



Universidad Norbert Wiener

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

**Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del
Baccharis buxifolia (Lam.) Pers. “Talla” en ratones**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. David Walter, Rivera Vicuña

Asesora:

Dra. Juana Elvira, Chávez Flores

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

Dedico este humilde trabajo con amor y cariño a Dios quien en todo momento cuidó y encaminó mis pasos.

A mi mamita Carmela Vicuña E. mi angelito que ahora me cuida y guía desde el cielo, quien partió a lo alto deseando que culmine mi trabajo de tesis, gracias a ella soy lo que soy, ella fue mi motor y motivo para emprender este sueño que hoy se cristaliza, promesa cumplida mamita, siempre serás mi corazón, mi vida, mi todo.

A mi padre (Q.E.P.D) que me guía y protege a cada momento.

A mi hermana Cecilia que más que una hermana es una amiga, quien me apoyó incesantemente con sus consejos y quien fue la gestora que impulsó a que optara por seguir estudiando.

A mis hermanos Teodosia, Pablo, Ana, Nilton, Angela, Daniela y demás familiares los cuales contribuyeron con su granito de arena a que culmine este maravilloso anhelo de ser todo un profesional universitario.

AGRADECIMIENTO

A Dios, al Sr de Muruhuay, por guiarme por el buen camino y no dejar que desista del sueño que ahora es realidad haber culminado mis estudios universitarios, demostrando en todo momento que nada es imposible si se desea algo de corazón.

A la universidad Norbert Wiener mi alma mater por haberme brindado la oportunidad de convertirme en todo un profesional.

A mi mamita que ahora está en el cielo que gracias a ella opte por seguir esta carrera, al enseñarme todos los valores que hoy pongo en práctica, promesa cumplida mamita.

A mis hermanos por su contante apoyo desinteresado.

A los miembros del jurado el Dr. Félix Veliz Luis Miguel, Mg. Jaramillo Briceño Marilú, Dr. León Mejía Enrique Augusto; que contribuyeron en gran medida a enriquecer y pulir con sus conocimientos aún más mi trabajo de tesis.

A mi asesora Dra. Juana Elvira Chávez Flores quien con sus conocimientos, experiencia y su constante apoyo se convirtió en guía para la culminación exitosa del presente trabajo de tesis.

A mis maestros por sus lecciones, conocimientos y experiencias impartidas los cuales fueron de vital importancia para culminar exitosamente mi carrera.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
ABSTRACT	
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	2
1.2. Justificación	3
1.3. Hipótesis	5
1.4. Objetivos	5
1.4.1. Objetivo General	5
1.4.2. Objetivos Específicos	5
1.5. Variables	5
1.5.1. Independiente	5
1.5.2. Dependiente	5
II. GENERALIDADES	6
2.1. Antecedentes	6
2.1.1. Antecedentes Internacionales	6
2.1.2. Antecedentes Nacionales	8
2.2. Bases teóricas	10
2.2.1. Asteraceae	10
2.2.2. Características de la familia Asteraceae	11
2.2.3. Descripción del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	12
2.2.3.1. Clasificación taxonómica	12
2.2.3.2. Descripción morfológica	13

2.2.3.3. Ubicación geográfica y hábitat	14
2.2.3.4. Composición química y usos tradicionales del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”	15
2.2.4. Distrito de Laraos	16
2.2.4.1. Ubicación geográfica	16
2.2.4.2. Población	17
2.2.4.3. Clima	18
2.2.5. Provincia de Yauyos	18
2.2.5.1. Ubicación geográfica	18
2.2.5.2. Población	19
2.2.5.3. Clima	19
2.2.6. Inflamación	20
2.2.6.1. Características de la inflamación	21
2.2.6.2. Fases de la inflamación	23
2.2.6.2.1. Liberación de mediadores	23
2.2.6.2.2. Efecto de los mediadores	24
2.2.6.2.2.1. Mediadores preformados	24
2.2.6.2.2.2. Mediadores sintetizados de novo	24
2.2.6.2.3. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio	25
2.2.6.2.4. Regulación del proceso inflamatorio	25
2.2.6.2.5. Reparación	25
2.2.6.3. Clasificación de la inflamación	26
2.2.6.3.1. Inflamación Aguda	26
2.2.6.3.2. Inflamación Crónica	26

2.2.6.4. Tipos de inflamación	27
2.2.7. Antiinflamatorios	28
2.2.7.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	28
2.2.7.1.1. Diclofenaco	31
2.2.7.2. Antiinflamatorios esteroideos	32
2.2.7.2.1. Dexametasona	33
2.2.8. Flavonoides	35
2.2.8.1. Biosíntesis de los flavonoides	36
2.2.8.2. Síntesis biogenética de los flavonoides	37
2.2.8.3. Clasificación de los flavonoides	37
2.2.8.4. Propiedades medicinales de los flavonoides	38
III. PARTE EXPERIMENTAL	40
3.1. Lugar de ejecución del trabajo de investigación	40
3.2. Materiales y equipos	40
3.2.1. Equipos	40
3.2.2. Materiales de vidrio y otros	40
3.2.3. Muestra vegetal	41
3.2.4. Animales de experimentación	41
3.3. Reactivos	41
3.4. Solventes	42
3.5. Metodología y procedimientos	42
3.5.1. Identificación y recolección de la especie vegetal	42
3.5.2. Obtención de la muestra	42
3.5.3. Proceso de extracción del extracto etanólico para el estudio farmacológico	43

3.5.4. Ensayos preliminares	43
3.5.4.1. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	43
3.5.4.2. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	43
3.5.5. Estudio farmacológico del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	46
3.5.5.1. Modelo biológico utilizado para demostrar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	46
3.5.5.2. Diseño metodológico para determinar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	47
3.5.5.3. Fundamento del método edema plantar inducido con albúmina 1% en ratones.	47
3.5.5.4. Diseño experimental del método edema subplantar inducido con albúmina 1% en ratones.	48
3.5.5.5. Análisis estadísticos	49
IV. RESULTADOS	51
4.1. Estudio fitoquímico preliminar	51
4.1.1. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	51
4.1.2. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	51

4.2. Estudio farmacológico del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla"	53
4.2.1. Resultados de la actividad farmacológica.	53
4.2.2. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam) Pers "Talla" evidenciada mediante la inhibición de la inflamación.	56
4.2.3. Análisis de resultados estadístico	58
V. DISCUSIÓN	61
VI. CONCLUSIONES	64
VII. RECOMENDACIONES	65
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
IX. ANEXOS	72

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de los AINEs según su vida media, potencia antiinflamatoria y según su acción sobre las isoenzimas COX.	de 30
Tabla 2. Diclofenaco sódico, características.	32
Tabla 3. Dexametasona, clasificación y características.	35
Tabla 4. Potenciales efectos farmacológicos de diferentes flavonoides en humanos y en animales.	39
Tabla 5. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla" (20 mg del extracto en 1mL del solvente).	51
Tabla 6. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla" (20 mg del extracto en 1 mL del solvente).	52
Tabla 7. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	53
Tabla 8. Porcentaje de Inhibición de la inflamación del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	56
Tabla 9. Prueba ANOVA.	58
Tabla10. Comparaciones múltiples DMS (Variable dependiente: Porcentaje de inflamación).	59

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Hojas y tallos de la especie vegetal <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	12
Figura 2. Especie vegetal <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla". Lado derecho: Planta recién recolectada. Lado izquierdo: Planta seca sometida a un proceso de secado bajo sombra.	14
Figura 3. Reserva paisajística Nor Yauyos.	15
Figura 4. Mapa de ubicación del distrito de Laraos (Yauyos, Lima, Perú).	17
Figura 5. Mapa de ubicación de la provincia de Yauyos.	19
Figura 6. Conjunto de procesos que se desarrollan en un tejido, en respuesta a una agresión externa.	21
Figura 7. Manifestaciones clínicas de un proceso inflamatorio.	22
Figura 8. Respuesta inflamatoria, mediadores de la inflamación.	25
Figura 9. Clasificación de la inflamación según sus características	27
Figura 10. Mecanismo de acción de los AINE.	30
Figura 11. Fórmula química del diclofenaco sódico.	31
Figura 12. Representación esquemática de la acción de los AINE y los glucocorticoides.	33
Figura 13. Fórmula química de la dexametasona.	34
Figura 14. Núcleo básico de los flavonoides. El anillo heterocíclico C se denomina pirano.	36
Figura 15. Síntesis biogenética de los flavonoides.	37

Figura 16. Clasificación de los flavonoides en función de sus características estructurales.	38
Figura 17. Procedimiento del método edema subplantar inducido con albúmina 1%.	50
Figura 18. Promedio del porcentaje de inflamación aplicado a los diversos grupos de tratamiento.	55
Figura 19 Porcentaje de Inhibición de la inflamación del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. "Talla".	57

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Clasificación Taxonómica de la especie vegetal <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers “Talla” realizada en el Museo de Historia Natural.	73
Anexo 2. Distrito de Laraos, perteneciente a la provincia de Yauyos.	74
Anexo 3. Recolección de nuestra especie vegetal, zona (Distrito de Laraos).	74
Anexo 4. Especie vegetal <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”. Planta recién recolectada y hojas secados bajo sombra.	75
Anexo 5. Proceso de extracción del extracto etanólico del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”.	76
Anexo 6. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”.	77
Anexo 7. Perfil cualitativo fitoquímico de metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”.	77
Anexo 8. Actividades realizadas con los animales de experimentación (ratones albinos).	78
Anexo 9. Recolección de las muestras a analizar (pata izq. Inflamada y pata derecha no inflamada).	79
Anexo 10. Pesado de las patas traseras (pata izquierda inflamada, pata derecha no inflamada).	79
Anexo 11. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del <i>Baccharis buxifolia</i> (Lam.) Pers. “Talla”.	80

ABREVIATURA DE TÉRMINOS

Mg	Miligramo.
L	Litro.
mL	Mililitro.
m.s.n.m.	Metros sobre el nivel del mar.
Bz	Benceno.
AA	Ácido araquidónico.
TPA	2-o-tetradecanoilforbol-13-acetato.
CoA	Coenzima A.
LOX	Lipooxigenasa.
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos.
TXA	Tromboxanos.
PGI	Prostaglandinas.
USP	Farmacopea de Estados Unidos.
NF	Formulario Nacional.
NPT	Norma técnica peruana.
AIE	Antiinflamatorio esteroideos.
CHCl ₃	Cloroformo
COX	Ciclooxigenasa.
Et ₂ O	Éter etílico.
EtOAc	Acetato de etilo.
EtOH	Etanol.
LTA ₄	Leucotrieno.
Hex	Hexano
FeCl ₃	Tricloruro férrico.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" en ratones. Se realizó la prueba de solubilidad y el perfil cualitativo fitoquímico al extracto etanólico. Para determinar la actividad antiinflamatoria se empleó el método Edema subplantar con albúmina 1% descrita por (Winter *et al.* Modificado), se utilizó 42 ratones albinos (*Mus musculus* Cepa Balb/C53) de ambos sexos, teniendo éstos un peso corporal superior a 25 g. Los ratones fueron distribuidos en seis grupos al azar para posteriormente aplicarles 0,1 mL de albúmina 1% en la región subplantar. Se utilizó el extracto de la especie vegetal en concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal y como estándar los fármacos dexametasona 4 mg/kg y diclofenaco 50 mg/kg de peso respectivamente, obteniéndose como resultado que el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla", a las 2 horas de estudio presenta un mayor efecto antiinflamatorio a una dosis de 400 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 62% comparado con las otras dosis del extracto en menor concentración 100 mg/kg con 10%, 200 mg/kg con 28% y los fármacos estándar diclofenaco 50 mg/kg con 31% y dexametasona 4 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 48%. Se concluye que el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla", presenta actividad antiinflamatoria a una dosis de 400 mg/kg.

Palabras clave: *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla", actividad antiinflamatoria, extracto etanólico, edema subplantar.

ABSTRACT

The objective of this research was to evaluate the anti-inflammatory activity of the ethanolic extract of the leaves of *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" in mice. The solubility test and the qualitative phytochemical profile to the ethanolic extract were carried out. To determine the anti-inflammatory activity, the subplantar Edema with 1% albumin method described by (Winter et al., Modified) was used, using 42 albino mice (*Mus musculus* Cepa Balb / C53) of both sexes, having a body weight greater than 25 g. The mice were divided into six groups at random to subsequently apply 0.1 mL of 1% albumin in the subplantar region. The extract of the plant species was used in concentrations of 100, 200 and 400 mg / kg of body weight and, as standard, the drugs dexamethasone 4 mg / kg and diclofenac 50 mg / kg respectively, obtaining as a result that the ethanolic extract of the leaves of *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla", at 2 hours of study has a greater anti-inflammatory effect at a dose of 400 mg / kg with a percentage of inhibition of inflammation of 62% compared with the other doses of the extract in lower concentration 100 mg / kg with 10%, 200 mg / kg with 28% and the standard drugs diclofenac 50 mg / kg with 31% and dexamethasone 4 mg / kg with a percentage of inhibition of inflammation of 48%. It is concluded that the ethanolic extract of the leaves of *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" if it shows anti-inflammatory activity, being observed in a greater proportion at a dose of 400 mg / kg.

Keywords: *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Carving", anti-inflammatory activity, etano licextract, subplantar edema.

I. INTRODUCCIÓN

En épocas en que el hombre solo tenía a su disposición los recursos que el planeta le otorgaba, buscó en estas las herramientas para disminuir el dolor físico y evitar la muerte, entre los recursos más aprovechados por las distintas culturas a través de la historia se encuentran los recursos minerales, animales y vegetales. Dentro de los reinos de la naturaleza que contribuyen hasta hoy en disminuir síntomas y prevenir enfermedades, destaca el reino vegetal. Las plantas, gracias a su maravilloso y complejo metabolismo, constituyen un verdadero arsenal químico, del cual sólo se conoce con éxito un tercio, considerando la variedad de especies existentes a nivel mundial y aquellas inexploradas hasta hoy, sin considerar aquellas especies ya extintas¹. En el Perú desde la antigüedad las poblaciones rurales han tratado sus males utilizando plantas medicinales, dichas cualidades ancestrales han sido transmitidas de generación en generación ganando cada vez más adeptos, tomando como premisa este enunciado el presente trabajo de investigación tiene como propósito realizar un estudio farmacológico del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” para corroborar la actividad antiinflamatoria que le asignan. La clasificación taxonómica de la especie vegetal se llevó a cabo en el Museo de Historia Natural de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

La especie vegetal en estudio es más conocida con el nombre de “Talla” por los pobladores del distrito de Yauyos (lugar de procedencia de nuestra muestra), los cuales le atribuyen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. También es usada como antiséptico, antidiarreico y aplicadas en caliente son analgésicas, calman los dolores reumáticos y hematomas². Se realizó la prueba de solubilidad y el perfil cualitativo fitoquímico para corroborar la presencia de metabolitos secundarios los cuales brindarán dicho efecto farmacológico como por ejemplo la presencia de flavonoides los cuales son tal vez uno de los más estudiados por sus propiedades antiinflamatorias. Para determinar la actividad antiinflamatoria con la que cuenta dicha especie vegetal se utilizará el método Edema subplantar inducido por albúmina 1% descrita por Winter³.

Finalmente, debemos reiterar que los flavonoides forman o deben formar parte de nuestra dieta diaria; es un hecho que su consumo mejora la salud, por lo que más allá de considerarlos sólo como fármacos para aliviar condiciones patológicas, podemos promover su consumo para prevenir enfermedades⁴.

1.1. Planteamiento del problema

A nivel mundial el empleo de alternativas terapéuticas a base de plantas y de la medicina tradicional ha ocasionado una creciente atracción y atención por investigadores, empresarios, industria farmacéutica, laboratorios artesanales y de la población necesitada, debido a la efectividad observada y reportada así como otros factores étnicos culturales y comerciales. Las especies del género *Baccharis* son de uso tradicional reconocido en Bolivia y otros países latinoamericanos para el tratamiento de enfermedades como el reumatismo y problemas del hígado. Principalmente se usan en cataplasmas para aliviar inflamaciones externas causadas por fracturas y dislocaciones⁵.

El género *Baccharis* es una de las más importantes fuentes de productos en la medicina natural, se distribuyen en el Norte y Sur de América y en nuestro país en las zonas alto andinas, despertando el interés por su uso etnofarmacológico. La especie *Baccharis* es usada en la medicina tradicional en la terapia antiinflamatoria en forma de emplastos⁶.

La actividad antiinflamatoria de muchos extractos obtenidos de plantas medicinales utilizada como antirreumática, antiartrítica y en el tratamiento de inflamaciones intestinales, de garganta y oído parece ligada reiteradamente a la presencia de flavonoides en sus extractos⁷.

Durante varios años de investigación se ha demostrado que diversas plantas poseen distintas actividades medicinales tales como: antifúngicas, antimicrobianas, fotoprotectoras, entre otras. Si una planta ha sido utilizada tradicionalmente para tratar la tos, bronquitis, reumas o úlceras de la piel, puede ser un indicativo de que esta planta tenga propiedades antiinflamatorias y la misma debe ser analizada para corroborar los saberes ancestrales de los pueblos andinos⁸.

Desde hace muchos siglos, las drogas de origen vegetal han sido un pilar fundamental para el tratamiento de enfermedades y dolencias humanas, debido a los problemas suscitados con los fármacos de síntesis y la gran acogida de la fitoterapia en los últimos años, el farmacéutico ha optado por brindarle al paciente medicamentos naturales, ofreciendo productos de alta calidad y con efectos secundarios mínimos sobre la salud del mismo⁸. Es así que se optó por realizar el presente trabajo de investigación y evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".

Por ende se presenta la siguiente interrogante: ¿Tendrá actividad antiinflamatoria el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" en ratones?

1.2. Justificación

El estudio de la actividad antiinflamatoria de la especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" tiene importancia teórica y social ya que aportará al conocimiento científico sobre la existencia de plantas medicinales con propiedades antiinflamatorias, las cuales podrían ser alternativas de tratamiento eficaces y seguras de las patologías más frecuentes que cursan con dolor e inflamación como signos y síntomas relevantes, para de esta manera elaborar fármacos naturales (tabletas, capsulas, cremas, parches, etc) los que en su composición contengan compuestos químicos de la especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla", generando así el desarrollo y elaboración una variedad de productos de uso farmacéutico de origen natural propios de nuestra biodiversidad, los cuales tengan actividad antiinflamatoria, permitiendo que las poblaciones de bajos recursos económicos puedan acceder a un menor costo a alternativas de tratamiento para el control de dichas patologías.

Desde el punto de vista farmacológico, las plantas con flavonoides muestran actividad antiinflamatoria tanto in vitro como in vivo. Aunque no ha sido entendido totalmente se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la actividad antiinflamatoria in vivo. Uno de los más importantes mecanismos es la inhibición de enzimas generadoras de eicosanoides como son las enzimas fosfolipasa A2,

ciclooxigenasas y lipoxigenasas, produciendo como consecuencia la reducción de las concentraciones de prostaglandinas y leucotrienos⁹.

Estudios recientes también han demostrado que ciertos flavonoides, en especial los derivados de las flavonas, expresan por lo menos parte de su actividad antiinflamatoria modulando la expresión de genes proinflamatorios como el de la ciclooxigenasa -2, la sintetasa inducible del óxido nítrico, y diversas citoquinas precursoras. Debido a este único mecanismo de acción y su significativa actividad in vitro, los flavonoides se consideran como los candidatos favoritos para nuevos medicamentos antiinflamatorios. Sin embargo todavía se requieren estudios adicionales in vivo para establecer el valor terapéutico de los flavonoides en las enfermedades inflamatorias⁹.

El uso de plantas medicinales desde épocas inmemorables ha contribuido enormemente al descubrimiento y posterior validación de muchos de los efectos farmacológicos que se les atribuye, en la actualidad existe innumerables especies las cuales están siendo objeto de estudio de muchos trabajos de investigación, especialmente el género *Baccharis* por poseer propiedades antiinflamatorias atribuidas a los metabolitos secundarios como los flavonoides, antocianidinas, cumarinas, taninos, etc⁵.

Las enfermedades que evolucionan con dolor e inflamación como parte de sus síntomas y signos son cada vez más frecuentes, lo que ha provocado el aumento del consumo de fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y esteroideos (AIE), con sus consecuentes y numerosos efectos adversos. El tratamiento con plantas medicinales utilizado desde tiempos ancestrales e inmemorables es una alternativa confiable y segura para el alivio de estos síntomas y signos al presentar efectos adversos mínimos o en algunos casos ausencia de éstos. No existe suficiente evidencia científica sobre la especie *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" para la validación de estos usos, por lo que es necesario investigar, es por esta razón que se validará experimentalmente su uso tradicional como antiinflamatorio utilizando el modelo experimental Edema plantar inducido con albumina al 1% en ratones³.

1.3. Hipótesis

Los compuestos químicos del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" presentan actividad antiinflamatoria en ratones albinos.

1.4. Objetivos:

1.4.1. Objetivo General

Determinar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" en ratones albinos.

1.4.2. Objetivos Específicos:

1. Realizar la prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".
2. Realizar el análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".
3. Demostrar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" en ratones según el método de Winter.

1.5. Variables:

1.5.1. Independiente

- Extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".

1.5.2. Dependiente

- Actividad antiinflamatoria.

II. GENERALIDADES

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Muñoz M. (2014) ¹⁰, en el trabajo de investigación titulado Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos de Santa maría (*Piper peltatum*) mediante el test edema plantar inducido en ratas (*Rattus norvegicus*) inducido por carragenina al 0,05%, determinó la actividad antiinflamatoria del extracto de Santa maría (*Piper peltatum*) a dosis de 1mg/kg, 2mg/kg, 3mg/kg de peso, se utilizó 28 ratas dividido en 8 grupos: Grupo aleatorio positivo naproxeno sódico, Grupo aleatorio negativo carragenina 1%, grupos problema: Grupo experimental 1 extracto etéreo 2mg/Kg, Grupo experimental 2 extracto etanólico 2mg/Kg, Grupo experimental 3 extracto acuoso 2mg/kg, Grupo experimental 4 extracto etanólico 1mg/Kg y Grupo experimental 5 extracto etanólico 3mg/kg administrados por vía oral; se midió los volúmenes de inflamación desde las 0 hasta 6 horas, para el análisis de los datos se utilizó test ANOVA (análisis de varianzas), el grupo tratado que presentó porcentajes de Inhibición similares al medicamento fue el grupo aleatorio experimental 5 (3mg/kg), luego el grupo aleatorio experimental 4 (2mg/kg), los demás grupos son inestables ya que el porcentaje de inhibición es menor. Se concluye que el extracto de Santa maría (*Piper peltatum*) presenta actividad antiinflamatoria resultando la dosis más efectiva 3mg/kg.

Ciangherotti C, *et al* (2012)¹¹, estudió la actividad antiinflamatoria y analgésica del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L., determinó la actividad antiinflamatoria mediante la técnica inducción al edema por carragenina (1 %) en la pata de la rata, utilizando la fenilbutazona 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 de *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 emplearon 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 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. presenta actividad antiinflamatoria a una concentración de 80 mg/kg y analgésica a la dosis de 50 mg/kg.

Gonzales E, *et al* (2007)³. Actividad antiinflamatoria de ocho especies del género *Baccharis*: *Baccharis articulata*, *Baccharis dracunculifolia*, *Baccharis salicifolia*, *Baccharis ulcina*, *Baccharis latifolia*, *Baccharis pentlandii*, *Baccharis obtusifolia*, *Baccharis subalata*. Evaluaron la actividad antiinflamatoria aguda de ocho especies del género *Baccharis* mediante el modelo biológico edema subplantar inducido por carragenina descrito por Winter, se distribuyó los animales en lotes, lote control la administración de vehículo (agua destilada), lote patrón la administración de indometacina y lotes problema la administración de los extractos. Se estableció una escala para clasificar el grado de actividad antiinflamatoria en baja (15 - 30%), moderada (31 - 45%), buena (46 - 60%) y elevada (61% o más). Los resultados nos arrojan que *Baccharis salicifolia* presenta (50%), *Baccharis subalata* (58,1%) y *Baccharis obtusifolia* (46%) catalogándolas como especies con buena actividad antiinflamatoria; *Baccharis dracunculifolia* (36,4%), *Baccharis pentlandii* (33,3%) y *Baccharis latifolia* (42,8%) con moderada actividad y *Baccharis articulata*, *Baccharis ulcina* con baja actividad; concluyendo así que las ocho especies del género *Baccharis* presentan actividad antiinflamatoria alcanzando un mayor porcentaje las especies *Baccharis salicifolia* (50%), *Baccharis subalata* (58,1%) y *Baccharis obtusifolia* con un 46% de actividad antiinflamatoria.

Rajendrakumar N, Vasantha K, *et al.* (2014)¹². Actividad antiinflamatoria del tubérculo *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae), demostró la actividad antiinflamatoria del tubérculo *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae) mediante el modelo experimental edema plantar inducido por carragenina (1%), para la cual utilizaron 30 ratas Wistar albinas de ambos sexos con un peso de 150-200 g los cuales fueron divididos en 5 grupos de 6 animales cada uno, la dosificación de los fármacos

administrados a los diferentes grupos, Grupo I Control (solución salina normal 0,5 mL / kg), Grupo II, III y IV el extracto a diferentes concentraciones (100, 200 y 400 mg/kg respectivamente) y Grupo V Indometacina (10 mg/kg de peso corporal), obteniéndose que a las tres horas después de la administración, el extracto a concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg causaron inhibición del edema plantar 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 %, demostrando que el extracto del tubérculo *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae) posee actividad antiinflamatoria, mostrando un mayor porcentaje de inhibición de la inflamación a una concentración de 400 mg/kg (84,54 %), comparable a la Indometacina a una concentración de 10 mg/kg con 82,29 %.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Zaa C, *et al.* (2012)¹³, evaluó el efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea*, en la evaluación antiinflamatoria se indujo a la inflamación por inyección de carragenina 1% en la parte subplantar de ratones y en la región plantar en ratas, se usó la prueba de la “bolsa de aire subcutánea” para la inflamación aguda y crónica. Para el efecto antioxidante se evaluó la formación de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico como indicador de la peroxidación lipídica, se consideraron 3 grupos (n= 7) tratados durante 4 días con una dosis de 200 mg/mL del extracto hidroalcohólico liofilizado de *Petiveria alliacea*, como control positivo (estándar) la vitamina E, y como control negativo el agua destilada. En la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo hay una máxima reducción del edema en un 23,26% a las 4 horas del tratamiento. Para la inflamación crónica hay una reducción del 25,9% y 29,5% del peso y volumen del exudado extraído, respectivamente, así como una reducción del 24% de peso de tejido fibroso. Se observó un porcentaje de inhibición de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (productos de la peroxidación lipídica) del 42% en el grupo tratado con *Petiveria alliacea*, valor similar al 41% obtenido del grupo tratado con el estándar vitamina E, mientras que el porcentaje de inhibición del agua fue de 7%. El extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea* presenta un notorio efecto

antiinflamatorio y antioxidante evidenciándose la máxima inhibición de la formación de edema de un 23,26% en la hora cuatro de tratamiento y para el efecto antioxidante un porcentaje de inhibición de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (productos de la peroxidación lipídica) de 42%.

Poma E, *et al* (2011)¹⁴, en su trabajo de investigación titulado Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata L.* (Guanábana) de Cuzco, demostraron el efecto antiinflamatorio del extracto acuoso de las hojas secas de la *Annona muricata L.* (Guanábana) de Cuzco mediante el método edema plantar inducido por carragenina; se usaron ratas albinas machos con peso de 200 ± 20 g. Se agruparon las ratas albinas en 3 grupos: Grupo control: agar-agar; Grupo patrón: indometacina 5mg/Kg en agar-agar y Grupo droga: extracto acuoso de *Annona muricata L.* Se observó que el grupo droga presentó disminución del edema pedal en comparación con el grupo control alcanzando un efecto antiinflamatorio de 56,75%, valor cercano al 60,52% de la indometacina; en la tercera hora el efecto se incrementó a 71,56%, superando al 71,50% de la indometacina para el mismo periodo de tiempo; y finalmente alcanzó su valor máximo a la cuarta hora con 72,02% comparado con 71,12% de la indometacina. El extracto acuoso de las hojas secas de la *Annona muricata L.* (Guanábana) de Cuzco presenta efecto antiinflamatorio, evidenciándose éste muy claramente a la cuarta hora con un 72,02% de disminución del edema plantar superando incluso a la indometacina que nos arroja un 71,12%.

Camacho M, *et al.* (2017)¹⁵, en el trabajo de investigación titulado Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Dalea isidori Barneby* “Yerbechil” en ratas albinas, determinaron el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de *Dalea isidori Barneby* “Yerbechil” utilizando el modelo biológico edema plantar inducido por carragenina 1% descrito por primera vez por Winter, el cual se basa en la inducción de la inflamación por inyección subplantar de una suspensión de λ carragenina al 1% (0,1 mL), cuyo principal signo es la formación de edema, utilizándose 36 ratas albinas divididas en un grupo control, tres grupos para dosis

diferentes del extracto (125, 250 y 500 mg/Kg) y dos grupos para fármacos patrones (ácido acetil salicílico 50 mg/Kg, naproxeno 50 mg/Kg). Los resultados reflejan que de las tres dosis del extracto etanólico de *Dalea isidori Barneby* que se ensayaron, la que presenta una mayor eficacia antiinflamatoria es la de 250 mg/kg, puesto que su efecto se mantiene en el tiempo, las otras dosis ensayadas presentan datos muy variables. Se concluyó que el extracto etanólico de *Dalea isidori Barneby* “Yerbechil” presenta efecto antiinflamatorio especialmente a la dosis de 250 mg/kg de peso corporal.

Pérez J. (2013)⁷, en su trabajo de investigación Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ricinus communis* L. “higuerilla”, determinó el efecto antiinflamatorio de *Ricinus communis* L. “higuerilla” en ratas con inducción de inflamación aguda mediante el modelo experimental de Winter (edema subplantar) con albúmina, siendo esta administrada a nivel de la aponeurosis plantar derecha de la rata. Se utilizaron 40 ratas cepa Holtzman de 200+/- 20 g distribuidas al azar en grupos de 8 cada uno; considerando un control con agua destilada 5 mL/kg, grupos extracto en 2 dosis (50 y 100 mg/kg de peso), así mismo otros grupos con dexametasona 4 mg/kg e ibuprofeno 10 mg/kg; Los grupos extracto a 50 y 100 mg/kg presentan un porcentaje de eficacia antiinflamatoria de 20 y 27% comparado con los grupos ibuprofeno y dexametasona con 7 y 20% respectivamente. El extracto hidroalcohólico de hojas de *Ricinus communis* L. “higuerilla”, presenta actividad antiinflamatoria a dosis de 50 y 100 mg/kg de peso.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Asteraceae

Origen etimológico del nombre de la familia: El nombre del género Aster L. proviene del término latino “aster” que significa “estrella” y que se refiere a la forma de las inflorescencias. Es la familia evolutivamente más exitosa dentro de las plantas con flores. La continua expansión de la familia ha sido acompañada por diversos cambios fitoquímicos que le han permitido desarrollar y explorar nuevos

mecanismos defensivos (alcaloides, conductos laticíferos, olores, etc.). La familia incluye plantas alimenticias, medicinales, ornamentales e industriales, a la par de las malezas y plantas tóxicas¹⁶. Las Asteraceae ocupan el segundo lugar entre las familias más diversas de la flora peruana. Esta familia es reconocida en el Perú por presentar alrededor de 250 géneros y 1590 especies, mayormente hierbas, arbustos y subarbustos¹⁷.

2.2.2. Las características de la familia Asteraceae son¹⁶:

- 1. Hojas:** Alternas u opuestas; simples, generalmente lobadas o dentadas; o pueden estar ausentes (*Baccharis genistelloides*).
- 2. Flores:** En inflorescencias conocidas con el nombre de capítulo (pseudanto), formado por muchas o pocas flores, rara vez reducida a una flor (Echinops). Los capítulos pueden ser: homógamos cuando todas las flores son iguales, perfectas, estaminadas o pistiladas; heterógamos: cuando las flores centrales son perfectas y las periféricas pistiladas o estériles.
- 3. Perianto:** Sépalos modificados en forma de pelos, escamas o aristas que, posteriormente conformarán el "papus" usado para la dispersión del fruto. Las flores se insertan en un receptáculo común, convexo, plano o cóncavo, desnudo o piloso, o cubierto de brácteas (pálea) que protegen las flores.
- 4. Androceo:** Cinco estambres unidos por las anteras (sinantéreos), formando un tubo, dentro del cual corre el estilo; conectivo prolongado en un ápice membranáceo ovado o lanceolado; tecas obtusas o agudas en la base.
- 5. Gineceo:** Ovario ínfero, bicarpelar, unilocular, uniovulado, de placentación basal, estilo simple, dividido en dos ramas lineares o lanceoladas, agudos, obtusas o truncadas, presentan en su interior papilas estigmáticas receptoras del polen, y en el exterior pelos colectores. El estilo durante la antesis emerge a través de este tubo llevando consigo los granos de polen liberado por las anteras (presentación secundaria del polen).
- 6. Fruto:** Cipsela (aquenio de ovario ínfero) a veces envuelto por pálea, por una bráctea involucral o por todo el involucreo.

7. Semillas: Oleaginosas, embrión recto, grande, sin endosperma, germinación epígea.

2.2.3. Descripción del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers.

2.2.3.1. Clasificación taxonómica

División: MAGNOLIOPHYTA

Clase: MAGNOLIOPSIDA

Subclase: ASTERIDAE

Orden: ASTERALES

Familia: ASTERACEAE

Género: *Baccharis*

Especie: *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers.

La clasificación Taxonómica fue determinada por el Mg. Hamilton Beltrán Santiago según el Sistema de Clasificación de Croquist (1988). Museo de Historia Natural, el cual se evidencia en el **(Anexo I)**.



Figura 1. Hojas y tallo de *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

2.2.3.2. Descripción Morfológica

El género *Baccharis* pertenece a la familia de las Asteraceae. Los miembros de esta familia se caracterizan por ser organismos avanzados en las siguientes características: Número de partes definido, ovarios ínferos, pétalos unidos (fusionados), corolas irregulares. Las flores se insertan en un receptáculo común, convexo, plano o cóncavo. El capítulo está rodeado por el involucre herbáceo, coriáceo o membranáceo. Corola gamopétala, pentámera, de forma variada: tubular, filiforme, bilabiada. El rasgo más característico de este grupo es la disposición de sus flores en cabezuelas, cada una de las cuales está rodeada por brácteas que tienen forma más o menos semejante a la de los sépalos¹⁸.

Arbusto hasta 1,5 m de alto, densamente ramificados. Tallos cuadrangulares con cicatrices abultadas dejadas por las hojas, especialmente en tallos jóvenes. Vilano en las flores femeninas formado por aristas largas y abundantes de 4 mm de largo. Las hojas desprenden un olor dulce parecido al café. Hojas simples, alternas, 1,5–3x0,5–0,8 cm, angostamente ovado-espátuladas, la base engrosada, los márgenes enteros, el ápice agudo mucronado, el haz y el envés cubiertos de pequeñas puntuaciones cafés; nervio primario conspicuo de acuerdo a su morfología los capítulos pueden ser radiados: flores tubulosas en el centro o disco y liguladas en el borde. Capítulos discoides, pequeños, 6–10 mm de largo; flores blanquecinas¹⁹.

La especie *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” es una planta arbusiva, hasta 3 metros de altura, dioica. Hojas 1 a 2 cm. de longitud por 0,3 a 1 cm. de ancho, opuestas ovaladas, base cuneada, ápice agudo, margen cerrado, trinervias, glabras y resinosas. Ramos anguloso, resinosos, corimbos terminales, brácteas tubuladas. Pecíolo 1-2 cm. de largo. Inflorescencia paniculada, terminal, ramificada, ejes principal y secundarios de la inflorescencia glabros, corolas de las flores masculinas tubulares; aquenios de las flores femeninas comprimidos 2 mm de largo¹⁶.



Figura 2. Especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”. Lado izquierdo: planta sometidas a un proceso de secado bajo sombra. Lado derecho: planta fresca recién recolectada²⁰.

2.2.3.3. Ubicación geográfica y hábitat

Las especies de esta familia están adaptadas a vivir desde el nivel del mar hasta altitudes altas, son diversas en las regiones templadas y disminuyen en los bosques tropicales. Las especies están concentradas en las vertientes occidentales y orientales sobre los 3900 m de altitud hasta el límite de la vegetación donde alcanza su máxima abundancia. En Perú se registra 54 especies, específicamente en Laraos se reporta 6 especies. Presente desde Colombia, Ecuador y Perú. En Perú ampliamente distribuida en las vertientes occidentales desde Amazonas hasta Tacna y Puno, entre los 3000 a 4000 m.s.n.m.²¹. Para objeto de estudio nuestra muestra vegetal fue recolectada a 3563 m.s.n.m. en

Laraos, provincia de Yauyos departamento de Lima. También se registra la especie *Baccharis buxifolia* colectada a 3420 m.s.n.m. de altitud, en el cercado de la ciudad del Cusco, es conocido con el nombre común de "Tayanka" ²².



Figura 3. Reserva Paisajística Nor Yauyos²³.

2.2.3.4. Composición química y usos tradicionales

La especie *Baccharis buxifolia* se caracteriza por presentar metabolitos secundarios tales como flavonoides y otros compuestos fenólicos, actúan como antioxidantes, capturando especies reactivas de oxígeno previniendo así la oxidación celular. Los flavonoides son pigmentos casi universales en los vegetales, casi siempre hidrosolubles, son responsables de la coloración de las flores, frutos y a veces de las hojas. La principal actividad atribuida a los flavonoides es la de ser venoactivas, al ser capaces de disminuir la permeabilidad de los capilares sanguíneos y aumentar su resistencia, se les atribuye también propiedades antibacterianas ya que inhiben la síntesis de peptidoglicano en la membrana celular lo que le confiere la rigidez, también se le atribuye

propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antiespasmódicas¹⁸. Se le considera también como antirreumático. Tradicionalmente se la prepara en forma de infusión normal durante 10 minutos y se lo administra diariamente dos o tres veces al día, apreciada por los campesinos por sus propiedades medicinales para mitigar el dolor de la artritis y reumatismo. En el Cusco se registra a la especie *Baccharis buxifolia* indicando su nombre como "Tayanka", señalando su utilidad para desinflamar las articulaciones, registrándola junto con 11 especies del mismo género²².

2.2.4. Distrito de Laraos

2.2.4.1. Ubicación geográfica

Su nombre proviene de un derivado de la palabra Jaqi o Jaqaru Laraupugio. Larau significa pedregón, pugio es puquial, y ambos significan puquial en pedregón. Con la transculturización andina se transforma en Laraus (plural), que quiere decir pedregones; y con la castellanización se pronuncia Laraos. El Distrito de Laraos es uno de los treintatrés distritos que conforman la Provincia de Yauyos, perteneciente al Departamento de Lima, en el Perú y bajo la administración del Gobierno Regional de Lima-Provincias, limita por el norte con el Distrito de Alis; por el este con la Provincia de Huancayo; por el sur con el Distrito de Huantán y por el oeste con los distritos de Carania y Miraflores. Laraos está situado en la zona norte de la provincia de Yauyos, a una altitud de 3 310 m.s.n.m, latitud 12 20' 33, longitud 75 47' 03. Se encuentra en la región Quechua y tiene una superficie territorial de 403,73 Km². Para llegar a Laraos deben recorrerse 300 Km partiendo de Lima, por la Panamericana Sur. Ya llegando a San Vicente de Cañete en el Km 143, se inicia la carretera asfaltada de 40 Km hasta llegar a Lunahuaná, río arriba por una carretera asfaltada recientemente pasamos el desvío hacia Yauyos en el Km 266 y 1 kilómetro antes del anexo de Llapa (km.292) nos dirigimos 9 Km hacia la derecha subiendo por carretera asfaltada angosta hasta llegar a la capital del distrito, Laraos²³.

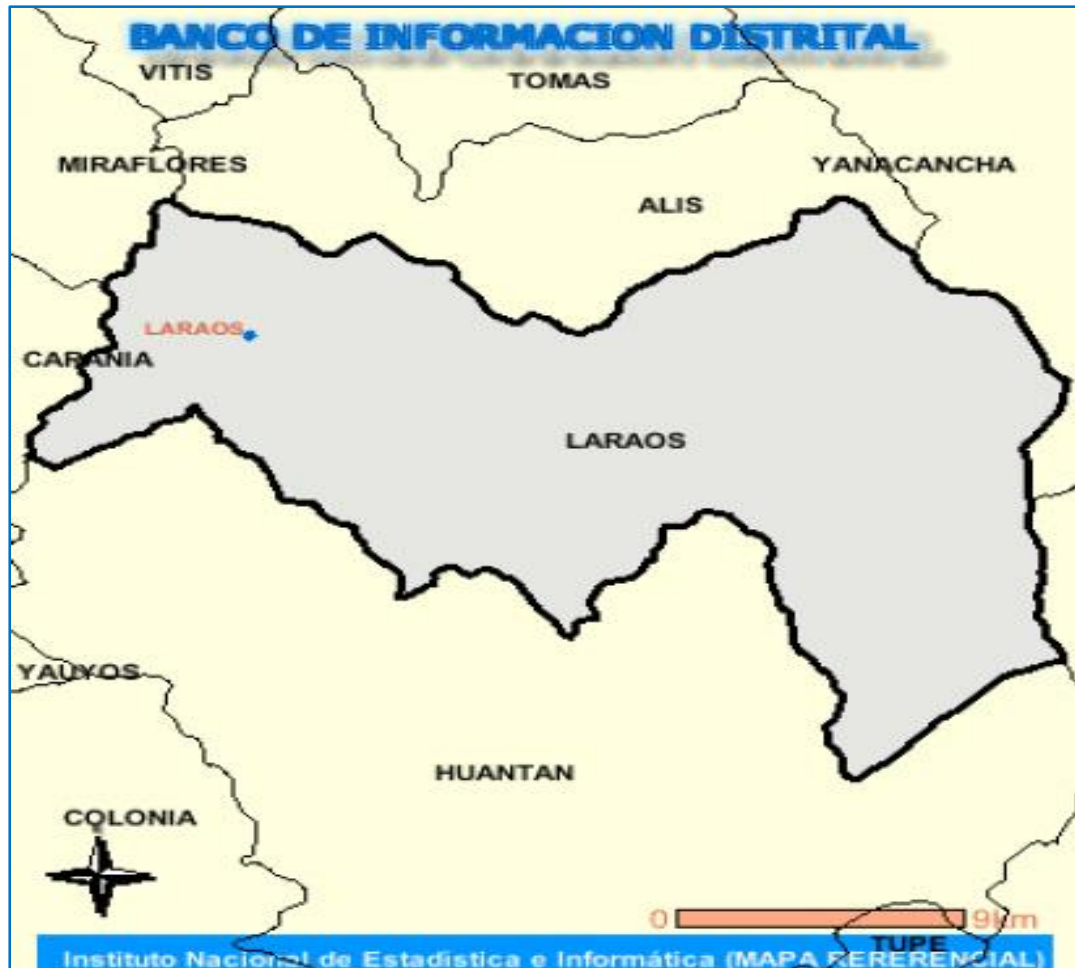


Figura 4. Mapa de ubicación del distrito de Laraos (Yauyos, Lima, Perú) ²⁴.

2.2.4.2. Población

El distrito de Laraos, es uno de los más antiguos de la provincia de Yauyos, y su historia es amplia y emerge desde la época preincaica. Su pueblo antecesor es Sinchimarka, cuna de hombres forjadores, pero a la vez valientes y belicosos, como todas las tribus que conformaban los Yauyos, quienes ofrecieron tenaz resistencia antes de ser conquistados por el inca Pachacútec. Los pueblos de Laraos son: Wanllapata, Wajramarka, Wayaumarca y Callawarqui. Sinchimarka es una ciudadela inca (pueblos preincas). Según el censo realizado por el INEI en el 2005 se contaba con una población total de 960 habitantes, con una densidad de 2,38 hab/ Km² ²³.

2.2.4.3. Clima

En su amplio rango altitudinal se logra distinguir diversas unidades de vegetación desde, matorrales caducifolios, montes ribereños, bosques de Polylepis, pajonales, bofedales hasta vegetación asociada a suelos crioturbados. La vegetación es estrictamente estacional o periódica, durante la estación de lluvias diciembre-abril existe abundancia de cobertura vegetal y diversidad, arbustos y hierbas presentan hojas verdes y brillantes, hay profusión de hierbas cubriendo casi en su totalidad los suelos, mientras que en la estación seca que comprende entre los meses de abril-noviembre, la fisonomía se modifica abruptamente, la cobertura vegetal disminuye al igual que la diversidad, los arbustos pierden sus hojas (caducifolias), las hierbas casi todas se marchitan, solo quedando algunas suculentas²¹.

2.2.5. Provincia de Yauyos

2.2.5.1. Ubicación geográfica

La provincia de Yauyos se encuentra ubicada al Sur Este de la ciudad de Lima, tiene una extensión territorial de 6,90158 Km² y está constituida por 33 distritos divididos en 5 zonas geográficas:

Zona Sur Grande: Azángaro, Chocos, Huangáscar, Madeán y Viñac, zona sur chico: Catahuasi, Caca, Lincha, Hongos y Tupe, zona centro: Putinza, Allauca, Colonia, Yauyos y Huantán, zona noroeste: Omas, Quinocay, Tauripampa, San Pedro de Pilas, Ayavirí, San Joaquín, Cochas, Huañec, Quinches y Huampará, zona norte: Carania, Laraos, Alis, Tomas, Vitis, Huancaya, Situado a 2,900 m.s.n.m. en la vertiente occidental de la Cordillera de los Andes, a orillas del río Yauyos un afluente del río Cañete²¹. Desde Lima la ruta más frecuente es por la Panamericana Sur hasta Cañete (Km 140), seguir por el desvío a Lunahuaná y de ahí por una carretera que se encuentra en buenas condiciones hacia Vitis y Huancaya (130 Km, aproximadamente)²⁴.



Figura 5. Mapa de ubicación de la provincia de Yauyos²⁴.

2.2.5.2. Población

Posee una gran variedad ecológica que va desde los 1,539 m.s.n.m. (distrito de Omas) hasta los 4,800 m.s.n.m. (distrito de Tanta). La mayoría de poblados se encuentran dentro de la región quechua (entre los 2300 y 3500 m.s.n.m.), donde los días son calurosos al sol y templados en la sombra²³.

2.2.5.3. Clima

La temperatura máxima de la zona supera los 20°C, pero las noches son frescas, con menos de 10 °C. Las precipitaciones pluviales son también muy variadas entre los 29,00 m.m. La estación lluviosa de enero a marzo

causa algunas emergencias en las vías de comunicación²². En el día se eleva por encima de los 20°C cuando está soleado y en la noche desciende a los 10° C. Típicamente seco durante el invierno (mayo – septiembre) y con precipitaciones de octubre a abril y más intensas durante el verano (entre enero y marzo)²⁵.

2.2.6. Inflamación

Es un conjunto de procesos que se desarrollan en un tejido, en respuesta a una agresión externa. Incluyen fenómenos vasculares como vasodilatación, edema, desarrollo de la respuesta inmunológica, activación del sistema de coagulación, etc. Cuando se produce a nivel de un tejido superficial (piel, tejido celular subcutáneo), puede apreciarse tumefacción, aumento de la temperatura local, coloración rojiza y dolor²⁶. El daño celular vinculado con la inflamación actúa sobre las membranas de las células para que los leucocitos liberen las enzimas lisosómicas; después se libera ácido araquidónico a partir de compuestos precursores y se sintetizan varios eicosanoides²⁷. No importa cuál sea el estímulo desencadenante, los síntomas inflamatorios característicos son dolor, rubor y tumoración. La respuesta inflamatoria se caracteriza en términos mecanicistas por una vasodilatación local transitoria y un incremento de la permeabilidad capilar, infiltración de leucocitos y células fagocíticas, así como degeneración y fibrosis del tejido²⁸. Algunos de los muchos productos tisulares que producen estas reacciones son: Histamina, bradiquinina, serotonina, prostaglandinas²⁹. El control estrecho de mecanismos inflamatorios, promueve la eliminación eficiente de sustancias extrañas, células infectadas y tumores, así como la prevención de enfermedades autoinmunitarias o reacciones de hipersensibilidad. La disfunción inmunitaria patógena causa reacciones de hipersensibilidad, inmunodeficiencia y muchos de los efectos clínicos de la autoinmunidad³⁰.

Las principales células implicadas en la inflamación son los macrófagos que son células centinela conjuntamente con los mastocitos, que presentan receptores específicos (tipo Toll) capaces de detectar agentes

infecciosos. Los linfocitos son células que se movilizan en la respuesta específica del sistema inmune, activándose con el objetivo de producir anticuerpos y células capaces de identificar y destruir el microbio patógeno. Los eosinófilos que son abundantes en reacciones inflamatorias mediadas por IgE y en infecciones por parásitos. Tienen por ello un papel importante en la destrucción de tejidos en reacciones inmunes, como las alergias. Los mastocitos, como los macrófagos, son células centinelas ampliamente distribuidas por los tejidos, que reaccionan al estrés físico (calor, frío, presión), y participan tanto en la inflamación aguda como en la crónica ³¹.

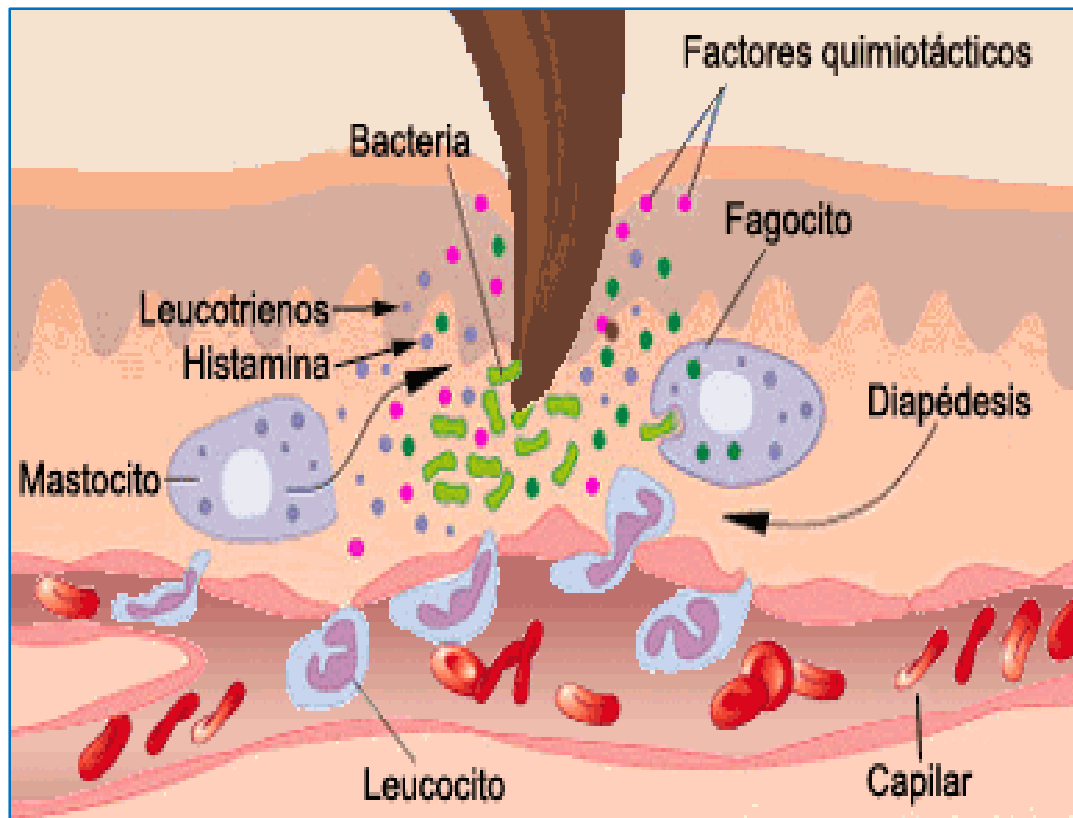


Figura 6. Conjunto de procesos que se desarrollan en un tejido, en respuesta a una agresión externa³¹.

2.2.6.1. Características de la inflamación

La presencia extra de sangre y de líquidos en el área afectada produce una tumefacción o hinchazón perceptible con facilidad, al tiempo que el

aumento del volumen sanguíneo provoca el enrojecimiento y la sensación de calor en la zona circundante.

El dolor de esta zona ésta causado por la presión sobre las terminaciones nerviosas ejercidas por la tumefacción, así como la intensa estimulación o irritación de las terminaciones sensitivas, provocada por algunos de los componentes del exudado inflamatorio. Otras manifestaciones clínicas de las inflamaciones pueden ser la limitación funcional del órgano involucrado, por acción directa de los factores patógenos, la alteración de la circulación sanguínea en la zona o un cambio en el volumen del órgano afectado²⁶.

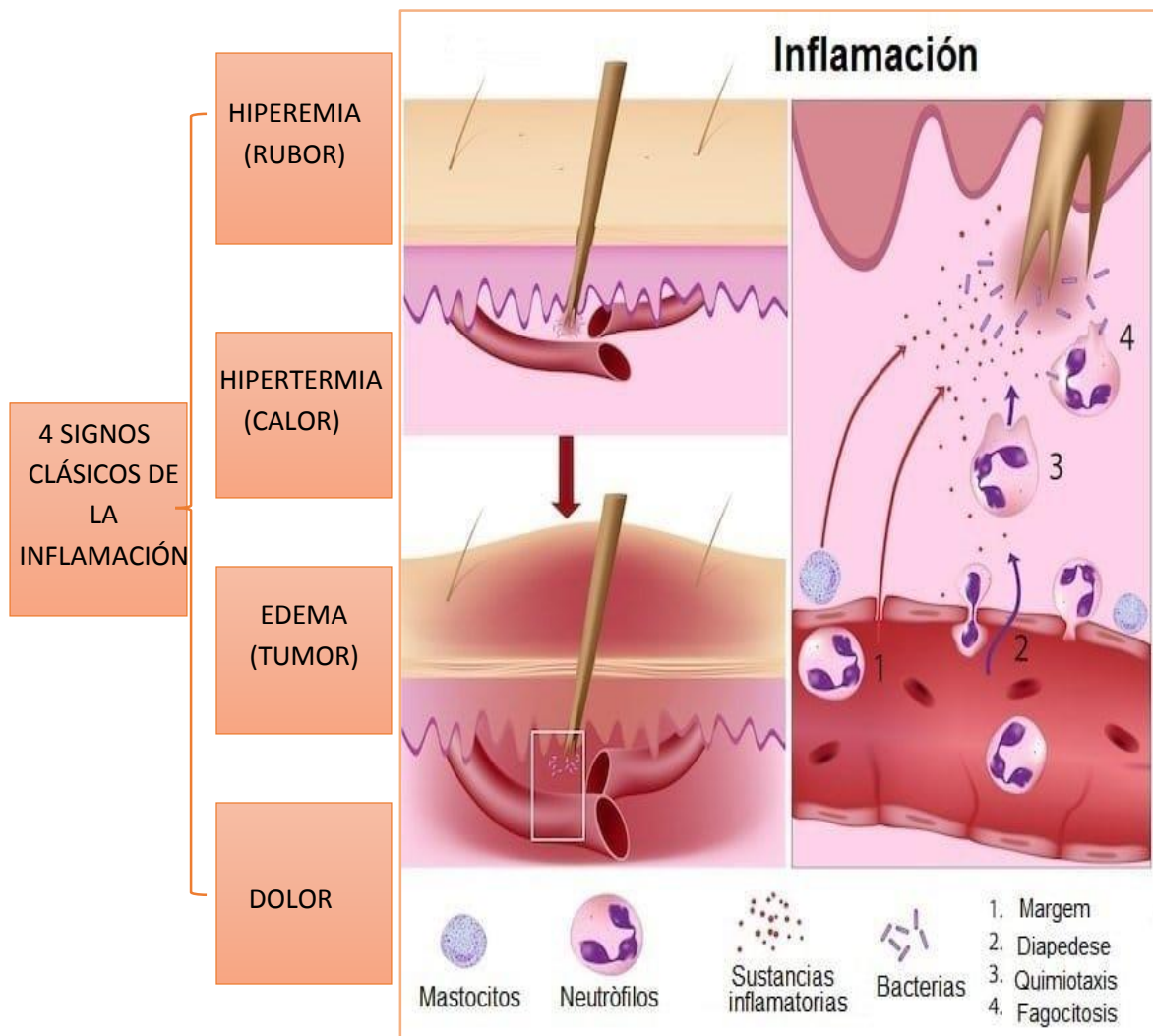


Figura 7. Manifestaciones clínicas de un proceso inflamatorio³².

2.2.6.2. Fases de la inflamación

2.2.6.2.1. Liberación de mediadores

Aunque todos los tejidos al lesionarse van a liberar mediadores de la inflamación, la fuente principal de los mismos es el mastocito. El mastocito contiene en el citoplasma gránulos con mediadores de la inflamación preformados. El mastocito se detecta en casi todos los tejidos, siendo localizados principalmente alrededor de los pequeños vasos, sobre los que actuarán los mediadores una vez liberados. La liberación de mediadores ocurre por distintas causas, pero quizá la más frecuente sea la lesión directa de la célula por un agente agresivo. El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima Ciclo – oxigenasa que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos y la de la lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT)²⁶.

2.2.6.2.2. Efecto de los mediadores

2.2.6.2.2.1. Mediadores preformados²⁶.

- 1. Histamina:** Es un mediador ampliamente distribuido por el organismo aunque se detecta principalmente en el mastocito y basófilo. Deriva por descarboxilación, del aminoácido histidina. Adecuado sobre los receptores H₁ (histamina 1) de los vasos, produce vasodilatación e incremento de la permeabilidad.
- 2. Enzimas proteolíticas:** De las distintas enzimas proteolíticas liberadas por el mastocito, quizá la más interesante sea la kininogenasa que actúa sobre las proteínas procedentes de la sangre, produciendo su ruptura en péptidos más pequeños denominados kininas. Las kininas inducen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.
- 3. Heparina:** Al inhibir la coagulación, favorece la llegada del foco inflamatorio desde la sangre de las moléculas y células. Es además, un factor regulador, por lo que será estudiado en el apartado correspondiente.

2.2.6.2.2.2. Mediadores sintetizados de novo²⁶.

- 1. PGE₂:** Es la prostaglandina más importante en el proceso inflamatorio. Produce vasodilatación y dolor. En coordinación con el factor C5a y LTB₄ aumentan la permeabilidad vascular.
- 2. LTB₄:** Es un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y macrófagos.
- 3. PFA:** Este factor tiene varias propiedades. Activa las plaquetas determinando su agregación, con la liberación de mediadores por parte de estos cuerpos e inicio de los procesos de coagulación. Produce además vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

2.2.6.2.3. Llegada de moléculas y células inmunes al foco inflamatorio

Los mediadores de la inflamación van a producir básicamente dos efectos. En una primera fase inicial, alteraciones vasculares que facilitan el trasvase de moléculas desde la sangre al foco inflamatorio, así como la producción de edema. En una segunda fase, la liberación en el foco de factores quimiotácticos²⁶.

2.2.6.2.4. Regulación del proceso inflamatorio²⁶.

Como en la mayor parte de las respuestas inmunes, el fenómeno inflamatorio se encuentra estrechamente regulado, evitando así una respuesta exagerada o perjudicial. Los siguientes factores intervienen en esta regulación:

- 1. Histamina:** Actuando sobre receptores H₂, inducen en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores, inhibe la actividad del neutrófilo, inhibe la quimiotaxis y activa las células T supresoras.
- 2. PGE:** Produce en el mastocito y basófilo una inhibición de la liberación de mediadores y sobre los linfocitos una inhibición de la proliferación y diferenciación.

3. **Agonistas autonómicos:** El mastocito y basófilo parecen presentar receptores α y β - adrenérgicos que sugieren que la liberación de mediadores.

4. **Heparina:** Inhibe la coagulación y la activación de los factores del complemento.

2.2.6.2.5. Reparación²⁶.

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

1. Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).
2. Migración y proliferación de fibroblastos.
3. Maduración y organización del tejido fibroso (remodelación).

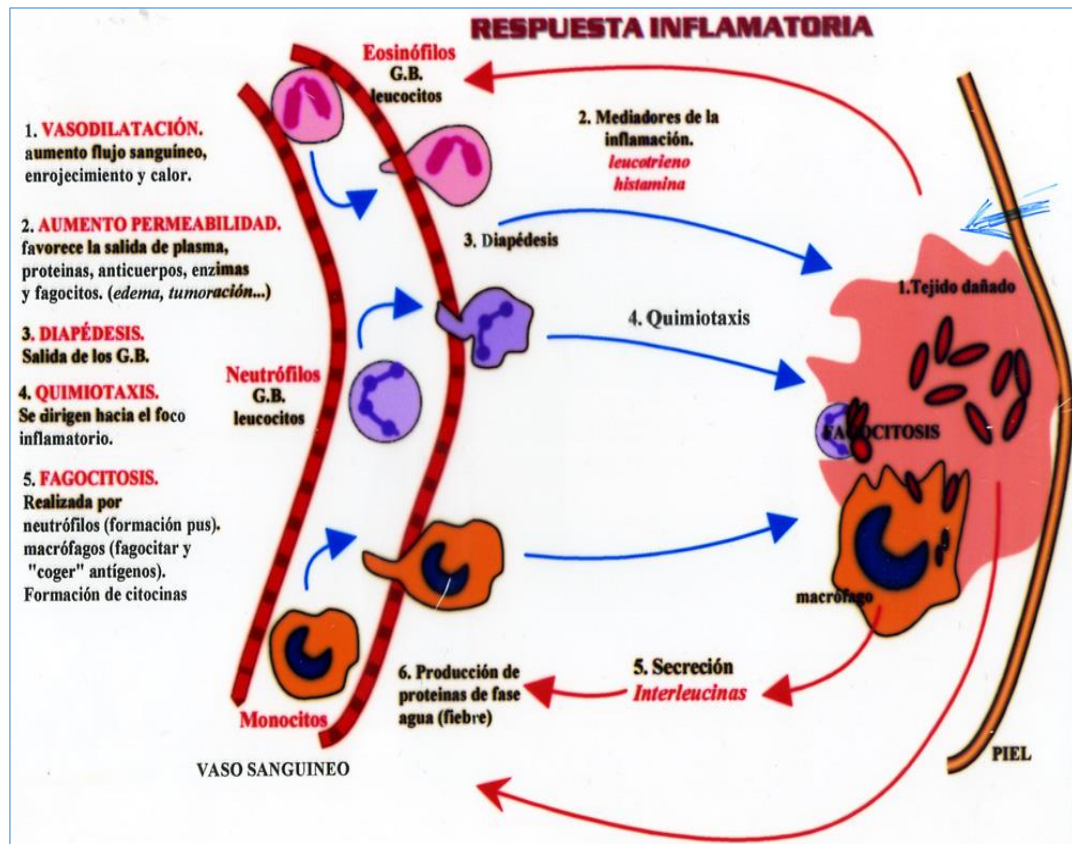


Figura 8. Respuesta inflamatoria, actividad de los mediadores de la inflamación³³.

2.2.6.3. Clasificación de la inflamación

Los procesos inflamatorios se clasifican en agudos y crónicos:

2.2.6.3.1. Inflamación Aguda

Los procesos de tipo agudo consisten en una respuesta inmediata que se produce frente al agente lesivo, se caracteriza por un aumento del flujo sanguíneo, alteración de la permeabilidad de la microvasculatura y migración de leucocitos hasta el foco de lesión³⁴. El resultado de todo ello es el acúmulo de un fluido rico en proteínas, fibrina y leucocitos. En los primeros 10 – 15 minutos se produce una hiperemia por dilatación de arteriolas, vénulas y apertura de los vasos de pequeño calibre. Tras esta fase aumenta la viscosidad de la sangre, lo que reduce la velocidad del flujo sanguíneo. Al disminuir la presión hidrostática en los capilares, la presión osmótica del plasma aumenta, y en consecuencia un líquido rico en proteínas sale de los vasos sanguíneos originando el exudado inflamatorio²⁶.

2.2.6.3.2. Inflamación Crónica

Considera una duración prolongada (semanas o meses) en la que se pueden observar destrucción tisular y de intentos de curación. Puede surgir como cuadro evolutivo a partir de una inflamación aguda o iniciarse como un evento insidioso y a menudo asintomático (como puede ser vista en artritis reumatoide, aterosclerosis, tuberculosis y neumopatías crónicas). Así como en la inflamación aguda el neutrófilo es la célula más importante y predominante, en la inflamación crónica, la figura central es el macrófago, en especial, por la gran cantidad de sustancias biológicamente activas, que puede secretar. También inducen apoptosis de las células inflamatorias y fagocitosis, cruciales para llegar a la resolución final con éxito, los macrófagos son una fuente importante de proteínas implicadas en la resolución. El control de estas células durante el desarrollo de la inflamación aguda puede ser crucial a la hora de determinar si la lesión se resuelve o el proceso se hace crónico³⁴.

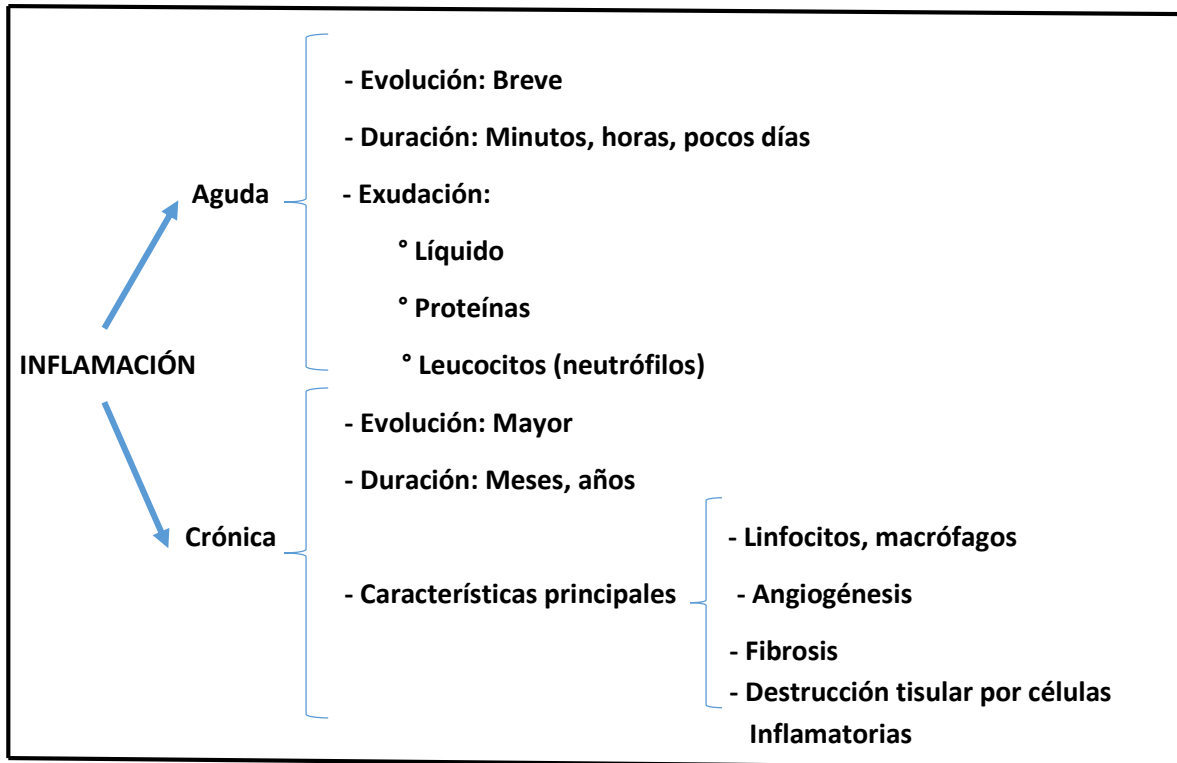


Figura 9. Clasificación de la inflamación según sus características³⁵.

2.2.6.4. Tipos de inflamación³⁶.

- 1. Catarral:** Abundante producción de moco y acumulación de leucocitos. Se presenta en las mucosas del intestino y de las vías respiratorias superiores
- 2. Erimatosa:** Predomina el aumento de la cantidad de sangre circulante en el área. Aparece con frecuencia en la piel o en las membranas mucosas. Un ejemplo de eritema es la quemadura solar leve.
- 3. Exudativa:** Exudación de líquidos y otros materiales de las células y de los tejidos. Son los casos de la inflamación de la pleura, del peritoneo, o peritonitis, y del pericardio, o pericarditis.
- 4. Hemorrágica:** Debida a la rotura de vasos sanguíneos, esta inflamación se caracteriza por la precipitación de fibrina, proteína que proporciona el carácter semisólido al coágulo sanguíneo. Afecta sobre todo los tejidos muy irrigados, como el pulmonar.

5. Necrotizante: Predomina el fenómeno de la necrosis tisular. Un ejemplo grave de este tipo de inflamación es la producida por la gangrena.

6. Hiperplástica: La hiperplástica es un aumento de número de células. Puede afectar, por ejemplo, las adenoides o vegetaciones.

7. Purulenta: Abundante exudado inflamatorio rico en leucocitos (pus), que si no se elimina de manera natural debe ser extraído.

2.2.7. Antiinflamatorios

Son fármacos diseñados para combatir la inflamación y las enfermedades que se derivan de problemas como: Fracturas, reumatismo, estomatitis, lesiones urinarias y genitales¹⁰. Los principales grupos de fármacos empleados como antiinflamatorios de amplio espectro son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides). Además en la práctica clínica se emplean en determinadas circunstancias otras clases de fármacos que presentan acciones antiinflamatorias más restringidas³⁷.

2.2.7.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

También llamados NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Tras el descubrimiento de los inhibidores selectivos de la COX-2, surgió la clasificación en NSAID tradicionales, que inhiben tanto la COX-1 como la Cox-2. Al principio solo los compuestos ideados con el propósito específico de la inhibición selectiva de la COX-2 (denominados en forma coloquial los coxib) se asignaban al grupo de los NSAID selectivos de COX-2. Sin embargo algunos NSAID más antiguos (p.ej. diclofenaco, meloxicam, nimesulida) muestran un grado de selectividad por la COX-2 que es similar a la del primer coxib, el celecoxib. Entonces sería mejor clasificar estos fármacos como NSAID selectivos de la COX-2 aunque esto hasta el momento no es algo común. Otras clasificaciones de los NSAID se

concibieron con base en la semivida, por ejemplo, los que tienen una semivida más breve (<6h) o más prolongada (>10h)²⁸.

El mecanismo de acción principal de todos los AINE es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esta enzima está implicada en el metabolismo del ácido araquidónico para dar lugar a la formación de los prostanoïdes, es decir las “prostaglandinas clásicas” la prostaciclina y el Tromboxano A2.

La inhibición de la ciclooxigenasa se puede producir por distintos mecanismos los cuales detallamos a continuación:

1. Inhibición reversible (ejemplo la aspirina que produce una acetilación del lugar activo).
2. Inhibición competitiva (ejemplo el ibuprofeno que actúa como sustrato competitivo).
3. Inhibición reversible no competitiva (ejemplo el paracetamol que posee una acción de atrapamiento de radicales libres que interfiere con la producción de hidroperoxidasas, sustancias que, según se piensa desempeña un papel esencial en la actividad de la ciclooxigenasa)³⁷.

La ciclooxigenasa presenta dos isoformas enzimáticas³⁷:

1. COX-1 que se expresa en la mayor parte de los tejidos, sobre todo en las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos renales, y que está implicada en la transmisión celular de señales fisiológicas. La mayoría de los efectos adversos de los AINE se produce por la inhibición de la COX-1.
2. COX-2 que se produce en los tejidos con inflamación y produce los prostanoïdes implicados en las respuestas inflamatorias. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINE se deben en gran medida a la inhibición de la COX-2.

Los AINE ejercen tres acciones clínicas fundamentales que pueden producir efectos terapéuticos beneficiosos tales como acción analgésica, antiinflamatoria y acción antipirética. Generalmente los AINE producen varios efectos adversos en especial en ancianos y en personas que lo usan crónicamente estos efectos son debido sobre todo a la inhibición no selectiva de la síntesis de COX-1 y COX-2³⁷.

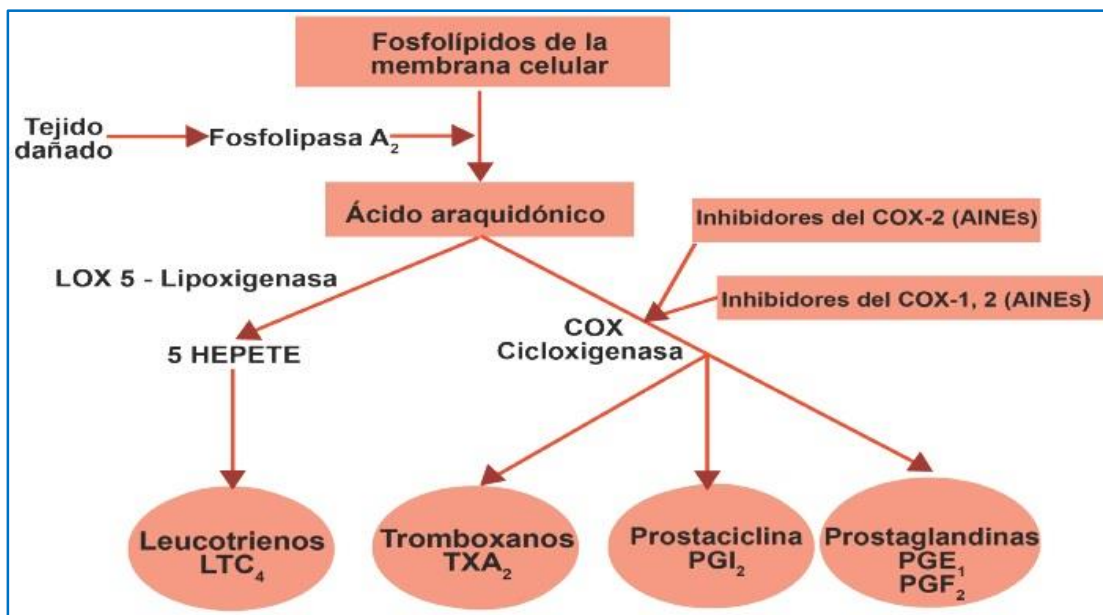


Figura 10. Mecanismo de acción de los AINE³⁸.

Tabla 1. Clasificación de AINE según su vida media, potencia antiinflamatoria y su acción sobre las isoenzimas de COX³⁹.

1. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU VIDA MEDIA (TPDE)		
< 5 horas	5 – 15 horas	> 15 horas
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ácido acetil salicílico 2. Acetaminofen 3. Ibuprofen 4. Diclofenac 5. Ácido Mefenámico 6. Ketoprofeno 7. Indometacina 8. Nimesulide 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diflunisal 2. Flurbiprofen 3. Naproxeno 4. Sulindac 5. Celecoxib 6. Metamizol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Piroxicam 2. Tenoxicam 3. Nuevos AINES 4. Oxicanos 5. Rofecoxib
2. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU POTENCIA ANTIINFLAMATORIA		
Analgésicos pero insignificante antiinflamatorio	Analgésicos y antiinflamatorios moderados	Analgésicos y antiinflamatorios potentes
<ol style="list-style-type: none"> 1. Paracetamol 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Derivados de ácido propiónico: ibuprofeno 2. Derivados de ácido antranílico: mefenámico 3. Derivados de ácido arilacético: diclofenac 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Salicilatos 2. Derivados de pirazonas: dipirona 3. Derivados indólicos: etodolac 4. Indometacina
3. CLASIFICACIÓN DE AINES POR SU ACCIÓN SOBRE LAS ISOENZIMAS DE COX		
Inhibidores no selectivos	Inhibidores Selectivos COX-2 – Nuevos AINES	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Derivados de ácido salicílico 2. Paracetamol 3. Derivados acéticos 4. Derivados de ácido propiónico 5. Derivados de ácido antranílico (fenamatos) 6. Derivados enólicos 	Coxibicos: Rofecoxib, celecoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Parecoxib Nimesulide Meloxicam / Diclofenaco Etodolac Selectividad exclusiva: Celecoxib, Rofecoxib Selectividad preferencial: Piroxicam, Meloxicam, Nimesulide, Diclofenaco	

2.2.7.1.1. Diclofenaco

El diclofenaco es un derivado fenilacético, con actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria potente. Como el resto de los AINEs, inhibe la síntesis de PG inhibiendo la actividad de COX, pero además disminuye la concentración intracelular de AA libre en leucocitos. El diclofenaco se absorbe por vía oral en forma rápida y completa y en el plasma se alcanzan concentraciones máximas en término de dos o tres horas, aunque el fenómeno del primer paso hepático limita su biodisponibilidad al 50 %. Su vida media de eliminación es de 1-2 horas. Pasa al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones menores que las plasmáticas, pero más mantenidas, lo cual explica que la duración de sus efectos sea más prolongada que lo que se deduciría de su vida media. Sus indicaciones terapéuticas cubren un espectro que abarca desde el tratamiento agudo y crónico de los signos y síntomas de la artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante hasta el del dolor agudo debido a procesos inflamatorios no reumáticos³⁴.

La dosis habitual por vía oral es de 50 mg/ 8 h aunque como dosis inicial puede administrarse 100 mg. En el tratamiento del cólico renal se utiliza la forma soluble por vía intramuscular a la dosis de 75 mg, aunque no deben administrarse más de dos dosis al día⁴⁰.

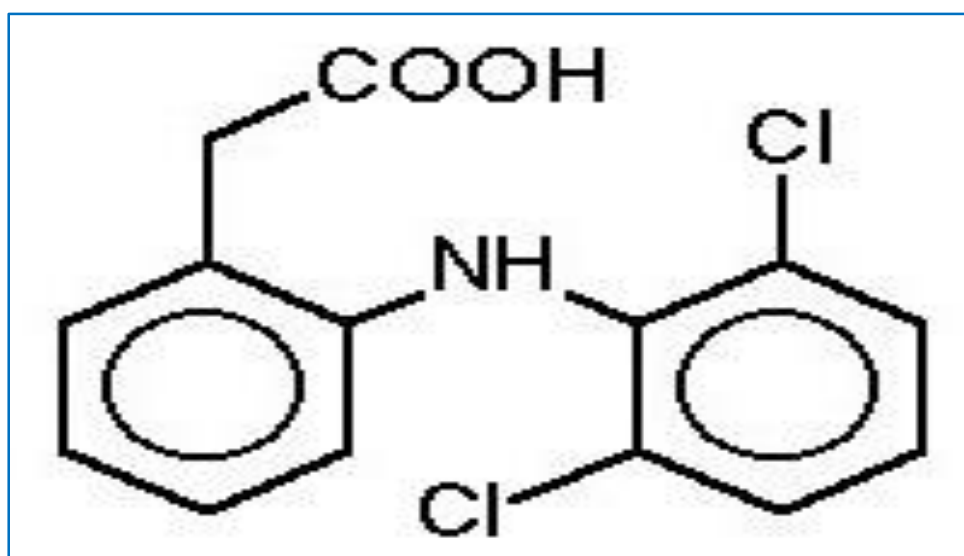


Figura 11. Fórmula química del diclofenaco sódico⁴¹.

Tabla 2. Diclofenaco Sódico, características⁴².

Mecanismo de acción	Uso terapéutico	Farmacocinética	Dosis	Efectos adversos	Contraindicaciones
AINE tradicional. Inhibe la síntesis de PG, inhibiendo la actividad de COX-1 Y COX-2.	Artritis reumatoide, artrosis, dolor, migraña, inflamación	Unión proteica: 99% Metabolismo: hepático 1er paso (metabolitos: glucuronido y sulfato). Semivida: 1-2 hrs Conc. Max: 2-3 hrs	VO 50mg cada 8 hrs 75mg cada 12hrs	GI: 20% Somnolencia Reacción alérgica: Edema	Niños Lactantes Embarazadas

2.2.7.2. Antiinflamatorios esteroideos

También llamados glucocorticoides éstos disminuyen de manera notoria las manifestaciones de la inflamación, lo que se debe a sus profundos efectos sobre la concentración, distribución, y función de los leucocitos periféricos y a aquellos de supresión de las citosinas y quimiocinas inflamatorias. Independientemente de su causa, la inflamación se caracteriza por la extravasación de leucocitos e infiltración de los tejidos afectados. Esos eventos son mediados por una serie compleja de interacciones con moléculas de adhesión de leucocitos con moléculas sobre las superficies endoteliales, que son inhibidas por los glucocorticoides²⁷. Los efectos de los glucocorticoides son mediados por el receptor de glucocorticoide (GR), este cuando está inactivo se encuentra en el citoplasma unido a diversas proteínas chaperonas (hsp90, hsp70 e inmunofilina) formando un complejo proteico con afinidad por los esteroides. La unión de los glucocorticoides endógenos o sintéticos a los receptores provoca la separación de las proteínas que forman el complejo proteico y unión de los receptores formando monómeros o dímeros. Los receptores salen del núcleo y no pueden unirse de nuevo al ligando hasta que se forma el multicomplejo

proteico con las chaperonas⁴³. Las acciones antiinflamatorias e inmunodepresoras de los glucocorticoides comprenden⁴⁴:

1. Inhiben las manifestaciones inmediatas de la inflamación (vasodilatación capilar, edema, migración de leucocitos, formación y depósito de fibrina en la zona).
2. Inhiben la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa 2 ((Cox-2) inducible y la fosfolipasa A2.
3. Inhiben la generación de óxido nítrico, a través de la inhibición de la óxido nítrico-sintasa inducible (iNOS).
4. Inhiben la liberación de histamina de los basófilos y células cebadas.
5. Interfieren en la función de los fibroblastos y de las células endoteliales (inhiben o suprimen la liberación de factores como el factor de necrosis tumoral [TNF], el factor de activación de plaquetas.
6. Inhiben la bradicinina y sus efectos antiinflamatorios.

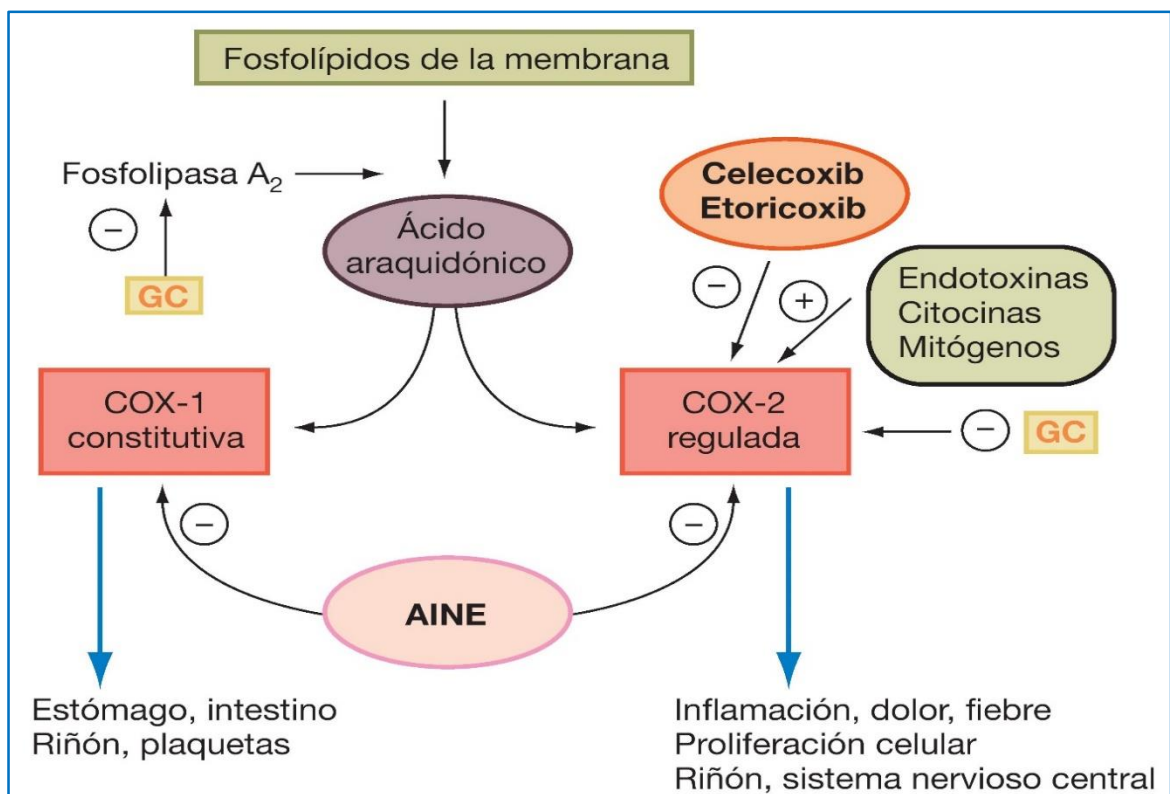


Figura 12. Representación esquemática de la acción de los AINE y de los glucocorticoides⁴⁵.

2.2.7.2.1. Dexametasona

La dexametasona es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides causan profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos. Este fármaco inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la agregación y degranulación de los neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticos por los lisosomas, etc. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A2, enzima encargado de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos⁴⁰.

La dexametasona, como el resto de glucocorticoides, se une a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos, activándolos. Como consecuencia se movilizan diferentes endopeptidasas neutras, inhibidores del activador del plasminógeno, lipocortina, etc⁴⁰.

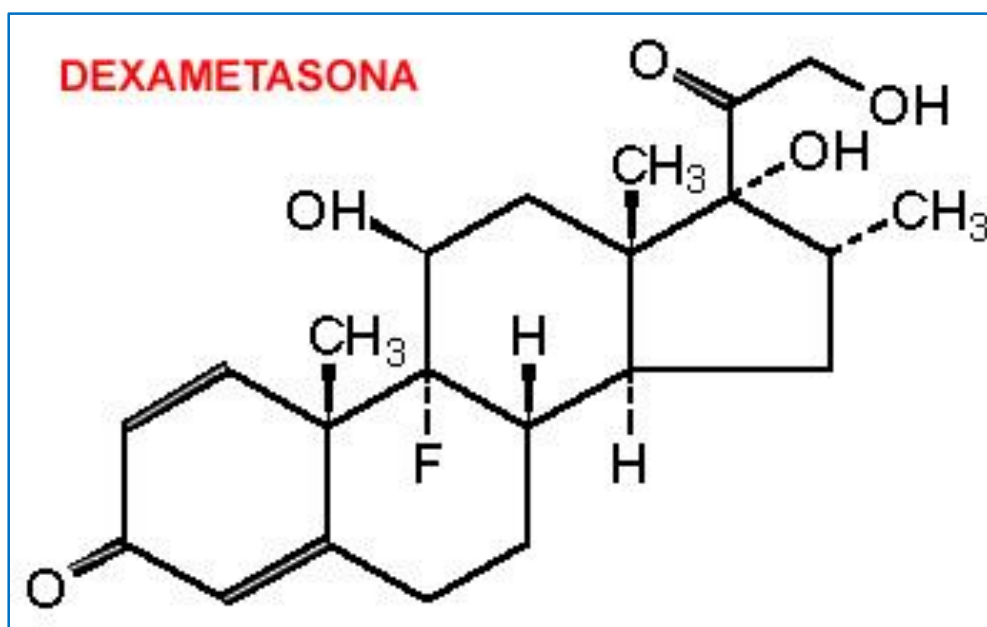


Figura 13. Fórmula química de la dexametasona⁴⁶.

Tabla 3. Dexametasona, clasificación y características⁴⁷.

CLASIFICACIÓN DE LOS GLUCOCORTICOIDES		
Generación	Moléculas	Características
1º	Primera generación de glucocorticoides sintéticos Prednisona Prednisolona 6-metil-prednisolona	Doble enlace C ₁ =C ₂ ; aumenta actividad biológica y disminuye la actividad mineralocorticoidea. Metilación en C ₅ ; incrementa ligeramente la potencia antiinflamatoria.
2º	Segunda generación de glucocorticoides sintéticos o halogenados Dexametasona Betametasona	Presentan 1 o varios grupos fluor o cloro: aumenta la potencia y la vida media biológica del fármaco.
3º	Tercera generación de glucocorticoides sintéticos u oxazolínicos Deflazacort	Presenta anillo de condensación metil oxazolínico entre C ₁₆ y C ₁₇ , que le confiere una nueva afinidad receptorial: eficacia terapéutica con menores efectos secundarios.

2.2.8. Flavonoides

Los flavonoides son uno de los grupos más numerosos y ampliamente distribuidos de constituyentes naturales, conocidos algunas veces como antoxantinas, en la literatura química⁴⁸.

Los flavonoides son sustancias de bajo peso molecular producidas por casi todas las plantas vasculares. La asociación entre las plantas productoras de flavonoides y las diversas especies animales y otros organismos, puede explicar la gama extraordinaria de actividades bioquímicas y farmacológicas que estos productos ejercen en el hombre y otros mamíferos, como resultado de la coexistencia o coevolución de ambos reinos⁴.

Algunos flavonoides proveen resistencia contra la fotooxidación de la luz ultravioleta del sol e intervienen en el transporte de hormonas en las planta⁴.

Los solventes empleados en la extracción de los flavonoides son muy variados y pueden ser desde muy polares como agua y etanol para glicósidos o agliconas muy hidroxiladas hasta menos polares como éter y cloroformo para flavonas altamente metoxiladas. Es recomendable emplear una sucesión de dos o más solventes, usualmente en el orden de lipofílico a

hidrofílico, como por ejemplo éter de petróleo, benceno, éter etílico, alcoholes y finalmente agua⁴⁸.

Para detectar la presencia de flavonoides en un extracto la reacción más usada es la reacción de shinoda, al extracto alcohólico incoloro o ligeramente amarillo se le coloca un pequeño trozo de magnesio y unas pocas gotas de HCl conc., el desarrollo inmediato de coloración es indicativo de la presencia de flavonas (amarillo a rojo), flavanonoles (rojo a magenta), flavanonas (rojo, magenta, violeta, azul), isoflavonas (amarillo); isoflavanonas, chalconas y auronas no dan coloración⁴⁸.

2.2.8.1. Biosíntesis de los flavonoides

Contienen 15 átomos de carbono en su núcleo básico ordenados bajo un sistema C6-C3-C6, 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 que en este caso de existir es llamado C. Los flavonoides se encuentran generalmente en mezclas como agliconas y/o glicósidos, en muchos casos debido a la complejidad de la mezcla es más frecuente el estudio de estos compuestos en forma de agliconas en extractos de plantas previamente hidrolizadas⁴⁸.

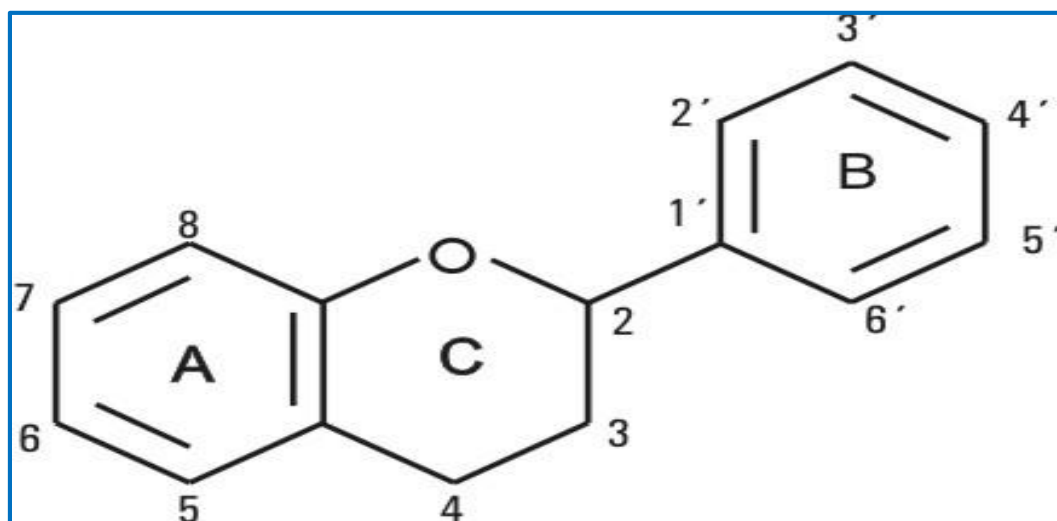


Figura 14. Núcleo básico de los flavonoides⁴⁸.

2.2.8.2. Síntesis biogénica de los flavonoides

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 del cual se derivan las otras clases por posteriores modificaciones que ocurren en varias etapas. Así mismo cada una de estas clases puede sufrir posteriores metilaciones, etc⁴⁸.

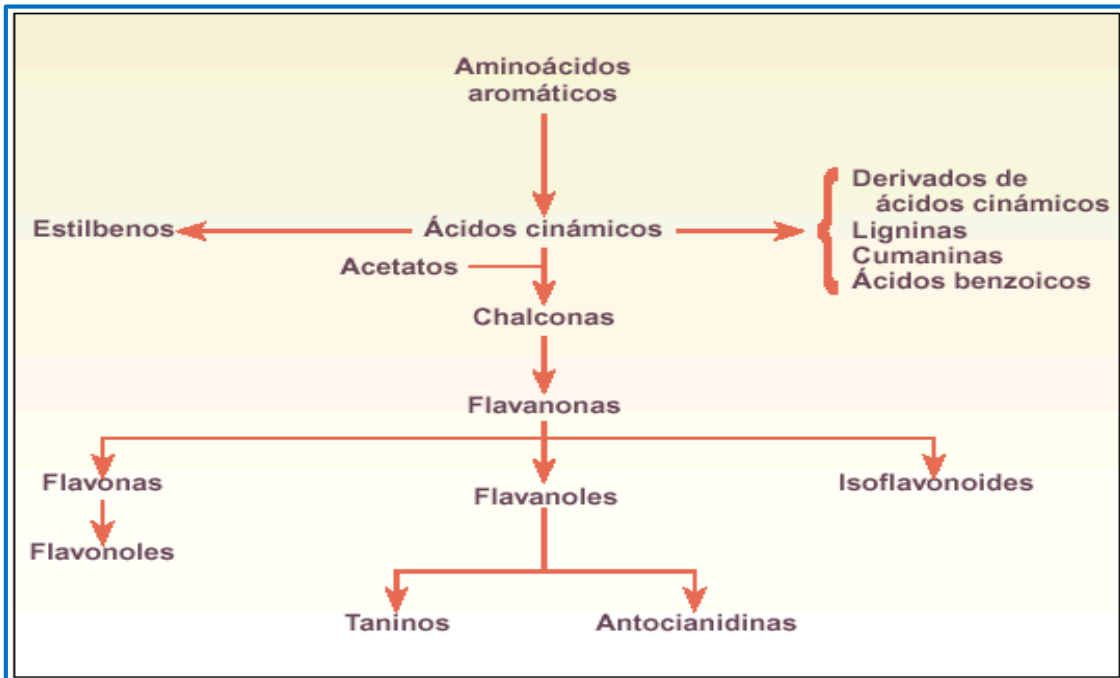


Figura 15. Síntesis biogénica de los flavonoides⁴⁹.

2.2.8.3. Clasificación de los flavonoides

En función de sus características estructurales los flavonoides se pueden clasificar en: Flavanos, como la catequina con un grupo –OH; los flavonoles representados por la quercetina que posee un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo –OH en posición 3 del anillo C, las flavonas como la diosmetina que posee un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3, las antocianidinas como la cianidina que tiene unido el grupo –OH en posición 3 pero además posee un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C, las isoflavonas representados por la Genisteina y los flavanonoles, principalmente destaca la taxifolina, ¹⁵.

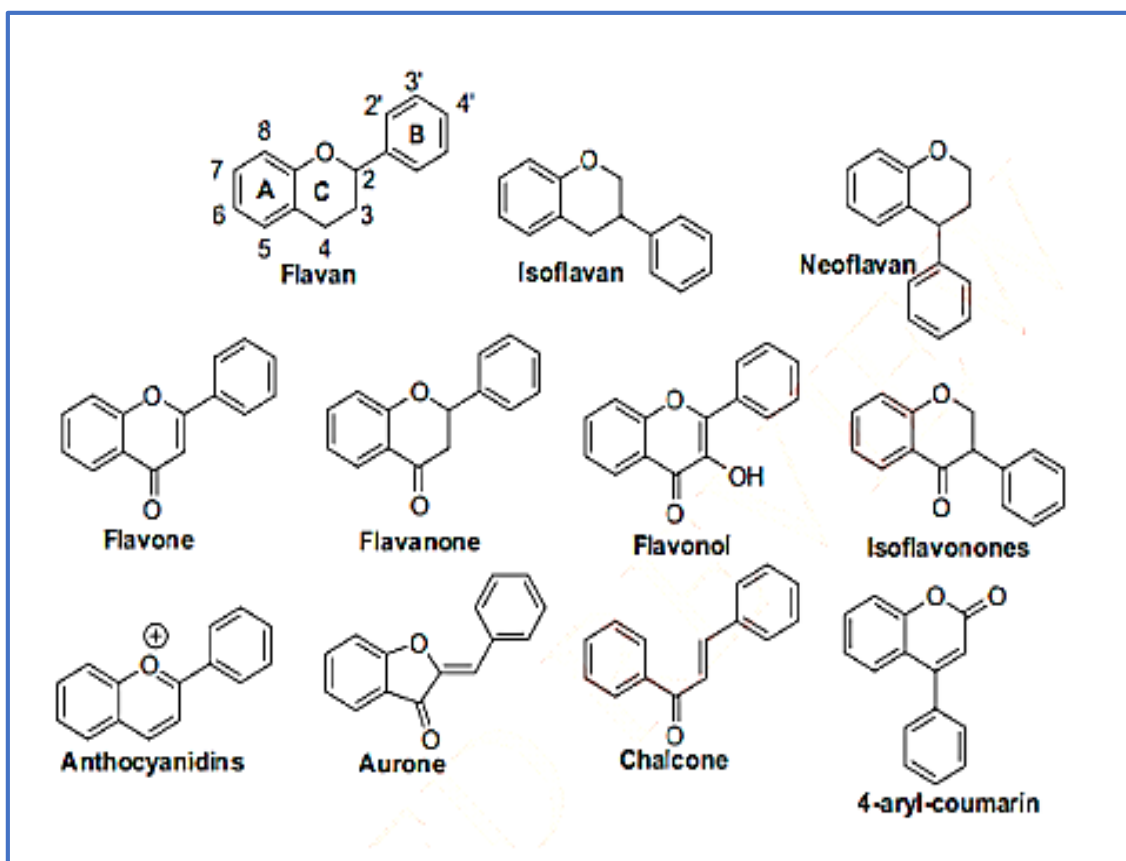


Figura 16. Clasificación de los flavonoides en función de sus características estructurales⁴.

2.2.8.4. Propiedades medicinales de los flavonoides

Se han descrito para los flavonoides propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antiagregantes, antihemorrágicas, vasodilatadoras, antivirales, antineoplásicas, antibacterianas, antialérgicas, espasmolítica, colerética, estrógena, diurética, neuroprotectora y mejora el rendimiento cognitivo. Los efectos curativos de muchos remedios de la medicina natural tradicional pueden ser atribuidos a la presencia de metabolitos secundarios, específicamente flavonoides¹⁵. Estudios recientes también han mostrado que ciertos flavonoides, en especial los derivados de las flavonas, expresan por lo menos parte de su actividad antiinflamatoria modulando la expresión de genes proinflamatorios como el de la ciclooxygenasa-2⁸.

Tabla 4. Potenciales efectos farmacológicos de diferentes flavonoides en humanos y animales⁴.

ACTIVIDADES FARMACOLÓGICAS	COMPUESTOS
Analgésica	Quercetina, hesperidina, miricitrina, 5,7-dimetoxiflavanona-4'-O-[D-apiofuranosil-(1→2)]—Dglucopiranosido
Antialérgica	Quercetina
Antiaterogénica	Quercetina
Anticancerígena	Baicaleína, epigallocatequina, kaenferol-3-O-Dglucopiranosido, nobiletina, quercetina, rutina
Antidiabética	Quercetina
Antidiarréica	Apigenina, kaenferol, morina, miricetina, naringenina, quercetina, quercitrina
Hepatoprotector	Gospina, hispidulina, hidroxietilrutósido, kolavirona, quercetina, silimarina.
Antiinflamatoria	Apigenina, crisina, gospina, hibrifolina, hipolaetina-8-D-glucósido luteolina, miricetina, nepetina, quercetina, quercitrina, rutina, sidertoflavonona.
Antiosteoporótica	Ipriflavona.
Antiespasmódica	Apigenina, crisina, kaenferol, quercetina.
Antiulcerosa	Hipolaetina-8-glucósido, kaenferol, quercetina, rutina, solona, naringina.
Protector Vascular	Antocianidina, citrina, rutósido

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Lugar de ejecución del trabajo de investigación

El presente trabajo de investigación se desarrolló en los ambientes del laboratorio de productos naturales y el bioterio de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener.

3.2. Materiales y equipos

3.2.1. Equipos:

- Estufa esterilizadora a calor seco Modelo 5NE40 (Mettler).
- Equipo de disección (Kendal).
- Balanza mecánica para animales de experimentación (Mettler).
- Balanza analítica digital (Ohaus).
- Lámpara luz UV 365 nm (Ultraviolet).
- Campana extractora (Mettler).
- Licuadora eléctrica (Oster).

3.2.2. Materiales de vidrio y otros

- Beacker 100, 250, 500 y 1000 mL (Pyrex).
- Sonda orogástrica para ratones N° 18
- Pipeta 1, 2 y 5 mL (Pyrex).
- Tubos de ensayo 13 x 100 (Pyrex).
- Bureta (Pyrex).
- Embudos 75 mL (Pyrex).
- Fuente de vidrio (Pyrex).
- Bagueta o varilla de vidrio (Metrix).
- Propipeta de goma (Vicking).
- Gradilla metálica para tubos de ensayo (Eppendorf).
- Espátula (Nalgene).
- Pinza metálica (Belart).
- Soporte universal (Belert).

- Papel filtro 20 cm x 20 cm (Whatman).
- Algodón 200 g (Alkofarma).
- Gasa 20 cm x 20 cm (Quirmex).
- Guantes quirúrgicos talla 8 (Alkofarma).
- Jeringas descartable 1mL (Alkofarma).
- Jaulas de metal para ratones.
- Frasco de vidrio color ámbar.

3.2.3. Muestra vegetal

La muestra vegetal a analizar fue el extracto etanólico de las hojas secas de la especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “talla”.

3.2.4. Animales de experimentación

Se utilizó como animales de experimentación ratones albinos cepa Balb/C53, con un mes de edad y un peso aproximado de entre 30 a 42g, adquiridas en el bioterio del Instituto Nacional de Salud sede Chorrillos, 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. Reactivos

- Solución de Tricloruro férrico
- Solución de Tricloruro de aluminio
- R. Shinoda
- R. Ninhidrina
- R. Wagner
- R. Molish
- R. Liebermann-Burchard
- R. Gelatina/NaOH
- R. Popoff
- R. Mayer
- R. Dragendorff

- R. Salkowski

3.4. Solventes

- Agua destilada.
- Etanol Q.P. (Merck Peruana).
- Metanol Q.P. (Merck Peruana).
- N-butanol Q.P. (Merck Peruana).
- Cloroformo Q.P. (J.T Baker).
- Acetato de etilo Q.P. (Merck Peruana).
- Acetona Q.P. (Merck Peruana).
- Benceno Q.P. (Merck Peruana).
- Eter etílico Q.P. (PQC Laboratorios).
- Eter de petróleo Q.P (Merck Peruana).
- Ácido clorhídrico Q.P. (Lab. Gamma).

3.5. Metodología y procedimientos

3.5.1. Identificación y recolección de la especie vegetal

La especie vegetal se recolecto en el mes de abril en Laraos, provincia de Yauyos, perteneciente al departamento de Lima, a una altitud de 3 310 m.s.n.m. Para proceder con la identificación y recolección de la muestra se optó por solicitar la ayuda de personas que viven en este distrito, ya que ellos conocen perfectamente el lugar donde crece esta especie vegetal, se procedió a embalar las ramas conteniendo las hojas con mucho cuidado en una bolsa de papel y roseándolas con alcohol de 96° para su mejor conservación y su posterior envío a la capital.

3.5.2. Obtención de la muestra

Con la especie vegetal ya en la capital se procedió a seleccionar la muestra (hojas), retirando el material en mal estado (hojas oxidadas, resecadas, viejas, etc) o cualquier materia orgánica ajena a la planta a estudiar como también cualquier materia inorgánica extraña (arena, tierra, etc). Posteriormente procedimos a separar las hojas de los tallos y brindarle la

atención principal a las hojas que son objeto de estudio en nuestro trabajo de investigación.

3.5.3. Proceso de extracción del extracto etanólico para el estudio farmacológico

Las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "talla" fueron pesadas obteniéndose 4,200 g de muestra. En nuestro caso se procedió a licuar las hojas de nuestra muestra con alcohol de 70°, el producto de este proceso se deposita en un frasco de vidrio de boca ancha color ámbar agregándole 3 litros de alcohol de 70°, sellándolo herméticamente para luego este ser sometido a un proceso de maceración por 7 días siendo agitada constantemente. Al término de este periodo se procedió con el filtrado correspondiente, el producto final de este filtrado se depositó en una fuente de vidrio para por último ser llevado a la estufa para su secado a 40°. Después de 4 días de permanecer en la estufa se obtuvo 240 g de extracto seco, ya está listo para poder ser analizado.

3.5.4. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla"⁴⁸.

Se realizó en 11 tubos de ensayo, se colocaron 20 mg de nuestra muestra (extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "talla" a los cuales se le agregaron 1mL de los solventes a cada tubo de ensayo, agua destilada, etanol, metanol, cloroformo, n-butanol, n-hexanol, acetato de etilo, acetona, benceno, éter etílico y éter de petróleo respectivamente, la finalidad de esta prueba es determinar el comportamiento del extracto en solventes con diferente polaridad se agitó uno por uno todos los tubos y se observó los resultados los cuales se muestran en la **Tabla 5 y Anexo 6**.

3.5.5. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla"⁴⁸.

Es un método que ha sido desarrollado y aplicado para una detección preliminar de los diferentes constituyentes químicos en las plantas

(metabolitos secundarios), basados en la extracción de éstos con solventes apropiados en la aplicación de pruebas de coloración y precipitación⁴⁷. La reacción más usual para la detección de flavonoides en un extracto de planta es la reacción de Shinoda⁴⁸. Para realizar el perfil cualitativo fitoquímico se utilizó 25 mg de la muestra del extracto seco, este se solubilizó en etanol y se distribuyó en 11 tubos de ensayo en los cuales se procedió a determinar la presencia de metabolitos secundarios (compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides y esteroides) utilizando los siguientes reactivos:

- Reactivo de Dragendorff

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Dragendorff, la reacción es catalogada positiva para alcaloides si se observa un precipitado anaranjado. Dichos datos se evidencian en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reactivo de Mayer

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Mayer, la reacción es catalogada positiva para alcaloides si se observa un precipitado de blanco a crema. Dicho cambio se evidencia en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reactivo de Wagner

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Wagner, la reacción es catalogada positiva para alcaloides si se observa un precipitado de color marrón, los cuales se evidencian en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reactivo de Popoff

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Popoff, esperar 5 minutos; se cataloga

positivo para alcaloides si se observa la aparición de un precipitado color amarillo, dichos datos se evidencian en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reactivo de Tricloruro de aluminio

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Tricloruro de Aluminio, esperar 5 minutos y si se observa fluorescencia amarilla a la luz UV, será catalogada como positivo para alcaloides; dichos datos son evidenciados en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reactivo de Tricloruro férrico

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo y se le agregó III gotas del reactivo de Tricloruro férrico, si se observa una coloración azul – verdoso nos indicará la presencia de compuestos fenólicos. Al tratar los taninos hidrolizables con tricloruro férrico aparece una coloración azul; los taninos condensados dan coloración verde. Dichos cambios son evidenciados en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reacción de Shinoda

Se colocó 0,5 mL del extracto seco diluido en un tubo de ensayo a la cual le agregamos limadura de magnesio seguido por gotas de ácido clorhídrico Q.P. Las coloraciones roja (flavona), roja a carmesí (flavonoles), carmesí a magenta (flavononas) y algunas veces azul o verde son consideradas positivas para flavonoides, dichos cambios son evidenciados en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reacción de Liebermann - Burchard

En un tubo de ensayo se colocó 1,5 mg del extracto seco diluido en cloroformo seguido de 1 mL de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico Q.P. Las saponinas dan color rosado o púrpura mientras que los

esteroides dan azul verdoso – verde, dichas coloraciones son evidenciados en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reacción de Salkowski

Se coloca en un tubo de ensayo 2 mg del extracto seco a la cual le agregamos 1 mL de cloroformo, luego se le agrega 1 mL de ácido sulfúrico Q.P. La reacción es positiva para esteroides si se observa la formación de un color rojo o amarillo, los cuales se evidencian en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reacción con Ninhidrina

En un tubo de ensayo se coloca 1 mg del extracto seco diluido al cual se le agregó 10 gotas del reactivo de Ninhidrina al 0,1%, calentarlo y si se evidencia la presencia de un color violáceo es positivo para grupo amino libre, dicha coloración se evidencia en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

- Reacción de Molish

En un tubo de ensayo se coloca 1mL del extracto seco diluido al cual se añadió gotas de reactivo α naftol al 1% mezclar bien, luego se dejó caer por las paredes del tubo 0,5 mL de H₂SO₄ Q.P. la formación de un anillo coloreado indica presencia de carbohidratos, los cuales se evidencian en la **Tabla 6 y Anexo 7**.

3.5.6. Estudio farmacológico del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

3.5.6.1. Modelo biológico utilizado para demostrar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

Para determinar la actividad antiinflamatoria de las hojas del *Baccharis buxifolia*(Lam.) Pers. “Talla” se usó el modelo biológico edema subplantar inducido con albumina 1% en ratones albinos, descrito por Winter³.

3.5.6.2. Diseño metodológico para determinar la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

Para el desarrollo del diseño metodológico del modelo biológico edema subplantar inducido con albúmina 1%, se empleó como fármacos patrón al diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg de peso corporal y como muestra problema al extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” en diferentes concentraciones (100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal) disueltas en agua destilada, utilizando como animales de experimentación 42 ratones de ambos sexos con un peso aproximado de 30 – 40 g cada uno, siendo éstos adquiridos en el bioterio del Instituto Nacional de Salud.

3.5.6.3. Fundamento del método edema plantar inducido con albúmina 1% en ratones

El modelo biológico edema subplantar inducido por albumina 1% consiste en inducir a la formación de un edema por la administración subcutánea de un agente flogógeno (albúmina al 1%) a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio mediada por liberación de diversos autacoides (histamina, serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, etc.)⁵⁰. Dicho flogógeno provoca una respuesta inflamatoria caracterizada por una serie de fases: La fase inicial es atribuida a la liberación de histamina y serotonina mientras que en la segunda fase, predominan las prostaglandinas PGE₁, PGE₂. El edema mantenido entre la primera y segunda fase es debido a la bradisinina y diversos factores del complemento implicados en la inflamación que actúan como amplificadores de la respuesta. Estos mediadores químicos producen un incremento de la permeabilidad vascular, promoviendo la acumulación de fluidos en los tejidos y como consecuencia el desarrollo del edema, el cual es empleado como variable para la evaluación de la actividad antiinflamatoria en este

modelo experimental. La evaluación del efecto farmacológico se hace mediante el pesado de la pata inflamada (izquierda) y su comparación con la pata no inflamada (derecha), por la diferencia de pesos entre ambas²⁶.

3.5.6.4. Diseño experimental del método edema subplantar inducido por albúmina 1% en ratones

Para el ensayo empleamos 42 ratones, estos fueron sometidos a ayuno 12 horas antes de iniciar el ensayo con libre acceso al agua, luego distribuirlos aleatoriamente en 6 grupos de 7 ratones cada uno. Se procedió a administrar por vía oral mediante sonda metálica orogástrica de la siguiente manera:

Grupo Control: Solución de albúmina al 1%.

Grupo Patrón 1: Diclofenaco 50 mg/kg de peso corporal.

Grupo Patrón 2: Dexametasona 4 mg/kg de peso corporal.

Grupo Extracto muestra 100 mg: Extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" 100 mg/kg de peso corporal.

Grupo Extracto muestra 200 mg: Extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" 200 mg/kg de peso corporal.

Grupo Extracto muestra 400 mg: Extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" 400 mg/kg de peso corporal.

Transcurrido 30 minutos se procedió a producir la inflamación inyectando albúmina 1 % en suero fisiológico en un volumen de 0,1 mL en la aponeurosis subplantar de la pata trasera izquierda. Después de dos horas de haber aplicado la albúmina 1%, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. La medida de la evolución del edema se realiza mediante el pesado de ambas patas por separado, el edema inducido por albúmina 1% fue determinado por el incremento del peso de la pata izquierda respecto a la derecha⁵¹.

El porcentaje de inflamación se calcula tomando como referencia los pesos en gramos de la pata derecha (PD) y la pata izquierda (PI), determinándose ésta mediante la siguiente fórmula⁵¹:

$$\% \text{ inflamación} = \frac{(\text{PESO EN GRAMOS DE PI} - \text{PESO EN GRAMOS EN PD})}{(\text{PESO EN GRAMOS DE PI})} \times 100$$

Leyenda:

PI: Pata izquierda (inflamada).

PD: Pata derecha (normal).

Para calcular el porcentaje de inhibición de la inflamación se calcula la media de los incrementos de volumen de cada grupo⁵².

3.5.6.5. Análisis estadístico

Los datos de los lotes se expresan como los promedios y la media del error estándar; la significancia estadística se determina mediante la T-student. El procesamiento de datos se hará con el software Microsoft Excel y con el programa IBM SPSS Statistics V21

Se realizara un análisis de varianza ANOVA para determinar si el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" presenta un efecto antiinflamatorio significativo, además de esto procederemos a realizar una comparación múltiple de medias mediante las pruebas de Tukey o Scheffe. (post hoc). Además se establecerán los porcentajes de inhibición para cada tratamiento.

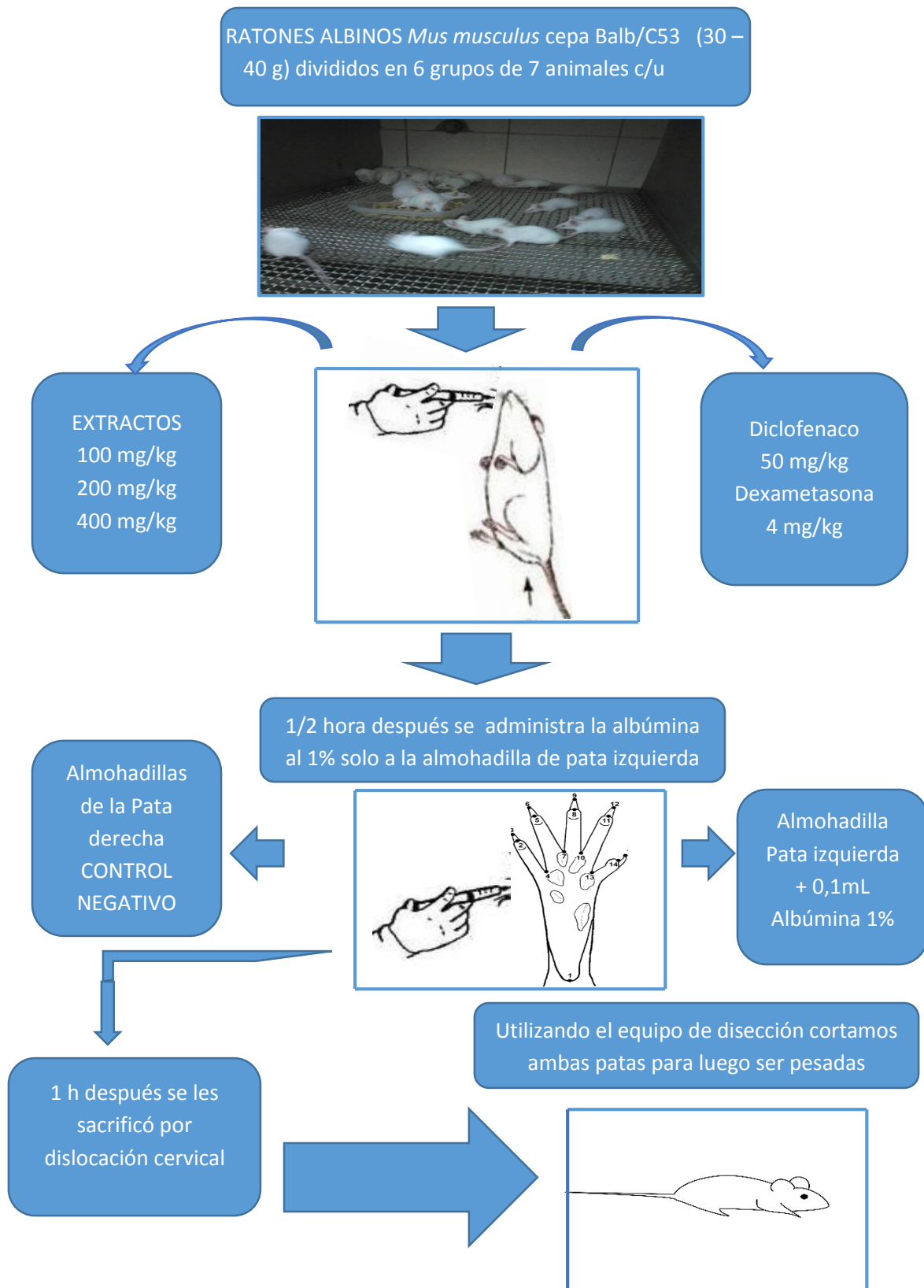


Figura 17. Procedimiento del método edema subplantar inducido con albúmina 1%.

IV. RESULTADOS

4.1. Estudio fitoquímico preliminar

4.1.1. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla"

El extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" es soluble en agua destilada, etanol, metanol y cloroformo. **Tabla 5 y Anexo 6.**

Tabla 5. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" (20 mg del extracto en 1 mL del solvente).

SOLVENTES	SOLUBILIDAD
Agua destilada	+
Etanol	+
Metanol	+
n-butanol	-
Acetona	-
Acetato de etilo	-
Cloroformo	+
Hexano	-
Benceno	-
Éter etílico	-
Éter de petróleo	-

Leyenda: Soluble (+), Insoluble (-).

4.1.2. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.)Pers. “Talla”

Se realizó el análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.)Pers. “Talla” evidenciándose la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, carbohidratos, aminoácidos y esteroides.

Tabla 6. Análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” (20mg del extracto en 1mL del solvente).

REACTIVOS	METABOLITOS	RESULTADOS
AlCl₃	Flavonoides	+
FeCl₃	Compuestos fenólicos	+
Shinoda	Flavonoides	+
NaOH/Gelatina	Taninos	+
Dragendorff	Alcaloides	-
Mayer	Alcaloides	+
Popoff	Alcaloides	+
Wagner	Alcaloides	-
Molish	Carbohidratos totales	+
Ninhidrina	Grupo amino libre	+
Salkowski	Esteroides	+
Liebermann-Burchard	Esteroides	+

Leyenda: Presencia (+), Ausencia (-).

4.2. Estudio farmacológico del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”

4.2.1. Resultados de la actividad farmacológica.

Tabla 7. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

Tratamiento	N	Media	Desviación típica (s)	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Grupo control (albúmina 1%)	7	16,45	10,23	6,99	25,92	9,10	36,91
Grupo patrón Diclofenaco 50 mg/kg	7	11,41	5,43	6,39	16,44	4,20	21,22
Grupo patrón Dexametasona 4 mg/kg	7	8,61	4,22	4,70	12,51	1,57	14,65
Grupo extracto muestra 100 mg/kg	7	14,83	4,87	10,32	19,34	7,73	22,76
Grupo extracto muestra 200 mg/kg	7	11,80	4,18	7,93	15,66	4,53	16,06
Grupo extracto muestra 400 mg/kg	7	6,21	3,23	3,23	9,20	2,88	12,18
Total	42	11,55	6,49	9,53	13,57	1,57	36,91

En la **Tabla 7** se observa los datos estadísticos descriptivos promedio del resultado del porcentaje de inflamación para los diversos tratamientos, observamos que el grupo control presento una inflamación promedio de 16,45% con la mayor de las desviaciones típicas ($s=10,23\%$) lo cual nos indica que este grupo de 7 ratones fue el que en promedio tuvo mayor inflamación y también una mayor dispersión en cuanto a los resultados.

De otro lado el grupo tratado con extracto a 400 mg, presento el menor porcentaje de inflamación (promedio = 6,21%) y coincidentemente también es el grupo más homogéneo en cuanto a las respuestas observadas para el porcentaje de inflamación ($s=3,23\%$).

La tabla además presenta los intervalos al 95% de confianza para los promedios de inflamación para cada grupo y los valores máximo y mínimos observados. A si por ejemplo se espera que los ratones tratados con extracto de 400 mg presenten en promedio un porcentaje de inflamación entre 3,23 y 9,20 en el 95% de los casos.

El máximo valor de inflamación se presentó en el grupo control (36,91%) y el mínimo en el grupo tratado con extracto de 400 mg/kg.

Estos resultados se visualizan en el gráfico de medias en el cual se observa claramente que al aumentar la concentración el porcentaje de inflamación se reduce.

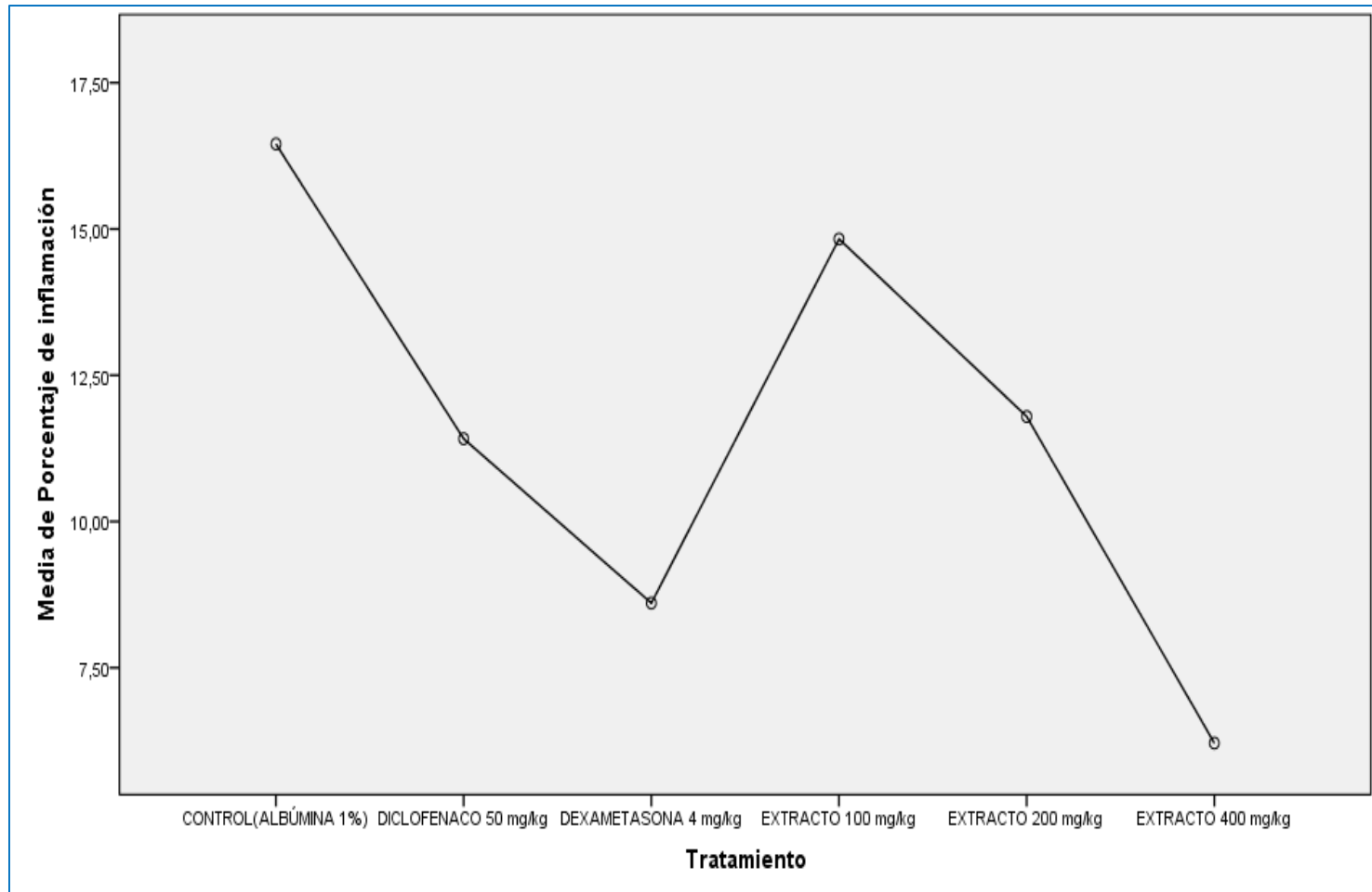


Figura 18. Promedio del porcentaje de inflamación aplicado a los diversos grupos de tratamiento.

4.2.2. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” evidenciada mediante la inhibición de la inflamación.

Tabla 8. Porcentaje de Inhibición de la inflamación del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”.

Tratamiento	% Inflamación	% Inhibición
GRUPO CONTROL (albúmina 1%)	16,45	0%
DICLOFENACO 50 mg/kg	11,41	31%
DEXAMETASONA 4 mg/kg	8,61	48%
EXT. MUESTRA 100 mg/kg	14,83	10%
EXT. MUESTRA 200 mg/kg	11,80	28%
EXT. MUESTRA 400 mg/kg	6,21	62%

En la **Tabla 8** observamos que al aumentar la concentración aumenta la inhibición, en un inicio con 100 mg/kg tenemos un 10% y al pasar a 200 mg/kg se consigue un porcentaje de 28% y finalmente el extracto a 400 mg/kg presenta un porcentaje de inhibición del 62% superando incluso al diclofenaco y a la dexametasona.

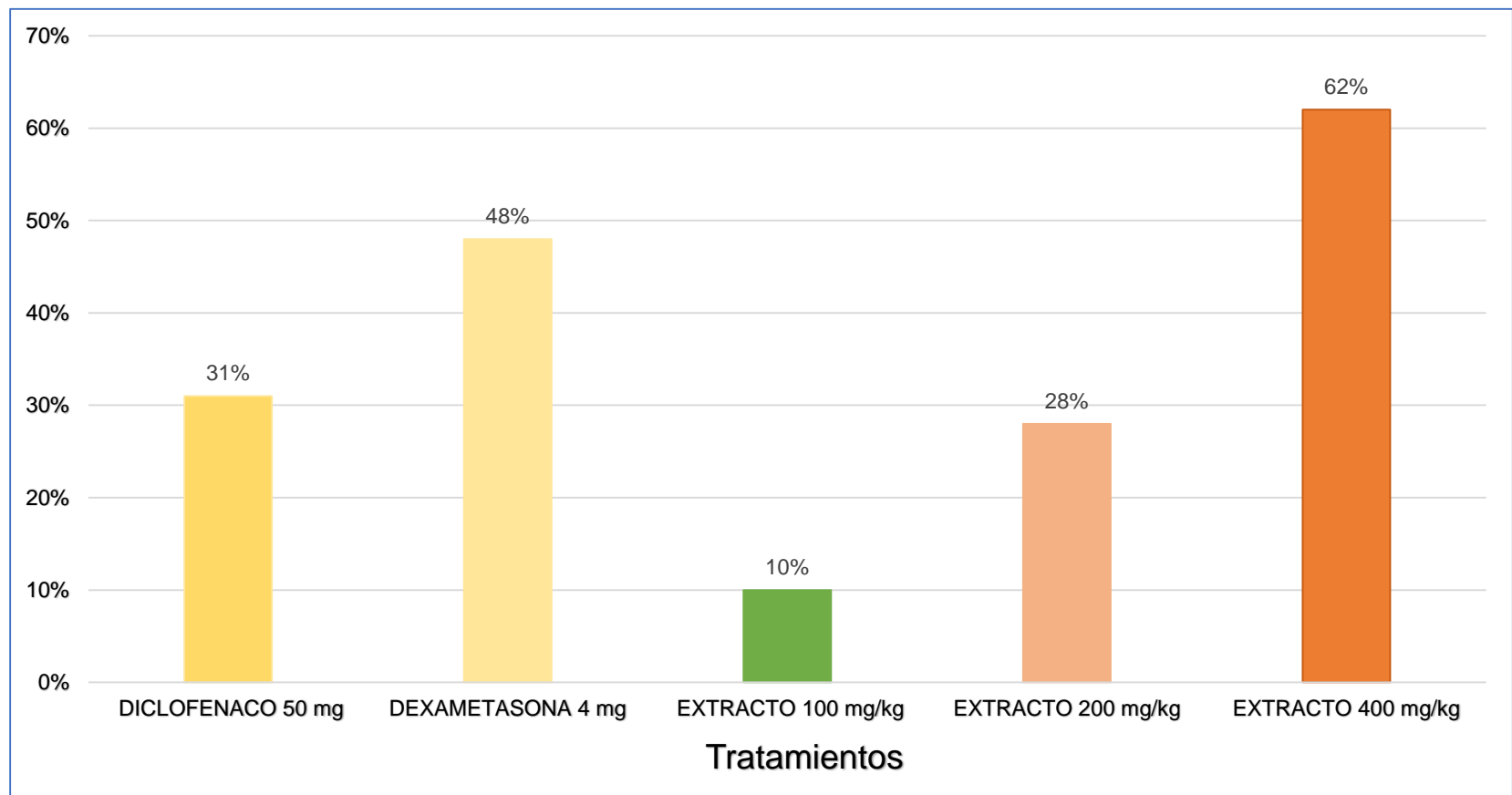


Figura 19. Porcentaje de Inhibición de la inflamación del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".

4.2.3. Análisis de resultados estadísticos

Tabla 9. Prueba ANOVA.

Porcentaje de inflamación					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.(p valor)
Inter-grupos	504,186	5	100,837	2,971	,024
Intra-grupos	1221,907	36	33,942		
Total	1726,093	41			

En la **tabla 9** notamos que para contrastar si los tratamientos tuvieron algún efecto antiinflamatorio se realizó la Prueba ANOVA (Análisis de Varianza) La cual nos muestra que al menos uno de los tratamientos presento un efecto significativamente diferente al resto pues la significancia (p valor = 0,024) fue menor a 0,05. Para determinar que tratamiento tiene efecto diferenciado procedemos a realizar comparaciones múltiples mediante la técnica de la Diferencia Mínima Significativa (DMS).

Tabla 10. Comparaciones múltiples DMS (Variable dependiente: Porcentaje de inflamación).

(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
CONTROL (albúmina 1%)	EXT. MUESTRA 100 mg	1,62	,605	-4,69	7,94
	EXT. MUESTRA 200 mg	4,66	,143	-1,66	10,97
	EXT. MUESTRA 400 mg	10,24*	,002	3,92	16,56
DICLOFENACO 50 mg/kg	EXT. MUESTRA 100 mg	-3,41	,280	-9,73	2,90
	EXT. MUESTRA 200 mg	-0,38	,903	-6,70	5,93
	EXT. MUESTRA 400 mg	5,20	,103	-1,11	11,52
DEXAMETASONA 4 mg/kg	EXT. MUESTRA 100 mg	-6,22	,053	-12,54	0,09
	EXT. MUESTRA 200 mg	-3,19	,312	-9,51	3,13
	EXT. MUESTRA 400 mg	2,39	,447	-3,92	8,71
EXT. MUESTRA 400 mg/kg	EXT. MUESTRA 100 mg	-8,61*	,009	-14,93	-2,30
	EXT. MUESTRA 200 mg	-5,58	,081	-11,90	0,73
* La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.					

En la **Tabla 10** se observa las comparaciones múltiples de los promedios del porcentaje de inflamación de los diferentes tratamientos, podemos observar lo siguiente:

Al comparar el grupo control vs los demás tratamientos (extractos a 100, 200 y 400 mg/kg) observamos que únicamente el grupo tratado con extracto a 400 mg presenta un efecto antiinflamatorio significativo (p valor = 0,002)

Los extractos a 100 y 200 mg/kg al tener un p valor mayor al 5% nos permite concluir que su efecto no es estadísticamente significativo y por lo tanto no presentan acción antiinflamatoria.

Seguidamente comparamos el diclofenaco vs el extracto a 400 mg/kg, la prueba arroja un p valor mayor a 0,05 lo cual indica que su efecto es comparable a dicho fármaco. Luego comparamos la Dexametasona versus el extracto de 400 mg/kg, las diferencias observadas no son significativas (p valor > 0,05) lo cual indica que su efecto antiinflamatorio es comparable también a la Dexametasona.

En la última fila comparamos el extracto de 400 mg/kg vs el resto, hay evidencia estadística de un efecto antiinflamatorio significativamente diferente al extracto a 100 mg/kg (p valor = 0,009).

Finalmente, al comparar el extracto de 400 mg/kg vs el de 200 mg/kg la diferencia es a favor del extracto de 400 mg/kg pero la diferencia no es significativa (p valor = 0,081)

V. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se evaluó la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" en ratones albinos. Para demostrar la actividad antiinflamatoria que se le atribuye a nuestra especie vegetal se preparó nuestra muestra problema a 100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal y como fármacos patrón al diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg de peso corporal respectivamente, teniendo como referencia el trabajo de investigación presentado por Becerra E, Heredia L⁵³, Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones para el cual emplearon el método del edema subplantar inducido por albumina 1%.

La especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" es reportada por los pobladores del Cusco indicando su nombre como "Tayanka" señalando su utilidad para desinflamar las articulaciones, registrándola junto con 11 especies del mismo género²², sin embargo no hay información científica (revistas científicas, trabajos de investigación, etc) que corroboren dicha propiedad terapéutica.

Según Lock de Ugaz O. Los solventes empleados en la extracción de los flavonoides son muy variados y pueden ser desde muy polares como agua y etanol para glicósidos o agliconas muy hidroxiladas, hasta menos polares como éter y cloroformo para flavonas altamente metoxiladas⁴⁸, en el caso del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" este fue soluble en etanol, metanol y cloroformo tal como se observa en la **Tabla 5 y Anexo 6**, este análisis es de carácter muy importante ya que sirve para identificar con que solvente podemos trabajar en ensayos posteriores.

Al realizar el análisis cualitativo del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" se pudo comprobar la presencia de metabolitos secundarios como flavonoides, taninos, compuestos fenólicos y alcaloides (R. Mayer y R. Popoff), estos fueron evidenciados mediante ensayos de precipitación y coloración los cuales se muestran con claridad en la **Tabla 6 y Anexo 7**, dichos métodos son descritos por Lock de Ugaz O. ⁴⁷.En el artículo científico

publicado por Ramirez E, Bonilla P, *et al*, titulado Actividad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora del extracto clorofórmico de las hojas de *Chuquiraga lessing* "Huamanpinta"⁵², menciona que los metabolitos secundarios de las plantas medicinales son los responsables de sus efectos terapéuticos y que en los resultados que obtiene se demuestra la presencia de flavonoides, taninos, compuestos fenólicos y alcaloides siendo los flavonoides los más abundantes en este extracto y serían estos los responsables del efecto antiinflamatorio, coincidiendo en gran medida con los resultados obtenidos de nuestra especie vegetal.

Se revisó varios trabajos de investigación con el fin de establecer nuestra metodología de trabajo. Gonzales E, Villca T, Loza R, *et al*³, evaluaron la actividad antiinflamatoria de ocho especies del género *Baccharis* en ratones, mediante el modelo biológico edema plantar inducido por carragenina. Rajendrakumar N, *et al*¹². en el artículo científico titulado Antiinflammatory activity of tuber of *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae) demostró mediante el método edema plantar en ratas inducido por carragenina 1% que el extracto *Ruellia tuberosa* L. tubérculo de 100, 200 y 400 mg/kg de peso causó inhibición del edema en 65,20; 71,00 y 84,54 % respectivamente con resultados muy similares al presente trabajo de investigación específicamente a la dosis de 400 mg/kg, evidenciándose así que a mayor concentración del extracto hay mayor efecto antiinflamatorio.

En los datos obtenidos según se muestra en la **Tabla 7** nos indica que el grupo control presentó el mayor promedio de inflamación 16,45% y también una mayor dispersión en cuanto a los resultados ya que presenta la mayor de las desviaciones típicas ($s=10,23\%$), esto se debe a que este grupo no recibió tratamiento alguno posterior a haber sido inducido a la inflamación subplantar con albúmina 1%; contrariamente al grupo tratado con el extracto a la concentración de 400 mg/kg de peso corporal en la cual podemos observar que presenta el menor porcentaje de inflamación (promedio = 6,21%) y también presenta la menor de las desviaciones típicas ($s=3,23\%$) siendo el grupo más homogéneo en cuanto a respuestas observadas. Guiados por los resultados de la **Tabla 7** podemos decir que el grupo de ratones tratados con el extracto a la concentración de 400 mg/kg

de peso corporal presentan en promedio un porcentaje de inflamación entre 3,23 y 9,20 en el 95% de los casos.

El grupo tratado con dexametasona 4 mg/kg y el grupo tratado con la muestra a 400 mg/kg de peso corporal los cuales se observan en la **Tabla 8** poseen similares y comparables porcentajes de inhibición de la inflamación 48% y 62% respectivamente lo que nos evidencia que ambas sustancias poseen buena actividad terapéutica como antiinflamatorios en comparación con el otro fármaco patrón diclofenaco 50 mg/kg y las restantes muestras problemas los extractos a 100 y 200 mg/kg de peso corporal los cuales nos arrojan 31%, 10% y 28% respectivamente.

Podemos observar que en la **Tabla 8** se presenta los porcentajes de inhibición de la inflamación, notamos que al aumentar la concentración de los extractos a analizar (100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal), éstos aumentan su porcentaje de inhibición lo cual nos indica que el extracto a la concentración de 400 mg/kg de peso corporal tiene mejor actividad antiinflamatoria que los extractos a menor concentración. También se puede observar sobre el porcentaje de inhibición de la inflamación que éstos son inversamente proporcionales ya que a mayor porcentaje de inhibición se observa menor porcentaje de inflamación. Los resultados obtenidos coinciden en gran medida con los obtenidos en el trabajo de investigación presentado por Carhuaricra N, Rosas E.⁵¹ ya que este presenta resultados similares tanto en el grupo control, grupo patrón (diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg de peso corporal) y las muestras analizadas a 100, 200 y 400 mg/kg de peso corporal, sirviendo este de sustento al presente trabajo de investigación.

VI. CONCLUSIONES

El extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" es soluble en solventes polares como agua, etanol, metanol y cloroformo, por lo que deducimos que los componentes químicos mayoritarios son de naturaleza polar.

Mediante el análisis cualitativo se demostró la presencia de metabolitos secundarios como flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos y esteroides.

Se demostró la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" según el método de Winter modificado. A diferentes concentraciones 100, 200 y 400 mg/kg, mostrando mayor efecto antiinflamatorio la concentración de 400 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 62 %, superior al diclofenaco 50 mg/kg y dexametasona 4 mg/kg con un porcentaje de inhibición de la inflamación de 31 y 48 % respectivamente.

VII. RECOMENDACIONES

1. Proseguir con la investigación de la especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla" debido a que presenta otros metabolitos secundarios aparte de los flavonoides que fueron objeto de estudio en esta investigación, para así poder determinar nuevas actividades terapéuticas.
2. Continuar con las investigaciones farmacológicas y descartar toxicidad en diferentes dosis del extracto etanólico del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".
3. Validar sus usos como analgésico, antiinflamatorio, antirreumático, antiespasmódico.
4. Incentivar a los estudiantes investigadores a proseguir con el estudio de nuestra nutrida e importante variedad de plantas medicinales oriundas de nuestro Perú y que merecen ser estudiadas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Avello M, Cisternas I. Fitoterapia sus orígenes, características y situación en Chile. Rev. Med. Chile. 2010; (138): 1288-1293.
2. García V. Evaluación de la actividad antibacteriana de extractos etanólicos totales de cinco especies del género *Baccharis*. [Tesis para optar el título profesional de Ingeniero en Biotecnología]. Ecuador: Escuela Politécnica del Ejército; 2007.
3. Gonzales E, Villca T, Loza R. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de ocho especies del genero *Baccharis*: *Baccharis articulata*, *Baccharis dracunculifolia*, *Baccharis salicifolia*, *Baccharis ulcina*, *Baccharis latifolia*, *Baccharis pentlandii*, *Baccharis obtusifolia*, *Baccharis subalata*. Rev. Boliviana de Química. 2007; (24): 41-46.
4. Estrada R, Ubaldo D, Araujo A. Los flavonoides y el sistema nervioso central. Rev. Mexicana de salud mental. 2012; (35): 375-390.
5. Loza R, Neri L, López Y. Evaluación de la toxicidad de los extractos etanólicos del *Baccharis latifolia*, *Baccharis papillosa* en animales de experimentación. Revista Biofarbo. 2011; 19(1): 22-27.
6. Díaz M, Ramírez S, Vicuña R. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de una crema a partir del extracto purificado del *Baccharis tricuneata* (L.F) Pers. "Taya". Revista peruana ECIPERU. 2012 (9): 16-24.
7. 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]. Perú: UNMSM; 2013.
8. Vargas N. "Determinación de la actividad antiinflamatoria del *Campiloneurum amphostenon* mediante inhibición de edema plantar inducido por carragenina en ratas *Rattus Norvegilus*. [Tesis para optar el grado académico de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo Facultad de ciencias; 2017.

9. Yep M, Hoyos K. Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca) con efecto antiinflamatorio. [Tesis para optar el grado académico de Químico Farmacéutico]. Perú: UNMSM. Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2008.
10. Muñoz M. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos de Santa María (*Piper peltatum*) mediante el test de edema inducido en ratas (*Rattus norvegicus*). [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Quito: Escuela Politecnica de Chimborazo; 2014.
11. 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.
12. Rajendrakumar N, Vasantha K, Nishanthini A, Mohan V. Antiinflammatory activity of tuber of *Ruella Tuberosa* L. (Acanthaceae). World Journal of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. [Internet]. India .2014. [Citado 02 de enero del 2018]; 3(6): Disponible en: www.wjpp.com/download/article/1401593409.pdf
13. Zaa C, Valdivia M, Marcelo A. Efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea*. Rev. Peruana de Biología. 2012; (19): 329-339.
14. Poma E, Requis E, Gordillo G. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (Guanábana) de Cusco. Ciencia e investigación. 2011; 14(2): 29-33.
15. Camacho M, Honorio C. Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas según el modelo edema plantar y efecto analgésico en ratones albinos según el modelo tail flick del extracto etanólico de *Dalea isidori barneby* "Yerbechil". [Tesis para optar el grado académico de Químico Farmacéutico]. Lima. UNMSM. 2017.
16. Diversidad vegetal - Facultad de Ciencias exactas y naturales y agrimensura (UNNE). Revista en internet. Argentina. 2011. [Citado el 02 de enero del 2018]. Disponible:<http://exa.unne.edu.ar/biologia/diversidadv/documentos/ANGIOSPERMAS/Asterídeas/Evasteridae%2011%20%20Campenulideas/Asterales/3Asteraceae.pdf>

17. Beltrán H, Granda A, León B. Asteraceae endémicas del Perú. Rev. Peruana de Biología Museo de Historia Nacional. 2006; 13(2). 64.
18. Miño C. Investigación fotoquímica e identificación de principios activos en seis especies del genero *Baccharis*. [Internet].2013 [Citado el 03 de enero del 2018]. Disponible en: <http://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/1226/1/T-ESPE-025146.pdf>.
19. Ulloa C, Fernandez D, Cuamacás B. Plantas de los páramos del distrito metropolitano de Quito-Ecuador. Instituto Nacional de Biodiversidad del Ecuador. (2):139-158.
20. Muestras Neotropicales de Herbario del Ecuador. *Baccharis Buxifolia*. [Internet] 2011; [Citado 10 de febrero del 2018]. Disponible en: <http://fm1.fieldmuseum.org/vrrc/?page=view&id=6316&PHPSESSID=b85>
21. Beltrán H. Las Asteráceas (compositae) del distrito de Laraos (Yauyos, Lima, Perú). Revista Peruana de Biología. 23(2): 195-220.
22. Lipa F, Paucar W. Caracterización farmacobotánica y evaluación genotóxica del extracto acuoso de dos especies de *Baccharis* (Asteraceae). [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2015.
23. Distrito de Laraos en la zona norte de la provincia de Yauyos. [Internet] Lima 2012. [Citado 10 de febrero del 2018]. Disponible en: Portalyauyos.blogspot.com/2012/08/distrito-de-laraos-en-la-zona-norte-de.html.
24. Distrito de la provincia de Yauyos-Map-Perú. Instituto Nacional de Estadística e Informática. [Internet]. Lima. 2011. [Citado 15 de febrero del 2018]. Disponible en: www.map.perú.com/es/mapas/ficha-de-la-provincia-de-Yauyos.
25. Reserva paisajística Nor Yauyos Cochas. Perú Travel. [Internet]. Lima. 2016. [Citado 15 de febrero del 2018]. Disponible en: <http://www.perú.travel/es-es/que.../reserva-paisajistica-noryauyoscochas.aspx>.
26. Rubio P. Diseño y elaboración de un lipogel antiinflamatorio de *Baccharis teindalensis* kunt (Chilca). [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Quito. Universidad Central del Ecuador. 2013.

27. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11ª edición. México. Editorial Mc Grau-Hill. 2010. Pág. 621-629, 681 - 690.
28. Brunton L, Chabner B, Knollmann. Goodman & Gillman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición. México. Mc Grau-Hill Editores. 2012. Pág. 959 - 962.
29. Guyton A. Guyton & Gillman. Tratado de fisiología médica. 12ª edición. España. Editorial Elsevier. 2011. Pág. 384 – 399.
30. Ganong W, Mc Phee S, Hammer G. Fisiología de la enfermedad una introducción a la medicina clínica. 6ª edición. México. Mc Grau-Hill Interamericana Editores. 2011. Pág. 38 – 55.
31. Boletín informativo Maira Ramos. Evolución de la inflamación. [Internet] 2014; [Citado 21 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://mairaramospatologiab.blogspot.pe/2014/05/evolucion-de-la-inflamacion-aguda.html>
32. Hernandez Luis Salud y Medicina. Fisioterapia, Inflamación y alimentación. [Internet] 2017; [Citado 05 de marzo del 2018]. Disponible en: <https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photos-inflammation-response-image18>
33. Biomedical. Respuesta inflamatoria. [Internet] 2018; [Citado 08 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://biolomedics.blogspot.com/2015/07/la-inflamacion>.
34. Leal M. Evaluación del efecto antiinflamatorio de un concentrado de frutos de *Aristotelia chilensis* en un modelo de inflamación aguda subplantar inducida por carragenina en ratas. [Tesis de grado para optar el título de Médico veterinario]. Universidad Austral de Chile. Chile. 2009.
35. Academia Universidad Nacional Autónoma de México. Inflamación y la descripción de cada una de las etapas. [Internet] 2015; [Citado 07 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://www.iztacalanet/.unam.mx/rrivas/NOTAS/Nota7Patpulpar/infcronica.html>
36. Brunton L, Lazo J, Parker K. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gillman. 12ª edición. México. 2011. Pág. 670 – 673, 1209 – 1215.

37. Taylor M, Reide P, Dowson J. Lo esencial en farmacología. 3ª edición. España. Editorial Elsevier. 2011. Pág. 129 – 135.
38. Candia R. ¿Son efectivos los antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento del dolor muscular tardío? [Internet] 2014; [Citado 07 de marzo del 2018]. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S200778582014000100076
39. Katzung B. Farmacología básica y clínica. Farmacología de los aines. [Internet] 2014; [Citado el 07 de marzo del 2018]. Disponible en:
<https://es.slideshare.net/NOVAgp/farmacologia-de-los-aines>
40. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. España. 2016. [Citado 08 de marzo del 2018]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/67455/FT_67455.pdf.
41. Vademécum. Diclofenaco Sódico. [Internet] 2014; [Citado 21 de marzo del 2018]. Disponible en:
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d020.htm>
42. Bonilla C. Antiinflamatorios, antipiréticos, analgésicos y tratamiento de la gota. Universidad del Valle de Mexico. [Internet] 2017; [Citado 21 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://slideplayer.es/slide/11805439/>
43. Velásquez L, Lorenzo P, Moreno A, et al. Farmacología básica y clínica. 19ª edición. Madrid. Editorial Panamericana. 2012. Pág. 674 – 681.
44. Rang H, Dale M. Farmacología. 7ª edición. España. Editorial Elsevier. 2012. Pág. 402-405.
45. LopezJ, Fernandez P. Antiinflamatorios no esteroideos AINES. [Internet] 2015; [Citado 22 de marzo del 2018]. Disponible en:
<https://es.slideshare.net/pilarrojop/prescripcin-de-aines>
46. Hector Isaza Montoya Regente de farmacia, Universidad de Antioquia. Diferencias entre dexametasona y betametasona. Revista Blanca. [Internet] 2017; [Citado 22 de marzo del 2018]. Disponible en:
<http://revistablanca.com/farmacia/diferencias-dexametasona-betametasona/>

47. Revista Scielo._Enfoque actual del empleo de corticoesteroides en la terapéutica ocular. Rev. Medisur. [Internet] 2011; [Citado 22 de marzo del 2018]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727897X20110004000
48. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales 2ª edición .Lima: Pontificia Universidad Católica del Perú Fondo Editorial: 1944. Pág. 111 – 126.
49. Alvares E. Actividad biológica de los flavonoides (I) Acción frente al cáncer. [Internet] 2010; [Citado 22 de marzo del 2018]. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-actividad-biologica-los-flavonoides-i-13054406>
50. Mota D, Muro L, Guerra Y, *et al.* Evaluación in vivo de la actividad antiinflamatoria de nuevas 5-Nitroindazolinonas. Revista cubana. Universidad Central Marta Abreu. Cuba. Cuba. 2012.
51. Carhuaricra N, Rosas E. Estudio fitoquímico y efecto antiinflamatorio del extracto básico de la semilla de *Persea americana* Mill “Palta”. [Tesis de grado para optar el título de Químico Farmacéutico]. Universidad Norbert Winner. Perú. 2013.
52. Ramírez E, Bonilla P. *et al.* Actividad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora del extracto clorofórmico de las hojas de *Chuquiraga lessingii* “Huamanpinta”. Rev. Científica e investigación. UNMSM. 2014; 17(1): 37 – 42. Lima. 2014.
53. Becerra E, Heredia L. Actividad Analgésica y Antiinflamatoria del Extracto Hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones. [Tesis de grado para optar el título de Químico Farmacéutico]. Universidad Norbert Winner. Perú. 2017.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación Taxonómica de la especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers "Talla" realizada en el Museo de Historia Natural.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

CONSTANCIA N° 72-USM-2016

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 (rama con hojas) recibida de **David RIVERA VICUÑA**, estudiante de la Universidad NORBERT WIENER, ha sido estudiada y clasificada como: ***Baccharis buxifolia*** (Lam.) Pers. y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

GENERO: *Baccharis*

ESPECIE: *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers.

Nombre vulgar: "Talla"
Determinado por Mag. Hamilton Beltrán Santiago.

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

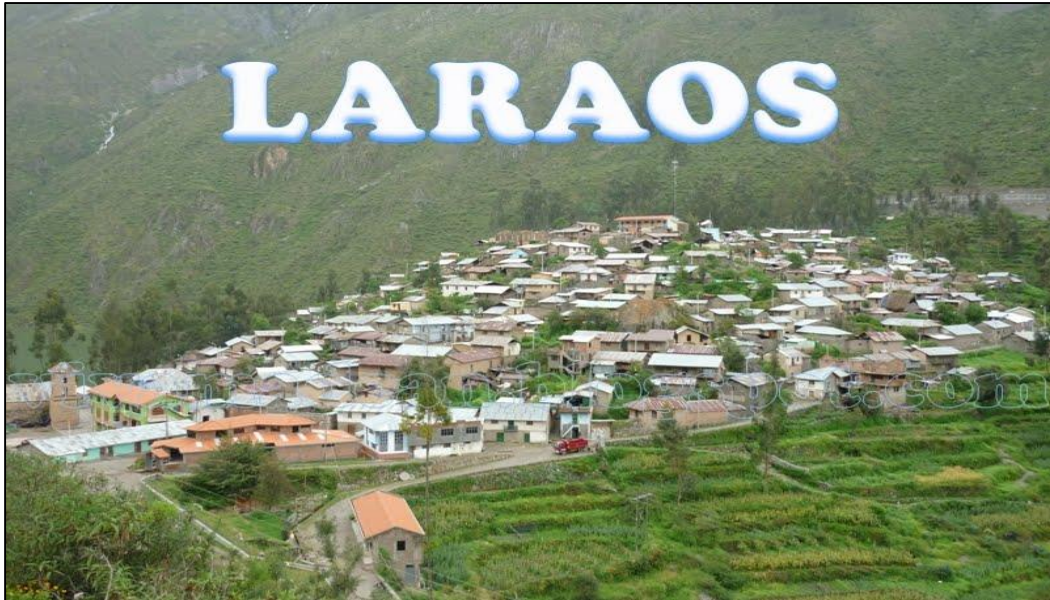
Lima, 03 mayo de 2016



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

DDB

Anexo 2. Distrito de Laraos, perteneciente a la provincia de Yauyos.



Anexo 3. Recolección de la especie vegetal, zona (Distrito de Laraos).



Anexo 4. Especie vegetal *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla”. Planta recién recolectada y hojas secados bajo sombra

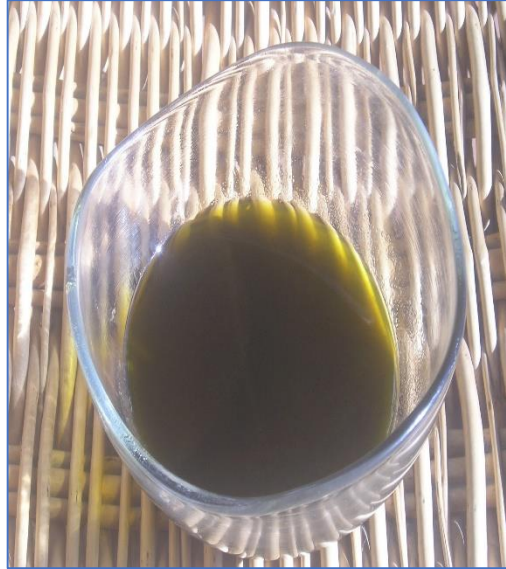


Anexo 5. Proceso de extracción del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".

A. Licuado de la especie vegetal



D. Filtrado listo para ir a la estufa 40°



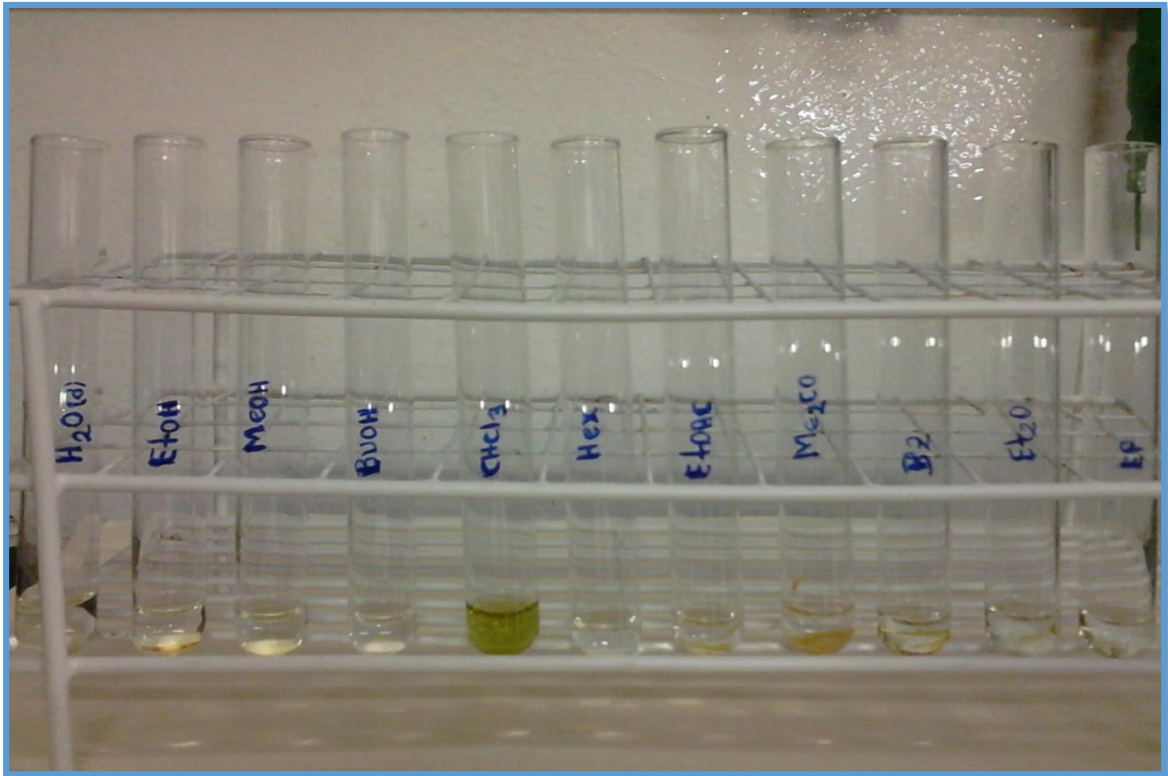
B. Extracto sometidas a maceración x 7d



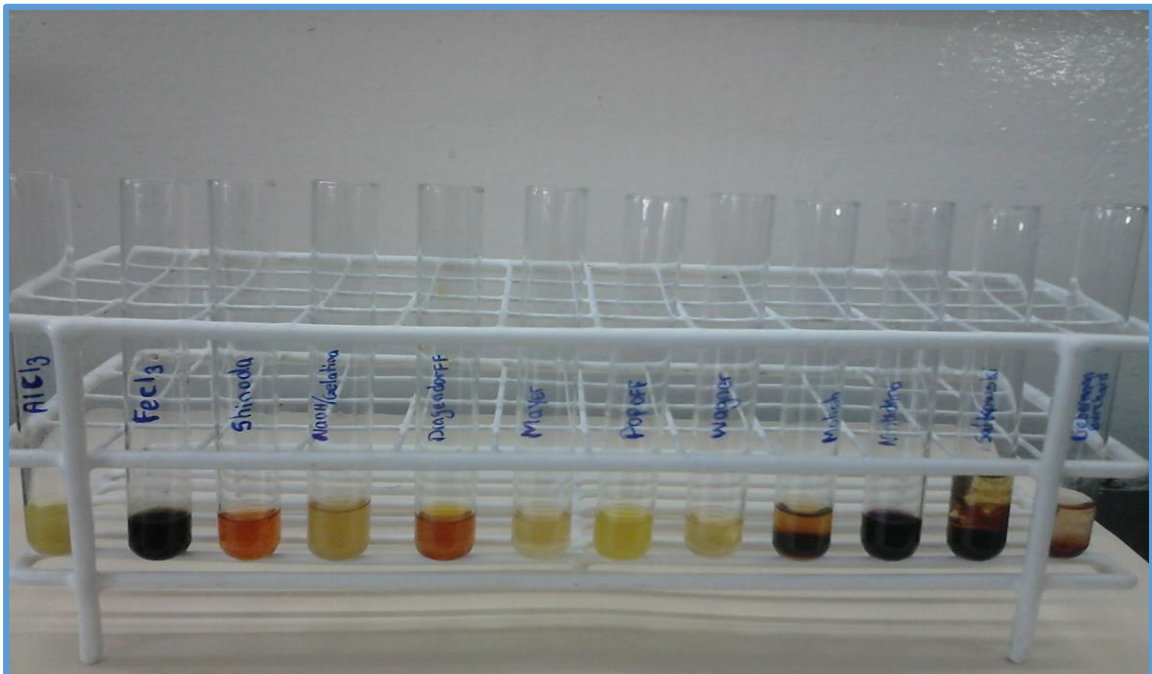
C. Filtrado posterior a ser macerado



Anexo 6. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".



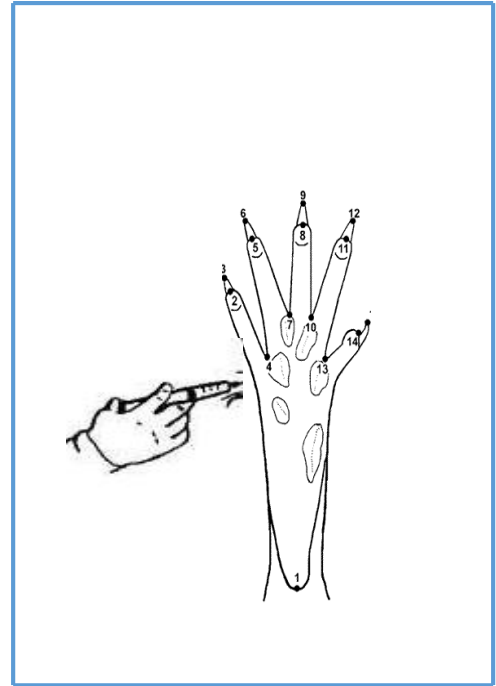
Anexo 7. Análisis cualitativo de metabolitos presentes en el extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".



Anexo 8. Actividades realizadas con los animales de experimentación (ratones albinos).

A. Ratones albinos cepa Balb/C57

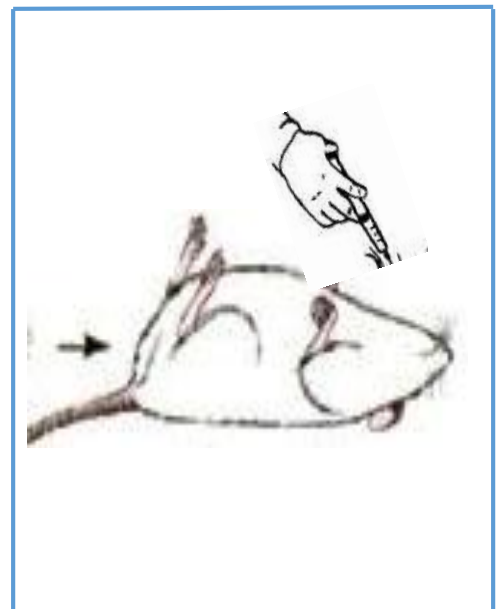
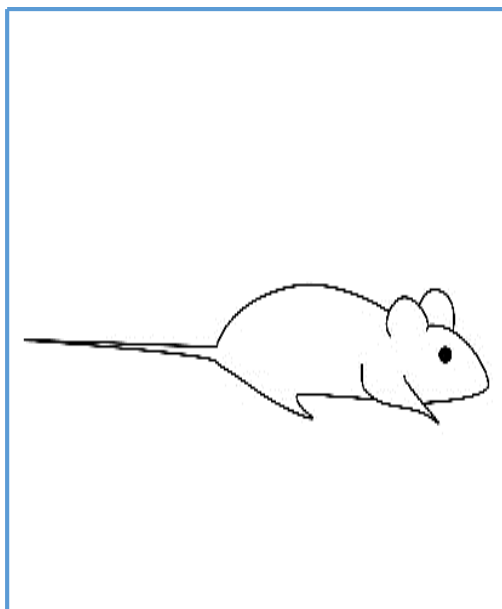
D. Inducción a inflamación x albumina 1%



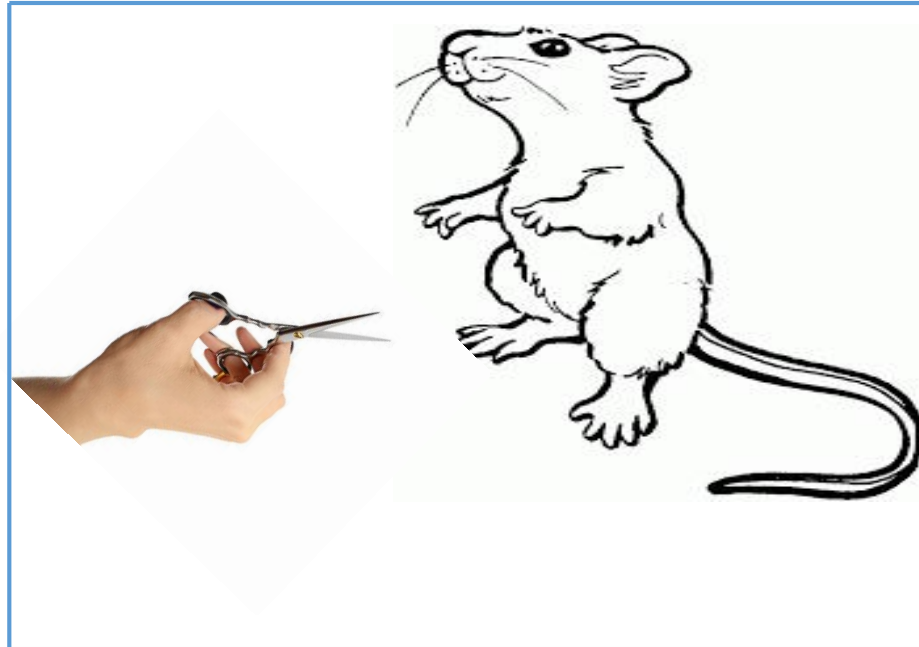
B. Pesado y marcado de los ratones.



C. Aplicación del extracto por sonda Orogástrica.



Anexo 9. Recolección de las muestras a analizar (pata izquierda inflamada y pata derecha no inflamada).



Anexo 10. Pesado de las patas traseras (pata izquierda inflamada, pata derecha no inflamada).



Anexo 11. Evaluación de la actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. "Talla".

Tratamiento	N	Media	Desviación típica (s)	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Grupo control (albúmina 1%)	7	16,45	10,23	6,99	25,92	9,10	36,91
Grupo patrón Diclofenaco 50 mg/kg	7	11,41	5,43	6,39	16,44	4,20	21,22
Grupo patrón Dexametasona 4 mg/kg	7	8,61	4,22	4,70	12,51	1,57	14,65
Grupo extracto muestra 100 mg/kg	7	14,83	4,87	10,32	19,34	7,73	22,76
Grupo extracto muestra 200 mg/kg	7	11,80	4,18	7,93	15,66	4,53	16,06
Grupo extracto muestra 400 mg/kg	7	6,21	3,23	3,23	9,20	2,88	12,18
Total	42	11,55	6,49	9,53	13,57	1,57	36,91