

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TRUJILLO
BENEDICTO XVI

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA



EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE LA CORTEZA DE *Unonopsis floribunda*
Diels (Icoja) EN *Rattus rattus var. albinus*.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

Br. Walter Alberto Vargas Haro

ACESOR

Karyn Alicia Olascuaga Castillo

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Plantas medicinales y productos naturales con potencial farmacéutico y
terapéutico

TRUJILLO-PERÚ

2021

TÍTULO:

**EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE LA CORTEZA DE *Unonopsis floribunda*
Diels (Icoja) EN *Rattus rattus var. albinus*.**

FORMULARIO DE CESIÓN DE DERECHOS PARA LA PUBLICACIÓN DIGITAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Moche, 20 de septiembre del 2021

A: Dra. Carmen Consuelo Díaz Vásquez

Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud

Nombres y apellidos de cada investigador (a):

Yo Nosotros (as)

Br. Vargas Haro, Walter Alberto

Autor (es) de la investigación titulada:

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LA
CORTEZA DE *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) EN *Rattus rattus var. albinus*.

Sustentada y aprobada el **14 de septiembre** para optar el Grado Académico/ Título
Profesional de: **Químico Farmacéutico**

CEDO LOS DERECHOS a la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI para publicar por plazo indefinido la versión digital de esta tesis en el repositorio institucional y otros, con los cuales la universidad firme convenio, consintiendo que cualquier tercero podrá acceder a dicha obra de manera gratuita pudiendo visualizarlas, revisarlas, imprimirlas y/o grabarlas siempre y cuando se respeten los derechos de autor y sea citada correctamente. En virtud de esta autorización, la universidad podrá reproducir mi tesis en cualquier tipo de soporte, sin modificar su contenido, solo con propósitos de seguridad, respaldo y preservación.

Declaro que la tesis o trabajo de investigación es una creación de mi autoría o coautoría con titularidad compartida, y me encuentro facultada(o)(s) a conceder la presente autorización y además declaro bajo juramento que dicha tesis no infringe los derechos de autor de terceras personas.

Asimismo, declaro que el CD-ROM que estoy entregando a la UCT, con el archivo en formato PDF y WORD (.docx), como parte del proceso de obtención del Título Profesional o Grado Académico, es la versión final del documento sustentado y aprobado por el Jurado.

Por ello, el tipo de acceso que autorizo es el siguiente: (Marcar con un aspa (x); una opción)

Categoría de	Descripción del Acceso	X
ABIERTO	Es público y será posible consultar el texto completo. Se podrá visualizar, grabar e imprimir.	<input checked="" type="checkbox"/>
RESTRINGIDO	Solo se publicará el abstract y registro del metadato con información básica.	<input type="checkbox"/>

OPCIONAL – LICENCIA CREATIVE COMMONS.

Una licencia **Creative Commons** es un complemento a los derechos de autor que tiene como fin proteger una obra en la web. Si usted concede dicha licencia mantiene la titularidad y permite que otras personas puedan hacer uso de su obra, bajo las condiciones que usted determine.

No, deseo otorgar una licencia Creative Commons

Si, deseo otorgar una licencia Creative Commons.

Si opta por otorgar la licencia Creative Commons, seleccione una opción de los siguientes permisos:

CC-BY: Utilice la obra como desee, pero reconozca la autoría original. Permite el uso comercial.	<input checked="" type="checkbox"/>
CC-BY-SA: Utilice la obra como desee, reconociendo la autoría. Permite el uso comercial del original y la obra derivada (traducción, adaptación, etc.), su distribución es bajo el mismo tipo	<input type="checkbox"/>
CC-BY-ND : Utilice la obra sin realizar cambios, otorgando el reconocimiento de	<input type="checkbox"/>
CC-BY-NC: Utilice la obra como desee, reconociendo la autoría y puede generar obra derivada	<input type="checkbox"/>
CC-BY-NC-SA: Utilice la obra reconociendo la autoría. No permite el uso comercial de la obra original y derivada, pero la distribución de la nueva creación debe ser bajo el mismo tipo de licencia.	<input type="checkbox"/>
CC-BY-NC-ND: Utilice y comparte la obra reconociendo la autoría. No permite cambiarla de	<input type="checkbox"/>

Datos del investigador (a)

Nombres y Apellidos : Vargas Haro, Walter Alberto

DNI : 76810016

Teléfono celular : 975 921 527

Email : walterwvh123@gmail.com

Firma : 

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

Mons. Dr. Héctor Miguel Cabrejos Vidarte, O.F.M

Gran Canciller y Fundador

Dr. P. Juan José Lydon McHugh

Rector

Dra. Silvia Ana Valverde Zavaleta

Vicerrectora Académica

Dra. Carmen Consuelo Díaz Vásquez

Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dr. Carlos Alfredo Cerna Muñoz, Ph.D.

Director del Instituto de Investigación

R.P. Mg. Hipólito Purizaca Sernaqué

Sub Gerente General

Ing. Marco Dávila Cabrejos

Gerente de Administración y Finanzas

Mg. José Andrés Cruzado Albarrán

Secretario General

PÁGINA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR

Yo, Mg. Juan Manuel Morillo Horna con DNI N° 41583931 en mi calidad de asesor de la tesis de título " Efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (icoja) en *Rattus rattus var. albinus* ", desarrollado por el bachiller Walter Alberto Vargas Haro, con DNI N° 76810016, egresado de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica, considero que dicha tesis reúne los requisitos tanto técnicos como científicos y corresponde a las normas establecidas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI, y en lo normativo para la presentación de tesis de grado de la Facultad de Ciencias de la Salud. Por lo tanto, autorizo la presentación de las misma ante el organismo pertinente, para que sea sometido a evaluación por la comisión de clasificación designado por la Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Trujillo, 30 del mes de julio del 2021


Manuel Morillo Horna
PROFESOR FARMACÉUTICO
CQFP 43094
Asesor

PÁGINA DE JURADO

Mg. Susana Rubio Guevara

PRESIDENTE

Mg. Juan Manuel Morillo Horna

SECRETARIO

Mg. Karyn Alicia Olascuaga Castillo

VOCAL

AGRADECIMIENTOS

A Dios por bendecirme la vida, por guiarme por el buen camino, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

A mis padres y abuelos: Walter y Rosa, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar, por los consejos, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida.

A mi tío Carlos por apoyarme en todo momento durante mi carrera profesional, por facilitarme a que pueda cumplir este trabajo de investigación.

A mi asesor, por su aliento, orientación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia pudo darme sugerencia respecto a la elaboración de la investigación.

A cada uno de los docentes de la carrera profesional de farmacia y bioquímica por haber contribuido en mi formación profesional.

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y fortalecerme todos los días de mi vida.

A mi madre quien ha luchado por hacerme persona de bien a mí y a mis hermanos, que con paciencia e inmenso amor nos ha sabido impulsar para que sigamos adelante, y buscar el sendero del camino deseado por ella.

A mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida. A todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano.

RESUMEN

Unonopsis floribunda Diels (ICOJA) es un árbol que se encuentra en toda la cuenca amazónica en Perú y Brasil; en la medicina tradicional es utilizada por presentar propiedades antibacterianas, leishmanicidas, antimaláricas y antiinflamatorias. El objetivo fue determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*. Para la determinación del efecto antiinflamatorio se utilizó el método del edema subplantar en *Rattus rattus var. albinus*, formando 4 grupos de 3 animales cada uno: grupo control, grupo estándar y dos grupos experimentales, como causante del edema en la región subplantar del animal, se utilizó carragenina 1% (0.1 mL), como estándar ibuprofeno (120 mg/kg) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg, para la medición del edema se utilizó un pletismómetro. Como resultado en función de 5 horas se observó que el volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% para el extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg fue 3.37 ± 0.03 mL y a dosis de 1000 mg/kg fue 3.24 ± 0.03 mL; el porcentaje de inhibición del edema por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg fue 42.52 % y 1000 mg/kg fue 50.44 %. Se concluye, que en el presente trabajo de investigación no se pudo demostrar que existan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio, por lo que se acepta la hipótesis nula al obtener un valor de significancia de $0.349 > 0.05$ para la prueba de ANOVA, demostrando que el extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels no presentó significativamente efecto antiinflamatorio.

Palabras clave: *Unonopsis floribunda* Diels, etanólico, antiinflamatorio, carragenina y edema subplantar.

ABSTRACT

Unonopsis floribunda Diels (ICOJA) is a tree found throughout the Amazon basin in Perú and Brazil; in traditional medicine, it is used because it has antibacterial, leishmanicidal, antimalarial and anti-inflammatory properties. The objective was to determine the anti-inflammatory effect of the ethanolic extract of the bark of *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) in *Rattus rattus var. albinus*. To determine the anti-inflammatory effect, the subplantar edema method was used in *Rattus rattus var. albinus*, forming 4 groups of 3 animals each: control group, standard group and two experimental groups, as the cause of edema in the subplantar region of the animal, 1% carrageenan (0.1 mL) was used, as standard ibuprofen (120 mg / kg) and ethanolic extract at doses of 500 mg / kg and 1000 mg / kg, for the measurement of edema a plethysmometer was used. As a result, as a function of 5 hours, it was observed that the average volume of displacement of the 0.2% NaCl solution for the ethanolic extract at a dose of 500 mg / kg was 3.37 ± 0.03 mL and at a dose of 1000 mg / kg was 3.24 ± 0.03 mL; the percentage of inhibition of edema due to the effect of the ethanolic extract at doses of 500 mg / kg was 42.52% and 1000 mg / kg was 50.44%. It is concluded that in the present research work it could not be demonstrated that there are statistically significant differences between the study groups, so the null hypothesis is accepted by obtaining a significance value of $0.349 > 0.05$ for the ANOVA test, demonstrating that the ethanolic extract of the bark of *Unonopsis floribunda* Diels did not show a significant anti-inflammatory effect.

Key words: *Unonopsis floribunda* Diels, ethanolic, anti-inflammatory, carrageenan and subplantar edema.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Vargas Haro Walter Alberto con DNI 76810016, Bachiller de la Carrera de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI, doy fe que he seguido rigurosamente los procedimientos académicos y administrativos emanados por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la elaboración y sustentación del trabajo de investigación titulado: “Efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda Diels* (icoja) en *Rattus rattus var. albinus.*”, el cual consta de un total de 67 páginas, en las que se incluye 5 tablas y 3 gráficos, más un total de 9 páginas en apéndices y/o anexos. Dejo constancia de la originalidad y autenticidad de la mencionada investigación y declaramos bajo juramento en razón a los requerimientos éticos, que el contenido de dicho documento corresponde a mi autoría respecto a redacción, organización, metodología y diagramación. Asimismo, garantizo que los fundamentos teóricos están respaldados por el referencial bibliográfico, asumiendo un mínimo porcentaje de omisión involuntaria respecto al tratamiento de cita de autores, lo cual es de nuestra entera responsabilidad. Se declara también que el porcentaje de similitud o coincidencia es de 8%, el cual es aceptado por la Universidad Católica de Trujillo.

El autor



DNI: 76810016

ÍNDICE

TÍTULO	ii
AUTORIDADES UNIVERSITARIOS	iii
PÁGINA DE CONFORMIDAD DEL ASESOR	iv
PÁGINA DE JURADO	v
AGRADECIMIENTOS	vi
DEDICATORIA	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD	x
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVO GENERAL:	3
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	3
II. REVISIÓN LITERARIA.....	4
2.1. ANTECEDENTES	4
2.2. BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN	5
2.2.1. CARACTERÍSTICAS DE <i>Unonopsis floribunda</i> Diels	5
2.2.1.1. Nombres comunes:	5
2.2.1.2. Identificación Botánica:	5
2.2.1.3. Hábitat de la especie:	6
2.2.1.4. Descripción Botánica:	6
2.2.1.5. Usos:	7
2.2.1.6. Composición fitoquímico y fisicoquímico	7
2.2.2. METABOLITOS SECUNDARIOS QUE PRESENTAN EFECTO ANTINFLAMATORIO:	7
2.2.2.1. Metabolitos secundarios presentes en <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja)...	8
2.2.3. INFLAMACIÓN.....	13

2.2.3.1.	Concepto:	13
2.2.3.2.	Componentes de la respuesta inflamatoria:	13
2.2.3.3.	Causas de la inflamación:	14
2.2.3.4.	Inflamación Aguda	14
2.2.3.4.1.	Signos cardinales de la inflamación aguda:	15
2.2.4.	LA PIEL	16
III.	HIPÓTESIS	17
IV.	METODOLOGÍA	18
4.1.	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	18
4.2.	POBLACIÓN Y MUESTRA.	19
4.3.	DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	20
4.4.	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	21
4.4.1.	Preparación del extracto seco etanólico al 80%:	21
4.4.2.	Fundamento del método para determinar el efecto antiinflamatorio....	21
4.4.3.	Determinación del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (icoja) en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	22
4.5.	PLAN DE ANÁLISIS.	25
4.6.	MATRIZ DE CONSISTENCIA.	26
4.7.	PRINCIPIOS ÉTICOS	28
V.	RESULTADOS	29
5.1.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	32
VI.	CONCLUSIONES	37
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	38
	ANEXOS	51
	ANEXO 1	51
	ANEXO 2	52
	ANEXO 3	53
	ANEXO 4	54
	ANEXO 5	56
	ANEXO 6	57

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla N° 01. Volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% en mililitros (mL) en estado basal, inflamación y a la 1, 3, 5 hora, establecido por la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus* en el grupo control, estándar (ibuprofeno [120 mg/kg]) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).....29

Gráfico N° 01. Porcentaje de inhibición inflamatoria del edema inducida en la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus*, por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) según a la 1, 3 y 5 hora..... 30

Tabla N° 02. Análisis de Varianza (ANOVA) para los grupos de estudio del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*.
..... 31

I. INTRODUCCIÓN

La utilización de plantas medicinales que poseen fines terapéuticos proviene desde lo más antiguo. Sin embargo, en la mayoría de las comunidades las plantas medicinales sirven como coadyuvante en la solución de problemas en la Salud Pública, siendo el primer auxilio para curar enfermedades comunes, dado que son muy económicas y menos dañinos (1).

Así mismo el Perú es biológicamente más diversas del mundo, por su riqueza en mayoría de especies vegetales y permitiendo esto ser uno de las mayores reservas de recursos fitoterapéuticos, de tal manera ayuda a solucionar los problemas de salud que nos afectan, sin embargo existen estudios etnobotánicas de plantas medicinales que son utilizadas en la medicina tradicional, por presentar propiedades antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes, inmunomoduladores, leishmanicidas, antimaláricas, antiinflamatorias, etc. (2).

Durante muchos años y en la actualidad los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son comúnmente un grupo de medicamentos de compuestos heterogéneos más utilizados, con propiedades como antipiréticos, analgésicos, antiinflamatorios, entre otros. Sin embargo, una de las primordiales diligencias clínicas de los AINE se encuentra reflejada en el tratamiento del dolor agudo debido a la inflamación (3,4).

Los AINE al poseer efectos terapéuticos también tienen la desventaja de tener diversos efectos secundarios las cuales son muchos y variados, la mayoría de naturaleza digestiva y constituyen una preocupación importante en su uso, ya que la mayoría de ellos son potencialmente mortales. El problema actual de los AINE es que son drogas

más abusadas, esto se debe a mal hábito de prescripción de los profesionales y a la automedicación (4) (5).

En este contexto, el reemplazo de los AINE, con el uso de plantas medicinales como uso terapéutico natural ha sido siempre considerado una alternativa razonable, esto se debe a que dichas plantas poseen metabolitos secundarios, como flavonoides que han demostrado efectos antiinflamatorios similares a los expuestos por los fármacos (3).

La Amazonía Peruana ha sido y continúa poseyendo muchas especies vegetales con reconocidas características alimenticias, energéticas y/o medicinales, una de estas especies, tradicionalmente usada en nuestro país, es la especie vegetal *Unonopsis floribunda* Diels conocida popularmente como “ICOJA” en el Perú, es un árbol que se encuentra en toda la cuenca amazónica, en Perú, Colombia, Brasil, Bolivia y Ecuador

Sin embargo, los pobladores utilizan la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels como medicina alternativa y también en estudios previos han mostrado un buen potencial de actividad antimicrobiana, antiparasitaria, específicamente actividad leishmanicidas (6,7).

De esta manera, tomando en cuenta datos de creencias ancestrales y estudios científicos sobre *Unonopsis floribunda* Diels, no se encontraron estudios que hayan evaluado el efecto antiinflamatorio, sabiendo así que la inflamación es básicamente una respuesta natural, de manera de ser protector, que libera al organismo de la causa inicial de la lesión celular y así mismo de las secuelas que se originan en la fase aguda como son hipotensión, disminución de apetito, fiebre y demás alteraciones hemodinámicas que hacen que el ser humano no pueda desarrollar normal sus acciones (8,9).

Así mismo la finalidad de estudiar el efecto antiinflamatorio de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) se realiza con el propósito de favorecer para el cuidado del paciente que presenta un malestar inflamatorio, también de revalorar la especie vegetal medicinal utilizada y por último esta especie es un objetivo potencial para futuras investigaciones y el descubrimiento de fármacos. Por lo tanto, la formulación del problema: ¿Presentará efecto antiinflamatorio el extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*?

Por ello, el presente estudio tiene como objetivos:

1.1. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% en mililitros en estado basal, inflamación y a la 1, 3, 5 hora, establecido por la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus* en el grupo control, estándar (ibuprofeno (120 mg/kg)) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).
- Determinar el porcentaje de inhibición inflamatoria del edema inducido en la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus*, por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) según a la 1, 3 y 5 hora.

II. REVISIÓN LITERARIA

2.1. ANTECEDENTES:

El estudio publicado en el año del 2015 por Silva *et al.* (14), tuvo como objetivo evaluar actividades antinociceptivas y antiinflamatorias del extracto etanólico de *Annona vepretorum* Mart. (*Annonaceae*) en roedores. Así mismo para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo de edema en la región subplantar de la pata de los ratones, inducido por carragenina al 2%, los ratones se dividieron en seis grupos de seis animales cada uno. Los ratones se trataron con Av-EtOH (25, 50 y 100 mg / kg, po), solución salina (po) e indometacina (20 mg / kg, ip). Como resultado según a la actividad antiinflamatoria se determinó que el Av-EtOH (25, 50 y 100 mg / kg, po) administrado 1 h. antes de la inyección de carragenina, inhibió significativamente ($P < 0,01$) el aumento del volumen del edema a 1 y 2 h, fase inicial, es decir mostró efecto antiinflamatorio en las primeras horas de la prueba. Además, el fármaco de control, indometacina (20 mg / kg, ip), mostró la inhibición del volumen del edema ($P < 0,01$) durante 5 h.

En un estudio publicado por Sousa et al (15) en año 2010, buscó investigar las actividades antinociceptivas y antiinflamatorias del extracto de etanol de hojas de *Annona muricata* L. en modelos animales. El método para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el modelo de edema en la región subplantar de la pata de las ratas, inducido por carragenina al 2%, las ratas se dividieron en grupos de seis animales

que recibieron dosis po de extracto (100, 200 y 400 mg / kg; 0,1 ml por 10 g de peso corporal), solución salina o indometacina (10 mg / kg) 1 h antes de la inyección de carragenina. Como resultado según a la actividad antiinflamatoria se observó inhibición del edema 3 h después de la aplicación de carragenina de dosis (po) de 200 ($0,73 \pm 0,06$; 23,16%; $p < 0,05$) y 400 mg / kg ($0,67 \pm 0,04$; 29,47%; $p < 0,01$). 4 h después las dosis de 200 ($0,53 \pm 0,03$; $p < 0,01$) y 400 mg / kg ($0,47 \pm 0,02$; $p < 0,001$) redujeron el edema de la pata respectivo (29,33 y 37,33%). En este tiempo, la indometacina también redujo el edema de la pata (42,67%).

2.2. BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1. CARACTERÍSTICAS DE *Unonopsis floribunda* Diels:

2.2.1.1. Nombres comunes:

Cara caspi, Carahuasca, Carguero, Chocolatillo, Icoja, Sacha carahuasca, Tortuga caspi.

2.2.1.2. Identificación Botánica:

TAXONOMÍA:

REINO: *Plantae*.

CLASE: *Equisetopsida*.

SUBCLASE: *Magnoliidae*.

SUBORDEN: *Magnoliana*.

ORDEN: *Magnoliales*.

FAMILIA: *Annonaceae*.

GÉNERO: *Unonopsis*.

ESPECIE: *Unonopsis floribunda* Diels.

NOMBRE VULGAR: “Icoja”.

2.2.1.3. Hábitat de la especie:

La especie vegetal se puede localizar en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Panamá y Perú. Se distribuye en el bosque de la planicie inundable (16).

2.2.1.4. Descripción Botánica:

Es un árbol herbáceo, que posee la corteza oscura su floración de es bimodal, con picos en junio - julio y en octubre - noviembre, Los frutos en su estado de maduración son de coloración oscura y se desarrollan a pocos meses después de la floración, al margen del nivel del agua (16). Alcanza una altura de aproximadamente 20 metros. Tiene el tronco fisurado y al ser cortado segrega una esencia de color rojizo. Presenta ramas lisas, hojas de forma elíptica y anchada, con el ápice acuminado y la base cuneada, peladas en ambas caras. Sus inflorescencias se muestran ramificadas. Las flores son de color crema, con los sépalos unidos en la base. Sus frutos son globosos, carnosos y de color negro (17).

2.2.1.5. Usos:

Corteza: Sirve para tratar el reumatismo y la diarrea el preparado es macerar la corteza en un litro de aguardiente que debe ser bebido en ayunas y antes de dormir. Para tratar las infecciones de la piel o heridas, es necesario aplicar la ceniza de la corteza sobre la zona afectada. También para curar las manchas de la piel, la corteza debe ser hervida y el líquido sobrante debe ser aplicado en la zona afectada. Finalmente, la corteza puede usarse también para descensos vaginales si se mezcla con la corteza de la punga, uvo y chuchuhuashi, y se macera en aguardiente (17).

2.2.1.6. Composición fitoquímico y fisicoquímico:

Según estudios, la familia (*Annonaceae*) de este vegetal presenta policarpol, un triterpeno de tipo lanostano (11). La corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) presenta taninos, sesquiterpenlactonas/cumarinas, saponinas y alcaloides derivados de la isoquinolina (13) (10). Según características fisicoquímicas la corteza también presenta humedad (10,52%); cenizas totales (7,15%); cenizas solubles en agua (5,15%); cenizas insolubles en ácido clorhídrico (8,92%) (10).

2.2.2. METABOLITOS SECUNDARIOS QUE PRESENTAN EFECTO ANTINFLAMATORIO:

Los metabolitos secundarios son pequeñas moléculas con estructuras químicas variadas que no son esenciales para su desarrollo de la planta, así mismo son importantes para proteger a las plantas frente a plagas y enfermedades. Sin embargo,

se ha demostrado que estos metabolitos secundarios son responsables de las actividades biológicas de las medicinas a base de hierbas (24).

La visión general de los metabolitos secundarios con efecto antiinflamatorio evidenciado en diferentes modelos in vivo e in vitro, son flavonoides, saponinas triterpénicas, taninos compuestos fenólicos, carotenoides, glucósidos cianógenos, compuestos esteroidales, etc y que su actividad antiinflamatoria se puede dar por diferentes mecanismos por ejemplo por la Inhibición de citocinas proinflamatorias, Inhibición de especies reactivas de oxígeno (ROS), Inhibición de óxido nitroso inducible (iNOS), Inhibición del factor de activación de plaquetas (PAF), Inhibición del factor nuclear Kappa B (NF- κ B) e Inhibición de prostaglandinas (PG) (12)(18).

2.2.2.1. Metabolitos secundarios presentes en *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

a. Terpenos:

Los terpenoides forman un grupo grande y estructuralmente diversa de metabolitos (secundarios) en plantas, son compuestos orgánicos aromáticos y volátiles que están constituidos por la unión de unidades de un hidrocarburo de 5 átomos de carbono unidos de la cabeza a la cola, llamado isopreno. Relativamente pocos de los terpenoides naturales se ajustan exactamente al concepto simple de una combinación lineal de cabeza a cola de unidades de isopreno, dado que la mayoría de los terpenoides se modifican aún más por reacciones de ciclación (19).

Los terpenoides se derivan del precursor universal C5 isopentenil difosfato (IPP) y su isómero alilicisómero dimetilalil difosfato (DMAPP), que en plantas se generan a partir de dos vías independientes ubicadas en separaciones, la vía por la ruta del Ácido Mevalónico (MVA) y la Ruta del 2- C -metil-D-eritritol 4-fosfato / 1-desoxi-Dxilulosa

5-fosfato, sin embargo (IPP) y (DMAPP) sirve como precursor para formar sesquiterpenos y triterpenos, mono-, di-, tetra-terpenos. y la formación de diversos terpenoides. Se clasifican según subgrupos de acuerdo con el número de unidades de cinco carbonos en sus esqueletos; es decir, hemi- (C 5), mono- (C 10) sesqui- (C 15), di- (C 20), sester- (C 25), tri- (C 30) y tetra- (C 40: carotenoides) terpenoides (19,20).

a. a. Triterpenos:

Los triterpenoides son un gran grupo de sustancias naturales estructuralmente numerosas y diversos con estructuras cíclicas relativamente complejas que se forman a partir de un esqueleto de carbono basado en seis unidades de isopreno y tienen la fórmula molecular C₃₀ H₄₈ que se originan a partir de dos precursores isoprenoides lineales, escualeno y oxidoscualeno mediante una serie de reacciones de condensación intramolecular. Se conforman de compuestos bioactivos ampliamente distribuidos en el reino vegetal con una amplia gama de funciones implicada en la protección de las plantas y con muchas actividades farmacológicas (21).

Los principales grupos de triterpenos bioactivos y sus glucósidos (saponinas) están representados por derivados tetracíclicos de protostano, cicloartano, dammarano y derivados pentacíclicos de ursano lupane, hopane, oleanano y friedelane esqueletos (22).

Sin embargo, los triterpenoides constituyen una parte importante de las sustancias lipídicas de todas las plantas. Estos compuestos son precursores de los esteroides tanto en plantas como en animales. Tanto los triterpenos como los esteroides se encuentran libres, como glucósidos o en otras formas combinadas. Las estructuras de triterpenos y esteroides pueden subdividirse en aproximadamente 40 tipos principales (23).

Los triterpenos en diversos casos son los principios responsables de sus efectos antiinflamatorios. Estos compuestos activos se evidencian en diferentes modelos experimentales in vivo como el edema de la pata trasera inducido por carragenina, serotonina y fosfolipasa A2; edema de oído inducido por ésteres de forbol y dafnano, etilfenilpropiolato, ácido araquidónico y capsaicina; artritis adyuvante y modelos experimentales de alergia (24).

Sin embargo, se han reportado que algunos triterpenos son activos contra enzimas inflamatorias como la 5-lipoxigenasa, elastasa y fosfolipasa A2. Algunas veces, el mecanismo de acción depende del tipo de esqueleto y / o sustituyentes. Dado que otros posiblemente inhiben la liberación de histamina, colagenasa e interleucina, peroxidación de lípidos y procesos mediados por radicales libres, citocinas proinflamatorias como IL-6 (Interleucina-6), NF- κ B (factor nuclear kappa B), factor de necrosis tumoral, prostaglandina E2 (PGE2) (25).

b. Taninos:

Los taninos son biomoléculas naturales de base polifenólicos de alto peso molecular solubles en agua, alcoholes y acetona y pueden coagular proteínas, que consiguen por extracción de la sustancia de madera, corteza, hojas y frutos. Otros componentes de las soluciones de extracción son azúcares, pectinas y otros carbohidratos poliméricos, aminoácidos y otras sustancias (26).

Todos los taninos presentan algunas peculiaridades comunes que se pueden clasificar en dos grupos: taninos hidrolizables y condensados:

Los taninos hidrolizables: galotaninos, elagitaninos y taninos complejos (derivados de azúcares, principalmente glucosa, ácido gálico y derivados elágicos) y taninos condensados. (No hidrolizables) llamadas procianidinas que contienen una cadena de carbono condensada típica de los flavonoides. Los taninos condensados generalmente se almacenan en el duramen y la corteza, y los taninos hidrolizables en las hojas, las vainas y las agallas (27).

Sin embargo, los taninos poseen diversos efectos antiinflamatorios que se asocian positivamente con sus actividades antioxidantes; así mismo en estudios experimentales modulan la liberación de citocinas inflamatorias e inhiben la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (28).

c. Alcaloides:

Los alcaloides son compuestos orgánicos que se encuentran en una gran variedad de productos naturales, se caracterizan en su estructura con al menos un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico. Los siguientes son tipos básicos de alcaloides: acridonas, aromáticos, carbolinas, efedras, ergots, imidazoles, indoles, bisindoles, indolizidinas, manzaminas, oxindoles, quinolinas, quinozolinas, fenilisoquinolinas, feniletilaminas, piperidinas, purindoles, pirrolidinas, pirrolidinas, pirrolidinas, tetrahidroisoquinolinas simples (29).

Los alcaloides demuestran una amplia variedad de acciones farmacológicas que incluyen analgesia, anestesia local, estimulación cardíaca, estimulación y relajación respiratoria, vasoconstricción, relajación muscular y toxicidad, así como propiedades antiinflamatorias que han sido reportadas en la literatura, sin embargo, los alcaloides

son lo bastante tóxicos para los animales como para causar la muerte si se ingieren (30).

c.c. Alcaloides derivados de la isoquinolina.

Los alcaloides de isoquinolina constituyen uno de los grupos más grandes de sustancias naturales bioactivos N - heterocíclicos, se encuentran principalmente en familias, a saber, *Annonaceae*, *Berberidaceae*, *Magnoliaceae*, *Menispermaceae*, *Monimiaceae*, *Papaveraceae* y *Ranunculaceae*. Estos compuestos se derivan biogénicamente de la fenilalanina y la tirosina, e incluyen un anillo de isoquinolina o tetrahydroisoquinolina como característica estructural básica de su esqueleto. Poseen actividades antitumorales, antidiabéticas y sus complicaciones, antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antiparasitarias, insecticidas, antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras y de otro tipo (31).

Por ejemplo, varios estudios han demostrado que los alcaloides disminuyen la proliferación de linfocitos, la citotoxicidad de las células asesinas naturales, la síntesis de histamina por los mastocitos, la liberación de interleucina-1 y el factor activador de plaquetas (PAF) y también detienen la liberación de prostaglandinas, regulan a la baja de citocinas proinflamatorias y la regulación al alza de citocinas antiinflamatorias, así como suprimiendo la expresión de iNOS, COX - 2 (32).

2.2.3. INFLAMACIÓN:

2.2.3.1. Concepto:

La inflamación es básicamente una acción de carácter protector que se origina por la causa inicial de la lesión celular y de las consecuencias de la misma, por ende, la respuesta de la reacción de la inflamación en los seres vivos se da por los vasos sanguíneos, factores humorales y celulares dañados. Sin embargo la inflamación es mecanismo favorable localizar, diluir y eliminar al agente patógeno provocando unas reacciones de sucesos que, curan y reconstruyen el tejido lesionado (33).

2.2.3.2. Componentes de la respuesta inflamatoria:

Los vasos sanguíneos y los leucocitos son los principales participantes en la reacción inflamatoria, es decir los vasos sanguíneos se dilatan y ralentizan el flujo sanguíneo, aumentando así la permeabilidad, provocando así que las proteínas determinadas viajen a sitio de infección o tejido dañado. Las características del endotelio que recubre los vasos sanguíneos además varían de modo que los leucocitos circulantes se detienen y luego migran a tejidos, luego que son reclutados, los leucocitos se activan y consiguen la capacidad de ingerir y destruir a los microbios y células muertas en el tejido (34).

2.2.3.3. Causas de la inflamación:

Las reacciones inflamatorias son provocadas por diferentes estímulos:

Infecciones: los patógenos infecciosos desencadenan diferentes reacciones desde una inflamación aguda leve, hasta reacciones sistémicas graves estos patógenos: son bacterias virus, fúngicas, paracitos y toxinas microbianas (34).

La necrosis tisular: es muerte celular que puede ser isquémica, traumatismo, agresión física y química, donde se libera moléculas por las células necróticas las cuales inducen a la inflamación (34).

Reacciones inmunitarias: el sistema inmunitario también daña tejidos propios del cuerpo, dando lugar a enfermedades autoinmunitarias estas patologías es causa destacado por lesión tisular, provocado por citocinas producida por linfocito T y otras células del sistema inmunitario, dando así que los estímulos generadores de respuesta inflamatoria que no puedan eliminarse, así mismo las reacciones auto inmunitarias y alergias tienden a ser persistentes y se asocian a inflamación crónica y son difíciles de curarse (34).

Cuerpos extraños: por ejemplos astillas, suciedad, incluso sustancias endógenas causan inflamación, ya sea por sí mismo, traumatismo o por inducir microorganismos (34).

2.2.3.4. Inflamación Aguda:

Es la respuesta e inmediata al daño para suministrar leucocitos a la zona lesionada, donde ayudan a eliminar los patógenos invasores e inician procesos de degradación de los tejidos necróticos este mecanismo consta de tres fases en el que intervienen la vasodilatación y la migración de células desde la sangre hasta los tejidos (35).

Al comenzar una infección, una quemadura u otras lesiones, las células principalmente macrófagas residentes, células dendríticas, células de Kupffer y mastocitos, inician la inflamación aguda. La vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo en el área lesionada. Donde la pared vascular se vuelve permeable, debido a la necrosis de las células endoteliales relacionada con la lesión y, por otro, a causa de la retracción de las células endoteliales relacionada con sustancias químicas. El líquido que sale de los vasos se denomina exudado. Los leucocitos de la sangre son atraídos y se trasladan al tejido inflamado en un proceso regulado que evoluciona en tres etapas. En la primera, la marginación, acuden los neutrófilos, que forman puentes con células endoteliales en las zonas inflamadas. En la segunda etapa, la rotación, los neutrófilos se mueven a lo largo del endotelio. Finalmente, se constituye una conexión entre las integrinas de los neutrófilos y las moléculas de adhesión intracelular y vascular en el lado endotelial. En el tercer paso, denominado diapédesis o trasmigración, los neutrófilos migran activamente hacia el tejido. Después de los neutrófilos, los monocitos son atraídos a esa zona, más tarde se suman los linfocitos. El aspecto y el aumento de los monocitos no granulados y los linfocitos señalan la transición hacia la inflamación crónica (36).

2.2.3.4.1. Signos cardinales de la inflamación aguda:

Los cambios vasculares y el reclutamiento de celular explican los 3 de los 5 signos locales clásicos de la inflamación aguda:

El primer signo es el rubor (enrojecimiento), debido al aumento de flujo sanguíneo secundario a la dilatación de pequeños vasos sanguíneos.

El segundo signo es el calor, producido por el metabolismo de los leucocitos y macrófagos que acuden al lugar de la lesión y por el aumento del flujo sanguíneo.

Además, puede aparecer fiebre a causa de mediadores químicos de la inflamación, especialmente la IL-1 que actúa en las neuronas hipotalámicas.

El tercer signo es el tumor (hinchazón) debido al edema que se produce al acumularse el líquido que sale de los vasos.

Los otros dos signos restantes se caracterizan por consecuencia de la síntesis de mediadores químicos y de la lesión mediada por leucocitos:

El cuarto signo es el dolor, producido por los nervios irritados. Diversos mediadores químicos, como las prostaglandinas, la histamina, la bradicinina y la serotonina, pueden afectar directamente a los nociceptores o sensibilizarlos al tacto o al movimiento.

A medida que aumenta el conocimiento sobre la complejidad de la inflamación, se adiciono un quinto signo, la pérdida de función, que se debe al funcionamiento de los tejidos en condiciones que no son homeostáticas y del gasto de energía en procesos de reparación (37).

2.2.4. LA PIEL:

La piel es el órgano más extenso del organismo y está considerado como uno de los mejores indicadores de la salud general de un individuo. Sin embargo, la función principal de la piel es proteger al cuerpo del entorno así mismo también evita la pérdida de agua, aísla al organismo de los cambios térmicos y participa en la producción la vitamina D y también sirve como barrera, dado que retarda la entrada de los patógenos. Consta de tres capas epidermis, dermis y tejido subcutáneo (37).

III. HIPÓTESIS

H0 = HIPÓTESIS NULA:

El extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) no tiene efecto antiinflamatorio en *Rattus rattus var. albinus* con inducción a inflamación.

H1 = HIPÓTESIS ALTERNATIVA:

El extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) tiene efecto antiinflamatorio en *Rattus rattus var. albinus* con inducción a inflamación.

IV. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

La investigación corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, de diseño experimental (grupos: control y estándar, así como el grupo experimental).

G1-----O1----- X1-----X2-----O5 (1 h, 3 h y 5 h)

G2-----O2----- X1-----X3-----O6 (1 h, 3 h y 5 h)

G3-----O3-----X1-----X4-----O7 (1 h, 3 h y 5 h)

G4-----O4-----X1-----X5-----O8 (1 h, 3 h y 5 h)

Donde:

G1: Es el Grupo control de 3 animales.

G2: Es el grupo estándar de 3 animales.

G3, G4: Son grupos experimentales formados por 3 animales.

O1, O2, O3, O4: Medición del volumen desplazado de NaCl 0.2% por miembro inferior del *Rattus rattus var. albinus* en estado basal

X1: Inducción de edema subplantar con carragenina 1% (0.1 mL).

X2: Sin tratamiento al grupo control.

X3: Tratamiento con jarabe ibuprofeno a dosis de 120 mg/kg de peso corporal.

X4: Tratamiento con extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) a dosis de 500 mg/kg.

X5: Tratamiento con extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) a dosis de 1000 mg/kg.

O5, O6, O7, O8: Medición de volumen desplazado de NaCl 0.2% por el miembro inferior izquierdo del *Rattus rattus var. albinus* con edema suplantar a las 1, 3 y 5 hora.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.

Población vegetal: La especie de *Unonopsis floribunda* Diels fueron obtenidas en la región de Iquitos, específicamente en el pueblo de Corazón de Jesús (Mazán).

Muestra vegetal: Se emplearon aproximadamente 1 kg de corteza de *Unonopsis floribunda* Diels en buen estado vegetativo, que luego fueron secadas a 65 °C por 48 horas en la estufa, así mismo fueron trituradas y tamizadas obteniendo 100g de polvo de corteza que luego fueron utilizado para el extracto etanólico.

4.3. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
Variable Dependiente: Efecto antiinflamatorio	El efecto antiinflamatorio se basa en disminuir sustancias liberadas como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos por las enzimas ciclooxigenasas de tipo I y II que se generan por el ácido araquidónico.	<ul style="list-style-type: none"> - El volumen de desplazamiento de líquido en el pletismómetro. - Inhibición del edema. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mililitros (mL). Porcentaje (%).
Variable Independiente Concentración del Extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja)	Un extracto es una sustancia obtenida por extracción de una parte de una materia prima, a menudo usando un solvente como etanol o agua.	Se utilizaron dos soluciones con concentración de 500 y 1000 mg/Kg.	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo control (Sin tratamiento). - Grupo estándar (Ibuprofeno 120 mg/kg). - Grupo Tratado con extracto etanólico (500 mg/Kg). - Grupo Tratado con extracto etanólico (1000 mg/Kg).

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

4.4.1. PREPARACIÓN EXTRACTO SECO ETANÓLICO AL 80%:

El estudio se realizó con la corteza de la planta, en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario. Estas fueron secadas a temperatura (65 °C) en la estufa y trituradas con un triturador (OSTER) hasta obtener partículas finas.

La muestra pulverizada 100 g, fue sometido a maceración con 1000 mL de alcohol etílico de 80° durante 7 días, una vez pasado el tiempo de maceración de 7 días; el extracto acuoso se filtró con papel filtro en una bomba al vacío, luego el líquido filtrado, se llevó a un rota-evaporador (BUCHI R210) a 50°C por 3,5 rpm para concentrar y eliminar todo el contenido de alcohol, obteniendo 17.41 g. de extracto seco etanólico de la corteza, finalmente se almacenó a 4 °C hasta su utilización.

4.4.2. FUNDAMENTO DEL MÉTODO PARA DETERMINAR EL EFECTO ANTIINFLAMATORIO:

El método utilizado en esta investigación es referente al método adoptado por Winter et al. y posteriormente modificado por Singh y Ghosh. Donde nos detalla que el mejor agente de elección que causa inflamación para este tipo de metodología es la λ carragenina y para poder medir esta inflamación causada en la región subplantar del miembro inferior izquierdo, es la utilización de un pletismómetro. (38,39)

Así mismo en la actualidad estos métodos han sido modificados y mejorados, por ende, este procedimiento también está basado en estos nuevos métodos. (40,41)

4.4.3. DETERMINACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LA CORTEZA DE *Unonopsis floribunda* DIELS (ICOJA) EN *Rattus rattus var. albinus*.

Para determinación el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja), se tomó en cuenta estos siguientes datos:

4.4.3.1.1. Muestra problema: extracto acuoso etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

4.4.3.1.1.1. Procedimiento para determinar la concentración del extracto etanólico en sólido soluble (p/v): Primero se pesó una cápsula vacía (28.88 g), luego se agregó 1 mL del extracto etanólico acuoso en la cápsula, la cual se llevó a evaporización del extracto, obteniendo así en la cápsula el sólido del extracto, finalmente se vuelve a pesar la cápsula con el sólido (29.11 g), y se resta con el peso de la cápsula vacía, obteniendo el peso sólido soluble (0.23 g/mL) del extracto acuoso etanólico de la corteza *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

4.4.3.1.2. Estándar: Jarabe ibuprofeno de concentración 100 mg/5 mL presentación 60 mL. (laboratorio Portugal).

4.4.3.1.3. Sustancia que produce la inflamación: Para la obtención del 1% de λ -carragenina (laboratorio Carlo Erba con código 0564). Se disolvió 1 g de carragenina en 100 mL de agua destilada.

4.4.3.1.4. Animales de experimentación: 12 *Rattus rattus var. albinus* hembras y machos con peso aproximado de 150-200 g, procedentes de la facultad de farmacia y

bioquímica de la Universidad Los Ángeles de Chimbote, donde se alimentaban con agua y comida balanceada. Los sujetos de experimentación se mantienen en condiciones estándar y a la misma temperatura. Divididas de forma aleatoria en 4 grupos de 3 animales.

Divididas de forma aleatoria en 4 grupos: G1, G2, G3, G4.

Donde a cada grupo se le administró:

Grupo	Dosis Administradas
G1	Control (no se administró ninguna sustancia).
G2	Estándar (ibuprofeno 120 mg/kg).
G3	Extracto de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) (500 mg/kg).
G4	Extracto de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) (1000 mg/kg).

4.4.3.1.5. Procedimiento para determinar el efecto antiinflamatorio sobre la inflamación inducida en *Rattus rattus var. albinus*:

1. Medición del volumen en mililitros en el pletismómetro digital PANLAB LE7500, del miembro inferior izquierdo de cada *Rattus rattus var. albinus* de los diferentes grupos en estado basal.

2. Administración de λ carragenina al 1% (0.1mL) en la región subplantar del miembro inferior izquierdo de cada de las especies animal de los diferentes grupos.
3. Luego de media hora de la inducción de carragenina se estimó nuevamente el volumen del miembro inferior izquierdo de las especies animal de los 4 grupos, para determinar el volumen de inflamación en mililitros.

De esta manera los tratamientos fueron administrados por vía intragástrica con una sonda nelaton no 4 y controlados en el siguiente orden:

3.1.Grupo control: media hora después de aplicar la solución de carragenina, no se incluyó nada más.

3.2.Grupo estándar: 30 min después de colocar la carragenina, se administró por vía oral dosis de 0.924 mL a 1.002 mL de la suspensión de ibuprofeno 100 mg/5mL.

3.3.Grupo experimental de extracto a dosis de 500 mg/kg: 30 min después de aplicar la solución de carragenina, se administró por vía oral dosis de 0.942 mL a 1.008 mL del extracto etanólico de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

3.4.Grupo experimental de extracto a dosis de 1000 mg/kg: 30 min después de aplicar la solución de carragenina, se administró por vía oral dosis de 0.924 mL a 1.029 mL del extracto etanólico de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

4. Luego se volvió a determinar el volumen desplazado en mililitros del miembro inferior izquierdo de las especies animales de los 4 grupos, a las 1, 3 y 5 horas.

5. Finalmente, para determinar porcentaje de inhibición del edema; es decir la eficacia antiinflamatoria, la cual se define como la acción que contrasta la inflamación producida por la λ carragenina, matemáticamente se expresa de la siguiente forma (24):

$$X = [(\Delta B/B0 - \Delta V/V0) \div \Delta B/B0] \times 100$$

Donde:

$\Delta B/B0$: Es el incremento del volumen del control debido a la inflamación, referido al volumen inicial (basal) B0 del mismo.

$\Delta V/V0$: Es el incremento de volumen inflamado, pero tratado con un agente antiinflamatorio, referido al volumen inicial (basal) V0 del mismo.

4.5. PLAN DE ANÁLISIS:

Los resultados se expresaron como media \pm SEM y presentada en tablas y gráficos con ayuda del Microsoft Excel. Los datos se analizaron mediante el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) seguido de la prueba de comparación múltiple *post hoc* de Tukey. Los valores se consideraron significativos cuando $p < 0,05$.

4.6. MATRIZ DE CONSISTENCIA:

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS:	HIPÓTESIS	VARIABLE	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
Efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .	¿Tendrá efecto antiinflamatorio la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> ?	<p>Objetivo general:</p> <p>-Determinar el efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Determinar el volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% en mililitros en estado basal, inflamación y a la 1, 3, 5 hora, establecido por la región subplantar del <i>Rattus rattus var. albinus</i> en el grupo control, estándar (ibuprofeno (120 mg/kg)) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de 	<p>H0 = hipótesis nula: El extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) no tiene efecto antiinflamatorio en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con inducción a inflamación.</p> <p>H1 = hipótesis alternativa: El extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels</p>	<p>Variable dependiente: Efecto antiinflamatorio.</p> <p>Variable independiente: Concentración del Extracto etanólico de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja).</p>	Estudio de tipo experimental.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obtención del extracto etanólico 2. Determinación del efecto antiinflamatorio 	<p>Población vegetal: Especie <i>Unonopsis floribunda</i> Diels</p> <p>Muestra vegetal: Se emplearon aproximadamente 1Kg de corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels</p>

		<p>la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Determinar el porcentaje de inhibición inflamatoria del edema inducida en la región subplantar de <i>Rattus rattus var. albinus</i>, por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de <i>Unonopsis floribunda</i> Diels (Icoja) según a la 1, 3 y 5 hora. 	<p>(Icoja) tiene efecto antiinflamatorio en <i>Rattus rattus var. albinus</i> con inducción a inflamación.</p>				
--	--	---	--	--	--	--	--

4.7. PRINCIPIOS ÉTICOS:

De acuerdo al código de ética de la investigación científica de la Universidad Católica de Trujillo, Benedicto XVI (UCT) se cumple con los principios institucionales, los valores humanos y se concientiza la trascendencia que tiene la labor de investigación cumpliendo con las bases legales y objetivos establecidos en código de ética (42).

Sin embargo, teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki y los principios bioéticos de la Declaración de la Asociación Médica Mundial sobre el uso de animales en la Investigación Biomédica, establece que en el caso del manejo de animales de experimentación se realizará con respeto de su bienestar de acuerdo a los propósitos de la investigación, promoviendo su adecuada utilización y evitándoles sufrimiento innecesario, así mismo la investigación debe ser útil y de gran importancia para la sociedad y no innecesaria; dado que se promoverá la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad (43,44).

V. RESULTADOS:

Tabla N° 01. Volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% en mililitros (mL) en estado basal, inflamación y a la 1, 3, 5 hora, establecido por la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus* en el grupo control, estándar (ibuprofeno [120 mg/kg]) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

GRUPOS (n=3)	Valor (Media ± **SEM) del volumen de la solución NaCl al 0.2% en mililitros (mL)				
	Basal	Inflamado	1 h	3 h	5 h
CONTROL	2.68 ± 0.09	4.15 ± 0.19	4.88 ± 0.05	4.49 ± 0.10	3.81 ± 0.13
ESTÁNDAR (ibuprofeno [120 mg/kg])	2.62 ± 0.16	3.64 ± 0.18	4.03 ± 0.31	3.30 ± 0.05	2.91 ± 0.09
* EtOH-cUf [500 mg/kg]	2.71 ± 0.12	4.07 ± 0.18	4.24 ± 0.20	3.81 ± 0.08	3.37 ± 0.03
* EtOH-cUf [1000 mg/kg]	2.68 ± 0.05	3.14 ± 0.14	4.17 ± 0.02	3.64 ± 0.03	3.24 ± 0.03

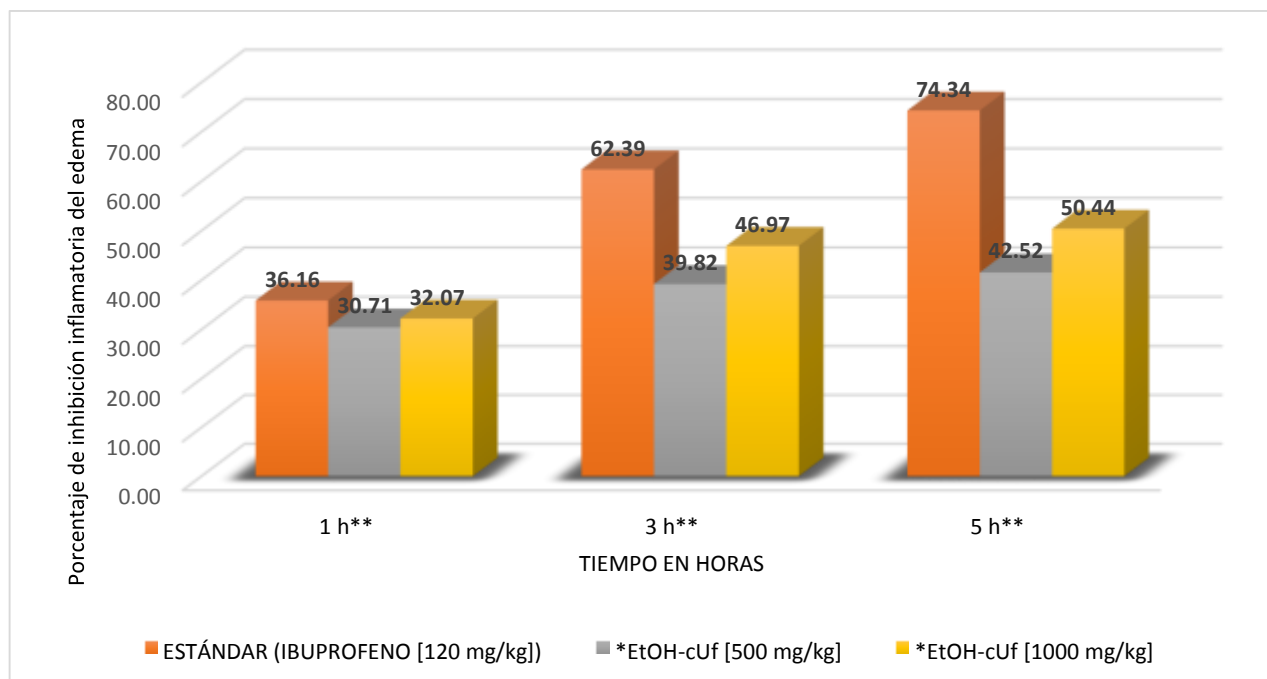
Fuente: Elaboración propia (Microsoft Excel).

n = 3 especies de *Rattus rattus var. albinus* en cada grupo.

* EtOH-cUf: Extracto Etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

**SEM: error estándar de la media.

Gráfico N° 01. Porcentaje de inhibición inflamatoria del edema inducida en la región subplantar de *Rattus rattus var. albinus* por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) según a la 1, 3 y 5 hora.



Fuente: Elaboración propia (Microsoft Excel)

*EtOH-cUf: Extracto Etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

**h: hora

Tabla N° 02. Análisis de Varianza (ANOVA) para los grupos de estudio del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*.

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	*Sig.
Entre grupos	1,513	3	0,504	1,178	0,349
Dentro de grupos	6,849	16	0,428		
Total	8,361	19			

Fuente: Elaboración propia (Statistical Package for the Social Sciences).

*Sig.: Nivel de significancia ($p < 0.05$)

5.1. ANÁLISIS DE RESULTADOS:

En el presente trabajo de investigación se determinó el efecto antiinflamatorio de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*, esta es una planta proveniente de la ciudad de Iquitos y es conocida por su efecto antiinflamatorio en la medicina popular.

Los resultados que se muestran la Tabla N° 01, se refieren al volumen promedio de desplazamiento de solución NaCl al 0.2% en mililitros, establecido por la región subplantar del *Rattus rattus var. albinus*, conforme al grupo: control, estándar (ibuprofeno [120 mg/kg]) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

Con respecto a estos resultados se observa un notable incremento de volumen por desplazamiento de NaCl al 0.2% en pletismómetro digital (PANLAB), a causa de la carragenina generando así el proceso de inflamación en los 4 grupos desde que fue administrado.

El aumento del volumen se debe a que la carragenina es un agente que provoca edema bifásico, cuya fase temprana (0-1h) está mediada por la liberación de histamina y serotonina de los mastocitos y la segunda fase implica la infiltración de neutrófilos y la liberación de prostaglandina E₂, ciclooxigenasa (COX-2), citocinas proinflamatorias radicales libres derivados del oxígeno como el anión superóxido, radicales hidroxilos y NO (óxido nítrico) (45).

Así mismo los resultados en función a 5 horas, el extracto etanólico a dosis de 1000 mg/kg determinó un volumen promedio de desplazamiento de 3.24 ± 0.03 mL, y en el

extracto a dosis de 500 mg/kg se obtuvo un valor de 3.37 ± 0.03 mL, a comparación del grupo control con un valor de 3.81 ± 0.13 mL y el estándar (ibuprofeno) con un valor de 2.91 ± 0.09 mL

Por lo tanto, hubo una disminución de volumen del edema suplantar al someterse a tratamiento con el ibuprofeno en jarabe a dosis de 120 mg/kg y también al someterse a tratamiento con extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja), dado que va disminuyendo desde la tercera hora, de modo que con el transcurso del tiempo se obtiene una mejor disminución del volumen del edema.

Según los resultados observados en la Grafico N° 01, el porcentaje de inhibición inflamatoria del edema se muestra en función a la 1, 3 y 5 hora del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja); donde a dosis de 1000 mg/kg tuvo un valor de: 32.07 % a la primera hora, 46.97 % en tercera hora y 50.44 % a la quinta hora.

El extracto a dosis de 500 mg/kg tuvo un valor de 30.71 % a la primera hora, 39.82 % a la tercera hora y 42.52 % a la quintan hora, a comparación del ibuprofeno a dosis de 120 mg/kg tuvo un valor de 36.16 % a la primera hora, 62.39 % a la tercera hora y 74.78 % a la quintan hora, por lo tanto se sospecha la eficacia antiinflamatoria del extracto etanólico a dosis de 1000 mg/kg dado que este valor es aproximado al resultado del ibuprofeno, ya que existe una diferencia de valores semejantes por lo que el ibuprofeno es un ingrediente farmacéutico activo que posee un mayor efecto antiinflamatorio.

Así mismo, estos resultados descriptivos fueron comparados con estudios sobre especies que pertenecen a la misma familia (*Annonaceae*) de *Unonopsis floribunda* Diels, dado que no existe estudios del género y especie *Unonopsis*. En un estudio publicado por Ali A. et al (12) detalla que algunas plantas que pertenecen a la familia *Annonaceae*, han sido investigadas por sus efectos antiinflamatorio.

Por otra parte, en un estudio publicado por Silva et al. (14) sobre la actividad antiinflamatoria y antinociceptivas de *Annona vepretorum* Mart. (*Annonaceae*) en roedores, demostró que el extracto etanólico a diferentes dosis (25, 50 y 100 mg/kg, p.o.) inhibió significativamente el aumento del volumen del edema a 1 y 2 h, esto se debe a que dicha especie vegetal *Annona vepretorum* Mart presenta más metabolitos secundarios que actúan en la primera fase del edema.

También en otro estudio publicado en el año 2010 por Sousa et al (15) en año 2010, buscó investigar las actividades antinociceptivas y antiinflamatorias del extracto de etanol de hojas de *Annona muricata* L. en modelos animales. Como resultado según a la actividad antiinflamatoria se observó inhibición del edema de la pata se redujo con el extracto etanólico (po) a dosis de 200 (23,16% y 29,33%) y 400 mg / kg (29,50% y 37,33%) después de 3 a 4 h de aplicación de carragenina, respectivamente. En este tiempo, la indometacina también redujo el edema de la pata (42,67%).

El cual se compara que los resultados obtenidos a partir del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels, la inhibición del edema de la región subplantar del animal se dio a partir de la 3 y 5 hora, pero de manera no significativa.

Por otra parte, los metabolitos secundarios presentes en la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja), referenciados de otros estudios, son: taninos, sesquiterpenlactonas/cumarinas, saponinas (10); Polycarpol (lanostano triterpeno) (11) y diez alcaloides derivados de isoquinolina (13). Por consiguiente, dichos algunos metabolitos secundarios están relacionados con el efecto antiinflamatorio tales son los alcaloides (32). Así como también el Polycarpol (46).

Sin embargo, los resultados de esta investigación que se muestran en general son datos descriptivos sobre el efecto antiinflamatorio. Los resultados descriptivos de este estudio se analizaron con la técnica de análisis de varianza (ANOVA), para demostrar la hipótesis, si hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estudiados del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

Según la Tabla N° 02, se determinó que el nivel de significancia entre los grupos es de 0,349, eso quiere decir que no hay diferencia entre grupos (efecto no significativo), ya que el valor de significancia deber ser menor a 0.05. Por lo tanto, se acepta la hipótesis nula.

Finalmente, el motivo del porque no se observó un efecto estadísticamente significado antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels, se debe a varios factores:

Los metabolitos secundarios presentes en el extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) no eran los mismos metabolitos (alcaloides y polycarpol) extraídos y en mayor concentración de las investigaciones referenciados (11)(13), dado la especie fue recolectada en otro tipo de suelo (Brasil), a diferencia de nuestra planta de estudio se recolecto en la región Iquitos, y el extracto etanólico de la

corteza solo presentaba metabolitos secundarios (taninos, lactonas y saponinas) (10) y menor concentración de polifenoles (47).

Así mismo, estudios demuestran que las cantidades y presencia de los metabolitos secundarios depende de varios factores como el tipo de suelo donde se desarrolla la planta, así mismo los cuidados que recibe para su crecimiento, entre otras alteraciones que desfavorecen en la composición química de los metabolitos secundarios (48). Es por ello a causa de la poca presencia y baja concentración de metabolitos secundarios de nuestra especie vegetal, no se obtuvo un efecto antiinflamatorio. significativo

Otro factor posible fue también que se empleó (n=3) pocas especies de animales distribuidas en cada grupo, obteniendo un problema de varianza del muestreo debido al pequeño tamaño de muestra, ya que en estudios similares (14,15) como mínimo se emplean 6 animales en cada grupo. Por lo tanto, lo ideal es que las muestras no sean pequeñas y, contrariamente no deberían ser excesivas (49).

La siguiente posible causa podría deberse a la administración de dosis única del jarabe de ibuprofeno, después de 30 minutos de haber inducido carragenina, ya que en algunos estudios sugieren que la administración del estándar y extractos estudiados sea 1 h antes de la administración de carragenina (14), debido a que el ibuprofeno para que tenga un efecto amplio de rango de concentración terapéutica para sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (10 a 50 mg/l) y una semivida plasmática relativamente corta ($t_{1/2}$, 1 a 3 h), lo que requiere frecuentes administraciones para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas (50).

Por ello presentándose estos factores no se pudo demostrar la hipótesis alternativa.

VI. CONCLUSIONES:

1. El extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) no presento significativamente efecto antiinflamatorio sobre el edema inducido en la región subplantar de *Rattus rattus var. albinus*, presentado 0,349 de significancia, aceptando la hipótesis nula.
2. El volumen de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% para el grupo control a las 5 horas fue de 3.81 ± 0.13 mL; 2.91 ± 0.09 mL en el grupo estándar, 3.37 ± 0.03 mL en el grupo expuesto al extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 3.24 ± 0.03 mL, al grupo expuesto a dosis de 1000 mg/kg del extracto de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).
3. El porcentaje de inhibición inflamatoria del edema a las 5 horas fueron para el extracto etanólico a dosis de 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) con un 50.44 %, el extracto a dosis de 500 mg/kg con 42.52% y el estándar (ibuprofeno) a dosis de 120 mg/kg con 74.34 %.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Agapito T., Sung I. Fitomedicina: 1100 plantas medicinales. 1 vols. Lima: Editorial Isabel; 2004.
2. Mass W., Campanera M. Arboles medicinales, conocimientos y usos en la cuenca baja del río Marañón. 1a ed. Iquitos; 2001.
3. Fernandez G., Cruzado M., Bonilla P., Ramírez F., Toche A., Curay V. Identificación de metabolitos secundarios y efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de hojas de *Chromolaena leptoccephala* (DC) R.M. King & H. Rob. chilca negra. Rev Perú Med Integr [Internet]. 2017 [Consultado el 11 de junio del 2019]; 2(3):779. Disponible en: <http://rpmpe.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/62>
4. Eyichukwu O. Non-Steroidal anti-inflammatory drugs usage in orthopaedics and trauma practice. A guide and review. Niger J Med [Internet]. 2010 [Consultado el 11 de junio del 2019]; 19(4):374–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21526623>
5. Rainsford K. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem [Internet]. 2007 [consultado el 11 de junio del 2019]; 42:3–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17612044>

6. Da Silva F., De Lima B., Soares E., De Almeida R., Filho F., Corrêa W., et al. Polycarpol in *Unonopsis*, *Bocageopsis* and *Onychopetalum* Amazonian species: chemosystematical implications and antimicrobial evaluation. Rev. Bras. Farmacogn. [Internet]. 2015 [Consultado el 20 de junio del 2017]; 25(1):11-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X15000368>
7. Rojas J., Satalaya J., Grandez M., Vilchez L., Rengifo S., Flores N., et al. Actividad leishmanicida de plantas medicinales de la Amazonia Peruana. Rev. Bol. Quim. [Internet]. 2009 [Consultado el 20 de junio del 2017]; 26(2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0250-54602009000200001
8. Velásquez L. Farmacología básica y clínica. 17 ava ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
9. Lisset M., Regal L., Borges A., García J., Alvarado L, Antonio J., et al. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. Inflammatory Acute Response. Biochemical and Cellular Considerations. Rev Finlay [Internet]. 2015 [Consultado el 11 de junio del 2019]; 5(1):47–62. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329>
10. Herrera M., Vela N. Caracterización fitoquímica y parámetros fisicoquímicos de hoja, corteza y raíz de *Unonopsis floribunda* Diels (icoja) año 2016. [Tesis].

Universidad Nacional De La Amazonía Peruana. [Consultado el 28 de junio del 2017]. 2016. Disponible en: <http://repositorio.unapiquitos.edu.pe/handle/UNAP/4813>

11. Da Silva F., *et al.* Polycarpol in *Unonopsis*, *Bocageopsis* and *Onychopetalum* Amazonian species: chemosystematical implications and antimicrobial evaluation. *Rev. Bras. Farmacogn.* [Internet]. 2015. [Consultado el 20 de junio de 2017]; 25(1):11-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0102695X15000368?via%3Dihub>

12. Attiq A., Jalil J., Khairana H. *Annonaceae*: Breaking the Wall of Inflammation. *Front. Pharmacol* [Internet] 2017 [Consultado el 20 de junio del 2019]; 8:752. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.3389/fphar.2017.00752>

13. Da Silva F., *et al.* Morphinadienone and other isoquinoline-derived alkaloids from the trunk bark of *Unonopsis floribunda* Diels (*Annonaceae*). *Biochemical Systematics and Ecology* [Internet] 2018 [Consultado el 04 de octubre del 2018]; 79: 12–14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305197818301807?via%3Dihub>

14. Silva J., Araújo S., de Lima S., et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanolic extract of *Annona vepretorum* Mart. (*Annonaceae*) in rodents. BMC Complement Altern Med. [Internet] 2015 [Consultado el 04 de octubre del 2020]; 15:197. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478715/>

15. Ishola Sousa V, Vieira D, Jesus R, Pinho J, Yamamoto CH. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the ethanol extract of *Annona muricata* L. leaves in animal models. Int J Mol Sci. 2010 [Consultado el 04 de octubre del 2020] 6;11(5):2067-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2885094/>

16. Peter L, Alvarado L. Fenología de *Unonopsis floribunda* Diels y *Oxandra sphaerocarpa* RE Fries (*Annonaceae*) en bosques de la planicie inundable de Jenaro Herrera, Loreto, Perú. Fol. Amazon. [Internet] 2000 [Consultado el 20 de junio del 2018]; 10: 183-200. Disponible en: <http://revistas.iiap.org.pe/index.php/foliaamazonica/article/view/249>

17. Benigno N. Ayorenka: Árboles curativos de los pueblos indígenas Amazónicos. 1a ed. Frisancho S., editora. Perú: Pontificia Universidad Católica del Perú; 2016.

18. Gómez H., Gonzales K., Domingo J. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* [Internet]. 2011 [Consultado el 20 de junio del 2018]; 10(3): 182 – 217. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/856/85618379003/>

19. Kazufumi Y., Gen-ichiro A., Toshiyuki O. ‘Hidden’ Terpenoids in Plants: Their Biosynthesis, Localization and Ecological Roles. *Plant and Cell Physiology* [Internet]. 2017 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; 58(10):1615–1621. Disponible en: <https://academic.oup.com/pcp/article/58/10/1615/4096626>

20. Mukherjee K. Chapter 7 - Bioactive Phytochemicals and Their Analysis. *Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs* [Internet]. 2019 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]: 1615–1621. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128133743000077>

21. Tholl D. Biosynthesis and Biological Functions of Terpenoids in Plants. In: Schrader J., Bohlmann J. (eds) *Biotechnology of Isoprenoids. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; (148): 63-106. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/10_2014_295

22. Mukherjee K. Chapter 10 - High-Performance Liquid Chromatography for Analysis of Herbal Drugs. Quality Control and Evaluation of Herbal Drugs [Internet]. 2019 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]: 421-458. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128133743000107>
23. Dan H., Hao G., Xin-sheng Y. 1.18 - - Biosynthesis of Triterpenoid Natural Products. Comprehensive Natural Products III [Internet]. 2020 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; (1):577- 6122020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124095472146785>
24. Rehab A., Amira A. Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. Herbal Medicine [Internet]. 2018 [Consultado el 21 de noviembre del 2020] Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/herbal-medicine/plants-secondary-metabolites-the-key-drivers-of-the-pharmacological-actions-of-medicinal-plants>
25. Ríos J., Recio M., Mañáñez S., Giner R. Natural Triterpenoids as AntiInflammatory Agents. Studies in Natural Products Chemistry [Internet]. 2000 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; (22): 93-143. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572599500800241>

26. Serrano R., Campos X., Alonso A., Pérez C., Pérez J., Pérez S. Terpenes from Natural Products with Potential Anti-Inflammatory Activity. Terpenes and Terpenoids [Internet]. 2018 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/terpenes-and-terpenoids/terpenes-from-natural-products-with-potential-anti-inflammatoryactivity>
27. Zaprometov M. CHAPTER 5 - Tannins, Lignans, and Lignins. Phytochemicals in Plant Cell Cultures. Academic Press [Internet]. 1988 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]: 89-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780127150055500121>
28. Krzyzowska M. et al. Chapter 12 - Tannic acid modification of metal nanoparticles: possibility for new antiviral applications. Nanostructures for Oral Medicine [Internet]. 2017 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]: 335- 363. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323477208000134>
29. Park M., Cho H., Jung H., Lee H., Hwang, K. Tannin Fraction of Black Raspberry Seed Extract. Journal of Food Biochemistry [Internet]. 2014 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; 38: 259-270. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jfbc.12044>

30. Funayama S., Geoffrey A. Introduction Alkaloids. Academic Press [Internet]. 2015 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; 1-20. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124173026000179>
31. Kukula-Koch W., Widelski J. Chapter 9 – Alkaloids. Pharmacognosy. Academic Press [Internet]. 2017 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; 163- 198. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128021040000093>
32. Shang X., Yang C., Morris- Natschke SL., et al. Biologically active isoquinoline alkaloids covering 2014–2018. Med Res Rev [Internet]. 2020 [Consultado el 21 de noviembre del 2020]; 40: 2212-2289. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/med.21703>
33. Robbins S, Cotran R, Kumar V. Patología Estructural y Funcional. 5º ed. España: Editorial medica panamericana; 1997.
34. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 9º ed España: Editorial Elsevier; 2015.
35. Herrera F. Respuesta inflamación aguda. En: De la Torres P, editora. Fisiopatología: manual de mapas conceptuales. México: Editorial El Manual Moderno; 2009.

36. Rhoades R, Bell D. Inmunología, interacción entre órganos y homeostasis. En: Nindl G, editor. Fisiología médica: fundamentos de medicina clínica. España: Lippincott Castellano; 2012.
37. Swartz M. Piel. En: Wolfgang J, editor. Tratado de semiología anamnesis y exploración clínica. España: Elsevier; 2015.
38. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Exp Biol Med* [Internet]. 1962 [Consultado el 9 de julio del 2019]; 111(3):544–7. Disponible en: <http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-111-27849>
39. Singh H, Ghosh MN. Modified plethysmometer for measuring foot volume of unanaesthetized rats. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 1968 [Consultado el 9 de julio del 2019]; 20(4):316–7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1968.tb09747.x>
40. Camacho Silva MG, Honorio Urbina CD, Camacho Silva MG, Honorio Urbina CD. 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” [Internet]. Repositorio de Tesis - UNMSM. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017

[Consultado el 9 de julio del 2019]. Disponible en:
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/6410>

41. Suthakaran C, Kayalvizhi M, Nithya K, Raja T. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of a combination of tramadol-ibuprofen in experimental animals. *Indian J Dent Res* [Internet]. 2017 [Consultado el 9 de julio del 2019]; 28(3):248. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721986>

42. Resolución Rectoral N° 014-2021/UCT-R: Código De Ética De La Investigación Científica De La Universidad Católica De Trujillo Benedicto XVI. [En Línea]. Trujillo: Universidad Católica De Trujillo Benedicto XVI; 2021 [Consultado el 23 de julio 2021]. Disponible en: https://www.uct.edu.pe/images/transp/RES_014-2021_R_APROBAR_CODIGO_ETICA_INVESTIGACION_VERSION_10.pdf

43. Cardozo C., Mrad A. Ética en investigación con animales: Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Revista Latinoamericana de Bioética* [Internet]. 2008 [Consultado el 27 de julio de 2021]; 8 (2): 46-71. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=127012550006>

44. Mazzanti M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética*

[Internet]. 2011 [Consultado el 27 de julio de 2021]; 6 (1): 125-144. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189219032009>

45. Yao L, Jalil J, Attiq A, Hui C, Zakaria N. The Medicinal Uses, Toxicities and Anti-inflammatory Activity of *Polyalthia Species (Annonaceae)*. Journal of Ethnopharmacology [Internet]. 2019 [Consultado el 6 de noviembre del 2019]; 229: 123–127. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118317525?via%3DiHub>
46. Saadawi S., Jalil J., Jasamai M., Jantan I. Inhibitory Effects of Acetylmelodorinol, Chrysin and Polycarpol from *Mitrella kentii* on Prostaglandin E2 and Thromboxane B2 Production and Platelet Activating Factor Receptor Binding. Molecules. [Internet] 2012. [Consultado el 6 de noviembre del 2019]; 17(5): 4824-4835. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/17/5/4824>
47. Vargas W. Capacidad antioxidante y contenido de Polifenoles totales en la corteza de *Unonopsis floribunda Diels*. [Trabajo de investigación]. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote [Consultado el 28 de junio del 2021]. 2018. Disponible en: <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/19558?show=full>

48. Arias M, Angarita M, Aguirre A, Restrepo J, Montoya C. ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA PRODUCCIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS EN CULTIVOS DE CÉLULAS VEGETALES. Revista Facultad Nacional de Agronomía - Medellín [Internet]. 2009. [Consultado el 28 de junio del 2021]; 62 (1): 4881-4895. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179915377015>
49. Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. Dental Press J Orthod. 2014.[Consultado el 28 de junio del 2021];19(4):27-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296634/>
50. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. Pharmacogenet Genomics. 2015.[Consultado el 28 de junio del 2021];25(2):96-106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4355401/>

ANEXOS

ANEXO 1

Imagen N° 01: Constancia para la determinación taxonómica de la especie vegetal

Unonopsis floribunda Diels



Herbarium Truxillense (HUT)

Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N° 022 – 2018- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO,

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae.
- Superorden: Magnolianaes
- Orden: Magnoliales
- Familia: Annonaceae
- Género: *Unonopsis*
- Especie: *U. floribunda* Diels.
- Nombre Vulgar: "icoja"

Muestra alcanzada a este despacho por WALTER ALBERTO VARGAS HARO, identificado con DNI N° 76810016, con domicilio legal en Jirón Amazonas 125 Mz. L1 Lte. 21- Coishco- Ancash; estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la Universidad Privada Los Angeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: Efecto Antiinflamatorio del extracto etanólico del tallo de *Unonopsis floribunda* Diels en ratas.

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 23 de abril del 2018



Dr. JOSE MOSTACERO LEÓN
Director del Herbario HUT

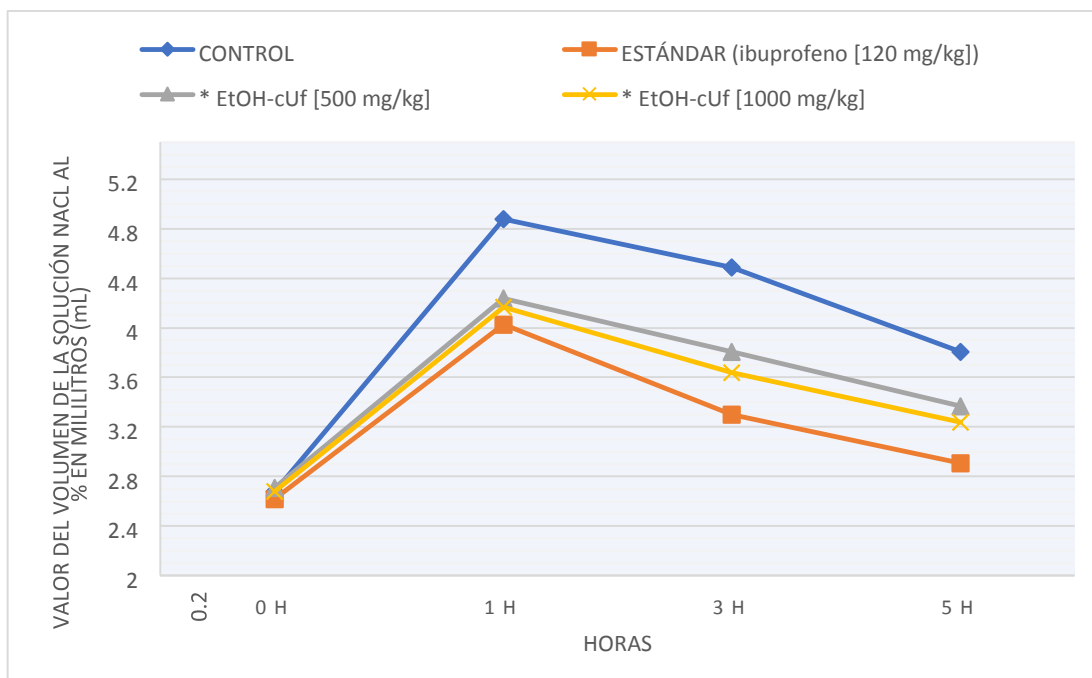
cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com

Fuente: El Herbarium Truxillense (HUT), Herbario de la Universidad Nacional de Trujillo

ANEXO 2

Gráfico N° 02: Volumen promedio de desplazamiento de la solución NaCl al 0.2% en mililitros (mL) en estado basal, inflamación y a la 1, 3, 5 hora, establecido por la región subplantar de *Rattus var. albinus* en el grupo control, estándar (ibuprofeno [120 mg/kg]) y extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la *corteza de Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).



Fuente: Datos de la investigación.

* EtOH-cUf: Extracto Etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

ANEXO 3

Tabla N° 03: Porcentaje de inhibición inflamatoria del edema inducida en la región subplantar de *Rattus rattus var. albinus*, por efecto del extracto etanólico a dosis de 500 mg/kg y 1000 mg/kg de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) según a la 1, 3 y 5 hora.

GRUPOS [n=3]	% de inhibición del edema después del periodo de tratamiento (horas)		
	1 h**	3 h**	5 h**
CONTROL	0	0	0
ESTÁNDAR (ibuprofeno [120 mg/kg])	35.91	62.43	74.34
*EtOH-cUf: [500 mg/kg]	30.45	39.23	41.59
*EtOH-cUf: [1000 mg/kg]	32.27	46.96	50.44

Fuente: Elaboración propia (Microsoft Excel).

n = 3 especies de *Rattus rattus var. albinus* en cada grupo.

*EtOH-cUf: Extracto Etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja).

**h: hora.

ANEXO 4

Tabla N° 04. Análisis *post hoc* tukey para los grupos de estudio del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus var. albinus*.

Variable dependiente: Medias						
HSD Tukey						
(I) Grupos	(J) Grupos	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control	Estándar	0,70200	0,41379	0,357	-0,4819	1,8859
	Et-500	0,36200	0,41379	0,818	-0,8219	1,5459
	Et-1000	0,62800	0,41379	0,450	-0,5559	1,8119
Estándar	Control	-0,70200	0,41379	0,357	-1,8859	0,4819
	Et-500	-0,34000	0,41379	0,843	-1,5239	0,8439
	Et-1000	-0,07400	0,41379	0,998	-1,2579	1,1099
Et-500	Control	-0,36200	0,41379	0,818	-1,5459	0,8219
	Estándar	0,34000	0,41379	0,843	-0,8439	1,5239
	Et-1000	0,26600	0,41379	0,916	-0,9179	1,4499
Et-1000	Control	-0,62800	0,41379	0,450	-1,8119	0,5559
	Estándar	0,07400	0,41379	0,998	-1,1099	1,2579
	Et-500	-0,26600	0,41379	0,916	-1,4499	0,9179

Fuente: Elaboración propia (Statistical Package for the Social Sciences).

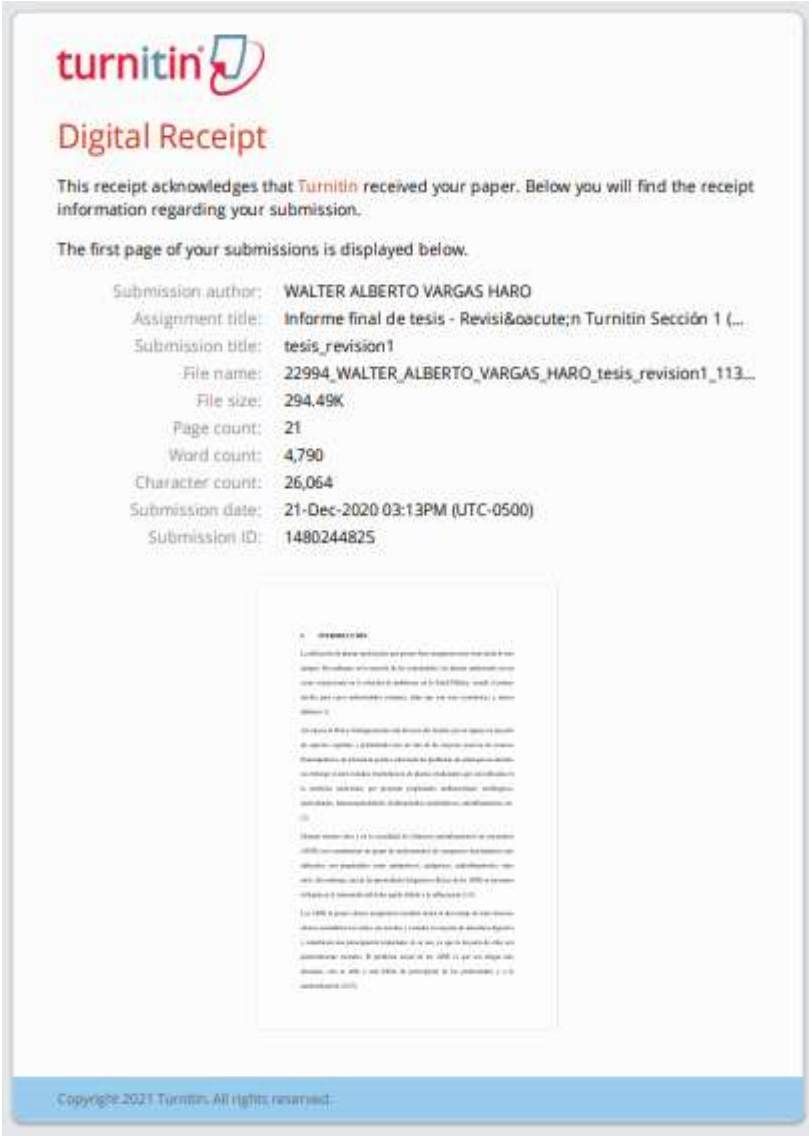
*Sig.: Nivel de significancia ($p < 0.05$)

Tabla N° 05. Datos recolectados para poder determinar la media y el margen de error de cada resultado de los grupos de investigación.

GRUPOS	Aumento del volumen de la pata [mL]				
	0 h	0.5 h	1 h	3 h	5 h
CONTROL	2.71	4.53	4.96	4.59	3.56
CONTROL	2.50	3.91	4.79	4.30	3.90
CONTROL	2.82	4.01	4.89	4.59	3.98
n	3	3	3	3	3
media	2.68	4.15	4.88	4.49	3.81
d. estándar	0.16	0.33	0.09	0.17	0.22
error d. estándar	0.09	0.19	0.05	0.10	0.13
ESTÁNDAR	2.78	3.95	4.35	3.30	3.01
ESTÁNDAR	2.78	3.34	4.33	3.21	2.98
ESTÁNDAR	2.30	3.63	3.40	3.40	2.73
n	3	3	3	3	3
media	2.62	3.64	4.03	3.30	2.91
d. estándar	0.28	0.31	0.54	0.10	0.15
error d. estándar	0.16	0.18	0.31	0.05	0.09
EtOH-cUf [500 mg/Kg]	2.96	4.41	4.43	3.74	3.30
EtOH-cUf [500 mg/Kg]	2.61	3.98	4.45	3.97	3.41
EtOH-cUf [500 mg/Kg]	2.57	3.82	3.84	3.71	3.39
n	3	3	3	3	3
media	2.71	4.07	4.24	3.81	3.37
d. estándar	0.21	0.31	0.35	0.14	0.06
error d. estándar	0.12	0.18	0.20	0.08	0.03
EtOH-cUf [1000 mg/Kg]	2.72	3.07	4.21	3.59	3.23
EtOH-cUf [1000 mg/Kg]	2.73	2.93	4.17	3.67	3.19
EtOH-cUf [1000 mg/Kg]	2.58	3.41	4.14	3.66	3.30
n	3	3	3	3	3
media	2.68	3.14	4.17	3.64	3.24
d. estándar	0.08	0.25	0.04	0.04	0.06
error d. estándar	0.05	0.14	0.02	0.03	0.03

ANEXO 5

Imagen N° 02: Recibo digital del proyecto final del efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la corteza de *Unonopsis floribunda* Diels (Icoja) en *Rattus rattus* var. *albinus*.



The image shows a digital receipt from Turnitin. At the top left is the Turnitin logo. Below it, the text reads "Digital Receipt". A paragraph states: "This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission." Another paragraph says: "The first page of your submissions is displayed below." A list of submission details follows:

- Submission author: WALTER ALBERTO VARGAS HARO
- Assignment title: Informe final de tesis - Revisi´n Turnitin Secciún 1 (...)
- Submission title: tesis_revision1
- File name: 22994_WALTER_ALBERTO_VARGAS_HARO_tesis_revision1_113...
- File size: 294.49K
- Page count: 21
- Word count: 4,790
- Character count: 26,064
- Submission date: 21-Dec-2020 03:13PM (UTC-0500)
- Submission ID: 1480244825

Below the details is a small preview of the first page of the submission, which contains text in Spanish. At the bottom of the receipt, it says "Copyright 2021 Turnitin. All rights reserved."



The image shows a screenshot of a "Resumen de coincidencias" (Summary of Similarities) window. The title bar is red with the text "Resumen de coincidencias" and a close button. The main content area displays "8 %" in large red font. Below this is a horizontal scrollbar. At the bottom, there is a table with one entry:

Source	Similarity
1 pt.scribd.com Fuente de Internet	8 %

ANEXO 6



Imagen N° 03: secado de la muestra en la estufa a 65 ° C.



Imagen N° 04: pulverización de la muestra seca.



Imagen N° 05: pulverización de la muestra seca.



Imagen N° 06: Extracción, después de la maceración de la solución etanólico de la corteza Unonopsis floribunda.



Imagen N° 07: Administración de carragenina al 1% en la región subplantar de Rattus rattus var. albinus.



Imagen N° 08: Medición en el pletismómetro de la región subplantar de Rattus rattus var. albinus.