

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TRUJILLO
BENEDICTO XVI
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO DE HOJAS
DE *Piper aduncum L* (matico) COMPARADO CON DICLOFENACO EN
*Mus musculus. Var. Albinus.***

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

AUTOR

Br. Karol Judith Reyes Aredo

ASESOR

Mg. Rossy Lisset Nuñuvero de la Cruz

LÍNEA DE INVESTIGACION

Plantas medicinales y productos naturales con potencial farmacéutico y terapéutico

TRUJILLO – PERÚ

2023

Revisión 2

INFORME DE ORIGINALIDAD

12%	12%	4%	5%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uladech.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	www.slideshare.net Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.uct.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	Submitted to Universidad Catolica Los Angeles de Chimbote Trabajo del estudiante	1%
7	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%
8	core.ac.uk Fuente de Internet	<1%
9	repositorio.usanpedro.edu.pe Fuente de Internet	

		<1 %
10	www.medicohomepage.com Fuente de Internet	<1 %
11	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
12	docshare.tips Fuente de Internet	<1 %
13	revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
14	Jorge Arroyo, Oscar Herrera Calderón, Roberto Chávez Asmat, Edith Ventura, Jesús Buendía, José Pacheco, Robert Palomino. "Efecto antitumoral in vitro del aceite esencial de Piper aduncum L. (matico) y su toxicidad oral en ratones", Anales de la Facultad de Medicina, 2014 Publicación	<1 %
15	Gloria Holguín Martínez. "Memorias del XI Congreso Colombiano de Fitoquímica", Vitae, 2011 Publicación	<1 %
16	doczz.net Fuente de Internet	<1 %
17	Submitted to Universidad Católica de Trujillo Trabajo del estudiante	<1 %

18	alicia.concytec.gob.pe Fuente de Internet	<1 %
19	elturistaenmisiones.com Fuente de Internet	<1 %
20	www.scielo.org.mx Fuente de Internet	<1 %
21	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
22	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
23	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	<1 %
24	repositorio.unid.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
25	coggle.it Fuente de Internet	<1 %
26	es.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
27	patents.google.com Fuente de Internet	<1 %

AUTORIDADES

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

Arzobispo Metropolitano de Trujillo
Fundador y Gran Canciller de la Universidad
Católica de Trujillo Benedicto XVI

Dr. Luis Orlando Miranda Díaz

Rector de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI

Dra. Mariana Geraldine Silva Balarezo

Vicerrectora académica

Dra. Anita Jeanette Campos Marquez

Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dr. Winston Rolando Reaño Portal

Director de la Escuela de Posgrado

Dr. Francisco Alejandro Espinoza Polo

Vicerrector de Investigación (e)

Dra. Teresa Sofía Reategui Marin

Secretaria General



ACTA APROBACIÓN DE ASESOR

Yo: Rossy Lisset Nuñuvero De La Cruz, con DNI N°47221426, Asesor del Trabajo de Investigación titulado "EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO DE HOJAS DE *Piper aduncum L* (MATICO) COMPARADO CON DICLOFENACO EN *Mus musculus Var. albinus*" desarrollada por la Br. Karol Judith Reyes Aredo con DNI N°76959300, egresada de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica, considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos tanto técnicos como científicos y corresponden con las normas establecidas en el reglamento de titulación de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI y en la normativa para la presentación de trabajos de graduación de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Por tanto, autorizo la presentación del mismo ante el organismo pertinente para que sea sometido a evaluación por los jurados designados por la referida Facultad.

Apellidos y nombres de asesor: Q.F. Mg. Rossy Lisset Nuñuvero De La Cruz

Firma.....

ASESOR

DEDICATORIA

A Dios:

Por cuidar y proteger a los seres que
más amo.

A mi familia:

A mi madre Juana Aredo por formarme
como persona con sus valores y principios
transmitidos con una gran dosis de su amor de
madre.

A mi hermana Lucila Rodríguez que es
mi segunda madre, por su infinito apoyo,
comprensión y motivación para seguir en el
desarrollo de mi profesión.

A mis hermanos Berly y Wiler
Rodríguez por cuidarme y protegerme
siempre.

GRACIAS.

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por guiarme en el camino y ser la fuente inagotable de mis fortalezas dándome salud para alcanzar mis metas, además de su infinita bendición y amor.

A la Universidad Católica Benedicto

XVI:

Por haberme permitido ser parte de su alumnado y regazo científico llevándome a cumplir mi meta propuesta.

A mi asesora:

Agradecerle por su enseñanza y conocimiento transmitido durante el desarrollo de mi trabajo de investigación.



**DECLARACIÓN JURADA DE VERACIDAD DE INFORMACIÓN Y
DOCUMENTACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL EN LA UCT**

Yo, Karol Judith Reyes Aredo identificado (a) con DNI N°76959300, con domicilio en Av Buenos Aires, Mz 1A, Lt 3, Sector 9, centro poblado El Milagro, distrito de Huanchaco, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad, con correo electrónico karolreyes232@gmail.com a donde acepto me notifiquen, y teléfono 920400444 soy bachiller de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica de Trujillo “Benedicto XVI” (UCT) y declaro bajo juramento lo siguiente:

1. **Al haber obtenido mi grado de bachiller en la Universidad Católica de Trujillo “Benedicto XVI” de conformidad con la normatividad contenida en la Ley N° 30220, Ley Universitaria y el Reglamento de Grados y Títulos de la SUNEDU, así como la normatividad interna de la universidad para estos casos, es mi deseo iniciar el trámite para obtener mi título profesional en la UCT, universidad licenciada.**
2. **Declaro también que toda la documentación que presento para obtener mi título profesional es información y documentación veraz y fidedigna, bajo responsabilidad.**
3. **Declaro bajo juramento que, respecto a mi proyecto de investigación (tesis) para optar por el título profesional, me encuentro en el siguiente supuesto:**

- Mi Tesis no se encuentra alojada en el Repositorio de la ULADECH ni de ninguna otra universidad.
- Mi tesis se encuentra alojada en el repositorio de la ULADECH y de manera voluntaria he solicitado y se encuentra en trámite la baja de mi tesis del mencionado repositorio, para lo cual cumplo con adjuntar la solicitud presentada ante ULADECH.

Así mismo declaro bajo juramento que la documentación que entrego adjunta a esta Declaración Jurada es veraz, y de no ser así, esta será causal de aplicación de las medidas disciplinarias correspondiente por UCT, así como las acciones judiciales, civiles y penales a las que haya lugar, bajo responsabilidad.
Atentamente.

FIRMA: 

DNI: 76959300

LUGAR Y FECHA: Trujillo, 24 de noviembre del 2022

HUELLA DIGITAL:



ÍNDICE

DEDICATORIA	vii
AGRADECIMIENTO	viii
RESUMEN	xiii
ABSTRACT.....	xiv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA.....	13
2.1 Objeto de estudio	13
2.2 Instrumentos, técnicas y equipos de laboratorio de recojo de datos	17
2.3 Análisis de la información	22
2.4 Aspectos éticos en investigación	22
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSIÓN	30
V. CONCLUSIONES	35
VI. RECOMENDACIONES.....	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	41

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Diámetro promedio del edema plantar al evaluar la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>	20
Tabla 2: Media del porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>	22
Tabla 3: Consolidado del Análisis de Varianza (ANOVA) de los tratamientos para la determinación del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) comparado con diclofenaco en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>	24
Tabla 4: Consolidado de la Prueba de TUKEY de los tratamientos para la determinación del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) comparado con diclofenaco en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>	25
Tabla 5: Consolidado de la Media y Desviación Estándar de cada uno de los grupos, se observa la prueba ANOVA y TUKEY para comparar los grupos experimentales en el tiempo.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 01: Gráfico de evolución del diámetro promedio del edema plantar al evaluar la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L.</i> (matico) en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>	21
Figura 2: Gráfico del porcentaje de la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) en <i>Mus musculus.var. Albinus</i> en el tiempo	23
Figura 3: Certificación de la planta de <i>Piper aduncum L</i> (matico).	42
Figura 4: Selección, lavado y secado de las hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico).	43
Figura 5: Raspado y envasado del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico).	43
Figura 6: Certificado de material biológico otorgada por el INS (Instituto Nacional de Salud).	44
Figura 7: Inducción de inflamación con solución de carragenina en la aponeurosis de la pata de <i>Mus musculus var. Albinus</i>	45
Figura 8: Medición del edema subplantar inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. Albinus</i> con vernier digital.	45

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto antiinflamatorio de los extractos de hojas de *Piper aduncum L* (matico) comparado con diclofenaco en *Mus musculus.var. Albinus*. El trabajo fue de tipo experimental, nivel explicativo, enfoque cuantitativo. Se trabajó con ratones *Mus musculus var. albinus* Balb/c, divididos en cinco grupos conformados por seis especímenes cada grupo: al grupo negativo solo se le aplicó suero salino fisiológico, el grupo positivo solo carragenina al dos por ciento, al grupo farmacológico se inoculó diclofenaco sódico y carragenina al dos por ciento y posteriormente a los grupos experimentales I y II se les indujo inflamación con carragenina al dos por ciento en la aponeurosis plantar derecha y las dosis de los extractos de hojas de *Piper aduncum L* (matico) equivalentes a cien miligramos por kilogramo de peso del grupo experimental I y de doscientos miligramos por kilogramo de peso del grupo experimental II. Para evaluar el efecto inflamatorio del extracto se utilizó un vernier digital para la medida por distancia (milímetros) del edema plantar inducido por carragenina. Los valores obtenidos de eficacia antiinflamatoria fueron 27,96% a las 7 horas pertenecieron al grupo experimental II, y el experimental I con un 27,10% sin diferencia estadística alguna, pero con evidencia de su eficacia, los resultados fueron sometidos a la prueba ANOVA y TUKEY. Se concluyó que los grupos experimentales I y II comparado con el grupo farmacológico presentó mayor efecto antiinflamatorio.

Palabras clave: antiinflamatorio, carragenina, diclofenaco sódico, extracto hidroalcohólico, *Piper aduncum L*.

ABSTRACT

The objective of this work was to determine the anti-inflammatory effect of extracts of *Piper aduncum* L (matico) leaves against diclofenac on *Mus musculus*.var. *Albinus*. The work was of an experimental type, explanatory level, quantitative approach. We worked with *Mus musculus* var. *albinus* Balb/c, divided into five groups made up of six specimens each group: only physiological saline was applied to the negative group, only two percent carrageenan was applied to the positive group, sodium diclofenac and two percent carrageenan were inoculated to the pharmacological group. and subsequently inflammation was induced in experimental groups I and II with two percent carrageenan in the right plantar aponeurosis and doses of extracts from *Piper aduncum* L (matico) leaves equivalent to one hundred milligrams per kilogram of weight of the experimental group. I and two hundred milligrams per kilogram of weight of the experimental group II. To evaluate the inflammatory effect of the extract, a digital vernier was used to measure at a distance (millimeters) the plantar edema induced by carrageenan. The anti-inflammatory efficacy values obtained were 27.96% at 7 hours and belonged to experimental group II, and experimental I with 27.10% without any statistical difference, but with evidence of its efficacy, the results were tested. ANOVA and TUKEY. It was concluded that experimental groups I and II compared to the pharmacological group presented a greater anti-inflammatory effect.

Keywords: anti-inflammatory, carrageenan, diclofenac sodium, hydroalcoholic extract, *Piper aduncum* L.

I. INTRODUCCIÓN

La inflamación representa un mecanismo de defensa crucial que es protector y vital para la salud. Las respuestas inflamatorias agudas se inician con una lesión, infección e irritación que a su vez protegen al huésped de una infección sistémica y ayudan a restaurar la homeostasis del tejido. Por lo tanto, la inflamación aguda es una forma de defensa inmune innata y representa una de las respuestas primarias a la lesión, la infección y la irritación, en gran parte mediada por células efectoras de granulocitos como los neutrófilos y los eosinófilos. Si no se elimina un estímulo inflamatorio se puede producir una inflamación crónica que provoca lesiones tisulares causadas por un gran número de granulocitos activados que se infiltran ^(1,2).

Los trastornos inflamatorios son comunes en la vida moderna que hasta pueden desencadenarse como enfermedades inflamatorias crónicas por daños tisulares si no son tratadas a tiempo, por ende, las plantas medicinales son estudiadas como terapia opcional ya que proporcionan una fuente interesante de nuevos compuestos con propiedades antiinflamatorias para contrarrestar este tipo de trastornos ⁽³⁾.

En este sentido, las plantas medicinales se consideran un suministro prometedor de tales compuestos debido a su gran biodiversidad. Actualmente, son el foco de la investigación moderna debido a su gran diversidad química y biológica y al poseer una variedad de compuestos con actividades biológicas prometedoras. Los estudios de investigación realizados en plantas medicinales son muy importantes para confirmar su seguridad y eficacia. La necesidad urgente de nuevos agentes terapéuticos con mayor eficacia y menos efectos secundarios ha generado una gran atención hacia las plantas medicinales con propiedades antiinflamatorias ⁽⁴⁾.

El uso irracional y la automedicación de fármacos Antiinflamatorios No Esteroides (AINES) hoy en día es una práctica frecuente en la población sea a nivel mundial o nacional, son fundamentales para aliviar dolencias y usados adecuadamente

son beneficiosos para la salud; así también es un hecho que todo medicamento es potencialmente perjudicial llegando a desencadenar enfermedades agudas o graves a nivel gastrointestinal, problemas con el sistema nervioso, renal, piel y cardiovascular, todo ello producto del uso incorrecto, automedicación, venta libre y excesiva de dichos fármacos y aún más cuando el efecto ya no es eficaz pues las personas necesitan un medicamento más fuerte los cuales fomentan la drogodependencia ⁽⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica lo importante del empleo de las plantas curativas como alternativa por sus propiedades terapéuticas en la “atención primaria de la salud”, sugiere y apoya la integración en los sistemas nacionales de salud, los cuales consideran un 80% en su totalidad de los seres humanos los usaban para aliviar principales enfermedades. En un futuro cercano la mayoría de los habitantes necesitará de las plantas con efecto terapéutico favorables para su salud, fundamentalmente por sus bajos efectos secundarios y su utilización para el bienestar de personas que padecen enfermedades leves o crónicas ⁽⁶⁾.

Entre las plantas medicinales utilizadas desde tiempos remotos por sus grandes propiedades curativas encontramos a *Piper aduncum L* (matico), de la familia *Piperaceae* distribuida en zonas tropicales y subtropicales en los hemisferios sur y norte (Argentina, Chile como Perú). El género *Piper* tiene aproximadamente 3600 especies, es un árbol que mide de metro y medio hasta los tres metros de alto o más, con hojas color verde amarillentas aromáticas rugosas o lanceoladas y sus flores son pequeñas amarillentas o rojizas; la forma y variedad de la planta difiere del terreno de su cultivo ⁽⁷⁾.

A través del tiempo con estudios de valoraciones farmacológicas de extractos a base de *Piper aduncum L* obtenidas en su mayoría de sus hojas se ha podido comprobar que posee propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antihelmínticos, antioxidantes, antihipertensivos, antiulcerosos e insecticidas debido a la diversidad de su composición química (flavonoides, polifenoles, alfa tocoferol, campesterol,

feniletanoides, etc) inhibiendo enzimas como la COX, Lipooxigenasa, Radical libres, NADPH oxidasa que permiten sus efectos farmacológicos ⁽⁸⁾.

Se mencionan como antecedentes las siguientes investigaciones

Braga (2022) en su estudio relacionado al aceite esencial extraído de las hojas de *Piper aduncum L* y su efecto antiinflamatorio, en la Universidad Federal de Amazonas-Brasil, tuvo como objetivo determinar la actividad antiinflamatoria del aceite esencial extraído de las hojas de *Piper aduncum*, planta aromática y rica en dillapiol, mediante nanoemulsiones (NE) y transportadores de lípidos nanoestructurados (NLC) para la administración de dillapiol a la piel, teniendo como resultados que las formulaciones desarrolladas exhibieron un perfil de liberación controlada, entrega de dillapiol hasta la dermis, la capa de interés para el potencial antiinflamatorio y bajo potencial irritante en la membrana corioalantoidea (HET-CAM), concluyendo que tanto la NE espesada con hidrogel como la NLC parecían ser formulaciones prometedoras para el suministro a la piel de aceite esencial de *Piper aduncum* ⁽⁹⁾.

Yambay (2022) en su estudio relacionado a la pomada antiinflamatoria a base de *Aristeguietia glutinosa*(Matico), en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo-Ecuador, cuyo objetivo fue la elaboración y control de calidad de la pomada, utilizando como referencia el Formulario Nacional Español y la Farmacopea Brasileña y los parámetros establecidos en el Procedimiento Operativo Estandarizado del Laboratorio de Fórmulas Magistrales y Oficinales de la Facultad de Ciencias, obteniendo como resultados que los parámetros de calidad fisicoquímicos dieron que la formulación cumplió con los estándares de calidad, siendo apta para el contacto directo con la piel, permitiendo concluir que se logró una formulación que cumplió con los parámetros de calidad, muy atractiva al consumidor y elaborada con productos naturales ⁽¹⁰⁾.

Braga (2022) en su estudio relacionado al compuesto principal de *Piper aduncum*, el dillapiol (DIL), y su actividad antiinflamatoria, en Brasil, cuyo objetivo fue validar un método selectivo, exacto y adecuado para la determinación de dillapiol en soluciones, en piel de oído porcino y líquido receptor mediante cromatografía de gases de extracción de espacio de cabeza con detección de ionización de llama (HS-GC-FID), mostrando como resultados una alta recuperación y concluyendo que la permeación transdérmica de dillapiol puede permitir elaborar formulaciones farmacéuticas antiinflamatorias para la piel ⁽¹¹⁾.

Cáceres (2019) en su tesis relacionada a la *Aristeguetia glutinosa* y su actividad antiinflamatoria, en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo-Ecuador, cuyo objetivo fue evaluar la actividad antiinflamatoria del extracto diclorometano-metanol de *Aristeguetia glutinosa* (Matico), en *Mus musculus var albinus*, mediante el método de Tricloruro de Aluminio y el método de Folin-Ciocalteu se determinó los flavonoides y fenoles respectivamente; y la actividad antiinflamatoria se desarrolló por dos métodos: edema plantar inducido y air pouch usando un agente inflamatorio que fue la carragenina, evidenciándose que en los dos métodos, el extracto de Matico produce una disminución de la inflamación donde se visualizó un efecto mayor en ratones tratados a la concentración de treinta miligramos; se concluyó que por lo menos una de las propiedades curativas atribuidas al matico fue constatada científicamente ⁽¹²⁾.

Macedo (2019) en su tesis relacionada al Extracto de *Buddleja Globosa* (Matico) y Genipa Americana (Huito) y su efecto antiinflamatorio, en la Universidad Católica de Santa María–Arequipa, cuyo objetivo fue determinar el efecto antiinflamatorio tópico de los geles de las plantas mencionadas en ratas albinas, mediante la extracción por el método de Soxhlet, su tamizaje fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio en 7 grupos experimentales, obteniendo un efecto antiinflamatorio mayor cuando se usa diclofenaco al uno por ciento comparado con el Matico al treinta por ciento y este mayor

que el Matico al veinte por ciento; concluyendo que los geles individuales poseen poder antiinflamatorio y no varían al efecto hallado del diclofenaco ⁽¹³⁾.

Rengifo (2019) en su estudio relacionado al *Piper aduncum* (matico) y su efecto en la oxidación de las lipoproteínas de densidad baja, realizado en la Universidad Nacional de Trujillo-Perú, teniendo como objetivo observar el efecto del extracto etanólico de Matico en la oxidación de las LDL, mediante el método soxhlet se obtuvo los extractos etanólicos del Matico de muestras sanguíneas de ochenta y una personas se aisló la LDL por el método TBARS, conformándose tres grupos, concluyendo que el extracto etanólico de matico proveniente de Otuzco inhibe en un setenta y siete por ciento la oxidación de LDL, frente a un cincuenta y tres por ciento si el matico es proveniente de Trujillo ⁽¹⁴⁾.

Después de exponer investigaciones que avalan este documento, se mencionan los conceptos que fueron utilizados para el abordaje de este estudio

Fitoterapia

Referente a la fitoterapia (medicina botánica, medicina herbaria o fitomedicina) es el método más antiguo en la atención médica que se conoce entre los humanos, con el objetivo terapéutico de prevenir, curar y aliviar diferentes tipos de dolencias y enfermedades con finalidad de mantener buena salud, siendo considerada una especialidad que busca reponer la armonía en el ser humano y entre él y el mundo. Considerándose así la fitoterapia el tratamiento a base de plantas naturales con acción terapéutica, llegando a obtener un profundo cambio para el bienestar del paciente con efectos adversos menores comparados con los fármacos ⁽¹⁵⁾.

Plantas medicinales

Desde el inicio del tiempo los humanos han utilizado la medicina natural para tratar diferentes dolencias, donde muchos de los medicamentos eficaces en la modernidad se originaron en las plantas principalmente por las propiedades curativas y preventivas que estas presentan. Cerca del ochenta por ciento de la población mundial según la Organización Mundial de la Salud aún depende del uso de plantas medicinales para curar ciertas enfermedades, ya que muchas veces son seguras e inocuas entre los consumidores, reconociendo así el rol importante de estas con alrededor de ciento diecinueve compuestos químicos divididos en sesenta familias ⁽¹⁶⁾.

Droga vegetal

Se refiere a las plantas o a sus órganos, completos o partes de las mismas, así como los productos conseguidos a través de métodos simples, teniendo una composición química que le provee acción farmacológica muy favorable en la terapéutica sin haber pasado por cambios hechos por el hombre en su estructura molecular, más que el imprescindible para su asepsia o desecación. Se usan como medicina para humanos y animales, interna y externamente para curar enfermedades ⁽¹⁷⁾.

Principio activo

Es el ingrediente en un medicamento que resulta ser biológicamente activo, siendo la sustancia por la cual se da el efecto farmacológico de los medicamentos y su utilización se da desde tiempos antiguos, posteriormente en el siglo veinte se llegó a identificar la estructura de diversas de estas. Su actividad varía de acuerdo a su naturaleza, pero estando siempre ligada a la cantidad absorbida o tomada, los más comunes son los antiinflamatorios, relajantes musculares y analgésicos. Todo principio activo es acompañado con un excipiente para obtener una forma farmacéutica esperada que conlleva a favorecer para preparar, conservar y administrar el medicamento ⁽¹⁸⁾.

Extracto vegetal:

Son compuestos adquiridos de la extracción de una planta o de sus partes, utilizando como solvente alcohol, agua u otros. Tienen por característica sedimento, color y aroma otorgados de la planta, los extractos de origen vegetal han aparecido siendo una opción saludable por sus efectos benéficos, usadas durante décadas como medicina natural por diferentes culturas en la antigüedad, las investigaciones sobre su modo de acción y componentes activos que poseen varían de acuerdo al tipo de extracto y al vegetal ⁽¹⁹⁾.

Piper aduncum “Matico”:

Es una planta originaria de los países: Perú, Chile y Argentina, a nivel nacional es conocido como matico que abunda en su mayoría de manera silvestre en la selva del Perú, utilizada por las tribus nativas como antiséptico, antiinflamatorio, antioxidante, anti ulceroso y antihemorrágico ⁽²⁰⁾.

Descripción Botánica:

A nivel nacional el matico se dispersa en los departamentos de la selva peruana, así como en la sierra baja de los valles interandinos. Es un árbol tropical, perenne y arbustivo que crece a una altura de seis a siete metros con hojas en forma de lanza de doce a veinte centímetros de largo, con tallos sub leñosos ramificados desde su base, las hojas alargadas llegan a medir hasta veinte centímetros, lanceoladas, con presencia de color verde amarillentas rugosas o lisas en su superficie, sus florescencias suelen ser pequeñas y hermafroditas, de color amarillas unidas en cabezuelas redondas miden hasta dos centímetros. En temporada de primavera hasta verano se les puede ver en floración llenas de semillas diminutas que se dispersan con la ayuda del aire para su futura difusión en los suelos ⁽²⁰⁾.

Composición química:

Los constituyentes químicos identificados y estudiados en hojas y tallos son: flavonoides, fenilpropanoides, con el apiol como compuesto principal, sesquiterpenos (β cariofileno y β selinene, etc) también se identificaron, dilapiol fenilpropanoide, diterpenos, triterpenos, triterpenoides, esteroles y condriesterol en sus flores ⁽²⁰⁾.

Inflamación:

Es una reacción localizada de defensa, complejo y evolutivo que genera signos clínicos como: calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor como respuesta de una lesión, infección o irritación la cual puede ser interna o externa, estos signos clínicos son inducidos por fenómenos vasculares y celulares. En la inflamación el sistema inmunitario identifica células dañadas, irritadas y patógenos para que inicie el proceso de sanación. Cuando se presentan agentes nocivos o irritantes que afectan parte del organismo, se presenta esta respuesta biológica para intentar eliminarlo. En la inflamación los signos y síntomas son molestos, pero manifiestan que el organismo está intentando curarse así mismo ⁽²¹⁾.

La histamina es un mediador celular que aparece en el foco inflamatorio siendo el primer mediador junto a la serotonina, almacenados como mastocitos localizados en la piel, pulmones y mucosa gástrica capaces de provocar vasoconstricción, vasodilatación, enlentecimiento de la circulación, etc. Cuando son activados los receptores H1 desencadena el aumento del nivel de Ca^{2+} por otra parte los receptores H2 provocan la estimulación de la adenilato ciclasa con el fin de aumentar el nivel intracelular del AMPc (Adenosinmonofosfatocíclico) ⁽²¹⁾.

La Serotonina se desempeña como vasoconstrictor y neurotransmisor, estudios mencionan que el efecto de esta ocurre por la activación de reflejos antiinflamatorios en el transcurso de la inflamación sistémica, dicho reflejo se argumenta en que la actividad neuronal modula la inmunidad y obra a través de conexiones neuronales con diferentes

órganos, en su mayoría el bazo provocando la disminución de productividad de citosinas inflamatorias ⁽²¹⁾.

Las Kininas y Eicosanoides; las kininas interfieren principalmente en el proceso inflamatorio y en diferentes respuestas inmunológicas, la kalidina y bradikinina se comportan como vasodilatadores arteriales potenciales muchas más que la histamina, estas además provocan el aumento de la permeabilidad a nivel capilar. Por otra parte, los eicosanoides también participan como mediadores en el proceso inflamatorio, forman tres grupos importantes que son las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Las prostaglandinas son mediadores decisivos e importantes en la inflamación provoca la vasodilatación e incrementa la permeabilidad vascular. ⁽²¹⁾.

Demasiada inflamación causa mucho dolor y es degenerativa y la poca inflamación no deja regenerar los tejidos dañados. Existen medicamentos utilizados para aliviar los procesos de inflamación, que deben ser verificados y evaluados ya que pueden desencadenar efectos secundarios no deseados como la enfermedad gastrointestinal, problemas cardiovasculares o cerebrovascular ⁽²¹⁾.

Metabolismo del ácido araquidónico

El ácido araquidónico (AA) constituye un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono sintetizado a partir del ácido linoleico, además es parte de los fosfolípidos en la membrana celular de los mamíferos. Luego de ser sintetizado el ácido araquidónico es liberado por estímulos químicos, térmicos hormonales hacia el citosol desde la membrana celular por acción de la enzima fosfolipasa A2 para iniciar su metabolismo mediante acciones enzimáticas dando lugar a una variedad de eicosanoides por medio de distintas rutas metabólicas como la ruta mediada por la ciclooxigenasa (COX) dando origen a las prostaglandinas y tromboxanos ambos conocidos como prostanoides; otra ruta metabólica del ácido araquidónico es la mediada por la lipoxigenasa (LOX) que originan a las lipoxinas y los leucotrienos; y como ultima ruta metabólica se tiene a la mediada por el citocromo P450

(CYP450) que origina a los ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) y a los ácidos hidroeicosatetraenoicos (HETEs)⁽²²⁾.

Clasificación de la Inflamación:

Inflamación aguda

La inflamación aguda se inicia en cuestión de minutos u horas participando mecanismos de la inmunidad innata que terminan activando la inmunidad adquirida, siendo una respuesta de defensa frente a las agresiones e infecciones, participando mecanismos que regulan los niveles moleculares, celulares y sistémicos encargados de vigilar y controlar el proceso; en compañía de varios sistemas de órganos homeostáticos como el sistema cardiovascular, inmune, nervioso central y periférico⁽²³⁾.

Inflamación crónica

A diferencia de la inflamación aguda, la inflamación crónica ocurre durante días, semanas o meses cuando aún no se eliminado el daño, siendo la inmunidad adquirida la que se encarga del proceso durante el tiempo y principalmente origina el daño tisular⁽²³⁾.

Tratamiento antiinflamatorio

Se conocen una variedad de sustancias terapéuticas que sirven para frenar y curar los procesos inflamatorios mejorando la respuesta inmunitaria del organismo, y es por ello que se tienen los siguientes agentes antiinflamatorios⁽²⁴⁾.

Fármacos no esteroideos (AINES)

Siguen siendo los medicamentos más comúnmente prescritos en el mundo ya que tienen diferentes efectos terapéuticos como antiinflamatorio, antipirético y analgésico, pero poseen igual mecanismo de acción. Se tiene a los AINES no selectivos conocidos también

como convencionales o tradicionales y los AINES selectivos para la COX-2 o conocidos como COXIBEs. La capacidad de estos fármacos es entonces interferir la producción de prostaglandinas durante los procesos inflamatorios inhibiendo la ciclooxigenasa 1 (COX1) o la ciclooxigenasa 2 (COX2); hallándose en este grupo de medicamentos a diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, entre otros ⁽²⁴⁾.

Diclofenaco

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo relativamente no selectivo de la ciclooxigenasa que presenta propiedades terapéuticas conocidas para el alivio del dolor y la inflamación ⁽²⁵⁾.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del diclofenaco se centra en la inhibición de las vías de las ciclooxigenasas (COX 1 y COX2) evitando así la producción de las prostaglandinas, que como se sabe actúan como mediadores inflamatorios ya sea a nivel central o periférico. Investigaciones demostraron que tiene mayor afinidad por la COX2, se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas altas se alcanzan de veinte a sesenta minutos. La mitad de la dosis ingerida se metaboliza en el hígado y se fija en un noventa y nueve por ciento a las albuminas (proteínas séricas), se excreta un sesenta por ciento en la orina en forma de metabolito y lo sobrante se elimina en la bilis en las heces ⁽²⁵⁾.

Modelo de inflamación por carragenina:

Los modelos de inflamación en animales se usan para estimar la producción de mediadores inflamatorios en los sitios de inflamación, la acción y la efectividad antiinflamatoria. Este reglamento menciona el método para obtener y evaluar la inflamación dérmica inducida por carragenina. Debido a las posibles discrepancias entre el sistema sensorial de la raíz dorsal y el sistema sensorial del trigémino, se aplican inyecciones en la almohadilla vibrilal o almohadilla plantar. En la inflamación epidérmica se puede valorar el

tejido inervado por las neuronas del ganglio de la raíz dorsal lumbar (almohadilla plantar) y por las neuronas ganglionares del trigémino (almohadilla vibril) ⁽²⁶⁾.

Lo que se propuso en esta investigación fue el uso de la planta *Piper aduncum L.* (matico) con efecto terapéutico, evidencio propiedades similares a medicamentos antiinflamatorios, que pueden ser remplazados como segunda opción por esta planta medicinal o puedan ser utilizados para elaboración de nuevos medicamentos. Una de las propiedades a investigar es su efecto curativo antiinflamatorio de *Piper aduncum L.* (matico), para poder contribuir en la reducción del gasto económico, bienestar y salud de la comunidad, por ser cómodo y accesible se espera tener mejor resultado como aporte de tratamiento a la inflamación.

Por ende, en el presente informe de investigación se planteó la pregunta: ¿Presentará efecto antiinflamatorio el extracto de hojas de *Piper aduncum L.* (matico) comparado con diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus.var albinus*?, cuyo objetivo general fue comparar si el extracto de hojas de *Piper aduncum L.* (matico) tiene similar efecto antiinflamatorio comparado con diclofenaco en *Mus musculus.var. albinus*; y teniendo como objetivos específicos, por un lado, comparar el efecto que tienen diferentes concentraciones del extracto de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) y por el otro identificar la mayor concentración de efecto antiinflamatorio del extracto de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) comparado con diclofenaco en *Mus musculus var. albinus*.

II. METODOLOGÍA

2.1 Objeto de estudio

Este estudio de investigación fue de tipo experimental, de nivel explicativo, enfoque cuantitativo, habiendo sido formado por:

a) Grupos de experimentación:

Grupo negativo

Estuvo formado por seis especímenes de experimentación *M. musculus var. albinus* entre treinta y treinta y cinco gramos agrupados aleatoriamente con alimento balanceado y agua, se administró solamente 0.02 mililitros de suero salino fisiológico además de ser puestos sin alimentos y agua con doce horas previas a la experimentación.

Grupo positivo

Estuvo formado por seis especímenes de experimentación *Mus musculus var. Albinus* entre treinta y treinta y cinco gramos agrupados aleatoriamente en los cuales se les administró únicamente carragenina al dos por ciento el cual es el agente causal de la inflamación y puestos sin agua y alimento doce horas antes de la experimentación

Grupo farmacológico

Estuvo formado por seis especímenes de experimentación *Mus musculus var. albinus* entre treinta y treinta y cinco gramos agrupados aleatoriamente a los cuales se les administró el fármaco de referencia que fue Diclofenaco cincuenta miligramos por kilogramo de peso y carragenina al dos por ciento, restringidos antes de la experimentación de agua y alimento durante doce horas.

Grupo Experimental I

Se formó mediante seis ejemplares de experimentación *Mus musculus var. albinus* entre treinta y treinta y cinco gramos agrupados aleatoriamente a los cuales se les administró el

extracto *Piper aduncum L* (matico) a una dosis equivalente de cien miligramos por kilogramo de peso y el agente causal de la inflamación que es la carragenina, previamente restringidos de agua y alimentos por doce horas antes de la experimentación.

Grupo Experimental II

Formado por seis ejemplares de experimentación *Mus musculus var. albinus* entre treinta y treinta y cinco gramos agrupados aleatoriamente a los cuales se les administró el extracto *Piper aduncum L* (matico) a una dosis equivalente de doscientos miligramos por kilogramo de peso y el agente causal de la inflamación que es la carragenina, previamente puestos sin alimentación por doce horas antes de la experimentación.

b) Población y muestra

Población Biológica:

Estaba formada por los ejemplares *Mus musculus var. Albinus* (ratones) Balb/c machos de tres a cuatro meses pesando entre treinta y treinta y cinco gramos, provenientes del bioterio del INS en Lima.

Muestra Biológica:

Estaba formada por treinta especies de *Mus musculus var. Albinus* (ratones) Balb/c machos cuyo peso variaban entre treinta y treinta y cinco gramos, que se distribuyeron aleatoriamente en cinco grupos con seis especímenes cada uno; grupo negativo, grupo positivo, grupo farmacológico, grupo experimental I, grupo experimental II. Aclimatados en ciclos de luz y oscuridad por un periodo de siete días; en un lugar con temperatura aproximada de veinte dos grados centígrados y sin ruido, adaptados en jaulas de polipropileno, encamado con viruta para los especímenes, intercambiando diariamente, protegiendo la salud de estos animales, recibiendo de acorde al INS de Lima una alimentación balanceada.

Población vegetal:

Fue conformado por hojas de *Piper aduncum L* (matico) cultivadas en el caserío La Merced, distrito de Laredo, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad, Perú. Recolectándose las muestras de las hojas de *Piper aduncum L* en los cultivos de estos árboles.

Muestra vegetal:

Se recolectó un kilogramo de hojas de *Piper aduncum L* (matico) en el caserío. La Merced, distrito de Laredo, provincia de Trujillo, departamento de la Libertad, Perú. Se tuvieron como requisitos hojas sanas, no contaminadas con pesticidas y sin plagas, realizándose la selección según los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

Las hojas de *Piper aduncum L*. (matico) frescas, forma pecioladas simples y alternas, deben medir entre doce y veintidós centímetros de largo por cuarenta y nueve centímetros de ancho, ovaladas, lampiñas, con ápice acuminado y base redondeada de color verduzcas.

Criterios de exclusión:

Las hojas de forma acorazonadas, lineales, falciforme y de forma acintadas, la disposición opuesta de las hojas en la rama, con margen de hoja ondular, las láminas de las hojas de color amarillo, secas, pequeñas y viejas.

c) Definición y operacionalización de variables e indicadores

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
<p>Independiente</p> <p>Extracto de las hojas de <i>Piper aduncum</i> L (matico).</p> <p>Diclofenaco Sódico</p>	<p>Es un preparado con base de hojas de <i>Piper aduncum</i> L (matico). Utilizando como solvente agua y alcohol.</p> <p>Medicamento antiinflamatorio no esteroideo</p>	<p>Producto obtenido a través de lixiviación con agua y alcohol, hasta tener un extracto seco.</p> <p>Disminución de los niveles de inflamación en aponeurosis plantar.</p>	<p>Grupo Experimental I</p> <p>Grupo Experimental II</p> <p>Grupo Farmacológico</p>	<p>Extracto de hojas de <i>Piper aduncum</i> L 100 mg/kg</p> <p>Extracto de hojas de <i>Piper aduncum</i> L 200mg/kg</p> <p>Diclofenaco Sódico 50mg/kg</p>	<p>Variable Cualitativa nominal.</p>
<p>Dependiente</p> <p>Efecto antiinflamatorio</p>	<p>Es la acción de reducir el proceso de inflamación.</p>	<p>Modelo de edema subplantar inducido en especie <i>Mus musculus</i> var. <i>Albinus</i> .</p>	<p>Nivel de inflamación en el tiempo.</p>	<p>Medida de la longitud (milímetros) de la inflamación mediante vernier electrónico.</p>	<p>Variable Cuantitativa de razón.</p>

2.2 Instrumentos, técnicas y equipos de laboratorio de recojo de datos

Recolección de las hojas de *Piper aduncum L* (matico).

Se recolectaron hojas tiernas de *Piper aduncum L* (matico), en el caserío La Merced, distrito de Laredo, provincia de Trujillo, departamento de La Libertad, un igual a un kilogramo procedentes de árboles que contuvieron hojas tiernas, forma pecioladas simples y alternas, deben medir entre doce y veintidós centímetros de largo por cuarenta y nueve centímetros de ancho, ovaladas, lampiñas, con ápice acuminado y verduzcas, las hojas tomadas pasaron por asepsia con agua corriente y luego por agua destilada, para su posterior manejo en la preparación del extracto hidroalcohólico.

Para su resolución taxonómica de la planta se recogieron cuatro ramas completas con hojas, tallos e inflorescencia, además enviadas a una prensa para ser secadas conformemente, para su determinación en el Herbarium Truxillense (HUT) la cual fue establecida con el código número 59603.

Preparación del extracto

Las hojas frescas de *Piper aduncum L* (matico), que con anticipación pasaron por asepsia: lavadas con agua corriente y con agua destilada, posteriormente fue puesto en estufa a cincuenta grados centígrados hasta la sequedad total, una vez seco se procedió a moler en un molino hasta obtener un polvo fino, de este polvo de hojas de *Piper aduncum L* se tomó cien gramos en una solución hidroalcohólica al setenta por ciento, agregando novecientos mililitros de solución, de una solución hidroalcohólica, preparada a partir de etanol de noventa y seis por ciento en proporción 1:1, esta mezcla se dejó macerar por diez días, pasado este tiempo se filtró al vacío con papel de filtro, una vez filtrado se llevó a secar por evaporación que se obtuvo tres gramos de extracto seco en forma de gel cual se guardó en frasco ámbar en refrigeración entre dos a cuatro grados centígrados hasta su uso. El rendimiento de la técnica fue de treinta por ciento de solución madre.

Pesos y selección de *Mus musculus var. albinus*

Conformado con treinta ejemplares de *Mus musculus var. albinus* (ratones) Balb/c. machos de pesos promedios entre treinta y treinta y cinco gramos, se determinó el peso promedio de los ratones después de un ayuno de doce horas, divididos al azar en cinco grupos con seis ejemplares por grupo; grupo negativo, grupo positivo, grupo referencia, grupo experimental I, grupo experimental II, marcados y pesados para distinguir cada grupo. Se trabajó en base de datos Excel donde se tomaban los valores como los pesos de los ratones y el grupo al cual pertenecía cada uno de ellos.

Aplicación de Suero Salino Fisiológico al 0.09%(SSF)

Dirigido únicamente al Grupo negativo, se procedió a medir los valores iniciales y luego a administrar 0.02 mililitros de Solución salina fisiológica en aponeurosis de seis especímenes de experimentación *Mus musculus var. Albinus*, transcurrida una hora se midió con un vernier electrónico los milímetros de inflación del miembro inferior de los especímenes hasta llegar a las siete horas estipuladas en la experimentación.

Administración de los extractos de las hojas de *Piper aduncum L* (matico).

Se tomó primero el tiempo inicial para posterior administración del extracto, en la elaboración de solución madre al treinta por ciento (desde tres gramos obtenidos de extracto seco) fue diluyó en diez mililitros de agua destilada siendo divididos en cinco mililitros para los dos grupos experimentales. Este procedimiento se realizó por un día en el cual se administró el extracto.

3g.....10 ml.

1.5g.....X

X = 5 mililitros

Se adecuo una sonda orogástrica para la administración del extracto de las hojas de *Piper aduncum L*, este procedimiento se llevó a cabo durante medio día.

Cómo se mencionó se procedió a dividir los diez mililitros en dos fracciones de cinco mililitros ya que se trabajó con 2 concentraciones.

Control experimental I, a una dosis de cien miligramos por kilogramo de peso. En caso de que el ratón pese treinta y cinco gramos

$$100 \text{ mg} \text{-----} 1000\text{g}$$

$$X \text{.....} 35\text{g}$$

$X = 3.5 \text{ miligramos}$

Se decidió por comodidad en la nueva dilución administrar un mililitro a cada ratón.

$$3.5 \text{ mg} \text{-----} 1\text{ml}$$

$$1500 \text{ mg} \text{----} X$$

$X = 428 \text{ mililitros}$

De los cinco mililitros de solución madre se diluyó hasta cuatrocientos veintiocho mililitros, así para administrar un mililitro a cada ratón.

Control experimental II, a una dosis de doscientos miligramos por kilogramo de peso. En caso de que el ratón pese treinta y cinco gramos

$$200\text{mg} \text{-----} 1000\text{g}$$

$$X \text{.....} 35\text{g}$$

$X = 7 \text{ miligramos}$

Se decidió por comodidad en la nueva dilución administrar un mililitro a cada ratón.

$$7 \text{ mg} \text{-----} 1\text{ml}$$

1500 mg ----- X

X= 214 mililitros

De los cinco mililitros de solución madre se diluyó hasta doscientos catorce mililitros, así se pudo administrar un mililitro a cada ratón.

***Observación:** El cálculo realizado fue hipotético en caso de que los ratones en general pesaran 35g (lo cual es irracional ya que varían sus pesos), en ese caso se debió sacar el volumen a administrar a cada ratón.

Ejm: peso promedio es de treinta y dos gramos, como se administra un mililitro a un ratón de treinta y cinco gramos

1 ml.....35g

X.....32g

X= 0,91 ml (V.O se administró en inyectables de un mililitro de capacidad)

Inducción experimental del fármaco de referencia

La dosis del agente antiinflamatorio fue previamente estandarizada para condición particular generalmente:

Agua destilada administrar: 0,5 ml/kg

0,5 ml -----1000g

X.....30g

X= 0,015 mililitros

Agua necesaria para diluir es: 0.015 mililitros

Diclofenaco Sódico: presentación de cincuenta miligramos por kilogramo de peso

50mg ----- 1000g

X.....30g

X=1,5 miligramos

* A los grupos experimentales I y II se les administró una dosis equivalente a cien y doscientos miligramos por kilogramo de peso de 1,5 miligramos respectivamente.

Inducción experimental de inflamación por carragenina

Se administró a los grupos experimentales I y II mediante sonda orogástrica una dosis de extracto de las hojas de *Piper aduncum L* (matico) equivalente a cien y doscientos miligramos por kilogramo de peso. Media hora después de la administración del extracto se inyectó 0,02 mililitros de una disolución acuosa al dos por ciento (se pesó dos gramos diluidos en diez mililitros de agua destilada en una fiola) de carragenina (esta dosis también se le inyectó al grupo farmacológico) utilizando la técnica del edema plantar en ratones induciendo la inflamación.

Cuantificación de efecto antiinflamatorio:

Para la determinación del efecto antiinflamatorio se utilizó un vernier electrónico para cuantificar la longitud (milímetros) del edema subplantar. Se realizarán las medidas para todos los grupos de experimentación a una, tres, cinco y siete horas posteriores a la inyección de carragenina.

Además, la medición del porcentaje del nivel de eficacia antiinflamatoria se obtuvo por la siguiente fórmula:

$$\% \text{ inflamación: } \frac{(MT-MO)}{MO} \times 100$$

Donde (MT) fue la medida del edema inducido y (MO) es la medida basal de la aponeurosis plantar del ratón.

2.3 Análisis de la información

La recolección Los resultados serán sometidos a la prueba de análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de comparación de medias TUKEY, con un noventa y cinco por ciento de confianza ($\alpha \leq 0.05$) y un error del cinco por ciento.

2.4 Aspectos éticos en investigación

El presente estudio de diseño experimental fue llevado a cabo en base a las normas del Código de Ética de Investigación Científica de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI.

En relación con la normativa nacional e internacional: es obligación de todo investigador entender y respetar la legislación que regulariza el campo objeto del estudio científico ⁽²⁷⁾.

Promover el desarrollo sostenible: Diseñar, plantear, ejecutar, desarrollar y propagar estudios científicos que respeten y preserven la biosfera y la diversidad biológica, prevenir perjuicios o acciones agresivas a la naturaleza, esto comprende el respetar la vida y el valor de absoluto de todos los seres vivos expuestos en el desarrollo de la investigación adoptando la conducta a no provocar daño y aumentar los beneficios y protección de los animales de experimentación ⁽²⁷⁾.

Justicia y bien común: los alumnos que están involucrados en el estudio en la Universidad Católica de Trujillo XVI deben primar el bien común y la justicia al beneficio personal, eludiendo los efectos dañinos que pueden originar los estudios en los individuos, el ambiente y colectividad ⁽²⁷⁾

III. RESULTADOS

Tabla 1: Diámetro promedio del edema plantar al evaluar la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* en *Mus musculus.var. Albinus*.

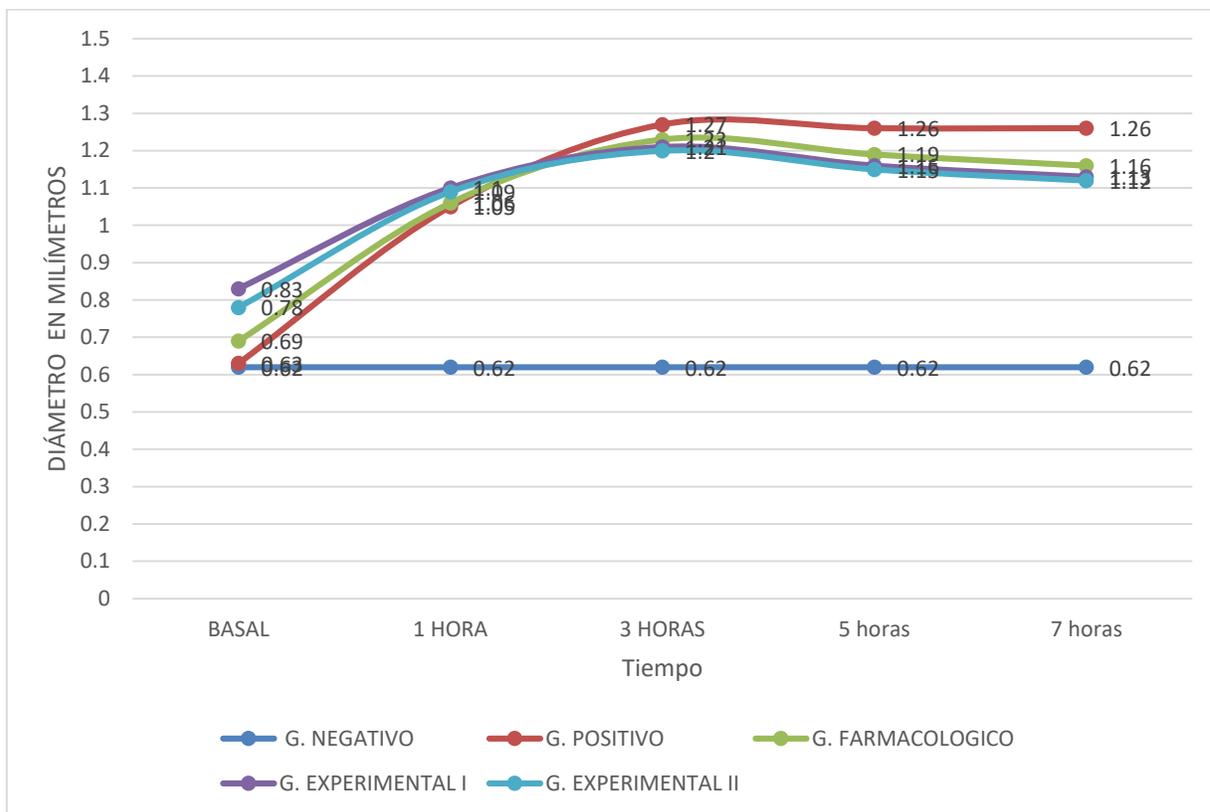
Medidas obtenidas en milímetros					
Media ± Desviación estándar					
GRUPOS DE TRATAMIENTO	Grupo negativo	Grupo Positivo	Grupo farmacológico	Experimental I	Experimental II
BASAL	0,62 ± 0,09	0,63 ± 0,05	0,69 ± 0,07	0,83 ± 0,08	0,78 ± 0,13
1 HORA	0,62 ± 0,09	1,05 ± 0,03	1,06 ± 0,05	1,10 ± 0,08	1,09 ± 0,06
3 HORAS	0,62 ± 0,09	1,27 ± 0,15	1,23 ± 0,12	1,21 ± 0,19	1,20 ± 0,14
5 HORAS	0,62 ± 0,09	1,26 ± 0,14	1,19 ± 0,11	1,16 ± 0,10	1,15 ± 0,11
7 HORAS	0,62 ± 0,09	1,26 ± 0,23	1,16 ± 0,10	1,13 ± 0,06	1,12 ± 0,18

Fuente: Salida SPSS versión 20.0 sobre datos obtenidos en la investigación

Interpretación:

En los datos obtenidos del área del edema plantar, se observa que las media y desviación estándar de la hora 3 de los grupos tanto como farmacológico (1,23 ± 0,12) y experimentales I (1,21 ± 0,19) y II (1,20 ± 0,14) son mayores evidenciando un pico alto de inflamación al de las horas 5 y 7 que se visualiza la disminución de medias y desviación estándar, evidenciando que la actividad antiinflamatoria fue dependiente del tiempo, por lo tanto, existe diferencia respecto a los tratamientos realizados.

Figura 01: Gráfico de evolución del diámetro promedio del edema plantar al evaluar la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* en *Mus musculus.var. Albinus*.



Fuente: Tabla 1. Salida SPSS versión 20.0

Interpretación:

En la Figura 1 se observa la comparación de evolución del diámetro promedio del edema plantar expresados en milímetros de los grupos de tratamiento, observándose como la inflamación va aumentando progresivamente desde la 1 hasta las 3 horas de los grupos positivo, farmacológico y Experimentales I y II y correlativamente se observa el inicio del declive de la inflamación a partir de las horas 5 y 7 posteriores, en los grupos Experimental I ($1,13 \pm 0,06$) y Experimental II ($1,12 \pm 0,18$) con una media y desviación estándar menores.

Tabla 2: Media del porcentaje de eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* en *Mus musculus.var. Albinus*.

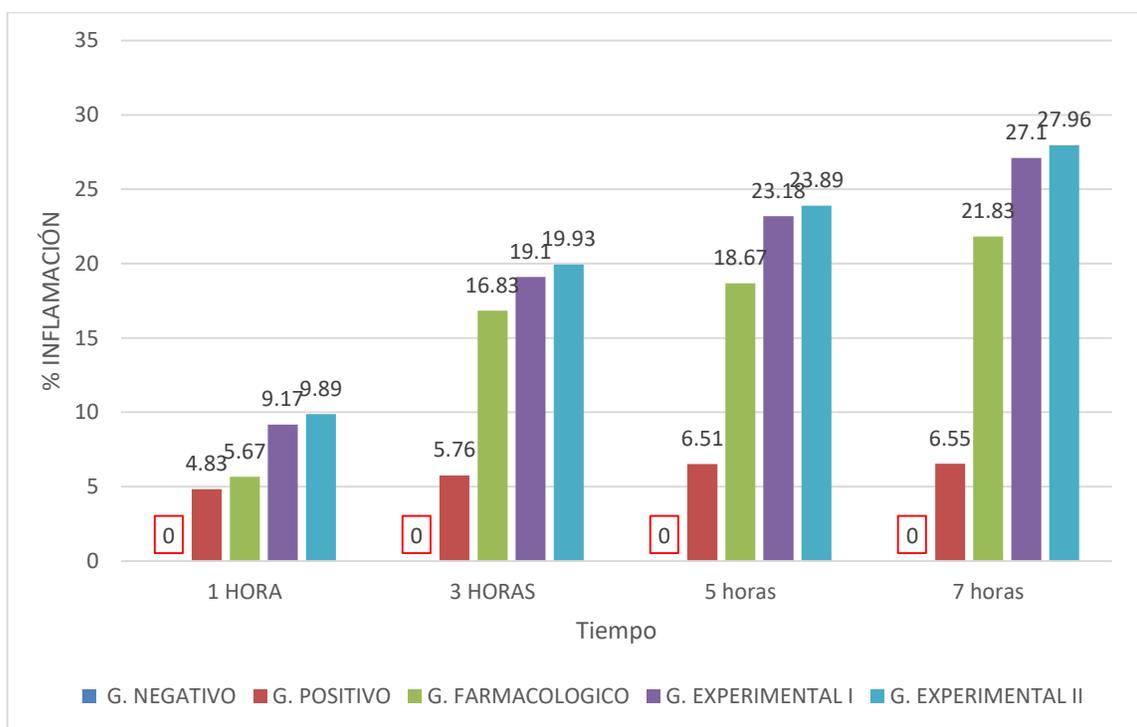
MEDIA					
GRUPOS DE TRATAMIENTO	Grupo negativo %	Grupo Positivo %	Grupo farmacológico %	Experimental I %	Experimental II %
1 HORA	0,00	4,83	5,67	9,17	9,89
3 HORAS	0,00	5,76	16,83	19,10	19,93
5 HORAS	0,00	6,51	18,67	23,18	23,89
7 HORAS	0,00	6,55	21,83	27,10	27,96

Fuente: Base de datos de medición de los milímetros (mm) de edema plantar en *Mus musculus.var. albinus*. Salida SPSS versión 20.0

Interpretación:

Se observa el porcentaje de eficacia antiinflamatoria de medias del edema plantar inducido en los cinco grupos de trabajo, demuestra que en efecto existe una actividad antiinflamatoria tanto del grupo farmacológico (diclofenaco 100 mg/kg) y de los tratamientos del extracto de hojas de *Piper aduncum L* (100 mg/kg y 200 mg/kg). A diferencia del negativo y el positivo que desde hora 5 empieza a disminuir, pero en pequeño porcentaje.

Figura 2: Gráfico del porcentaje de la eficacia antiinflamatoria del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* en *Mus musculus.var. Albinus* en el tiempo.



Fuente: Tabla 2. Salida SPSS versión 20.0

Interpretación:

Se ilustra los porcentajes promedio de los valores obtenidos en el estudio de la comparación de los grupos con mayor nivel de efecto antiinflamatorio, en los grupos experimental I y II se evidencia una casi igualdad del descenso de inflamación a partir de las 5 horas hasta las 7 horas con un 23% y 27% respectivamente, en comparación con el G. farmacológico que a las mismas horas posterior a su administración se evidencia un 18% y 21% respectivamente, a diferencia del grupo positivo con 6% que es un mínimo porcentaje. Se evidencio el efecto antiinflamatorio de los grupos a través del tiempo.

Tabla 3: Consolidado del Análisis de Varianza (ANOVA) de los tratamientos para la determinación del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* comparado con diclofenaco en *Mus musculus.var. Albinus*.

ANOVA						
	Fuente	SS	gl	MS	F	p-valor
Hora 1	Tratamiento	3,259.6313	4	814.9078	136.6225	0,00000 **
	Error	149.1167	25	5.9647		
	Total	3,408.7480	29			
Hora 3	Tratamiento	4,571.9867	4	1,142.9967	292.3564	0,00000 **
	Error	97.7400	25	3.9096		
	Total	4,669.7267	29			
Hora 5	Tratamiento	4,702.0667	4	1,175.5167	356.9094	0,00000 **
	Error	82.3400	25	3.2936		
	Total	4,784.4067	29			
Hora 7	Tratamiento	4,690.2853	4	1,172.5713	330.3328	0,00000 **
	Error	88.7417	25	3.5497		
	Total	4,779.0270	29			

Fuente: Base de datos de medición de los milímetros (mm) de edema plantar en *Mus musculus.var. albinus*. Salida SPSS versión 20.0

Interpretación:

En la Tabla 3 se observa el análisis de varianza (ANOVA) del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* a dosis correspondiente de 100mg/kg y 200mg/kg a las horas 1, 3, 5 y 7 horas, como control positivo carragenina, presentando un nivel de significancia de 0.000**, la cual es menor al 5% ($p < 0.05$), es decir se mostró actividad antiinflamatoria.

Tabla 4: Consolidado de la Prueba de TUKEY de los tratamientos para la determinación del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* (matico) comparado con diclofenaco en *Mus musculus.var. Albinus*.

TUKEY HSD				
	Pares de tratamiento	Q estadística	Valor-p	Inferencia
Hora 1	GN vs GP	26.9796	0.0010053	** p<0.01
	GN vs GF	23.3856	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EI	26.8625	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EII	26.4781	0.0010053	** p<0.01
	GP vs GF	3.5939	0.1133964	insignificante
	GP vs EI	0.1170	0.8999947	insignificante
	GP vs EII	0.5015	0.8999947	insignificante
	GF vs EI	3.4769	0.1327159	insignificante
	GF vs EII	3.0925	0.2174274	insignificante
	EI vs EII	0.3845	0.8999947	insignificante
Hora 3	GN vs GP	45.2171	0.0010053	** p<0.01
	GN vs GF	36.4627	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EI	31.0532	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EII	31.3835	0.0010053	** p<0.01
	GP vs GF	8.7544	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EI	14.1639	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EII	13.8335	0.0010053	** p<0.01
	GF vs EI	5.4095	0.0063458	** p<0.01
	GF vs EII	5.0792	0.0111667	* p<0.05
	EI vs EII	0.3304	0.8999947	insignificante
Hora 5	GN vs GP	50.2092	0.0010053	** p<0.01
	GN vs GF	39.7264	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EI	33.8327	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EII	35.0474	0.0010053	** p<0.01
	GP vs GF	10.4827	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EI	16.3765	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EII	15.1617	0.0010053	** p<0.01
	GF vs EI	5.8937	0.0027219	** p<0.01
	GF vs EII	4.6790	0.0217352	* p<0.05
	EI vs EII	1.2147	0.8999947	insignificante
Hora 7	GN vs GP	48.3643	0.0010053	** p<0.01
	GN vs GF	38.0934	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EI	32.5896	0.0010053	** p<0.01
	GN vs EII	33.6513	0.0010053	** p<0.01
	GP vs GF	10.2709	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EI	15.7747	0.0010053	** p<0.01
	GP vs EII	14.7130	0.0010053	** p<0.01
	GF vs EI	5.5038	0.0053903	** p<0.01
	GF vs EII	4.4421	0.0318591	* p<0.05
	EI vs EII	1.0618	0.8999947	insignificante

Fuente: Base de datos de medición de los milímetros (mm) de edema plantar en *Mus musculus.var. albinus*. Salida SPSS versión 20.0

Tabla 5: Consolidado de la Media y Desviación Estándar de cada uno de los grupos, se observa la prueba ANOVA y TUKEY para comparar los grupos experimentales en el tiempo.

RESUMEN				
	Grupos experimentales	Media ± Desv. Est	Prueba ANOVA 95% de confianza	Grupos homogéneos prueba Tukey con 95% de confianza
HORA 1	GN	00,00 ± 0,00	0,00000 **	A
	GP	4,83 ± 3,19		B
	GF	5,67 ± 4,76		B
	EI	9,17 ± 8,06		B
	EII	9,89 ± 5,71		B
HORA 3	GN	00,00 ± 0,00	0,00000 **	A
	GP	5,76 ± 4,67		B
	GF	16,83 ± 10,05		C
	EI	19,10 ± 12,96		D
	EII	19,93 ± 13,06		D
HORA 5	GN	00,00 ± 0,00	0,00000 **	A
	GP	6,51 ± 5,12		B
	GF	18,67 ± 10,61		C
	EI	23,18 ± 16,35		D
	EII	23,89 ± 15,08		D
HORA 7	GN	00,00 ± 0,00	0,00000 **	A
	GP	6,55 ± 5,14		B
	GF	21,83 ± 13,96		C
	EI	27,10 ± 15,60		D
	EII	27,96 ± 11,73		D

** : altamente significativo; GN: grupo negativo; GP: grupo positivo; GF: grupo farmacológico; EI: grupo experimental I (100mg); EII: grupo experimental II (200mg)

Fuente: Tabla 3 y 4. Salida SPSS versión 20.0

Interpretación

Mediante el test de TUKEY se evaluó qué grupos fueron significativamente distintos y los que tenían una estrecha relación. La tabla 5 evidencia que el negativo y positivo son diferentes a los demás tratamientos, debido a que estos no presentaron desinflamación. El grupo farmacológico es diferente a todos, este grupo presentó actividad antiinflamatoria pero no muy alta en eficacia como los demás. En cambio, tanto el grupo de experimentales I de 100 mg/kg y II de 200 mg/kg no presentan diferencias significativas, pero si se evidencia mayor actividad antiinflamatoria dando a entender que, son tan efectivos que el farmacológico.

IV. DISCUSIÓN

La investigación que se presenta en este documento fue de enfoque cuantitativo, de tipo experimental y nivel explicativo tuvo como objetivo la determinación del nivel del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* en comparación con diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus.var. Albinus*, dicho efecto se midió a través del método del edema subplantar en ratones haciendo uso de un vernier digital.

En la tabla 1 se observa las medias y desviación estándar de las medidas obtenidas en milímetros de cada grupo del edema plantar inducido; el grupo negativo presentó medidas de $0,62 \pm 0,09$ mm sin cambio alguno ya que a este solo se administró SSF, el grupo positivo evidencio un pico alto a partir de las 3 horas con un $1,27 \pm 0,15$ mm y se mantuvo hasta las 7 horas, a diferencia del farmacológico con un $1,23 \pm 0,12$ mm y los experimentales I con $1,21 \pm 0,19$ mm y II con $1,20 \pm 0,14$ mm a las mismas horas con una disminución en sus medidas a partir de las 5 y 7 horas posteriores con respecto a estos tres últimos grupos, resultados corroborados con un estudio elaborado por Cáceres A, donde refiere que el edema plantar inducido por carragenina generalmente puede ser cuantificable cercano a las 3 horas posteriores a la inyección donde se hacen presencia los signos cardinales de la inflamación como respuesta de mediadores proinflamatorios ⁽¹¹⁾.

Además, el edema plantar inducido por carragenina en el espécimen es un modelo de utilidad para evaluar la colaboración de los mediadores incluidos en cambios vasculares ligados a la inflamación. Según Cáceres A, el mecanismo de la inflamación ha sido descrito como evento bifásico, en el que se contempla una fase de inicial que no es inhibida por AINEs y que ha sido asignado a la liberación de Histamina y Serotonina, esta fase fue iniciada una hora posterior de la administración de carragenina obteniéndose en la tabla 1 valores de la medida por distancia del grupo positivo (carragenina) de $1,27 \pm 0,15$ mm debido a la liberación de estas sustancias proinflamatorias y posteriormente en la fase tardía que ocurre entre tres a cinco horas se obtuvo los valores de la medida por distancia manteniéndose cercano con $1,26 \pm 0,23$ mm

sin observar cambios similares al basal, además en las Figura 1 se evidencia de manera visual las medidas obtenidas de los grupos de tratamiento con un pico alto del edema inducido a partir de las tres horas en todos los grupos con excepción del negativo donde también se evidencia la desinflamación de sus medidas a partir de las 5 horas hacia adelante, esto coincide con la explicación de la fase tardía que es sustentada por la liberación de PG (prostaglandinas) y mediada por células polimorfonucleares, leucotrienos, bradicinina, además por PG producidas por macrófagos tisulares, en esta última fase existen dos tipos (isoformas) la COX1 y la COX2 (que tiene participación en el mecanismo de la inflamación) Yambay R, igualmente determinó que la inyección subplantar de carragenina produjo una elevación de volumen dependiente del tiempo (tres horas) y se mantuvo elevada desde entonces (hasta diez horas) que fue el lapso que evaluó ⁽¹⁰⁾.

En la tabla 2 se indicó el porcentaje promedio de la eficacia antiinflamatoria obteniéndose a partir de las 5 horas hacia adelante con los grupos farmacológico con un 18,67 % compuesto por diclofenaco sódico y carragenina, de acuerdo a Yambay R, el diclofenaco es un medicamento que bloquea a las sustancias que provocan dolor e inflamación a nivel de la COX2, su tiempo de acción es de quince a treinta minutos vía oral disminuyendo la concentración intracelular del Ac. Araquidónico liberado de leucocitos probablemente al afectar su captación o liberación. Además, con relación al objetivo general planteado los grupos con mayor porcentaje de actividad antiinflamatoria encontrados fueron en los experimentales I con un 27,10 % y II con 27,96 % a las siete horas a se puede apreciar que la diferencia entre experimentales es mínima pero su eficacia a través del tiempo es mayor a comparación del grupo farmacológico y positivo ⁽¹⁰⁾.

Además, la figura 2 que se ilustra a partir de la tabla 2, se observa lo porcentajes de la eficacia antiinflamatoria alcanzado a lo largo de siete horas, se visualiza como la inflamación va disminuyendo progresivamente, conforme pasa el tiempo y su porcentaje promedio de los grupos tanto como farmacológico y experimentales I y II aumenta a partir de las 5 hasta las 7 horas de medición, con relación a los objetivos específicos los grupos experimentales I y II

coinciden con su nivel de eficacia antiinflamatoria lo que con lleva a concluir que los grupos antes mencionados actúan de forma eficaz y parecidas al medicamento de síntesis utilizado como estándar.

En la Tabla 3 se visualiza la prueba de hipótesis para el presente estudio, donde se aprecia que el valor de 0.0000** menor de $p < 0.05$ es decir el Análisis de Varianza (ANOVA) indico una diferencia estadística altamente significativa aceptando la hipótesis alternativa, el extracto de hojas de *Piper aduncum* L. presenta efecto antiinflamatorio frente al grupo farmacológico (diclofenaco sódico) y gel grupo positivo (carragenina); además los valores similares obtenidos del Experimental II y Experimental I coinciden con Macedo L, quien determinó en su experimentación del extracto etanólico de *Piper peltatum*, aplicados por vía oral a los especímenes con edema plantar inducido por carragenina al 2%, obtuvo semejante actividad antiinflamatoria referente al grupo al que administró Naproxeno Sódico, el autor menciona que sucedió por la inhibición de PG producida por que el extracto etanólico de *Piper peltatum* contiene flavonoides, C.fenoles, y saponinas, etc ⁽¹³⁾.

Igualmente estando de acuerdo con las investigaciones de Enciso E, que identificó en su investigación la presencia de flavonoides en la especie de *Piper aduncum* fue de $2,51 \pm 0,15$ g equivalente a quercetina por cada 100g de hojas secas ⁽²⁰⁾ y el de Muños M, informó que ciertos flavonoides presentan actividad inhibitoria en la secreción de A2 (FLA2) concluyendo que el modelo de la inducción de carragenina para producir inflamación la segunda fase fue inhibida por la aplicación vía oral de diferentes tipos de flavonoides como el Morelloflavone, Baicadelina e Hispidulina, etc ⁽¹⁷⁾.

Además García J et al. respaldan la teoría de la actividad antiinflamatoria que poseen los flavonoides presentes en las hojas del género *Piper* mencionando a Baicadelina e Hispidulina otro tipo de flavonoides, en la cual la Baicadelina inhibe la 12-lipoxigenasa asimismo de inducir la elaboración de óxido nítrico en macrófagos y la Hispidulina como

inhibidor de la 5-lipoxigenasa, así mismo otros estudios avalan que la acción antiinflamatoria que poseen los flavonoides están relacionados con la inhibición de ambas enzimas implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico como la ciclooxigenasa, lipooxigenasa, fosfato nucleótido adenina nicotinamida (NADPH) oxidasa y xantina oxidasa, radicales libres y reducen el estrés oxidativo ⁽⁸⁾.

Así como Avalos L et al. indicaron en su estudio a nivel invitro los flavonoides polihidroxilados actúan especialmente por la vía de 5-lipooxigenasa, entretanto los menos hidroxilados inhiben principalmente la vía de ciclooxigenasa, mientras que invivo se comportan como inhibidores duales. La diferencia de comportamiento no exclusiva de los flavonoides se atribuye a la biotransformación que sufren dentro del organismo. Además se proponen posibles mecanismos implicados en la acción antiinflamatoria y en los que pueden participar los flavonoides como en la inhibición de la liberación de histamina, inhibición de la migración celular (es decir los leucocitos toman dirección por quimiotaxis hacia el foco inflamatorio, donde se activan liberando eicosanoides y agentes proinflamatorios), acción antirradicalaria (actúan ante los radicales libres que se forman en la inflamación), efecto protector vascular (aporta a reducir la exudación) ⁽²¹⁾.

En la Tabla 4 se observa el consolidado de la Prueba de TUKEY HSD de los tratamientos para la determinación del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de *Piper aduncum L.* (matico) comparado con diclofenaco en *Mus musculus. Var. Albinus*, muestra que en la primera hora la comparación de intergrupos el grupo negativo muestra diferencias significativas frente los demás grupos con una significancia de ** $p < 0.01$, a comparación de los demás que no mostraron diferencia estadística significativa, en las tres, cinco y siete horas posteriores se evidencia la comparación de intergrupos donde los grupos GN, GP, GF muestran significancia estadística menor a ** $p < 0.01$, a excepción de los EI y EII que no evidenciaron diferencia estadística significativa es decir son estadísticamente iguales. Tras estos datos se obtuvo la tabla resumen número 5 que se forma a partir de las pruebas ANOVA con un 95% de confianza y de TUKEY donde se forma los grupos homogéneos: A que indica ser el g. negativo

por tener diferencia estadística frente a los demás grupos y el B formado por los demás grupos que no evidenciaron diferencia estadística a la primera hora de acuerdo a sus medias y desviación estándar obtenidas en la investigación.

Además, también se evidencia la formación de los demás grupos en las horas tres, cinco y siete horas: A que siguió siendo el g. negativo en comparación intergrupala con un ** $p < 0.01$ de significancia, B que fue el g. positivo en comparación intergrupala ** $p < 0.01$ de significancia, C que fue el g. farmacológico en comparación intergrupala con un * $p < 0.05$ de significancia, y con Grupo D formado por EI y EII que no mostraron significancia estadística, es decir el efecto antiinflamatorio de la dosis uno no muestra diferencia significativa al efecto antiinflamatorio de la dosis dos.

Los resultados de las diferentes concentraciones del extracto de las hojas de *Piper aduncum L.* (matico) evidencian que si reduce el edema y reduce los niveles de inflamación, lo que se podría explicar en su mayoría por flavonoides presentes en las hojas de *Piper aduncum L.*, pero que no se conoce con exactitud su mecanismo, futuros estudios farmacológicos y fitoquímicos a profundidad pueden lograr identificar los p.a que provocan el efecto antiinflamatorio y determinar el mecanismo de acción con exactitud.

V. CONCLUSIONES

- Los datos obtenidos de los grupos experimentales I y II demostraron que si presentan actividad antiinflamatoria los extractos de hojas de *Piper aduncum L* (matico)
- El porcentaje de eficacia antiinflamatoria obtenido fue del grupo experimental con 27,96% y del grupo experimental II con 27,1%
- Se evidencio que la mayor concentración de efecto se obtuvo en los experimentales I y II sin diferencia entre ambas a comparación con el grupo farmacológico que presento menor efecto antiinflamatorio.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda aislar los metabolitos presentes en las hojas de *Piper aduncum L*. con el fin de elaborar nuevas formulaciones para consumo de esta planta.
- Es necesario hacer estudios para identificar metabolitos tóxicos presentes en *Piper aduncum L* para disminuir posibles efectos adversos.
- Se sugiere seguir investigando a la planta *Piper aduncum L* a mayores concentraciones y procesos de obtención con la finalidad de obtener mejores resultados.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nathan C, Ding A. Nonresolving Inflammation. ScienceDirect [Internet]. 2010 [citado 10 octubre 2019];(6):871–882. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410001820#bibliography0005>
2. Yang R, Yuan B, Ma Y, Zhou S, Liu Y. The anti-inflammatory activity of licorice, a widely used Chinese herb. Pharm Biol. [Internet]. 2017 [citado 01 noviembre 2019]; (1):5–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27650551/>
3. Lima R, Duarte K. Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) and self-medication .Research, Society and Development, [Internet]. 2022 [citado 01 noviembre 2022]; (1):1–6: Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27872>
4. Robb C, Regan K, Dorward D, Rossi A. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. Semin Immunopathol [Internet]. 2016 [citado 15 octubre 2019]; (4):425–448. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-016-0560-6>
5. Ribeiro V, Arruda C, Salam M, Bastos J. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. Pharm Biol. [Internet]. 2018 [citado 21 octubre 2019]; (1):253–268. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/29648503>
6. Gil Y. Toxicidad Aguda Oral del Extracto Etanólico de Hojas De Piper aduncum L “MATICO” en Rattus rattus Var. Albinus. [Internet]. 2022 [citado 01 noviembre 2022]; (3):9–51. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.13032/29389>
7. Núñez P. “Evaluación de la Capacidad Antioxidante y Antiinflamatoria de la combinación de Tinturas a base de Matico (eupatorium glutinosum) y Acíbar de Sábila

- (Aloe barbadensis) [Internet]. 2016 [citado 03 diciembre del 2019]. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/5729/1/56T00657.pdf>
8. García J, Pariona C, Londoño R. Actividad antiinflamatoria in vitro de los polisacáridos sulfatados de *Patallus mollis* extraídos mediante digestión enzimática. *Rev Peru Med Int.* [Internet]. 2017 [citado 22 diciembre 2020];2(3):759-64. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-876812>
 9. Braga S, Kreutz T, Pereira R, Ferreira H, Veiga V, Scherer L. Piper aduncum Essential Oil Rich in Dillapiole: Development of Hydrogel-Thickened Nanoemulsion and Nanostructured Lipid Carrier Intended for Skin Delivery. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 [citado 24 diciembre 2022];14(11):1-20. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/11/2525>
 10. Yambay R. Elaboración y control de calidad de una pomada antiinflamatoria a base de *Aristeguetia glutinosa* [tesis doctoral en Internet]. Riobamba: Escuela Superior Politécnica De Chimborazo; 2022 [citado 24 diciembre 2022]. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/handle/123456789/17390>
 11. Cáceres A. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de *Aristeguetia glutinosa* en ratones *Mus musculus*. [internet]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2019 [citado 05 noviembre 2022]. 80p. Disponible en: <http://dspace.espoch.edu.ec/handle/123456789/13085>
 12. Braga S, Kreutz T, Pereira R, Veiga V, Scherer L. Development, validation and application of a gas chromatography method for the determination of dillapiole from *Piper aduncum* essential oil in skin permeation samples. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2022 [citado 25 diciembre 2022];37(2). Disponible en: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/bmc.5544>

13. Macedo L, Mesa S. Efecto Antiinflamatorio Tópico del Gel a Base Del Extracto de Buddleja globosa (matico) Y Genipa Americana (huito) en animales de experimentación – Arequipa 2018 [internet]. Perú: Universidad Católica de Santa María; 2019. [citado 25 noviembre 2022]. 95p. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UCSM_9257f3ed2fb3b44e793c099b21a983ba
14. Rengifo A. Efecto del extracto etanólico de las hojas de *Piper aduncum*, procedente de Otuzco y Trujillo, en la oxidación de la LDL humana, in vitro. Scientia [Internet]. 2019 [citado 25 diciembre 2022];11(1):53-57. Disponible en: <https://revistas.ucv.edu.pe/index.php/ucv-scientia/article/view/1183/1079>
15. Miranda V, Bonilla P. Antiproliferative Activity of the Methanolic Extract of Piper Aduncum Leaves On Gastric Cancer Cells. [internet]. Science and research; 2019 [citado 05 noviembre 2022];22(2):29-34. Disponible en: <https://doi.org/10.15381/ci.v22i2.17613>
16. Lavado I, Andamayo D, Castillo D, Junchaya V. Evaluación preliminar de 10 plantas medicinales del Valle del Mantaro mediante el método cualitativo (fitoquímico) para uso farmacéutico [internet]. Vis cien y tecnolog; 2021 [citado 05 noviembre 2022];6:38-48. Disponible en <https://doi.org/10.47186/visct.v6i1.88>
17. Espinoza J. Efectividad de la medicina herbolaria e impacto en la calidad de vida del poblador de Trujillo, la Libertad, Perú 2019 [internet]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2019. [citado 05 noviembre 2022]. 53p. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/14349>
18. Enciso E, Arroyo J. Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las

- hojas de *Jungia rugosa* Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas. [internet]. Perú: Anales de la Facultad de Medicina; 2011. [citado 10 abril 2019]; 72(4):231-7. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262653462_Efecto_antiinflamatorio_y_antioxidante_de_los_flavonoides_de_las_hojas_de_Jungia_rugosa_Less_matico_de_puna_en_un_modelo_experimental_en_ratas
19. Gutierrez Y, scull R, Delgado L, Sanchez A, Jimenes C. Parámetros Farmacognósticos y Actividad Antioxidante de *Piper aduncum* subsp *ossanum* Trel según el lugar de colecta [Internet]. Cuba: Universidad de la Habana; 2016. [citado 10 abril 2019];(1):4–14. Disponible en: http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:6aqaWIVGp30J:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5&as_vis=1
 20. Muñoz M. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de extractos de Santa María (*Piper peltatum*) mediante el test de edema inducido en ratas (*Rattus norvegicus*) [internet]. Ecuador: Escuela Politécnica de Chimborazo; 2014. [citado 03 de diciembre 2019]. 60p. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/3197?show=full>
 21. Avalos L. Efecto del gel de extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* en la inflamación inducida en *Rattus rattus* var. *Norvegicus* [Internet]. Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2016. [Citado 07 octubre 2019]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3065/TESIS%20MAESTRIA%20C%C3%89SAR%20LUIS%20AVALOS%20CAPRIST%C3%81N.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 22. Yao C, Narumiya S. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *Br J*

- Pharmacol [Internet]. 2019 [citado 15 octubre 2019];(3):337–354. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30381825/>
23. Muñoz F. Plantas Medicinales y Aromáticas. [internet]. España: Edit. Grupo Mandi-Pren; 2002. [Citado 25 octubre 2019]. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=WmX5TibuSrIC&pg=PA16&lpg=PA15&ots=55cbWebC5&focus=viewport&dq=estudio+experimental+de+plantas+&lr=&hles#v=onepage&q=estudio%20experimental%20de%20plantas&f=false>
24. Quiñones D, et al. Efecto del extracto acuoso de *Piper elongatum* Vahl. (matico) sobre la motilidad intestinal en ratones. [Internet]. Rev Cuba de Farm; 2016 [citado 20 octubre 2018];50(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v50n1/far11116.pdf>
25. Medicamentos herbarios tradicionales. Protege, red de protección social [internet]. 2016. [Citado 25 noviembre 2019]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7d98ad06d34483d5e04001011f016dbb.pdf>
26. Mutee A, Salhimi S, Yam M, et al. In vivo Anti-inflammatory and in vitro Antioxidant Activities of *Peperomia pellucida*. International Journal of Pharmacology [Internet]. 2010 [citado 10 abril 2019];(5):686-. Disponible en: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijp.2010.686.690>
27. Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI (UCT). Código de Ética para la investigación científica versión 1.0 [internet]. 2021. [Citado en 01 de noviembre del 2022]. Disponible en: [//efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.uct.edu.pe/images/transp/RES_014-2021_R_APROBAR_CODIGO_ETICA_INVESTIGACIN_VERSION_10.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.uct.edu.pe/images/transp/RES_014-2021_R_APROBAR_CODIGO_ETICA_INVESTIGACIN_VERSION_10.pdf)

ANEXOS

Anexo 1. Instrumentos de recolección de la información: Salida SPSS versión 20.0.

a) Valores de pesos promedio obtenidos de cada grupo.

# RATONES	GRUPO NEGATIVO	GRUPO POSITIVO	GRUPO FARMACOLOGICO	G. EXPERIMENTAL I	G. EXPERIMENTAL II
R1	30	30	35	32	34
R2	30	35	32	30	35
R3	33	32	30	33	33
R4	30	30	34	34	32
R5	35	32	30	30	30
R6	30	33	30	35	32
MEDIA	31.33	32.00	31.83	32.33	32.67

b) Esquema de procedimiento de lesión inflamatoria para cada grupo.

RATONES		HORA 0		HORA 1	
		ADMINISTRACION VIA S.C (DOSIS)		ADMINISTRACION V.O (DOSIS)	
GRUPOS	PESO PROMEDIO	CARRAGENINA	S.S.F EN ML	EXTRACTOS	DICLOFENACO
G1	31.33 g		0.02ml		
G2	32.00 g	0.02ml			
G3	31.83 g	0.02ml			50mg/kg
G4	32.33g	0.02ml		100mg/kg	
G5	32.67g	0.02ml		200mg/kg	

c) Medidas de edema plantar obtenidas en milímetros

Grupo negativo

#RATONES	1 HORA		3 HORAS		5 HORAS		7 HORAS	
	MO	MT	MO	MT	MO	MT	MO	MT
R1	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64
R2	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57
R3	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57
R4	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56	0.56
R5	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58
R6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
MEDIA	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62	0.62
DESV ESTANDAR	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.04

Grupo positivo

#RATONES	1 HORA		3 HORAS		5 HORAS		7 HORAS	
	MO	MT	MO	MT	MO	MT	MO	MT
R1	0.64	1.02	0.64	1.30	0.64	1.50	0.64	1.50
R2	0.56	1.01	0.56	1.50	0.56	1.08	0.56	1.60
R3	0.60	1.04	0.60	1.20	0.60	1.20	0.60	1.10
R4	0.70	1.09	0.70	1.35	0.70	1.20	0.70	1.06
R5	0.60	1.05	0.60	1.05	0.60	1.30	0.60	1.14
R6	0.65	1.08	0.65	1.20	0.65	1.25	0.65	1.15
PROMEDIO	0.63	1.05	0.63	1.27	0.63	1.26	0.63	1.26
DESV ESTANDAR	0.05	0.03	0.05	0.15	0.05	0.14	0.05	0.23

Grupo farmacológico

#RATONES	1 HORA		3 HORAS		5 HORAS		7 HORAS	
	MO	MT	MO	MT	MO	MT	MO	MT
R1	0.60	1.01	0.60	1.28	0.60	1.16	0.60	1.3
R2	0.75	1.1	0.75	1.35	0.75	1.15	0.75	1.2
R3	0.65	1.02	0.65	1.3	0.65	1.16	0.65	1.16
R4	0.70	1.1	0.70	1.02	0.70	1.35	0.70	1.07
R5	0.80	1.1	0.80	1.25	0.80	1.26	0.80	1.02
R6	0.65	1.01	0.65	1.18	0.80	1.04	0.65	1.2
PROMEDIO	0.69	1.06	0.69	1.23	0.72	1.19	0.69	1.16
DESV ESTANDAR	0.07	0.05	0.07	0.12	0.08	0.11	0.07	0.10

Grupo Experimental I

#RATONES	1 HORA		3 HORAS		5 HORAS		7 HORAS	
	MO	MT	MO	MT	MO	MT	MO	MT
R1	0.80	1.20	0.80	1.20	0.80	1.25	0.80	1.09
R2	0.70	1.20	0.70	1.34	0.70	1.10	0.70	1.10
R3	0.90	1.08	0.90	1.03	0.90	1.21	0.90	1.20
R4	0.85	1.01	0.85	1.53	0.85	1.00	0.85	1.20
R5	0.80	1.04	0.80	1.08	0.80	1.18	0.80	1.08
R6	0.92	1.08	0.92	1.10	0.92	1.24	0.92	1.10
PROMEDIO	0.83	1.10	0.83	1.21	0.83	1.16	0.83	1.13
DESV ESTANDAR	0.08	0.08	0.08	0.19	0.08	0.10	0.08	0.06

Medidas de edema plantar obtenidas en milímetros del grupo Experimental II.

#RATONES	1 HORA		3 HORAS		5 HORAS		7 HORAS	
	MO	MT	MO	MT	MO	MT	MO	MT
R1	0.8	1.2	0.8	1.05	0.8	0.99	0.8	0.99
R2	0.6	1.05	0.6	1.08	0.6	1.17	0.6	1.17
R3	0.65	1.08	0.65	1.28	0.65	1.02	0.65	1.01
R4	0.85	1.09	0.85	1.34	0.85	1.22	0.85	1.45
R5	0.8	1.04	0.8	1.35	0.8	1.26	0.8	1.08
R6	0.95	1.09	0.95	1.09	0.95	1.22	0.95	1.01
PROMEDIO	0.78	1.09	0.78	1.20	0.78	1.15	0.78	1.12
DESV ESTANDAR	0.13	0.06	0.13	0.14	0.13	0.11	0.13	0.18

d) Porcentaje promedio de eficacia antiinflamatoria

Eficacia antiinflamatoria del grupo positivo.

#RATONES	1 HORA	3 HORAS	5 HORAS	7 HORAS
	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD
PROMEDIO	4,83	5,76	6,51	6,55
DESV ESTANDAR	3,19	4,67	5,12	5,14

Eficacia antiinflamatoria del grupo Farmacológico.

#RATONES	1 HORA	3 HORAS	5 HORAS	7 HORAS
	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD
PROMEDIO	5,67	16,83	18,67	21,83
DESV ESTANDAR	4,76	10,05	10,61	13,96

Eficacia antiinflamatoria del grupo Experimental I.

#RATONES	1 HORA	3 HORAS	5 HORAS	7 HORAS
	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD
PROMEDIO	9,17	19,10	23,18	27,10
DESV ESTANDAR	8,06	12,96	16,35	15,60

Eficacia antiinflamatoria del grupo Experimental II.

#RATONES	1 HORA	3 HORAS	5 HORAS	7 HORAS
	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD	%ACTIVIDAD
PROMEDIO	9,89	19,93	23,89	27,96
DESV ESTANDAR	5,71	13,06	15,08	11,73

Anexo 2: Matriz de consistencia

Título	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Dimensiones	Metodología
<p>Efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) comparado con diclofenaco en <i>Mus musculus. Var. Albinus</i> con inflamación inducida por carragenina</p>	<p>¿Presentar á similar efecto antiinflamatorio el extracto de hojas de <i>Piperaduncum L</i> (matico) comparado con diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus.var? Albinus?</i></p>	<p>Objetivo general. Determinar el nivel del efecto antiinflamatorio del extracto de hojas de <i>Piper aduncum L</i>. (matico) comparado con diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus.var. Albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos. Comparar diferentes concentraciones del extracto de las hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) Evaluar la mayor concentración de efecto antiinflamatorio del extracto de las hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico) comparado con diclofenaco en <i>Mus musculus var. Albinus</i> con inflamación inducida por carragenina.</p>	<p>Hipótesis Alternativa: El extracto de <i>Piper aduncum L</i> (matico), tiene similar efecto antiinflamatorio comparado con diclofenaco sódico sobre inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. Albinus</i>.</p> <p>Hipótesis Nula: El extracto de <i>Piper aduncum L</i> (matico), no tiene similar efecto antiinflamatorio en inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. Albinus</i>.</p>	<p>Independiente Extracto de las hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico). Medicamento de referencia</p> <p>Dependiente Efecto antiinflamatorio de las hojas de <i>Piper aduncum L</i> (matico).</p>	<p>Grupo Experimental I Grupo Experimental II Grupo Farmacológico</p> <p>Nivel de inflamación en el tiempo</p>	<p>Tipo: Experimental</p> <p>Método: Modelo de edema subplantar inducido en especie <i>Mus musculus var. Albinus</i></p> <p>Diseño: De nivel explicativo, enfoque cuantitativo.</p> <p>Población y muestra: extracto de <i>Piper aduncum L</i> (matico)</p> <p>Métodos de análisis de investigación: Prueba Anova y Post Hoc Tukey.</p>

Anexo 3: Instrumentos de objeto de aprendizaje abierto:

Figura 3: Certificación de la planta de *Piper aduncum* L (matico).

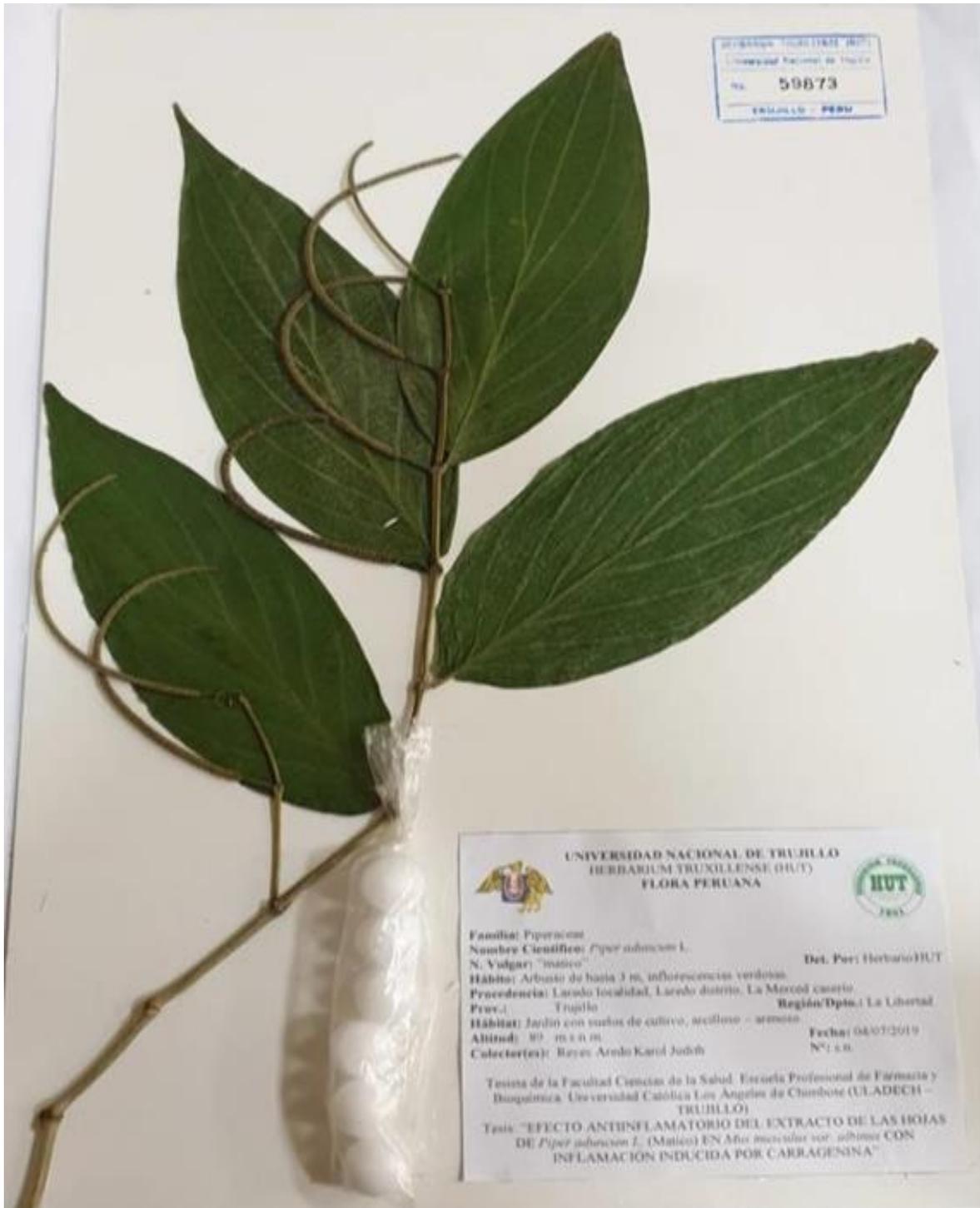


Figura 4: Selección, lavado y secado de las hojas de *Piper aduncum* L (matico).



Figura 5: Raspado y envasado del extracto de hojas de *Piper aduncum* L (matico).



Figura 6: Certificado de material biológico otorgada por el INS (Instituto Nacional de Salud).

		INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO	
CERTIFICADO SANITARIO N°		148-2019	
Producto	Ratón albino	Lote N°	M-23-2019
Especie	<i>Mus musculus</i>	Cantidad	25
Cepa	Balb/c/CNPB	Edad	1 mes ½
Peso	Mayor a 25 g	Sexo	macho
Guía de remisión	0037554	Destino	Reyes Aredo, Karol
Chorrillos	: 03 - 06 - 2017		
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández, Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *</p> <p>*Referencia : PRT-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p>			
Chorrillos, 03 de junio 2019			
(Fecha de emisión del certificado)			
NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales una vez que éstos egresan del mismo.		 M.V. Arturo Rosales Fernández. C.M.V.P. 1568	

Figura 7: Inducción de inflamación con solución de carragenina en la aponeurosis de la pata de *Mus musculus var. Albinus*



Figura 8: Medición del edema subplantar inducida por carragenina en *Mus musculus var. Albinus* con vernier digital.

