos de interferir en la evolución de enfermedades que cursan con procesos inflamatorios. El proceso inflamatorio involucra una serie de eventos inespecíficos que pueden ser provocados por numerosos estímulos o agresiones del medio (ej.: agentes biológicos, isquemia, interacciones antígeno - anticuerpo, traumatismos, lesiones térmicas o fisicoquímicas de otra índole, etc.). Cada tipo de estímulo provoca una respuesta característica que constituye una variante relativamente menor del mismo fenómeno⁵.

En los últimos años ha sido creciente la cantidad de publicaciones e investigaciones alrededor de la comprensión de los mecanismos y de las moléculas involucradas en el proceso inflamatorio⁵.

Ahora bien, dentro del contexto de los productos naturales antiinflamatorios, la medicina tradicional se ha utilizado para tratar y cuidar a pacientes con enfermedades que conllevan a procesos inflamatorios⁵.

El dolor es una sensación desagradable que llega al cerebro a partir de las neuronas sensoriales. Este malestar indica una lesión real o potencial del organismo. Sin embargo, el paciente experimenta más que una sensación o conciencia física del dolor; también incluye la percepción, la interpretación subjetiva del malestar. La percepción da información sobre la localización, la intensidad y a veces sobre la naturaleza del dolor. Evidentemente ante esta sensación desagradable la población recurre a medios para paliar el dolor, medios que incluyen tratamientos alternativos y tradicionales en cuanto a estos últimos se encuentran las plantas medicinales, recurso terapéutico siempre al alcance de la población⁶.

El uso de los antiinflamatorios y analgésicos es muy común hoy en día, pero frecuentemente producen daño gástrico, La medicina tradicional es muy usada para mitigar estas afecciones. Es todo un reto para los investigadores buscar nuevos principios activos que tengan gran actividad antiinflamatoria y analgésica con una disminución en sus efectos adversos.

1.1. Planteamiento del problema.

Las plantas han sido desde la antigüedad un recurso al alcance del ser humano para su alimentación y la curación de sus enfermedades; estas últimas, llamadas plantas medicinales, eran veneradas por las virtudes que se les había reconocido, transmitiéndose sus virtudes de generación en generación⁷.

La búsqueda de principios activos para la elaboración de medicamentos ocupa un lugar importante en la investigación. En la amplia flora del Perú se encuentran gran diversidad de especies, muchas de ellas poseen propiedades terapéuticas. Disponer de medicamentos obtenidos de fuentes naturales para diferentes patologías constituye un reto para los

investigadores debido al gran número de personas con escasos recursos económicos⁸.

Algunos medicamentos con distinta estructura comparten actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria; se les denomina fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINES. Éstos constituyen un grupo de drogas heterogéneas, a menudo sin relación química (en su gran mayoría son ácidos orgánicos), pero que comparten acciones terapéuticas y efectos secundarios⁹.

Los efectos colaterales incluyen retención y excreción de ácido úrico, intolerancia, irritación, hemorragia gastrointestinal, bloqueo de agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano), inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación), síndrome de Reye, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis con ascitis, síndrome nefrótico, deshidratación e insuficiencia renal agua por bloqueo de las prostaglandinas renales que modifican el flujo renal⁹.

A lo largo de la historia el hombre ha experimentado dolor agudo o crónico y para tratar de mitigarlo ha utilizado varios remedios¹⁰.

Los opioides son compuestos naturales o sintéticos que producen efectos similares a la morfina. Todos los fármacos de esta clase se unen a los receptores opioides específicos en el SNC para producir unos efectos que imitan la acción de los neurotransmisores peptídicos endógenos (p. ej., endorfinas, encefalinas y dinorfinas). Aunque los opioides poseen una amplia gama de efectos, su uso principal es el de aliviar el dolor intenso y la ansiedad que lo acompaña¹¹.

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular¹².

1.2. Formulación del problema.

¿Posee actividad analgésica y antiinflamatoria el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones?

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo General.

Comprobar la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones.

1.3.2. Objetivos Específicos:

1. Preparar el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).
2. Realizar la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).
3. Identificar los metabolitos presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) por precipitación y coloración.
4. Evaluar la actividad Analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) según el método de Koster y Col.

5. Evaluar la actividad Antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) según el método de Winter et al.

1.4. Justificación.

El presente trabajo de investigación experimental, tiene como finalidad contribuir con estudios científicos a la población del centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, identificando el efecto analgésico y antiinflamatorio de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) y afianzar los conocimientos y costumbres de la población que utiliza “Paque-paque” en la inflamación y validar su uso popular y proponer un tratamiento alternativo.

1.5. Hipótesis.

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) tiene actividad analgésica y antiinflamatoria.

1.6. Variables:

1.6.1. Independiente.

Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

1.6.2. Dependiente.

Actividad analgésica y antiinflamatoria.

II. MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes internacionales:

Pastorello M, et al.¹³. en su estudio de "Actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L", determinó la actividad antiinflamatoria mediante la inducción de edema por carragenina (1 %) en la pata de la rata, utilizando la FBZ como estándar el cual inhibió el desarrollo del edema en un 50 % durante el tiempo de ensayo (1-3 h) resultado comparable con el extracto de la raíz *Ruellia tuberosa* L. a una concentración de 80 mg/kg el cual tuvo una inhibición de 38,7 y 31,5 % a 1 y 3 h, respectivamente, para la evaluación del efecto analgésico empleó el método de inducción de dolor visceral a través de la administración intraperitoneal de ácido acético (0,6 %), observando que la raíz de *Ruellia tuberosa* L. presentó un efecto máximo de 85,7 % de reducción en el número de contorsiones a la dosis de 50 mg/kg comparable con el efecto del A.A.S (ácido acetil salicílico) a una concentración de 100 mg/kg con una disminución en el número de contorsiones del 64,5 %, demostrando que el extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. posee potente actividad analgésica a una concentración de 50 mg/kg.

Rajendrakumar N, et al.¹⁴. demostro la actividad antiinflamatoria del tubérculo *Ruellia Tuberosa* L. (Acanthaceae), mediante el edema de la pata de rata inducido por carragenina (1 %), utilizando 30 ratas adultas Wistar albinas de ambos sexos con un peso de 150-200 g reportando tres horas después de la administración que el extracto a concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg causaron inhibición del edema de la pata de la rata en 65,20, 71,00 y 84,54 % respectivamente, y con Indometacina a una concentración de 10 mg/kg un porcentaje de inhibición de 82,29 %. Mostrando un mayor porcentaje de inhibición de la inflamación a una concentración de 400 mg/kg comparable a la Indometacina a una concentración de 10 mg/kg.

Yadav S. et al.¹⁵. estudió la “Actividad antiinflamatoria de la raíz, hojas y tallo de *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) Nees (Acanthaceae), empleando 30 ratas machos (100-150 g) utilizando el modelo experimental de inducción del edema por carragenina (1 %) en la pata de la rata, determinó a las 4 horas de administrado el tratamiento que el extracto de las hojas de *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) poseen mayor efecto antiinflamatorio a una concentración de 250 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 18,5 % siendo menor al porcentaje de inhibición de la Indometacina 10 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 33 %.

2.2. Antecedentes nacionales:

Gómez S.¹⁶. en su estudio de “Evaluación del efecto analgésico del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel en ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*). Arequipa, 2014.” demostró el efecto analgésico induciendo dolor a los animales mediante el método de inmersión de la cola, para el cual emplearon 20 ratas, determinando así que la especie vegetal posee actividad analgésica, obteniendo como resultado a una concentración del extracto de 20 % un promedio de 4,74 segundos de resistencia al dolor, similar al grupo control evaluado con un promedio de 4,28 segundos.

Esteban V, Rodríguez E.¹⁷. en su trabajo de investigación sobre la actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” en ratones, determinó la actividad analgésica empleando el modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,8 %, utilizando el extracto a concentraciones 50, 100 y 200 mg/kg obteniendo un porcentaje de inhibición de contorsiones de 34, 73 y 45 % respectivamente, los estándares utilizados fueron paracetamol 300 mg/kg, tramadol 40 mg/kg y oxicodona 20 mg/kg los cuales presentaron un porcentaje de inhibición de 76, 87 y 97 % respectivamente, lo que evidencia la actividad analgésica de la especie vegetal a una dosis de 100 y 200

mg/kg con un porcentaje de inhibición cercano al paracetamol 300 mg/kg. Para la determinación de la actividad antiinflamatoria empleó el método de edema auricular por un agente irritante xilol al 6%, la crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” (5, 10 y 20%) presentaron un porcentaje de inhibición de la inflamación de las orejas tratadas de 42, 65 y 28 % respectivamente y los estándares utilizados como diclofenaco 1 % gel y clobetazol 0,05 % crema, obtuvieron un porcentaje de inhibición de 67 y 51 % respectivamente, mostrando un mayor efecto antiinflamatorio con la crema al 10 % siendo cercano al diclofenaco al 1 % en gel.

2.3. Generalidades.

2.3.1. Aspectos botánicos.

Acanthaceae está constituida aproximadamente por 240 géneros y 3250 especies con la distribución en los trópicos, alcanzando las regiones templadas (Wasshausen & Wood, 2004). Los mismos autores informan que en América se producen cerca de 85 géneros y 2000 especies¹⁸.

Ruellia graecizans fue el nombre nuevo dado por Backer (1938) a *Stephano physum longifolium* Pohl (1831), ante la imposibilidad de encontrarle otro válido. Sin embargo, Backer no se dio cuenta de que esta entidad coincidía bien con la planta descrita e ilustrada por Pohl en la misma obra bajo el nombre de *Stephanophysum brevifolium*, epíteto que sí puede usarse en combinación con *Ruellia*¹⁹.(Ver **Figura 1 y Anexo N° 1**)

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA	
CLASE: MAGNOLIOPSIDA	
SUB CLASE: ASTERIDAE	
ORDEN: SCROPHULARIALES	
FAMILIA: ACANTHACEAE	
GÉNERO: <i>Ruellia</i>	
ESPECIE: <i>Ruellia graecizans</i> Backer	
NOMBRE COMUN: "Paque-paque"	

Figura 1. Clasificación botánica de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

2.3.2. Características del género *Ruellia*.

El género *Ruellia*, con más de 250 especies, es uno de los más ricos de las *Acanthaceae*. Se distribuye a través de los trópicos y subtrópicos de todo el mundo, pero es en América donde presenta el mayor número y también llega a las regiones templadas. En este continente también se da la mayor diversidad morfológica, tanto en la parte vegetativa como en la estructura floral, y las diferentes conformaciones y coloridos de las corolas unidas a los distintos tipos de inflorescencias parecen estar relacionados con un espectro muy amplio en el tipo de polinizador¹⁹.

2.3.3. Morfología.

La morfología de la especie vegetal está compuesta por:

1. **Hábito.** Todas las especies que componen este grupo se caracterizan por ser hierbas sufruticosas robustas y de tallos cilíndricos a marcadamente tetragonos, algo engrosadas por encima de los nudos como es frecuente en muchas Acanthaceae.
2. **Indumento.** La cantidad de indumento varía mucho dentro de cada especie, existiendo ejemplares pubescentes y otros casi glabros en todas ellas. Los tipos concuerdan con lo descrito por Ahmad (1978) para otras especies del género: pelos no glandulares unicelulares o multicelulares, uniseriados, y glandulares subsésiles con cabeza tetra- a octocelular globosa (estos últimos en proporción mucho menor).
3. **Hojas.** El follaje, perenne, se caracteriza por las hojas pecioladas, opuestas, con lámina de margen entero a crenado o ampliamente aserrado, siendo el tamaño muy variable en todas ellas.
4. **Inflorescencia.** Cada tallo principal lleva en las axilas de sus hojas superiores dicasios multifloros relativamente laxos y largamente pedunculados; solamente en *Ruellia sanguínea* esta inflorescencia se ve reducida a flores solitarias y casi sésiles con un par de profilos o bracteolas en la base, y en este caso la hoja axilante también está reducida respecto de las que están en la porción vegetativa de los tallos. La presencia de yemas supernumerarias en las ramificaciones es frecuente en todas estas inflorescencias.
5. **Flor.** En este grupo las flores se encuentran en posición inclinada a horizontal, y en algunos casos hasta péndulas. El cáliz es muy variable en forma y tamaño de los segmentos, desde lineales y pequeños en *Ruellia brevifolia* hasta oblongo-lanceolados y más

grandes en *Ruellia longipedunculata*. La corola de 2-4-5 cm de longitud es de color rojo vivo, con la garganta estrechamente cilíndrica (algo obcónica en *Ruellia sanguínea* e inflada en *Ruellia brevifolia*), y los lóbulos pequeños, de 2-5 mm de diámetros, y semierectos, formando una estructura tubular. Los 4 estambres presentan las anteras sub o brevemente exertas, todas aproximadamente a la misma altura y en posición dorsal, distanciadas entre 1,5 y 4,5 cm de la región productora de néctar en la base del ovario.

6. **Fruto.** Las cápsulas son estrechas y claviformes y poseen en la base una porción sólida que abarca cerca de un tercio de su longitud total. En la porción hueca se alojan 8-14 semillas sostenidas por los funículos endurecidos a los que se denomina jaculadores.
7. **Semillas.** Las semillas, lenticulares, poseen pelos que cubren densamente el margen y que se tornan mucilaginosos al mojarse, formando un borde engrosado y adherente que contribuye a su dispersión por animales en forma pasiva¹⁹.

2.3.4. Composición química del género *Ruellia*.

2.3.4.1. Componentes químicos.

Los componentes químicos del género *Ruellia* incluyen flavonoides, lignanos, cumarinas, alcaloides, triterpenos, esteroides, glicósidos fenólicos, fenil etanoide, glucósidos de megastigmane, glucósido benzoxazinoide y otros²⁰.

2.4. Flavonoides.

2.4.1. Generalidades.

Los pigmentos flavonoides, uno de los grupos más numerosos y ampliamente distribuidos de constituyentes naturales, conocidos algunas veces como antotaxinas, aparecen frecuentemente revisados bajo diferentes aspectos en la literatura científica, especialmente en los últimos 30 años. Se conoce como diez clases de flavonoides todos contienen 15 átomos de carbono en su núcleo base y están arreglados bajo un sistema $C_6-C_3-C_6$, en el cual dos anillos aromáticos llamados A y B están unidos por una unidad de tres carbonos que pueden o no formar un tercer anillo, en caso de existir es llamado anillo C.

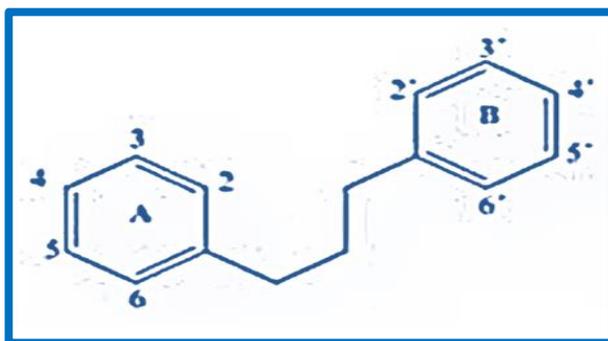


Figura 2. Flavonoide con dos anillos aromáticos⁴³.

Los flavonoides se forman biogénicamente a través de la ruta del shikimato y del acetato malonato, siendo la chalcona el flavonoide inicialmente formado, y a partir de la cual se derivan las otras clases por posteriores modificaciones que ocurren en varias etapas⁷.

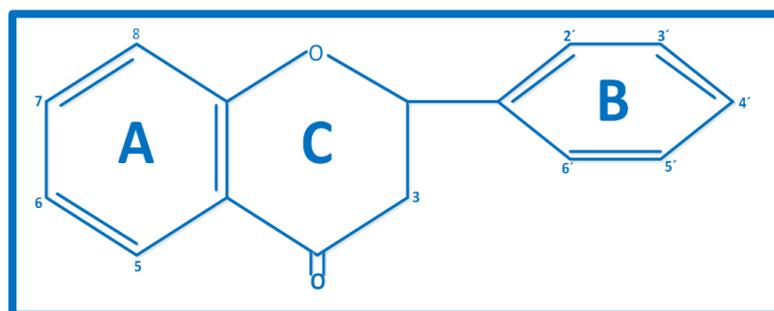


Figura 3. Núcleo básico de un flavonoide⁷.

2.4.2. Interés farmacognóstico.

Entre las numerosas sustancias aisladas a partir de plantas, los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica. Poseen una alta reactividad química que se manifiesta por sus efectos sobre diferentes sistemas biológicos. Las primeras investigaciones farmacológicas sobre los flavonoides se realizaron en 1913, pero no fue hasta 1936 cuando Rusznyák y Szent-Györgyi pusieron de manifiesto la capacidad protectora vascular de la “citrina”, complejo de naturaleza flavonoide aislado a partir del limón que se comportaba como el segundo “factor antiescorbútico” al completar la acción del ácido ascórbico en casos de avitaminosis C.

La acción antiinflamatoria que poseen muchos flavonoides se relaciona en parte con su interacción, diversas enzimas implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico.

In vitro, los flavonoides polihidroxilados actúan preferentemente por la vía de 5-lipoxigenasa, mientras que los menos hidroxilados inhiben fundamentalmente la vía de ciclooxigenasa.

In vivo, sin embargo, parecen comportarse como inhibidores duales. Esta diferencia de comportamiento no exclusiva de flavonoides, se debe a la biotransformación que sufren en el organismo. Otros mecanismos implicados en la acción antiinflamatoria y en los cuales pueden intervenir los flavonoides son:

1. Inhibición de la liberación de histamina.
2. Inhibición de la migración celular (en el proceso inflamatorio los leucocitos se dirigen por quimiotactismo hacia el foco inflamatorio donde son activados liberando eicosanoides y otros agentes proinflamatorios).

3. Acción antirradicalaria (actuando frente a los radicales libres que se originan en la inflamación).
4. Efecto protector vascular (contribuye a disminuir la exudación)²¹.

2.5. Alcaloides.

Los alcaloides constituyen el grupo más grande de metabolitos secundarios de plantas. Se encuentran en las semillas, raíces, cortezas y hojas; al estado libre o como glicósidos, o formando sales con ácidos orgánicos. Al año 1970 se reportaba alrededor de 5000 alcaloides aislados de aproximadamente 40 familias de plantas, principalmente de Apocynaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae, Solanaceae, Rutaceae y Rubiaceae; al año 1990 se reporta alrededor de 7000.

Aunque no hay una definición exacta para el término alcaloide, en él se incluyen aquellas sustancias básicas que contienen uno o más átomos de nitrógeno como parte de un sistema cíclico, que manifiestan significativa actividad farmacológica y han sido biosintetizados de aminoácidos como precursores; compuestos que llenan estas características, se dice que son verdaderos alcaloides para diferenciarlos de los protoalcaloides o aminas biológicas, como las alquilaminas, biosintetizadas también de los aminoácidos, y de los pseudoalcaloides, aquellos también poseen nitrógeno en un ciclo, pero no son originados por aminoácidos, por ejemplo: los derivados de purinas y los esteroalcaloides⁷.

2.5.1. Importancia farmacognóstica.

Los alcaloides, como se indica en su concepto, constituyen los principios activos de multitud de drogas a las que se le confieren importantes acciones farmacológicas. Estos compuestos son particularmente interesantes por la gran variedad de efectos que

presentan, no existiendo prácticamente grupo farmacológico en el que no aparezca algún representante alcaloídico. A modo de ejemplo se pueden citar entre otros:

- a. **Sistema nervioso central.** Estimulantes, como la cafeína y la estricnina; depresores como la morfina o, incluso, alucinógenos como la psilocina o la harmalina, alcaloides indólicos relacionados con la estructura de la serotonina.
- b. **Sistema nervioso vegetativo.** Estimulantes del simpático como la efedrina, o bloqueantes como la yohimbina o algunos alcaloides del cornezuelo de centeno, estimulantes del parasimpático como la pilocarpina o la eserina y, por último, bloqueantes como la atropina²².

2.6. Acción antiinflamatoria.

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones producidas por gran variedad de estímulos (infecciones, lesiones de diversa índole, procesos isquémicos, interacciones antígeno-anticuerpo, etc.) aunque, en ocasiones, su exageración y persistencia no parece que sirve a tal propósito.

La respuesta inflamatoria puede dividirse, al menos, en tres fases en las que intervienen mecanismos diferentes:

1. **Fase aguda:** Cuyos signos distintivos son la vasodilatación local y el aumento de la permeabilidad capilar.
2. **Fase subaguda:** En la que se produce una infiltración leucocitaria y de células fagocíticas.
3. **Fase Crónica:** En la cual existen signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados.

El número de células tisulares (células endoteliales, mastocitos y macrófagos), sanguíneas (leucocitos y plaquetas) y de mediadores

químicos (factor C5a del complemento, factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio y variable, siendo asimismo diferente su participación en cada proceso. Aunque en muchas ocasiones la inflamación es autolimitada por el curso temporal del proceso que la desencadenó, en otras, especialmente frente a agresiones autoinmunes, la vasodilatación, la quimiotaxis y la liberación de mediadores generan procesos en cascada que facilitan su cronificación²³.

2.7. Mediadores químicos de la inflamación.

Los mediadores químicos más importantes de la inflamación y para los que ya existen tratamientos son:

1. Histamina.

La Histamina, uno de los desencadenantes de la respuesta inflamatoria, se sintetiza constitutivamente y se almacena en los gránulos de mastocitos y basófilos. Estas células migran a través de los tejidos de manera continua. Cualquier lesión, desde un traumatismo hasta una invasión microbiana, estimula los mastocitos para liberar Histamina al intersticio. La Histamina se conoce como “amina vasoactiva” porque sus efectos inflamatorios se producen principalmente en la vasculatura: la liberación de Histamina estimula la dilatación de arteriolas y vénulas postcapilares, la vasoconstricción y la contracción de las células endoteliales²⁴.

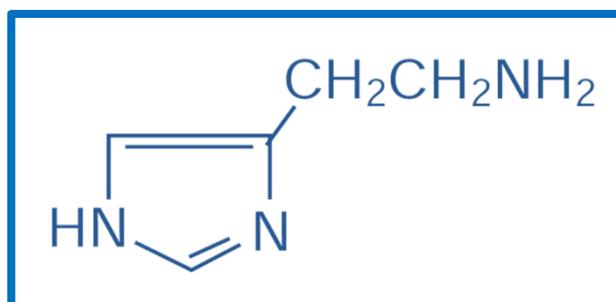


Figura 4. Histamina²⁵.

2. 5-hidroxitriptamina (serotonina).

La 5-hidroxitriptamina (también conocida como 5-HT o serotonina) es una amina biógena compuesta por un anillo indólico y una cadena lateral etilamino.

En el SNC, las neuronas serotoninérgicas sintetizan también su propio 5-HT a partir del L-Triptófano; precisamente la enzima triptófano hidroxilasa constituye el marcador específico de dichas neuronas con la técnica inmunohistoquímica. La 5-HT queda almacenada en las vesículas que la protegen de la MAO interneuronal.

La amina es liberada en la terminación nerviosa por la despolarización y entrada de Ca^{+2} en el terminal sináptico; una vez liberada, una parte actúa sobre receptores, otra parte difunde el espacio extracelular y otra parte es recaptada por la propia terminación nerviosa; esta recaptación puede ser inhibida por diversos fármacos²⁵.

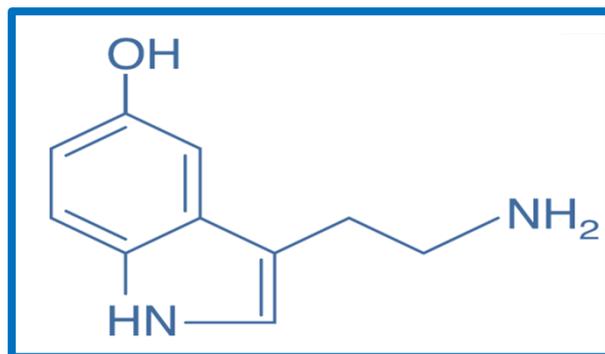


Figura 5. Serotonina²⁵.

3. Sistema de complemento.

El complemento es un sistema de serina proteasas, uno de los primeros mecanismos innatos que se activa en respuesta a una lesión. El sistema del complemento puede activarse por interacciones antígeno-anticuerpo (la vía clásica), por interacciones directas con superficies extrañas (la vía alternativa) o por interacciones con ciertos hidratos de carbonos complejos (la vía de la lectina). En cada vía una serie de reacciones proteolíticas convierten una proteína precursora del complemento, conocida por la letra "C" seguida de un número (p.ej.,

C3), en su forma activa indicada por la letra “a” o “b” (p.ej., C3a y C3b; en este caso, ambas formas son activas).

Una vez activado el complemento desencadena las respuestas inflamatorias por dos mecanismos. Primero varios productos escindidos de la cascada del complemento son potentes estimuladores de la inflamación. Por ejemplo el C3b es una opsonina importante, y C3a y C5a intervienen en la quimiotaxia de los leucocitos. Segundo, el paso final es la activación del complemento es el ensamblado del complemento de ataque a la membrana.

Este complejo de proteínas del complemento produce grandes poros en la membrana externa de las bacterias gramnegativas, produciendo su lisis. Un gran número de proteínas reguladoras del complemento, solubles y de la superficie celular, se dirigen cuidadosamente y localizan la activación del complemento en el foco inflamatorio²⁴.

4. Eicosanoides.

Los eicosanoides son metabolitos del ácido araquidónico, un ácido graso de los fosfolípidos en la lámina interna de la membrana plasmática de muchos tipos celulares. Mediadores inflamatorios como las citosinas y el complemento estimulan la liberación enzimática de ácido araquidónico de la membrana plasmática. Después se producen varias reacciones bioquímicas, que dan lugar a la formación de prostaglandinas, leucotrienos u otros eicosanoides. Cabe señalar que algunos derivados del ácido araquidónico son proinflamatorios, mientras que otros sirven para limitar el proceso inflamatorio. Esto subraya el hecho de que la inflamación aguda es un proceso autolimitado y que la destrucción de los patógenos está íntimamente unida a la reparación tisular.

Las prostaglandinas (PG), los leucotrienos (LT) y compuestos similares reciben el nombre de eicosanoides, del griego *eikosi* (“veinte”).

Los ácidos grasos esenciales precursores contienen 20 carbonos y tres, cuatro o cinco dobles ligaduras: ácido 8, 11,14-eicosaenoico (dihomo- γ -linolénico); ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico [ácido araquidónico

(AA)], y el ácido 5, 8, 11, 14, 17-eicosapentaenoico (eicosapentaenoic acid, EPA)²⁴.

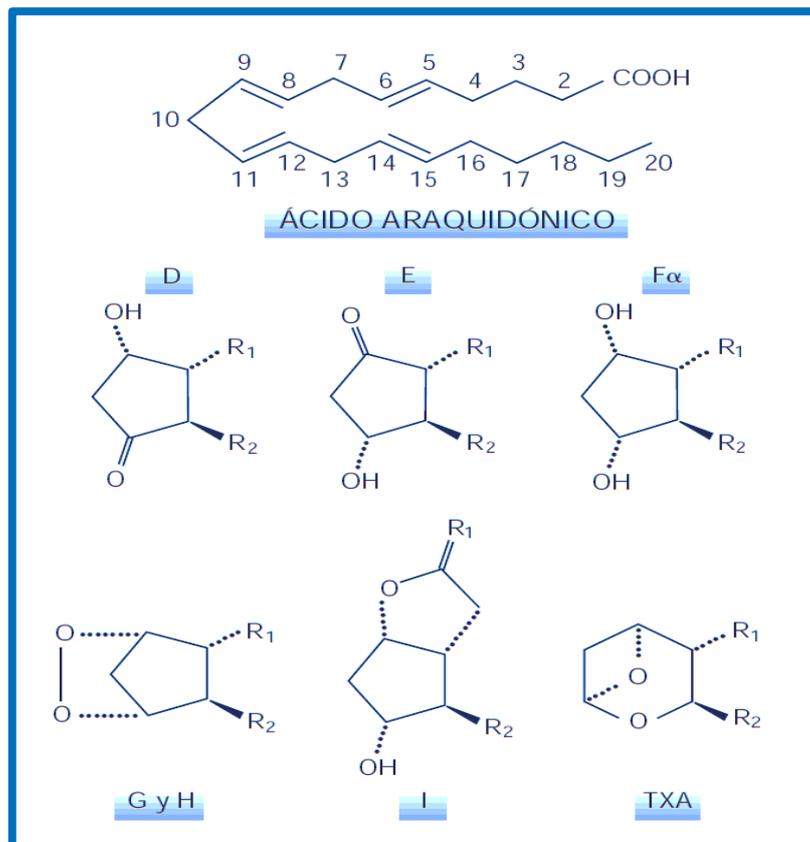


Figura 6. Estructuras del ácido araquidónico, de los anillos fundamentales de las prostaglandinas naturales D, E y F, de los endoperóxidos cíclicos G y H, de la prostaciclina (I) y del tromboxano A (TXA)²⁷.

5. Citocinas.

Las Citocinas son proteínas que actúan de forma paracrina para regular la actividad leucocitaria. Las interleucinas son citosinas secretadas principalmente por las células hematopoyéticas. La IL-1 y el TNF- α son dos citosinas sintetizadas en la respuesta inflamatoria aguda, dos de los mediadores responsables de la fiebre de Mark. Las quimiocinas son un subgrupo de las citosinas que favorecen el tráfico y la localización celular inmunitaria en los puntos inflamatorios. Por ejemplo, la proteína quimiotáctica de macrófagos 1(MCP-1) favorece la trans migración y activación de los monocitos²⁴.

6. Bradicinina.

La bradicina y la bradicinina lisil (calidina) son péptidos activos que se forman por escisión proteolítica de proteínas circulantes denominadas cininógenos por medio de una cascada de proteasas.

La bradicinina produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Su acción vasodilatadora se debe en parte a la generación de la PGI₂ y a la liberación de óxido nítrico (NO). Es un potente agente productor de dolor en las neuronas sensitivas y su acción, en este caso, esta potenciada por las prostaglandinas (que son liberadas por la bradicinina)²⁶.

7. Factor activador de las plaquetas.

El factor activador de plaquetas (PAF) es un mediador fosfolipídico de gran potencia y formado en una diversidad de células, la mayoría implicadas en la respuesta inflamatoria. Al igual que los prostanoideos y el NO, el PAF no es almacenado en las células sino que se produce en respuesta a estímulos diversos, como la reacción antígeno-anticuerpo, diferentes autacoides, péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y el propio PAF²⁷.

8. Óxido nítrico.

El óxido nítrico (NO) es una molécula pequeña (PM 30 Da), de naturaleza gaseosa, resultante de la combinación de un átomo de oxígeno y otro de nitrógeno. Se sintetiza en la mayoría de células del organismo a partir del aminoácido L-arginina y participa en la regulación del tono vascular, actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central y periférico, y media la toxicidad del macrófago en la defensa inmunitaria específica²⁷.

2.8. Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

Todos los compuestos de esta categoría, que incluyen la clase de inhibidores selectivos de la COX-2, poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Comprenden un grupo químicamente heterogéneo de sustancias, a menudo sin relación química alguna (aunque

muchos de ellos son ácidos orgánicos), pero que, a pesar de todo, comparten algunas acciones terapéuticas y efectos adversos.

El ácido acetilsalicílico también inhibe las enzimas COX, pero por un mecanismo molecular diferente de los inhibidores en los sitios activos, reversibles y competitivos, y suele diferenciarse de las propiedades de los NSAID.

En forma similar, al acetaminofén, antipirético y analgésico, pero que en gran medida no posee actividad antiinflamatoria, ha sido separado “convencionalmente” del grupo, a pesar de que comparte la actividad de los NSAID con otras acciones que tienen trascendencia en su actividad clínica *in vivo*²⁸.

2.8.1. Mecanismo de acción.

Los principales efectos terapéuticos de los NSAID provienen de su capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas.

La primera enzima en la vía de síntesis de dichos intermediarios es la sintasa de prostaglandina G/H, llamada también ciclooxigenasa o COX, enzima que transforma el ácido araquidónico (AA) en los productos intermediarios inestables PGG₂ y PGH₂, y que culmina en la producción de tromboxano A₂ (TXA₂) y diversas prostaglandinas.

Se conocen dos formas de ciclooxigenasa, la forma 1 (COX-1) y la forma 2 (COX-2). Se han descrito variantes de la COX-1 que conservan su actividad enzimática a pesar del corte y empalme (ajuste), una de las cuales se denomina “COX-3”.

Hasta hoy se desconoce la importancia que tengan dichas variantes producidas por ajuste en la síntesis de prostaglandinas, y la acción de los NSAID en el ser humano.

La COX-1 es predominantemente una isoforma constitutiva que aparece en casi todas las células y tejidos normales, en tanto que las citocinas y los mediadores de inflamación que acompañan a esta última inducen la producción de COX-2 (Seibert et al., 1997). Sin embargo, la COX-2 también se expresa en forma constitutiva en algunas zonas de riñones y encéfalo (Breder et al., 1995), y su

actividad es inducida en las células endoteliales por fuerzas de cizallamiento laminar (Topper et al., 1996).

Como dato importante, la isoforma constitutiva dominante en las células del epitelio gástrico es COX-1, pero no COX-2, y constituye la principal fuente para la formación de prostaglandinas citoprotectoras. Se piensa que la inhibición de la COX-1 en el estómago explica en gran medida los fenómenos adversos que en ese órgano complican la administración de tNSAID, y con ello plantea la posibilidad teórica de que se obtengan NSAID específicos para inhibir la COX-2 (FitzGerald y Patrono, 2001)²⁸.

2.8.2. Vía de la ciclooxigenasa.

El ácido araquidónico intracelular no esterificado es convertido por la ciclooxigenasa, lipooxigenasa o la epoxigenasa que contiene citocromo; la enzima específica dicta la clase concreta de eicosanoides locales generados.

La vía de la ciclooxigenasa lleva la formación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; las vías de la lipooxigenasa producen leucotrienos y lipoxinas, y las vías de la epoxigenasa conducen a los ácidos epoxi-eicosatetraenoicos.

Las ciclooxigenasas (también conocidas como prostaglandina H sintasa) son enzimas glucosiladas, homodiméricas, unidas a la membrana, que contienen hemo y son ubicuas en las células animales, desde los invertebrados a los humanos. Existen 2 isoformas de la ciclooxigenasa, llamadas COX-1 y COX-2, en los humanos. Aunque ambas comparten una homología en la secuencia de aproximadamente el 60% y estructuras tridimensionales casi superponibles, los genes se localizan en cromosomas diferentes y las enzimas tienen diferentes perfiles celulares, genéticos, fisiológicos, patológicos y farmacológicos. Cada ciclooxigenasa cataliza dos reacciones secuenciales. La primera reacción, el paso de ciclooxigenasa, es la ciclación dependiente de oxígeno del ácido araquidónico a prostaglandina G₂ (PPG₂); la segunda reacción, el

paso de peroxidasa, es la reducción de PPG₂ a PPGH₂. Como resultado de las diferencias en la localización celular, el perfil regulador, la expresión tisular y las necesidades de sustrato, la COX-1 y la COX-2 producen al final diferentes grupos de productos eicosanoides que participan en diferentes vías y funciones.

Se cree que la COX-1 expresada constitutivamente funciona en actividades fisiológicas o “domesticas” como la homeostasis vascular, el mantenimiento de la circulación sanguínea renal y gastrointestinal, la función renal, la proliferación de la mucosa intestinal, la función plaquetaria y la antitrombogénea. A los productos de la enzima COX-2 inducible se les atribuyen diversas funciones especializadas o “a demanda”, como funciones en la inflamación, la fiebre, el dolor, la transducción de estímulo doloroso en la medula espinal, la mitogénea (especialmente en el epitelio gastrointestinal), la adaptación renal al estrés, el depósito de hueso trabecular, la ovulación, la placentación y las contracciones uterinas del parto²⁹.

2.8.3. Prostaglandinas.

Las prostaglandinas son una gran familia de compuestos similares estructuralmente, cada uno con acciones biológicas potentes y específicas.

El nombre de la familia deriva de su identificación inicial en el sistema genitourinario del carnero. Todas las prostaglandinas comparten una estructura química, llamada prostanoide, que consta de un ácido carboxílico de 20 átomos de carbono caracterizado por un anillo ciclopentano y un grupo 15-hidroxilo. Las prostaglandinas se dividen en 3 grandes subseries: PG₁, PG₂, PG₃. La serie PG₂ es la más prevalente biológicamente porque deriva directamente del ácido araquidónico, que es un ácido eicosatetraenoico. La prostaglandina PGG₂ es el punto de unión básico de la vía de la ciclooxigenasa porque es el precursor inmediato de PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, tromboxano A₂ (TxA₂) y prostaglandina (PGI₂). La distribución de estos eicosanoides en varios tejidos se determina por el patrón de

expresión de las diferentes enzimas de la síntesis de prostaglandinas (es decir las PG sintasas).

Las prostaglandinas son importantes en muchos procesos fisiológicos, la gran mayoría no relacionados directamente con la inflamación. Destacan las funciones de protección y mantenimiento especialmente importantes de la PGE₂, conocidas en líneas generales como funciones citoprotectoras, con la que órganos o tejidos como la mucosa gástrica, el miocardio y el parénquima renal están protegidos frente a los efectos de la isquemia, gracias a la vasodilatación mediada por la PGE₂ y a la regulación global del flujo sanguíneo. La PGE₂ también interviene en la activación de las células inflamatorias, y la que es biosintetizada por la COX-2 y la PGE₂ sintasa en células próximas al hipotálamo parece tener un papel en la fiebre²⁹.

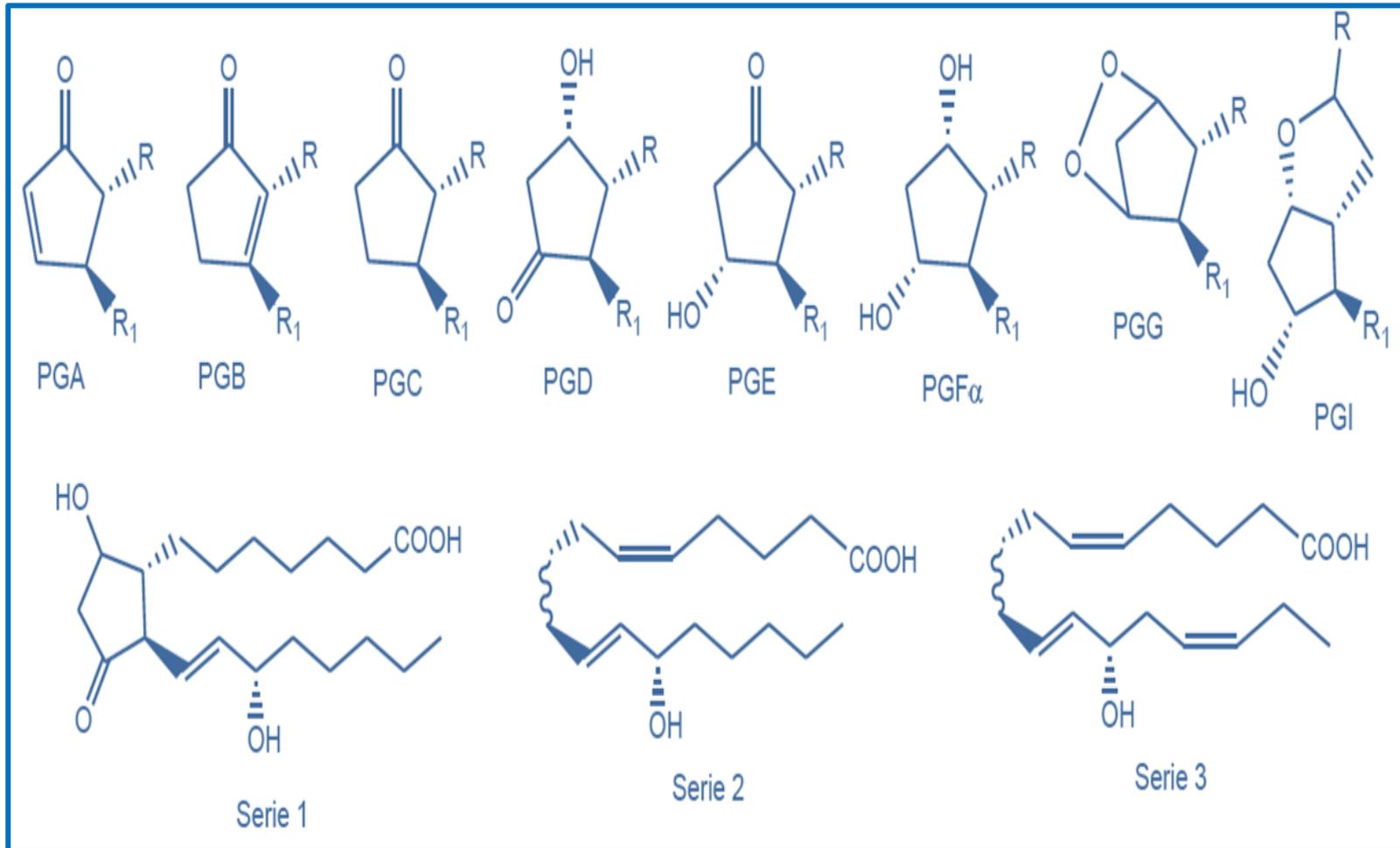


Figura 7. Estructuras de las prostaglandinas⁵.

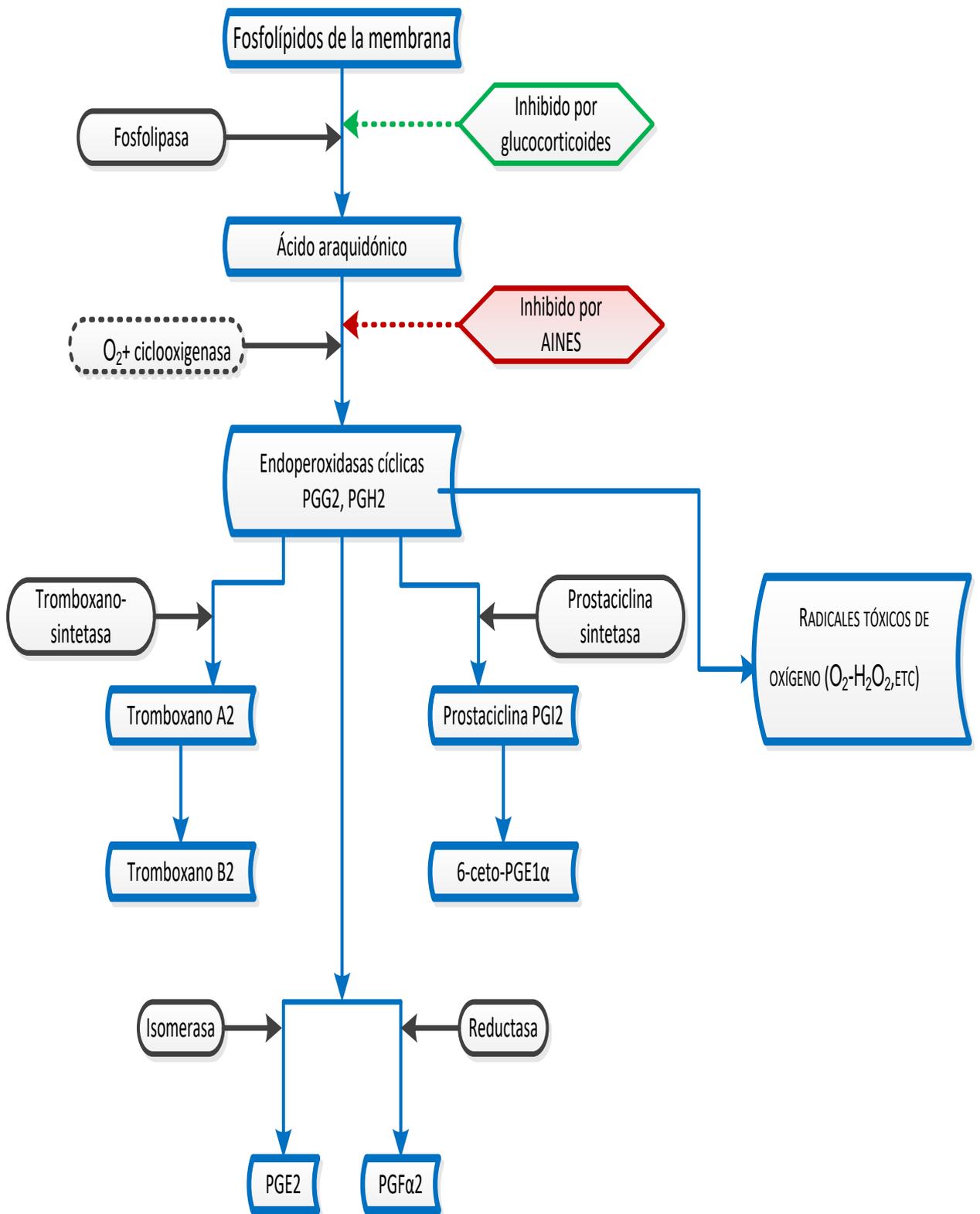


Figura 8. Vía de la Ciclooxigenasa para el metabolismo del ácido araquidónico⁹.

2.9. Diclofenaco.

El diclofenaco se absorbe en forma rápida y completa; en plasma se alcanza concentraciones máximas en un término de 2 a 3 horas. El efecto de primer paso es de 50 %; se liga ampliamente a proteínas (99 %) y su vida media en plasma es de unas 2 horas. Se acumulan en el líquido sinovial y se metaboliza en el hígado por acción de la isoenzima de la subfamilia CYP-2C del citocromo P-450 para 4-hidroxiclofenaco, que es el metabolito principal, y otras formas hidroxiladas. El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético relativamente no selectivo como inhibidor de la COX^{9,30}.

Tabla 1. Generalidades del Diclofenaco⁹.

Indicaciones	Mecanismo de acción	Interacciones	Efectos colaterales	Contraindicaciones	Dosis
Dolor Fiebre Inflamación	El ya mencionado para todos los AINES	Con A.A.S (ácido acetil salicílico) y fenobarbital disminuyen los niveles séricos. Los efectos tóxicos de ciclosporina, digoxina, metrotexato y litio disminuyen al administrarse con diclofenaco.	Gastritis Prolonga el tiempo de hemorragia Inhibe la agregación plaquetaria Riesgo de anemia aplásica o funcionamiento hepático alterado	Síndrome de pólipos nasales Angioedema Enfermedad broncoespástica	50 - 70 mg cada 8 - 12 horas

2.10. Glucocorticoides.

La corteza suprarrenal sintetiza toda clase de hormonas esteroideas: los glucocorticoides cortisol y corticosterona en la zona fasciculada, los mineralocorticoides aldosterona y desoxicorticosterona en la zona glomerulosa y las hormonas gonadales dehidroepiandrosterona, androstenodiona y testosterona en la zona reticular³¹.

2.10.1. Mecanismo de acción: Receptores corticoides.

Los efectos de glucocorticoides se deben a su interacción con dos tipos de receptores nucleares: el receptor glucocorticoide (GR o de tipo II de la antigua nomenclatura) y el mineralocorticoide (MR o de tipo I). Su afinidad por el receptor MR es superior a la mostrada por el GR; pero mientras el GR se encuentra ampliamente expresado en la mayoría de las células del organismo, incluido el cerebro, el MR se expresa de manera restringida en las células epiteliales del riñón, el colon y las glándulas salivales, y en algunas no epiteliales del cerebro (septum, hipocampo, áreas periventriculares, núcleo del tracto solitario) y corazón³¹.

2.10.2. Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.

Los glucocorticoides ejercen una poderosa acción antiinflamatoria, sea cual fuere la causa de la inflamación (infecciosa, química, física o inmunológica), pudiendo inhibir tanto a las manifestaciones inmediatas de la inflamación (rubor, dolor, etc.) como tardías, entendiendo por tales ciertos procesos de cicatrización y proliferación celular. Inhiben la dilatación vascular, reducen la transudación líquida y la formación de edemas, disminuyen el exudado celular y reducen el depósito de fibrina alrededor del área inflamada. Para que esta acción se manifieste, son necesarias dosis farmacológicas, pero la respuesta es tan intensa que los glucocorticoides son los antiinflamatorios más eficaces. Varios son los mecanismos responsables de estas acciones.

Los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucocitos al foco inflamatorio, interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales y suprimen la producción o los efectos de numerosos mediadores químicos de la inflamación. En general se afecta más la llegada de los leucocitos al foco que su función y se afecta más la inmunidad celular que la humoral. La acción es múltiple por cuanto afecta a diversos tipos de leucocitos.

Los mecanismos moleculares que explican la acción antiinflamatoria e inmunodepresora son el resultado de la interacción del glucocorticoide con los GR α y de su consiguiente acción transactivadora o transrepresora sobre los correspondientes genes. De hecho, facilita la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como es el caso de la lipocortina I, el antagonista del receptor de la IL-1, el inhibidor de la proteasa de leucocitos secretores, la fosfatasa 1 proteincinasa activada por mitógenos, la IL-10. En cambio, al interactuar como monómero con los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B, inhibirá la síntesis de la mayoría de genes proinflamatorios que es regulada por dichos factores, y que codifican numerosas citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión celular; lo mismo sucede con el factor nuclear de las células T activadas³¹.

2.11. El dolor.

El dolor que puede ser agudo o crónico, se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. El dolor es una experiencia subjetiva ya que actualmente no hay métodos que permitan evaluar de una forma precisa y objetiva el grado de dolor que tiene un paciente³².

2.11.1. Perspectiva general del dolor.

El dolor puede estar causado o resultado exacerbado por estrés, tensión muscular, daño en los nervios, desequilibrio químico, síndrome respiratorios, alteraciones nutricionales, efectos

secundarios de los medicamentos, disfunción vascular, trastornos sinusales, tumores y muchas otras circunstancias externas e internas³³.

2.11.2. Tipos de dolor.

Existen diferentes tipos de dolor y múltiples maneras de describirlo. Las tres categorías básicas de dolor son somático, visceral y neuropático, que sin embargo pueden percibirse al mismo tiempo como³³:

a. Dolores somáticos y viscerales.

El dolor se puede originar en estructuras somáticas o viscerales. El dolor somático está bien localizado y suele deberse a una lesión o enfermedad de la piel, de las estructuras musculoesqueléticas y de las articulaciones. El dolor visceral aparece debido a una disfunción orgánica interna y puede ser consecuencia de inflamación, isquemia, oclusiones de flujo que producen una distensión capsular u orgánica (p. ej., cálculos renales, obstrucción intestinal, colecistitis) o de una patología funcional (p. ej., síndrome del intestino irritable). A diferencia del dolor somático, el dolor visceral suele ser difuso y vagamente localizado, con frecuencia referido a regiones somáticas (p. ej., el dolor de la isquemia de miocardio se irradia al brazo), y suele estar asociado con unos reflejos neurovegetativos exagerados y un mayor componente emocional³⁴.

b. Dolor nociceptivo, neuropático o mixto.

El dolor también puede clasificarse como nociceptivo, neuropático o mixto. El dolor nociceptivo cursa con lesión de los tejidos que contienen nociceptores, que son los nervios sensibles que responden a agresiones sufridas por las distintas partes del cuerpo. Los nociceptores transmiten las señales de dolor al cerebro. El dolor debido a lesión tisular suele percibirse como

local, constante y punzante. Algunos ejemplos son los esguinces, fracturas óseas, las quemaduras, los hematomas, la inflamación por una infección o un trastorno artrítico, las obstrucciones y el dolor miofascial. El dolor visceral es un tipo de dolor nociceptivo que afecta los órganos internos.

El dolor nociceptivo suele ser limitado en el tiempo, lo cual significa que, se repara el daño tisular, el dolor desaparece. La artritis es una excepción, en la medida en que dura indefinidamente. El dolor nociceptivo tiende a responder bien al tratamiento con medicación opioide.

El dolor neuropático se produce en respuesta a una lesión o mal funcionamiento del sistema nervioso central o periférico. El dolor es percibido como urente, cortante, penetrante o incisivo en general, se desencadena por una lesión: Los nervios pueden encontrarse inflamados o comprimidos por tumores, estrangulados por un tejido cicatricial o inflamados por infección. Todas estas circunstancias pueden desencadenar una respuesta de dolor neuropático. La alodinia es una característica fuerte del dolor neuropático, en virtud de la cual el organismo se torna extremadamente sensible a estímulos sensoriales, que normalmente no son dolorosos. Este tipo de dolor puede durar meses o años, incluso cuando los tejidos lesionados aparentemente están curados. La manifestación del dolor no es producida y el propio sistema de alarma muestra mal funcionamiento. Algunos ejemplos son la neuralgia posterior a herpes zoster, el síndrome de dolor regional complejo, las lesiones traumáticas de nervios, el dolor cancerígeno, el dolor de extremidad fantasma, la neuropatía por atrapamiento, como el síndrome de la salida torácica o el síndrome del túnel carpiano, y la neuropatía periférica (daño nervioso extendido)³³.

2.12. Paracetamol.

Fue sintetizado hace más de un siglo y, desde los años cincuenta junto con el ácido acetil salicílico, han sido el fármaco sin receta más utilizado para los dolores leves. El paracetamol se diferencia de otros AINE por el hecho que produce efectos analgésicos y antipiréticos, careciendo de efecto antiinflamatorio. Asimismo, no presenta la tendencia de otros AINES a producir úlceras y hemorragias gástricas. Las razones de las diferencias existentes entre el paracetamol y otros AINE no se conocen con precisión. En estudios bioquímicos se ha demostrado que el paracetamol es solamente un inhibidor débil de la ciclooxigenasa (COX), con cierta selectividad por la COX cerebral. Aún es objeto de controversia la determinación de si el paracetamol alivia el dolor centralmente, inhibiendo la COX-3 (que no es un producto genético independiente, sino una variante por corte y empalme alternativo de la COX-1) o bien inhibiendo la COX-2 a bajos niveles de actividad enzimática (V. Davies et al., 2004; Graham y Scott, 2005).

El paracetamol se absorbe bien por vía oral y su semivida plasmática es de unas 3 horas. Se metaboliza por hidroxilación, se conjuga principalmente como glucoronico y se excreta por la orina. En dosis terapéuticas tiene escasos efectos adversos. No obstante en caso de sobredosis, el paracetamol produce un daño hepático importante, que suele ser mortal. El fármaco se ha relacionado a menudo con intentos de suicidios mediante ingestión de sobredosis³⁵.

2.13. Fármacos analgésicos opioides.

2.13.1. Origen y características químicas.

Los analgésicos constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC), así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de

autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la adormidera (*Papaver somniferum*).

La estructura de la morfina es rígida en forma de “T”; se puede considerar un derivado del fenantreno o un derivado de la 4-fenilpiperidina. En el opio coexisten:

- a. Otros derivados fenantrénicos: la codeína (metilmorfina), de menor actividad analgésica, y la tebaína (dimetilmorfina), que carece de propiedades analgésicas.
- b. Derivados bencilisoquinolínicos, entre los que destacan la papaverina y la noscapina³⁶.

En un intento por reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificaciones de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides.

La clasificación farmacológica de los analgésicos opioides se ilustra en la **tabla 2**. Los agonistas opioides son aquellos que mimetizan las acciones de la morfina; mientras que los antagonistas son los que previenen o revierten los efectos de morfina. Por su potencial analgésico, los agonistas a su vez pueden ser “potentes” como la morfina y fentanilo o moderados, como la meperidina y el propoxifeno. Los opioides reconocidos como “agonistas parciales” tal como la nalbufina, son los que despliegan un efecto agonista cuando se administran solos, pero cuando se administran simultáneamente con otros opioides se comportan como antagonistas. Se incluye también al tramadol, como un analgésico opioide mixto, debido a que es un análogo de la codeína, pero su efecto analgésico parece estar más relacionado con la inhibición de la recaptura de la serotonina y la norepinefrina que con la baja afinidad que despliega por los receptores opioides³⁷.

Tabla 2. Clasificación farmacológica de los analgésicos opioides³⁷.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES		
Agonistas	Fuertes	Levorfanol, fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, hidrocodona.
	Moderados	Propoxifeno, codeína, meperidina.
	Parciales	Buprenorfina, butorfanol, nalbufina
	Mixto	Tramadol
Antagonistas		Naloxona, naltrexona, nalmeffene

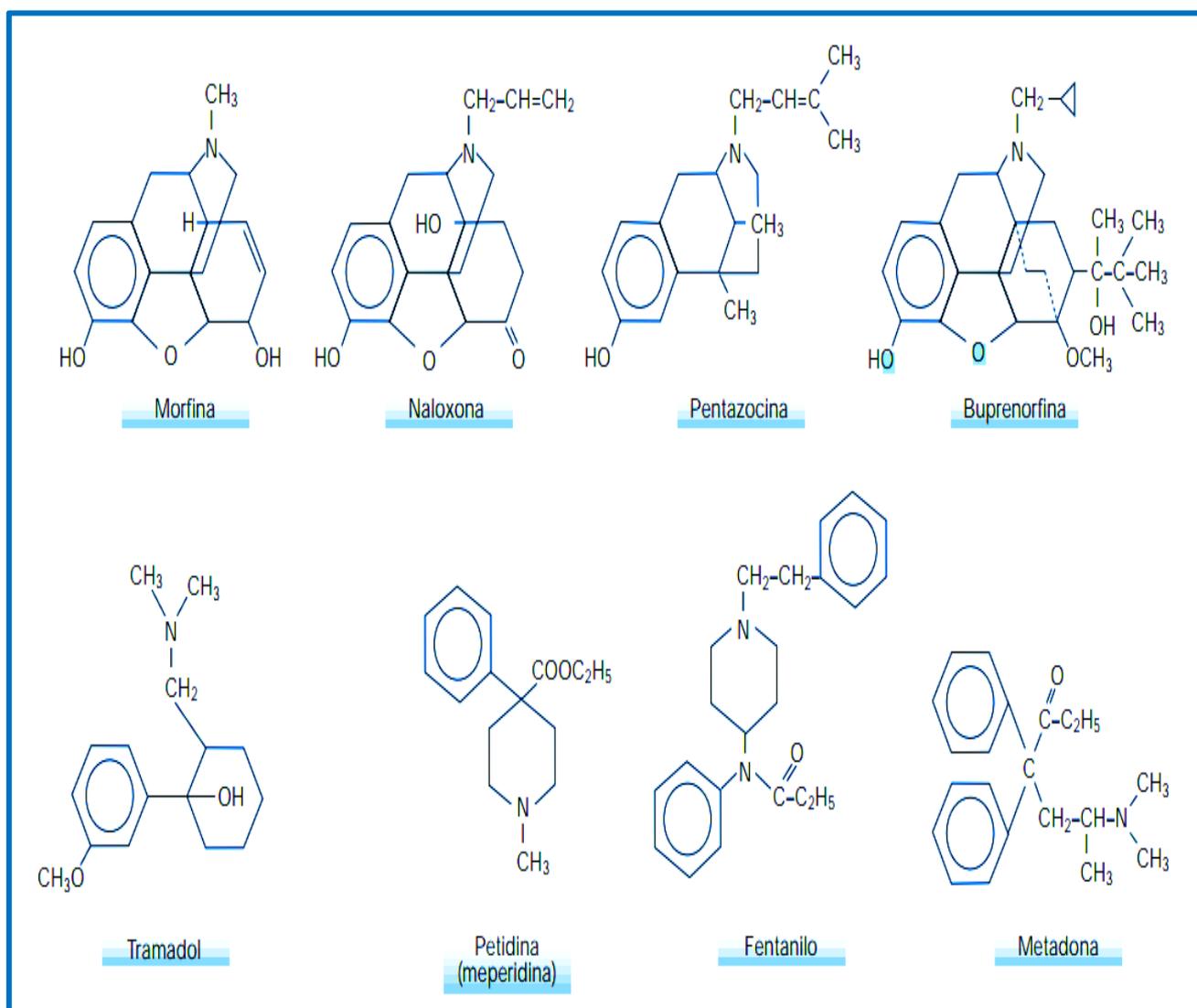


Figura 9. Estructura química de las principales familias de fármacos opioides³⁶.

2.13.2. Receptores opioides.

Está comprobado que en el SNC existen tres clases de receptores opioides, identificados con las letras griegas μ , κ y δ , son subtipos en cada clase; se encuentran distribuidos regionalmente en el encéfalo y la médula espinal, estos son:

a. Receptores μ

Estos receptores constituyen el sitio primario de la unión de los fármacos opioides. Se han encontrado hasta 100 variantes en el gen de este receptor. Los receptores μ -1 desencadenan analgesia en el nivel suprarraquídeo, incrementan la descarga de prolactina e inhiben la acetilcolina. Los receptores μ -2 generan analgesia en la zona raquídea, disminuyen el funcionamiento respiratorio y el movimiento intestinal, aumentan la descarga de hormona de crecimiento e inhiben la dopamina. La mayoría de los opioides utilizados en la clínica son selectivos para estos receptores debido a su semejanza con la morfina. Algunos péptidos opioides interactúan con los receptores μ , asimismo, la beta-endorfina y las encefalinas tienen gran afinidad por estos. La dinorfina también se une a estos receptores, pero más a los de tipo κ -1. Los fármacos agonistas y antagonistas mixtos interactúan con más de una clase de receptor en las dosis clínicas; pueden actuar como agonistas en un receptor y como antagonistas en otro los receptores μ -1 desencadenan analgesia en el nivel suprarraquídeo y los μ -2 en el raquídeo. La morfina, por vía sistémica, actúa primordialmente en los receptores suprarraquídeos μ -1, aun cuando la depresión respiratoria y el estreñimiento por inhibición de tránsito gastrointestinal están mediados por los receptores μ -2.

b. Receptores κ

Estos disminuyen el movimiento intestinal y aumentan la sedación. Hay varios subtipos: la dinorfina A es el ligando endógeno para el receptor κ -1, pero no se han encontrado las acciones farmacológicas de los receptores κ -2. Los receptores κ -

3 intervienen en el alivio del dolor por funciones suprarraquídeas y además producen inhibición de la dopamina.

c. Receptores δ

Las encefalinas son los ligandos de los receptores δ , se han propuesto dos clases de receptores δ -1 y δ -2. La unión de estos con sus ligandos produce analgesia en los niveles raquídeos y suprarraquídeos.

Los receptores μ , κ -1 y 2 y δ se unen por medio de proteínas fijadoras de glucosa trifosfato con inhibición de la adenilciclase, activación de las corrientes de K^+ y su presión de las corrientes de Ca^{2+} . La hiperpolarización del potencial de membrana por la activación de la corriente de K^+ y la eliminación de las corrientes de Ca^{2+} son los mecanismos más probables para explicar el bloqueo de los neurotransmisores y la transmisión del dolor.

Por otra parte, se han localizado receptores μ en la sustancia gris periacueductal, el núcleo trigémino raquídeo, el núcleo cuneiforme, el núcleo grácil y las regiones del tálamo que participan en la percepción del dolor. En control de la respiración participan, por su localización, los núcleos del haz solitario, así como el núcleo ambiguo y el parabraquial, acción por la cual la morfina deprime la respiración. El receptor κ -1 se localiza en las regiones hipotalámicas y puede explicar los efectos neuroendocrinos de los agonistas κ selectivos. El receptor δ se localiza en el asta dorsal de la médula espinal³⁸.

2.14. Tramadol.

Se emplea con profusión como anestésico para el dolor postoperatorio. Es un agonista débil de los receptores opioides μ , así como un inhibidor débil de la recaptación de serotonina. Es un analgésico eficaz y parece presentar un perfil de efectos secundarios mejor que el de la mayor parte de los opioides, aunque se han publicados casos de reacciones adversas de tipo psiquiátrico. Se administra por vía oral, intramuscular o intravenosa para tratar el dolor moderado o intenso³⁵.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiales

3.1.1. Materiales para el estudio cualitativo

- Baguetas de vidrio
- Beacker de (pyrex),de 50, 100, 250 y 1L
- Espátula de metal
- Frascos herméticos x 500 mL.
- Guantes estéril N°6 y N°7
- Gradilla de metal
- Mortero con pilón de porcelana
- Pinza de madera
- Tubos de ensayo 13x100 mL de Pyrex
- Pipeta de 1, 2, 5 y 10 mL.
- Cocinilla eléctrica modelo: SB302 Stuart Equipment, serie: CB302
- Propipeta de goma
- Bagueta de vidrio
- Balanza analítica (Modelo: Sartorius; Serie: TE2145).
- Campana extractora (Modelo: KtPeru; Serie: CL – 1000).
- Lampara UV (Modelo 4305M/MH).

3.1.2. Materiales para el Estudio Farmacológico

- Balanza para pesar ratones (cepa Balbin/C53/CNPB).
- Jaulas de metal para ratones (cepa Balbin/C53/CNPB).
- Sonda orogástrica N° 18 para ratones (cepa Balbin/C53/CNPB).
- Jeringa descartable de 1,3,5 y 10 mL
- Soporte Universal de metal
- Pinza de metal
- Guantes estéril N°6 y N°7
- Balanza analítica (Modelo: Sartorius; Serie: TE2145).
- Pletismometro.

3.1.3. Reactivos:

- Ácido clorhídrico Q.P.
- Dragendorff
- Shinoda
- Fehling A y B
- Gelatina- NaOH 1 %
- Libermann- Burchard
- Mayer
- Molish
- Granalla de Magnesio metálico
- Ninhidrina 1 %
- Popoff
- Salkowski
- Tricloruro de aluminio
- Tricloruro de hierro
- Wagner
- Metanol
- N-butanol
- Cloroformo
- Acetato de Etilo
- Hexano
- Acetona
- Benceno
- Éter Etílico
- Éter de Petróleo
- Etanol

3.1.4. Material Biológico:

- Ratones cepa Balbin/C53/CNPB

3.1.5. Material Vegetal:

- 10 kg de hojas frescas de *Ruellia graecizans* Backer (Paquete).

3.1.6. Material Farmacológico:

- Diclofenaco Q.P.
- Dexametasona Q.P.
- Paracetamol Q.P.
- Tramadol Q.P.

3.2. Muestra

3.2.1. Muestra vegetal.

Se utilizó hojas frescas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) del centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, a una altitud de 1900 m.s.n.m. Las hojas fueron lavadas a chorro para la eliminación de partículas extrañas y posteriormente asperjadas con alcohol al 70 %. Se dejó secar en un recipiente limpio, protegiéndolo de la radiación solar directa, polvo, etc. Se pesó el material recolectado obteniendo un peso de 5 kg. Posteriormente se realizó una maceración hidroalcohólica por 7 días.

3.2.2. Muestra Biológica.

Se usaron 90 ratones albinos mayor a 1 mes y medio de edad con un peso corporal superior a 25 g de ambos sexos (cepa Balbin/C53/CNPB) del Bioterio del Instituto Nacional de Salud en Chorrillos (INS), con 7 días de aclimatación (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad) en el bioterio de la Universidad Privada Norbert Wiener.

3.3. Método

3.3.1. Obtención de extracto hidroalcohólico

Se pesaron 10 kg de hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en el centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, a una altitud de 1900 m.s.n.m.

Posteriormente la especie vegetal se trasladó a Lima para su estudio. Del material recolectado se procedió a la molienda de las mismas, usando un molino mecánico marca Corona, hasta obtener un polvo fino, el cual se maceró en un recipiente herméticamente cerrado en una solución hidroalcohólica por siete días, con agitación diaria. El filtrado se colocó en una fuente de vidrio y se llevó a la estufa a 40 °C hasta obtener el extracto seco. Finalmente, se colocó el extracto en un frasco color ámbar protegido de la luz y la humedad.

3.3.2. Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

Para la prueba de solubilidad se dispuso de once tubos de ensayo (13x100) en los cuales se añadió aproximadamente 20 mg del extracto seco de hojas *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque); a cada tubo de ensayo se adicionó 1 mL de los solventes: agua destilada, etanol, metanol, n-butanol, cloroformo, acetato de etilo, hexano, acetona, benceno, éter etílico y éter de petróleo. La finalidad de esta prueba es determinar el comportamiento del extracto en solventes con diferente polaridad.

Se realizaron pruebas de coloración y precipitación, la muestra fue diluida en 20 mL de solvente soluble y fue dividida en trece tubos de ensayo (13x100) en los cuales se añadieron los siguientes reactivos: Tricloruro de aluminio, Tricloruro férrico, Shinoda, Gelatina-NaOH 1 %, Dragendorff, Mayer, Popoff, Molish, Wagner, Fehling A y B, Ninhidrina 1 %, excepto Libermann-Burchard y Salkowski. La finalidad de esta prueba es determinar la presencia o ausencia de metabolitos secundarios más importantes presentes en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

3.3.3. Análisis Farmacológico

3.3.3.1. Actividad Antiinflamatoria.

Para determinar el efecto antiinflamatorio se utilizó el edema subplantar según Winter et al.^{39, 40} Modificado. Se usaron 42 ratones albinos, mayores a 1 mes y medio de edad con un peso corporal superior a 25 g de ambos sexos (cepa Balbin/C53/CNPB). Los animales fueron privados de alimentos 24 horas antes del ensayo y tuvieron acceso libre al agua. Se usó el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a diferentes concentraciones (50, 100 y 150 mg/kg) por vía oral usando una cánula de metal para ratones y como estándar: Dexametasona 4 mg/kg y Diclofenaco 50 mg/kg, luego se sumergió la pata trasera hasta el maléolo lateral en un Pletismómetro para obtener la medición de su Basal en mililitros, media hora después se realizó la administración subcutánea de albúmina 1 % a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio, posteriormente con un intervalo de una hora se midió el volumen de la pata trasera derecha del ratón hasta completar las 6 horas.

Se usó la fórmula para saber el porcentaje de inflamación (% Inflamación):

$$\% \text{ Inflamación} = (Vt_x - Vt_0) \times 100 / Vt_0$$

Donde Vt_x es el volumen de la pata inflamada a un tiempo x y Vt_0 es el volumen normal de la pata.

3.3.3.2. Actividad Analgésica

Se utilizó el método de Koster y Col.⁴¹ Modificado. Modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial (0,8 %). Se usaron 42 ratones albinos mayor a 1 mes y medio de edad con un peso corporal superior a 25 g de ambos sexos (cepa Balbin/C53/CNPB). Los animales fueron privados de alimentos 24 horas antes del ensayo y tuvieron acceso libre al agua. Se usó el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a diferentes concentraciones (50, 100 y 200 mg/kg) por vía orogástrica usando una cánula de metal para ratones y como estándar: Paracetamol Q.P. 300 mg/kg y Tramadol 40 mg/kg, después de media hora se administrara la solución acuosa de ácido acético 0,8 % (0,1 mL/10 g peso corporal vía IP), los animales de experimentación fueron aislados en jaulas individuales para observar por 30 minutos el número de contorsiones abdominales.

Se usó la fórmula para ver el porcentaje de la actividad analgésica (% AN).

$$\% AN = 100 - \frac{\text{Contorsiones de los ratones con tratamiento}}{\text{Contorsiones de los ratones sin tratamiento}} \times 100$$

IV. RESULTADO

4.1. Prueba de Solubilidad

Tabla 3. Resultado de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

RESULTADO DE LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD			
N°	Solventes	Nomenclatura	Resultado
1	Agua destilada	H ₂ O	+
2	Etanol	EtOH	+
3	Metanol	MeOH	+
4	N-butanol	n-buOH	-
5	Cloroformo	CHCl ₃	-
6	Acetato de etilo	EtOAc	-
7	Hexano	Hex	-
8	Acetona	Me ₂ CO	-
9	Benceno	Bz	-
10	Éter etílico	Et ₂ O	-
11	Éter de petróleo	EP.	-

Leyenda:

- ✓ Soluble (+)
- ✓ Insoluble(-)

En la **tabla 3 y figura 10**, se evidencian los resultados de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), obteniendo una solubilidad en solventes polares.

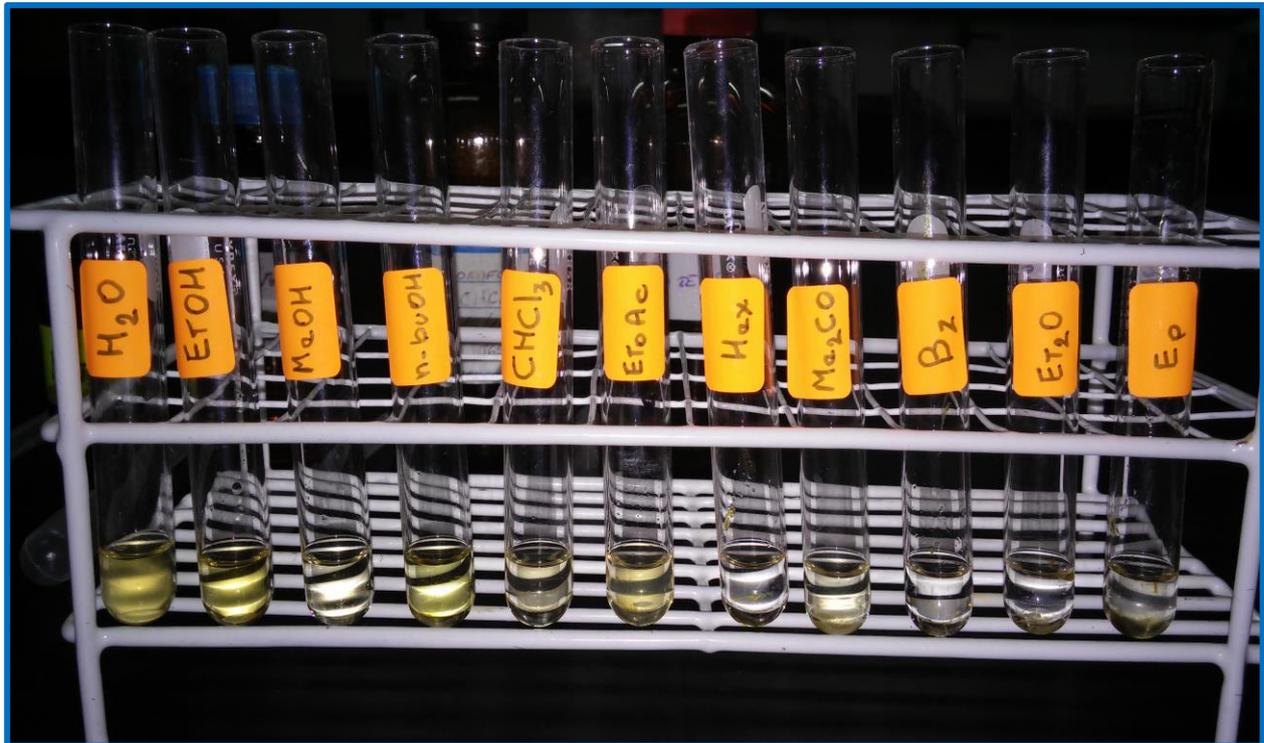


Figura 10. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

4.2. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

Basados en las pruebas de coloración y precipitación, se determinó la presencia de metabolitos secundarios. En los resultados obtenidos se evidencia la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenos.

Tabla 4. Resultado del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

RESULTADO DEL ANÁLISIS CUALITATIVO				
N°	Ensayo	Metabolito	Especificación	Resultado
1	AlCl ₃	Flavonoides	Fluorescencia con halo amarillo en la luz ultravioleta visible a λ 250 nm (UV)	+
2	FeCl ₃	Compuestos fenólicos	Coloración vino (compuestos fenólicos)	+
3	Shinoda	Flavonoides	Color amarillo, naranja, carmelita o rojo intenso.	+
4	Gelatina/ NaOH 1%	Taninos	Precipitado blanco lechoso.	+
5	Dragendorff	Alcaloides	Precipitado rojo a naranja.	+
6	Mayer	Alcaloides	Opalescencia, turbidez, precipitado blanco a crema.	+
7	Popoff	Alcaloides	Precipitado amarillo.	+
8	Molish	Carbohidratos	Halo violáceo.	+
9	Wagner	Alcaloides	Precipitado marrón o café oscuro.	+
10	Fehling A y B	Azucares reductores	Precipitado rojo ladrillo.	+
11	Ninhidrina	Grupo amino libre	Azul	+
12	Libermann-burchard	Esteroides y/o triterpenos	Azul verdoso	+
13	Salkowski	Esteroides	Rojo sangre	+

Leyenda:

- ✓ Presencia (+)
- ✓ Ausencia (-)

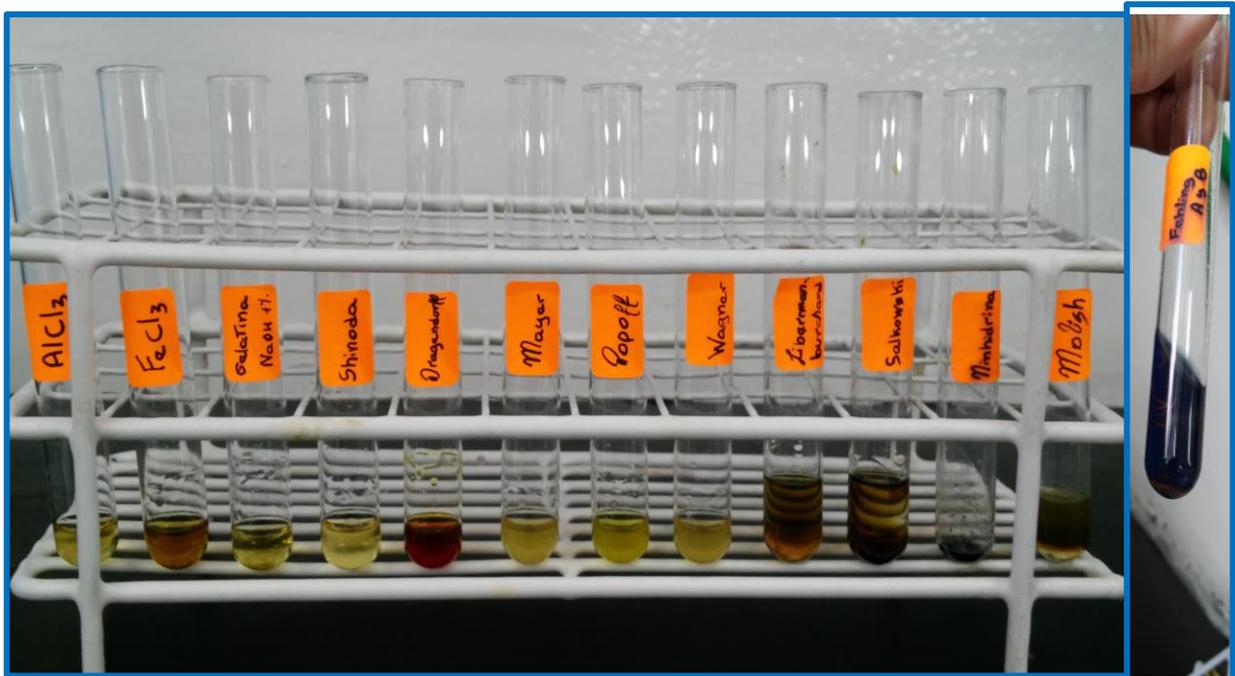


Figura 11. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

En la **tabla 4** y **figura 11**, se evidencian los resultados del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), obteniendo como resultado la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenos.

4.3. Análisis estadístico.

Se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis para determinar si existía diferencia entre los grupos tratados con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) y sus estándares, para determinar la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto.

4.3.1. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

Tabla 5. Estadístico descriptivo del porcentaje de inflamación del extracto hidroalcohólico de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones.

% Inflamación a las 6 horas	Media	Desviación típica (s)	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Basal	25.56	6.91	2.61	19.18	31.95
Diclofenaco 50 mg/kg	3.47	4.64	1.75	0.00	7.76
Dexametasona 4 mg/kg	2.08	2.60	0.98	0.00	4.48
Ext. 50 mg/kg	0.75	1.99	0.75	0.00	2.59
Ext. 100 mg/kg	4.84	5.30	2.00	0.00	9.74
Ext. 150 mg/kg	14.41	7.53	2.85	7.45	21.38
Total	8.52	10.18	1.57	5.35	11.69

En la **tabla 5**, observamos luego de las 6 horas de aplicados los tratamientos que el extracto de 50 mg/kg presenta un porcentaje de inflamación de 0,75 %, seguido de la Dexametasona 4 mg/kg (2,08 %) y del Diclofenaco 50 mg/kg (3,47 %). En cuanto a los grupos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) la respuesta más homogénea fue el grupo tratado a una concentración de 50 mg/kg (s=1,99) lo que indica una buena característica para este tratamiento.

4.3.2. Prueba de Kruskal-Wallis para la validación de la actividad antiinflamatoria en un periodo de 6 horas.

Tabla 6. Estadístico de contraste de la actividad antiinflamatoria de 1- 6 horas.

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE ^{a,b}						
	% Inflamación a 1 hora	% Inflamación a 2 horas	% Inflamación a 3 horas	% Inflamación a 4 horas	% Inflamación a 5 horas	% Inflamación a 6 horas
Chi-cuadrado	6.594	16.027	21.831	23.859	24.747	27.465
gl	5	5	5	5	5	5
Sig. asintót.	.253	.007	.001	.000	.000	.000

Leyenda:

- **Hipótesis nula (H0)** : Los 5 promedios son iguales si su sig. Es mayor a 0,05.
- **Hipótesis alternativa (H1)** : Los 5 promedios son diferentes si su sig. Es menor a 0,05.

La **tabla 6**, nos indica que al cabo de una hora el porcentaje de inflamación promedio para cada grupo es estadísticamente no significativo, es decir no hay efectos antiinflamatorios transcurridos la primera hora.

Recién a partir de la segunda hora se hace evidente que existe al menos un tratamiento que produce efectos antiinflamatorios diferentes al resto (significancia menor a 0,05).

4.3.3. Porcentaje de Inflamación por hora

Tabla 7. Cuadro de porcentaje de inflamación de 1- 6 horas.

PORCENTAJE DE INFLAMACIÓN POR HORA							
Tratamiento	1 hora	2 hora	3 hora	4 hora	5 hora	6 hora	Volumen promedio obtenido
Basal	23.7	32.7	33.1	28.3	26.2	25.6	0.25 mL
Diclofenaco 50 mg/kg	26.7	23.7	17.0	9.0	6.3	3.5	0.21 mL
Dexametasona 4 mg/kg	18.9	12.8	11.6	6.8	4.8	2.1	0.22 mL
Ext. 50 mg/kg	15.7	9.9	4.4	3.0	0.8	0.8	0.20 mL
Ext. 100 mg/kg	27.2	16.4	10.9	8.6	5.6	4.8	0.21 mL
Ext. 150 mg/kg	28.6	22.8	20.5	19.6	18.1	14.4	0.22 mL

En la **tabla 7**, se muestra el porcentaje de inflamación por hora, mostrando que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración de 50 mg/kg posee menor porcentaje de inflamación en comparación con el extracto de 100 mg/kg, 150 mg/kg y los grupos estándar (diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg).

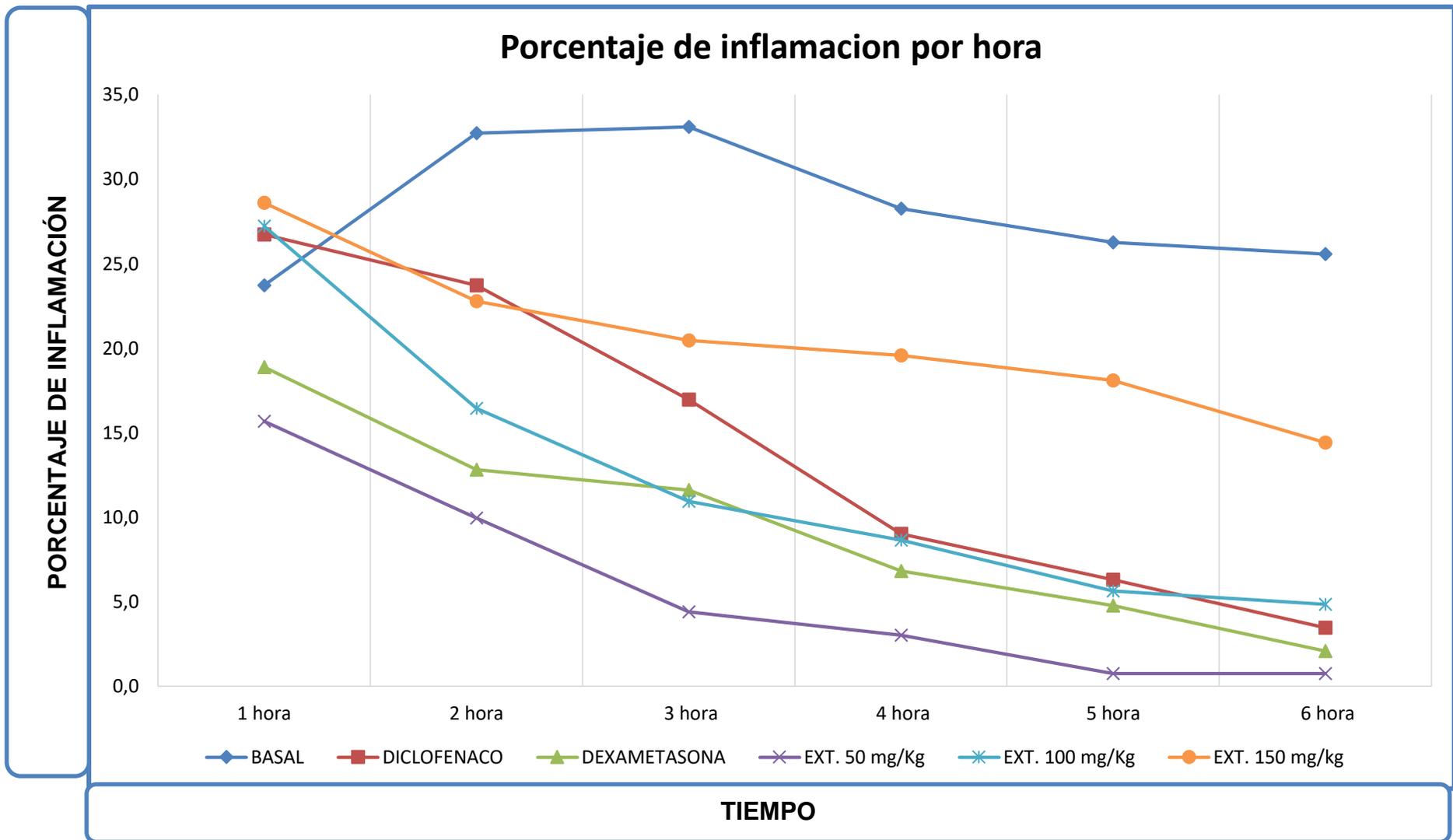


Figura 12. Comparativo de la evolución de la inflamación por hora de los tratamientos.

En la **tabla 7** y **figura 12**, nos muestra la evolución del porcentaje de inflamación por hora para cada tratamiento. Notamos que a excepción del grupo control (BASAL) después de la primera hora el porcentaje de inflamación disminuye, siendo el grupo tratado con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a concentración de 50 mg/kg el que más rápido presenta efectos antiinflamatorios mostrando a las 3 horas ventajas muy claras, siendo casi alcanzado al final de las 6 horas por los grupos tratados con Diclofenaco 50 mg/kg, Dexamentasona 4 mg/kg y el extracto a 100 mg/kg.

Luego de realizar las comparaciones múltiples por pares (ver **tabla 7** y **anexo 2**) se llegaron a las siguientes conclusiones:

- a. Al cabo de dos horas el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a concentración de 50 mg/kg es el único con efectos antiinflamatorios significativos ($p = 0,049$) presentando incluso mejores efectos que el Diclofenaco 50 mg/kg ($p = 0,03$).
- b. Pasada las cuatro horas los efectos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a concentraciones de 50 y 100 mg/kg son significativos ($p < 0,05$) y comparables al Diclofenaco 50 mg/kg y Dexamentasona 4 mg/kg, presentando mejores efectos el extractos de 50 mg/kg, estos efectos se mantienen pasadas las cinco horas.
- c. Al cabo de las seis horas el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a las concentraciones de 50 mg/kg y 100 mg/kg mejoran sus efectos, pero el extracto de 150 mg/kg no parece ser diferente al grupo basal ($p = 0,109$).

Tabla 8. Evaluación de la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paquete).

	N	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA (S)	ERRO R TÍPICO	INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA AL 95%		MÍNIMO	MÁXIMO	% Inh.	PROMEDIO DE CONTORSIONES
					Límite inferior	Límite superior				
Ácido acético 0,8 %	7	76.57	37.47	14.16	41.92	111.22	30	117	0%	76.6
Paracetamol Q.P. 300 mg/kg	7	15.14	8.93	3.38	6.88	23.41	5	31	80%	15.14
Tramadol 40 mg/kg	7	4.29	1.80	0.68	2.62	5.95	1	7	94%	14.28
Ext. 50 mg/kg	7	14.86	4.85	1.83	10.38	19.34	7	20	81%	13.43
Ext. 100 mg/kg	7	32.43	18.26	6.90	15.54	49.31	10	64	58%	32.43
Ext. 200 mg/kg	7	51.00	20.62	7.79	31.93	70.07	25	91	33%	47.71
Total	42	32.38	31.02	4.79	22.71	42.05	1	117		

La **tabla 8** nos muestra los principales estadísticos descriptivos del número de contorsiones observados para los diversos tratamientos analgésicos.

En primer lugar tenemos los promedios en el cual el tramadol 40 mg/kg tiene el promedio más bajo (4,29), seguido del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a 50 mg/kg (14,86) y del Paracetamol Q.P. 300 mg/kg (15,14) todos menores al grupo control de Ácido Acético 0,8 % (76,57).

En cuanto a la Desviación típica el grupo que presento resultados más homogéneos en cuanto al número de contorsiones es la del tramadol 40 mg/kg (s=1,8) en contraposición el más heterogéneo fue el grupo control Ácido Acético 0,8 % (s=37,47).

La **tabla 8** nos muestra los intervalos de confianza para el número promedio de contorsiones para cada grupo, así por ejemplo se espera que los ratones tratados con el extracto a una concentración de 50 mg/kg tengan en promedio entre 10,38 y 19,34 de contorsiones con un nivel de seguridad del 95 %.

Tenemos el porcentaje de inhibición de contorsiones, siendo el más efectivo el tramadol 40 mg/kg con una inhibición de 94 % seguido del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración de 50 mg/kg con una inhibición de 81 % y del Paracetamol Q.P. 300 mg/kg con una inhibición de 80 %, esto indicaría que el extracto a una concentración de 50 mg/kg tiene un efecto analgésico inferior al tramadol 40 mg/kg pero comparable al paracetamol Q.P. 300 mg/kg.

Tabla 9. Número de contorsiones abdominales validada por la prueba de KRUSKAL-WALLIS

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE	
	Contorsiones abdominales
Chi-cuadrado	32.456
gl	5
Sig. asintót.	.000

La **tabla 9**, nos indica que los promedios son diferentes (significancia =0,000), lo que nos permite concluir que los tratamientos tiene efectos analgésicos diferentes.

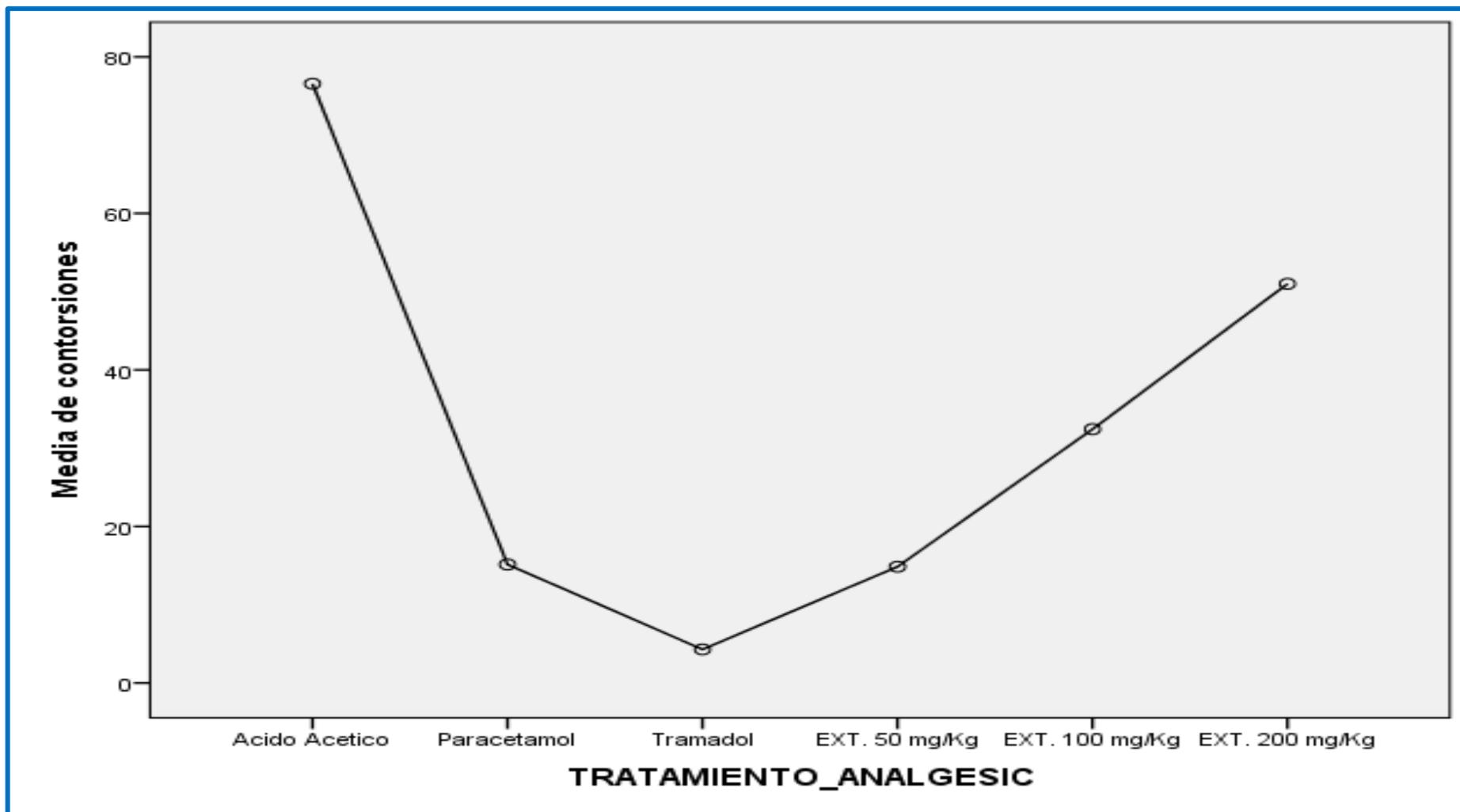


Figura 13. Medias de contorsiones abdominales del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paquete).

La **figura 13**, nos muestra el número de contorsiones promedios para cada tratamiento, siendo el tramadol 40 mg/kg el que tiene menor promedio de contorsiones, a medida que la concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) aumenta de 50, 100 a 200 mg/kg disminuye el efecto analgésico.

Tabla 10. Comparaciones múltiples (Games-Howell) del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

TRATAMIENTO ANALGÉSICO		Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
Paracetamol Q.P. 300 mg/kg	Ácido Acético 0,8 %	-61,429*	14.559	.033
	Tramadol 40 mg/kg	10.857	3.444	.116
	Ext. 50 mg/kg	.286	3.841	1.000
	Ext. 100 mg/kg	-17.286	7.682	.305
	Ext. 200 mg/kg	-35,857*	8.492	.023
Tramadol 40 mg/kg	Ácido Acético 0,8 %	-72,286*	14.178	.016
	Paracetamol Q.P. 300 mg/kg	-10.857	3.444	.116
	EXT. 50 mg/kg	-10,571*	1.954	.006
	EXT. 100 mg/kg	-28,143*	6.934	.045
	EXT. 200 mg/kg	-46,714*	7.822	.007

La **tabla 10**, nos permite observar que el paracetamol Q.P. 300 mg/kg tiene un efecto analgésico similar al Tramadol 40 mg/kg significancia (p valor) es mayor a 0,05.

Como la significancia (p valor) es menor a 0,05, podemos afirmar que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración de 200 mg/kg tiene un efecto diferente al Paracetamol Q.P. 300 mg/kg, es decir no sería eficaz, por otro lado el Tramadol 40 mg/kg y los extractos a 50 y 100 mg/kg tienen efectos similares al Paracetamol (significancia mayor a 0,05).

En cuanto a las comparaciones de los efectos de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) con el Tramadol 40 mg/kg, estos parecen tener efectos diferentes (p valor menor a 0,05) lo cual indicaría que sus efectos son inferiores y no son comparables al Tramadol.

La **tabla 10**, muestra que a medida que la concentración del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) aumenta, disminuye su efecto analgésico, y la concentración a 50 mg/kg tiene un efecto analgésico comparable al Paracetamol, evidenciado en el porcentaje de inhibición de contorsiones (ver **tabla 8**).

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se evaluó la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones, contribuyendo de esta manera con estudios científicos el uso popular de la especie vegetal, considerando el estudio de la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. de Pastorello M, et al.¹³, en el que las partes aéreas han mostrado poseer propiedades antioxidantes, gastroprotectivas, analgésicas y antiinflamatorias, lo que concuerda con nuestro trabajo de investigación validando de esta manera con dos modelos experimentales analgésico y antiinflamatorio.

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) como se observa en el **tabla 3** y **figura 10**, presentó solubilidad en solventes polares lo cual facilita la disolución de la muestra como lo manifiesta Olga Lock de Ugaz, en su libro Investigación fitoquímica⁷.

Al realizar el análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) se pudo evidenciar la presencia de metabolitos secundarios como: Flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenos como se muestra en la **tabla 4** y **figura 11**, mediante ensayos de precipitación, coloración y fluorescencia, cuyos métodos están descritos por Xorge Dominguez en su libro Investigación fitoquímica⁴².

Cuando se habla de los flavonoides y sus beneficios de la salud generalmente se describen una amplia gama de productos naturales⁴³.

Pastorello M, et al.¹³, en la revista de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela publicó el estudio de la actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. el cual determino la actividad antiinflamatorio mediante la inducción del edema por carragenina en la pata de la rata observando una inhibición en un 38,7 y 31,5 % a 1 y 3 horas, respectivamente en una concentración de extracto acuoso de *R. tuberosa* (RTr) 80 mg/kg, lo que nos permite demostrar y comparar con la presente investigación

del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración de 50 mg/kg mostro actividad antiinflamatorio con porcentaje de inflamación de 0,75 % a las 6 horas de administrado el tratamiento a diferencia del extracto de 150 mg/kg que muestra un porcentaje de inflamación del 14,41 %, evidenciando que ambas especies vegetales del genero *Ruellia* presenta una potente actividad antiinflamatoria.

Rajendrakumar N, et al.¹⁴, en el artículo Antiinflammatory activity of tuber of *Ruellia tuberosa* L. (acanthaceae), demostró mediante el método del edema de la pata de rata inducido por carragenina (1 %) que el extracto *Ruellia Tuberosa* L. tubérculo de 100, 200 y 400 mg/kg de peso causo inhibición del edema de la pata de rata en 65,20, 71,00 y 84,54 % respectivamente a tres horas después de la administración de carragenina. Sin embargo la presente investigación demostró mediante el método del edema subplantar inducido por la administración subcutánea de albúmina (1 %) en ratones que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración de 50, 100 y 150 mg/kg mostraron un porcentaje de inflamación de 0,75, 4,84 y 14,41 % respectivamente a las 6 horas de administrado el tratamiento, evidenciándose así que a menor concentración del extracto presenta un mayor efecto antiinflamatorio.

Yadav S. et al.¹⁵, en el artículo Anti-inflammatory activity of root, leaves and stem of *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) Nees (Acanthaceae), demostró mediante inducción del edema por carragenina (1 %) en la pata de la rata una inhibición del 18,5 % a las 4 horas de tratamiento, a una concentración máxima de 250 mg/kg del extracto. Sin embargo estos resultados no constituyen necesariamente una relación directa entre mayor dosis y mejor efecto debido a que en el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) a una concentración máxima de 150 mg/kg mostró un porcentaje de inflamación de 19,6 % a las 4 horas de administrado el tratamiento y a una concentración mínima de 50 mg/kg mostro un porcentaje de inflamación de 3,0 % como se observa en el **tabla 7**, en el cual se evidencia que a menor concentración del extracto mayor efecto antiinflamatorio.

Gómez S¹⁶. en el trabajo de tesis de Evaluación del efecto analgésico del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel en ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*), mediante el método inmersión de la cola por Janssen et al., comprobó el efecto analgésico, al mostrar mayor resistencia al estímulo doloroso. En la presente investigación utilizando el método de Koster y Col. se demostró la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) al mostrar mayor porcentaje de inhibición de contorsiones en sus tres concentraciones (50, 100 y 200 mg/kg) respectivamente.

Pastorello M, et al.¹³, en el artículo de Actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. observo una disminución en el número de contorsiones inducidas por el ácido acético (0,6 %) en ratones, con un efecto máximo de 85,7 % de reducción a la dosis de 50 mg/kg. Sin embargo en la presente investigación se evaluó el efecto analgésico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), mediante el modelo de contorsiones abdominales en ratones inducidos por ácido acético glacial (0,8 %) evidenciando un efecto máximo a una concentración de 50 mg/kg (81 %) lo que demuestra que ambos extractos del genero *Ruellia* presentan un potente efecto analgésico a una dosis mínima de 50 mg/kg.

Esteban V, et al.¹⁷, en la tesis de investigación de Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg "Pan de árbol" en ratones, mostro un porcentaje de inhibición del 73 % a una dosis de 100 mg/kg, sin embargo se difiere de esta investigación debido a que el extracto hidroalcohólico de las hojas *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) muestra un mayor efecto analgésico a una concentración mínima de 50 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 81 %, lo que valida el uso popular de la especie vegetal de manera científica.

En el efecto analgésico mediante el modelo de contorsiones abdominales en ratones inducidos por ácido acético glacial (0,8 %) se mostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en una concentración de 50, 100 y 200 mg/kg de extracto, presentan un porcentaje de contorsiones de 14,86, 32,43 y 51,00 % respectivamente, siendo el extracto de menor concentración (50 mg/kg) comparable al Paracetamol Q.P. 300 mg/kg (15,14 %) y mayor al porcentaje de contorsiones del tramadol 40 mg/kg (4,29 %). Esto indica que a menor porcentaje de contorsiones mayor efecto analgésico, por ello el extracto de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) posee mayor efecto analgésico a una concentración de 50 mg/kg menor al Tramadol 40 mg/kg y comparable al Paracetamol Q.P. 300mg/kg.

En la actividad antiinflamatoria se mostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) es capaz de inhibir la inflamación mediante el método del edema subplantar inducido por la administración subcutánea de la solución de albúmina (1 %) en ratones, siendo comparable con antiinflamatorios de referencia.

VI. CONCLUSIONES

Se comprobó la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones.

Se evaluó la actividad Analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) según el método de Koster y Col. Modificado. A diferentes concentraciones 50, 100 y 200 mg/kg, mostrando un mayor efecto analgésico la concentración de 50 mg/kg con un porcentaje de inhibición 81 % comparable al Paracetamol Q.P. a dosis de 300 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 80 %.

Se evaluó la actividad Antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) según el método de Winter et al. Modificado. A diferentes concentraciones 50, 100 y 150 mg/kg, mostrando mayor efecto antiinflamatorio la concentración de 50 mg/kg, con un porcentaje de inflamación de 0,75 % superior al diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg con un porcentaje de inflamación de 3,47 y 2,08 % respectivamente.

VII. RECOMENDACIONES

1. Continuar con los estudio fitoquímicos y farmacológicos de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), para otorgarle sustento científico al metabolito que proporciona la propiedad analgésica y antiinflamatoria, de esta manera se puedan desarrollar nuevos fármacos.
2. Realizar estudios posteriores de Toxicidad de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).
3. Realizar estudios de la raíz y tallo de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), teniendo en cuenta que otras investigaciones sobre la familia y género vegetal han mostrado también propiedades analgésicas, antiinflamatorias y gastroprotectoras.
4. Realizar estudios sobre posibles efectos anticonceptivos y abortivos de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque), para contribuir con base científica a la creencia popular del centro poblado el Rollo.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salaverry O, Cabrera J. Florística de algunas plantas medicinales. Perú. med. exp. salud publica Perú [Internet]. 2014 [citado 10 Mayo 2016]; 31(1): 165-168.
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v31n1/a25v31n1.pdf>
2. Escamilla B, Moreno P. Plantas medicinales de La Matamba y El Piñonal, municipio de Jamapa, Veracruz. 1^{era}ed. México: INECOL; 2015.
3. Poma E, Requis E, Gordillo G, Fuertes C. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (guanábana) de Cuzco. Ciencia e Investigación. 2011; 14(2): 29-33.
4. Gonzáles N. Estudio fitoquímico y farmacológico de retama monosperma boissier. Sevilla, 2015. [Tesis doctoral para optar al Grado de Doctor en Farmacia]. Sevilla-España: Universidad de Sevilla; 2015.
5. Gómez H, González K, Medina J. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. Redalyc.org[Internet]. 2011 [citado 17 Febrero 2017]; 10(3): 182-217. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85618379003>
6. Krapp K, Longe J, et al. Enciclopedia de las Medicinas Alternativas: Vol 1. México: Oceano; 2003.
7. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales. 1^{ra}.ed. Pontificia Universidad Católica Del Perú Fondo Editorial. Lima 1994. p. 1, 225 – 114,117 – 211-120 - 212.
8. Villena C, Arroyo JL. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. Ciencia e Investigación. 2012; 15(1): 15-19.
9. Díaz M, Alanís A, Gil M. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. En: Trejo S, editor. Fundamentos de Farmacología. 1^{ra}.ed. México: Trillas; 2010. p. 57-77.
10. Espinoza R, Segura M, Serrano A. Analgésicos opiáceos, edorfinas y antagonistas opiáceos. En: Trejo S, editor. Fundamentos de Farmacología. 1^{ra}.ed. México: Trillas; 2010. p. 78-90.

11. Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. Opioides. En: Harvey R, editor. Farmacología. 5^{ta}.ed. España: Wolkers Kluwer health; 2012. p. 169-180.
12. Florez J, Amado J. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Armijo J, Villa A, editores. Farmacología humana. 6^{ta} ed. España: MASSON; 2014. p. 1023-1038.
13. Pastorello M, Ciangheroti C, et al. Actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. Revista de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. 2012; 75(1): 46-50.
14. Rajendrakumar N, Vasantha K, Nishanthini A, Mohan VR. Antiinflammatory activity of tuber OF *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae). World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences [Internet]. 2014 [citado 10 Mayo 2016]; 3(6): 1371-1375. Disponible en: www.wjpps.com/download/article/1401593409.pdf
15. Yadav S, Arya V, Kumar S, Yadav JP. Anti-inflammatory activity of root, leaves and stem of *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) Nees (Acanthaceae). Elsevier [Internet]. 2012[5 de Mayo del 2016]; S187-S189.
16. Gómez S. Evaluación del efecto analgésico del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'ealli) y su emulgel en ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*). Arequipa, 2014. [Tesis para optar por el Título Profesional de Químico Farmacéutica]. Arequipa-Perú: Universidad Católica de Santa María; 2015.
17. Esteban V, Rodríguez E. Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg "Pan de árbol" en ratones. Lima, 2016. [Tesis para optar por el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Lima-Perú: Universidad Norbert Wiener; 2016.
18. Pessoa C. *Ruellia* L. (Acanthaceae) no Estado de Minas Gerais, Brasil. [Dissertação apresentada para obtenção do título de Magister Scientiae]. Minas Gerais-Brasil: Universidade Federal de Viçosa; 2012.
19. Ezcurra C. *Ruellia sanguinea* (acanthaceae) y especies relacionadas en Argentina, Uruguay y sur de Brasil. JSTOR [Internet]. 1989[17 de Junio del 2016]; 29(1-4): 269-287. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/23218918>

20. Nabil M, Sugimoto S, Matsunami K, Otsuka H, Salah M. Chemical constituents and biological activities of genus *Ruellia*. IJP [Internet]. 2015 [citado 10 Ago 2016]; 2(6): 270-279. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/280114487_Chemical_Constituents_and_Biological_Activities_of_Genus_Ruellia
21. Ayuso J, Toro V. Flavonoides. En: Villar A. Farmacognosia general. España: Síntesis; 2010. p. 209,217.
22. Jiménez J, Navarro C, Zarzuelo A. Alcaloides. En: Villar A. Farmacognosia general. España: Síntesis; 2010. p. 251-262.
23. Fera M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Armijo J, Villa A. Farmacología humana. 6^{ta} ed. España: Masson; 2014. p. 421-455.
24. Armstrong E, Klickstein L. Principios de la inflamación y el sistema inmunitario. En: Golan D. Principios de Farmacología. 3ra ed. España: Wolters kluwer; 2012. p. 729-739.
25. Pazos A. Mediadores celulares I. Histamina y 5-hidroxitriptamina. Farmacología de la migraña. En: Flóres J, Armijo J, Villa A. Farmacología humana. 6ta ed. España: Masson; 2014. p. 367-390.
26. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Hormonas locales: citocinas, lípidos, actividad biológica, aminas y péptidos. Farmacología. 7ma ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 208-220.
27. Esplugues J, Barrachina M. Mediadores celulares II. Eicosanoides, óxido nítrico y factor activador de las plaquetas. En: Flóres J, Armijo J, Villa A. Farmacología humana. 6ta ed. España: Masson; 2014. p. 391-406.
28. Grosser E, Garret F. Antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos; farmacoterapia de la gota. En: Brunton L. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a° ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 959-1004.
29. Dudzinski D, Serhan C. Farmacología de los eicosanoide. En: Golan D. Principios de farmacología. 3ra ed. España: Wolters kluwer; 2012. p. 740-764.

30. Furrst D, Ulrich R, Prakash S. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antireumáticos modificadores de la enfermedad, analgésicos no opioides fármacos usados en la gota. En: Katzung B. Farmacología Básica y Clínica. 2da ed. México: McGraw-Hill; 2013. p. 635 - 657.
31. Flóres J. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroideos. En: Flóres J, Armijo J, Villa A. Farmacología humana. 6ta ed. España: Masson; 2014. p. 1023-1038.
32. Battista E. Lo esencial en Farmacología. 4a ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
33. Fritz S, Chaitow L. Conocimiento del dolor. En: Center HE. Guía de masaje terapéutico para el manejo del dolor. España: Elsevier masson; 2011. p. 1-12.
34. Cohen S, Raja S. El dolor. En: Goldman L, Schafer A. Tratado de Medicina Interna. Vol 1. 24a ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
35. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R, Henderson G. Analgésicos. Farmacología. 7ma ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 503-524.
36. Flóres J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flóres J, Armijo J, Villa A. Farmacología humana. 6ta ed. España: Masson; 2014. p. 523-542.
37. Mendoza N. Farmacología médica. 1ra ed México: Editorial medica Panamericana: 2008.
38. Espinoza R, Segura M, Serrano A. Analgésicos opiáceos, endorfinas y antagonistas opiáceos. En: Trejo S. Fundamentos de Farmacología. México: Trillas; 2010. p. 78-90.
39. Pérez J. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ricinus communis* L. "higuerilla". [Tesis para optar el Grado Académico de Magister en Recursos Vegetales y Terapéuticos]. Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013. p. 19-20.
40. León N, Felix L, Chávez J, Quispe P. Estudio preliminar de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de los tallos de *Ageratina sternbergiana* (DC.) R.M. King & H. Rob "Zun Zun". ECIPERÚ. 2011; 8(2): 245-252.
41. Torrico F, Cedeño P, Guevara A, et al. Acute toxicity and evaluation of antinociceptive activity of amanoa almerindae leaf extract experimental animals. International journal of pharmaceutical sciences and drug research [Internet]. 2013. [citado 18 Feb 2016]. Disponible en:

<http://www.ijpsdr.com/>

42. Domínguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. 1^{era}ed. Mexico: Limusa; 1988.
43. Reyes R, Suárez D, Araujo A. Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. Revista salud mental. 2012; 35(5): 375-384.

ANEXOS

Anexo 1.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú, DECANA DE AMERICA

MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

CONSTANCIA Nº 48-USM-2014

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

La muestra vegetal (tallo, hojas y flores), recibida de, **Einsten Román BECERRA MEJIA** y **Lizeth Fiorella HEREDIA LUIS**; ha sido estudiada y clasificada como: ***Ruellia graecizans*** Backer y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ASTERIDAE

ORDEN: SCROPHULARIALES

FAMILIA: ACANTHACEAE

GENERO: *Ruellia*

ESPECIE: *Ruellia graecizans* Backer

Nombre vulgar:

Determinado por: Mg. Hamilton Beltrán S.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Lima, 28 de marzo del 2014



Dra. Haydee Montoya Ferreros
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

Anexo 2. Comparaciones múltiples del porcentaje de Inflamación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque)

Comparaciones múltiples					
Games-Howell					
Variable dependiente			Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
% Inflamacion a 2 horas	BASAL	DICLOFENA CO	9.01286	6.11252	.688
		DEXAMETAS ONA	19.90714	6.66931	.107
		EXT. 50 mg/Kg	22.77286*	6.00710	.049
		EXT. 100 mg/Kg	16.28000	6.96411	.260
		EXT. 150 mg/kg	9.93714	7.40116	.758
	DICLOFENA CO	BASAL	-9.01286	6.11252	.688
		DEXAMETAS ONA	10.89429	3.95953	.148
		EXT. 50 mg/Kg	13.76000*	2.69879	.003
		EXT. 100 mg/Kg	7.26714	4.43813	.597
		EXT. 150 mg/kg	.92429	5.09661	1.000
	DEXAMETAS ONA	BASAL	-19.90714	6.66931	.107
		DICLOFENA CO	-10.89429	3.95953	.148
		EXT. 50 mg/Kg	2.86571	3.79477	.969
		EXT. 100 mg/Kg	-3.62714	5.17821	.978
		EXT. 150 mg/kg	-9.97000	5.75259	.540
	EXT. 50 mg/Kg	BASAL	-22.77286*	6.00710	.049
		DICLOFENA CO	-13.76000*	2.69879	.003
		DEXAMETAS ONA	-2.86571	3.79477	.969
		EXT. 100 mg/Kg	-6.49286	4.29179	.667
		EXT. 150 mg/kg	-12.83571	4.96969	.210
	EXT. 100 mg/Kg	BASAL	-16.28000	6.96411	.260
		DICLOFENA CO	-7.26714	4.43813	.597
		DEXAMETAS ONA	3.62714	5.17821	.978
		EXT. 50 mg/Kg	6.49286	4.29179	.667
		EXT. 150 mg/kg	-6.34286	6.09191	.895
	EXT. 150 mg/kg	BASAL	-9.93714	7.40116	.758
		DICLOFENA CO	-.92429	5.09661	1.000
		DEXAMETAS ONA	9.97000	5.75259	.540
		EXT. 50 mg/Kg	12.83571	4.96969	.210
		EXT. 100 mg/Kg	6.34286	6.09191	.895

% Inflamacion a 4 horas	BASAL	DICLOFENACO	19.23857 ⁺	2.94507	.000
		DEXAMETASONA	21.43000 ⁺	3.57426	.001
		EXT. 50 mg/Kg	25.25000 ⁺	2.70552	.000
		EXT. 100 mg/Kg	19.60857 ⁺	3.41973	.001
		EXT. 150 mg/kg	8.69571	4.25153	.383
	DICLOFENACO	BASAL	-19.23857 ⁺	2.94507	.000
		DEXAMETASONA	2.19143	3.42198	.985
		EXT. 50 mg/Kg	6.01143	2.50088	.232
		EXT. 100 mg/Kg	.37000	3.26023	1.000
		EXT. 150 mg/kg	-10.54286	4.12433	.202
	DEXAMETASONA	BASAL	-21.43000 ⁺	3.57426	.001
		DICLOFENACO	-2.19143	3.42198	.985
		EXT. 50 mg/Kg	3.82000	3.21812	.833
		EXT. 100 mg/Kg	-1.82143	3.83810	.996
		EXT. 150 mg/kg	-12.73429	4.59478	.135
	EXT. 50 mg/Kg	BASAL	-25.25000 ⁺	2.70552	.000
		DICLOFENACO	-6.01143	2.50088	.232
		DEXAMETASONA	-3.82000	3.21812	.833
		EXT. 100 mg/Kg	-5.64143	3.04557	.479
		EXT. 150 mg/kg	-16.55429 ⁺	3.95683	.024
	EXT. 100 mg/Kg	BASAL	-19.60857 ⁺	3.41973	.001
		DICLOFENACO	-.37000	3.26023	1.000
		DEXAMETASONA	1.82143	3.83810	.996
		EXT. 50 mg/Kg	5.64143	3.04557	.479
		EXT. 150 mg/kg	-10.91286	4.47562	.224
	EXT. 150 mg/kg	BASAL	-8.69571	4.25153	.383
		DICLOFENACO	10.54286	4.12433	.202
		DEXAMETASONA	12.73429	4.59478	.135
		EXT. 50 mg/Kg	16.55429 ⁺	3.95683	.024
		EXT. 100 mg/Kg	10.91286	4.47562	.224

% Inflamacion a 6 horas	BASAL	DICLOFENACO	22.09571 ⁺	3.14467	.000
		DEXAMETASONA	23.48571 ⁺	2.78912	.000
		EXT. 50 mg/Kg	24.81286 ⁺	2.71671	.000
		EXT. 100 mg/Kg	20.72571 ⁺	3.29044	.001
		EXT. 150 mg/kg	11.15143	3.86203	.109
	DICLOFENACO	BASAL	-22.09571 ⁺	3.14467	.000
		DEXAMETASONA	1.39000	2.00909	.979
		EXT. 50 mg/Kg	2.71714	1.90729	.714
		EXT. 100 mg/Kg	-1.37000	2.66162	.995
		EXT. 150 mg/kg	-10.94429	3.34253	.068
	DEXAMETASONA	BASAL	-23.48571 ⁺	2.78912	.000
		DICLOFENACO	-1.39000	2.00909	.979
		EXT. 50 mg/Kg	1.32714	1.23611	.882
		EXT. 100 mg/Kg	-2.76000	2.23035	.809
		EXT. 150 mg/kg	-12.33429 ⁺	3.01044	.032
	EXT. 50 mg/Kg	BASAL	-24.81286 ⁺	2.71671	.000
		DICLOFENACO	-2.71714	1.90729	.714
		DEXAMETASONA	-1.32714	1.23611	.882
		EXT. 100 mg/Kg	-4.08714	2.13911	.461
		EXT. 150 mg/kg	-13.66143 ⁺	2.94348	.020
	EXT. 100 mg/Kg	BASAL	-20.72571 ⁺	3.29044	.001
		DICLOFENACO	1.37000	2.66162	.995
		DEXAMETASONA	2.76000	2.23035	.809
		EXT. 50 mg/Kg	4.08714	2.13911	.461
		EXT. 150 mg/kg	-9.57429	3.48002	.142
	EXT. 150 mg/kg	BASAL	-11.15143	3.86203	.109
		DICLOFENACO	10.94429	3.34253	.068
		DEXAMETASONA	12.33429 ⁺	3.01044	.032
		EXT. 50 mg/Kg	13.66143 ⁺	2.94348	.020
		EXT. 100 mg/Kg	9.57429	3.48002	.142

Anexo 3.

MUESTRA VEGETAL.



Figura 14. Material vegetal, previa recolección de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

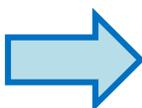


Figura 15. Deseccación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

PRUEBA DE SOLUBILIDAD.



Solventes



Se colocó 1 mL de solvente en cada tubo de ensayo

Figura 16. Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque)

Resultado de la prueba de Solubilidad



Figura 10. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

Resultado del análisis cualitativo

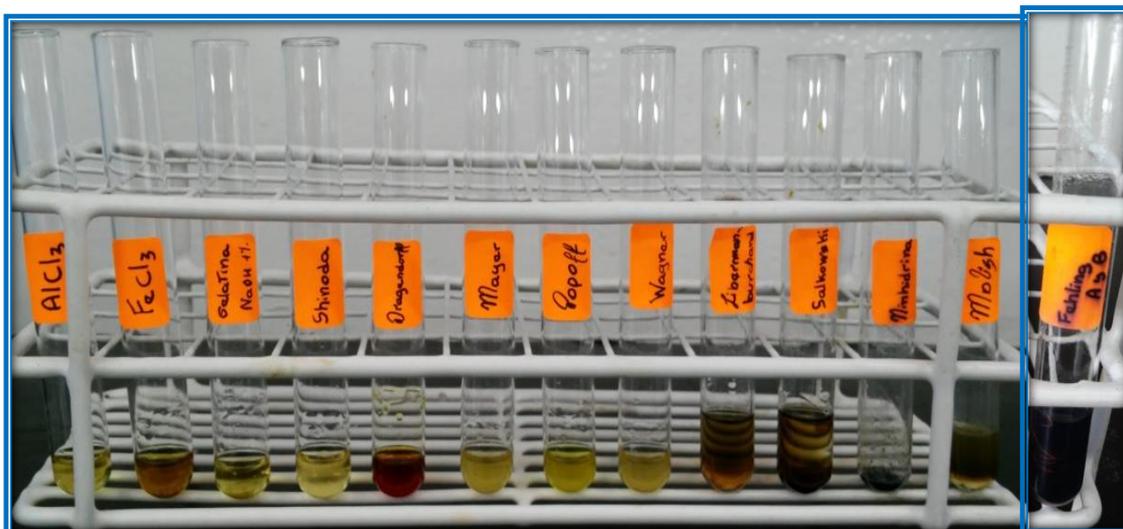
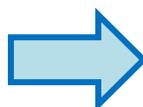


Figura 11. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque).

Acción Antiinflamatoria



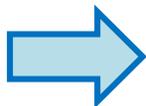
Inducción de la inflamación por albumina (1%)



Medición de la pata trasera inflamada con Pletismómetro

Figura 17. Prueba farmacológica en ratones para la determinación de la actividad antiinflamatoria.

Acción Analgésica



Administración de solución
acuosa Ácido acético (0,8%)

Conteo de Contorsiones en
ratones

Figura 18. Prueba farmacológica en ratones para la determinación de la actividad analgésica