



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**

**EFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE *Tagetes filifolia* (Anís serrano)
COMPARADO CON DICLOFENACO SOBRE LA
INFLAMACIÓN INDUCIDA POR CARRAGENINA EN
*Mus musculus var. albinus***

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

AUTORA

BELLO ROMERO, DAYSI LORENA

ORCID: 0000-0003-2400-9491

ASESOR

LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO

ORCID: 0000-0003-4125-3381

TRUJILLO – PERÚ

2020

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Bello Romero, Daysi Lorena

ORCID: 0000-0003-2400-9491

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Estudiante de pregrado
Trujillo, Perú.

ASESOR

Leal Vera, César Alfredo

ORCID: 0000-0003-4125-3381

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Facultad de Ciencias de
la Salud. Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica. Trujillo, Perú.

JURADO

Díaz Ortega, Jorge Luis

ORCID: 0000-0002-6154-8913

Arteaga Revilla, Nilda María

ORCID: 0000-0002-7897-8151

Amaya Lau, Luisa Olivia

ORCID: 0000-0002-6374-8732

JURADO EVALUADOR DE TESIS

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega
Presidente

Mgtr. Nilda María Arteaga Revilla
Miembro

Mgtr. Luisa Olivia Amaya Lau
Miembro

Mgtr. César Alfredo Leal Vera
Asesor

AGRADECIMIENTO

A Dios todopoderoso:

Por permitirme llegar hasta esta instancia de mi vida profesional y permitirme culminar este informe.

A mis padres:

Juan y Gladis por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis hermanos:

David y Seleny, por su amor, cariño y aliento permanente a seguir avanzando en mi carrera profesional.

A mis maestros:

Quienes, gracias a sus enseñanzas, consejos, dedicación y por su confianza depositada en mi pude lograr el término de este informe.

DEDICATORIA

A mis padres:

Juan y Gladis quienes con su apoyo incondicional estuvieron conmigo en todo momento.

A mis hermanos:

David y Seleny, por su amor, cariño y aliento permanente y apoyo a seguir avanzando en mi carrera profesional.

A mis maestros:

Quienes, gracias a sus enseñanzas, consejos, dedicación y por su confianza depositada en mi pude lograr el término de este informe.

RESUMEN

El presente estudio de tipo experimental, nivel explicativo, enfoque cuantitativo y corte longitudinal, tuvo como objetivo comparar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes Filifolia* (anís serrano) con diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*. La metodología seguida fue obtener la especie vegetal utilizando las partes aéreas de *Tagetes filifolia* (Tallo, hojas e inflorescencias), secarlas, pulverizarlas y macerar 50g de muestra en alcohol 70°, realizando un proceso de lixiviación y dejándolo reposar a temperatura ambiente. Se trabajó con *Mus musculus var. albinus* en un total de 20 unidades y se formaron 5 grupos de 4 *Mus musculus* cada uno: grupo blanco (agua destilada), grupo control (carragenina 1%), grupo farmacológico (diclofenaco 50mg/kg), Grupo experimental 1 (extracto a dosis de 200mg/kg), Grupo experimental 2 (extracto a dosis de 400mg/kg). Se realizó las mediciones de desplazamiento de volumen de cloruro de sodio en el pletismómetro digital con un intervalo de 1 hora hasta completar las 7 horas. Los resultados obtenidos fueron procesados mediante la prueba Anova a nivel ($P < 0,05$) y Tukey posteriormente. Se concluye que el extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) tiene menor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var albinus*.

Palabras claves: Antiinflamatorio, Carragenina, edema, lixiviación, *Tagetes filifolia*

ABSTRACT

The present experimental type study, explanatory level, quantitative approach and longitudinal cut, aimed to compare the anti-inflammatory effect of the hydroalcoholic extract of *Tagetes Filifolia* (serrano anise) with diclofenac on carrageenan-induced inflammation in *Mus musculus var. albinus*. The methodology followed was to obtain the plant species using the aerial parts of *Tagetes filifolia* (Stem, leaves and inflorescences), dry them, pulverize them and macerate 50g of sample in 70° alcohol, carrying out a leaching process and letting it rest at room temperature. We worked with *Mus musculus var. albinus* in a total of 20 units and 5 groups of 4 *Mus musculus* each were formed: white group (distilled water), control group (1% carrageenan), pharmacological group (diclofenac 50mg / kg), experimental group 1 (extract at doses 200mg / kg), Experimental Group 2 (extract at a dose of 400mg / kg). Sodium chloride volume displacement measurements were performed on the digital plethysmometer with an interval of 1 hour until completing 7 hours. The results obtained were processed by the Anova test at level ($P < 0.05$) and Tukey later. It is concluded that the hydroalcoholic extract of *Tagetes filifolia* (serrano anise) has lower anti-inflammatory activity compared to diclofenac on inflammation induced by carrageenan in *Mus musculus var albinus*.

Key words: Anti-inflammatory, Carrageenan, edema, leaching, *Tagetes Filifolia*

CONTENIDO

	Pag.
EQUIPO DE TRABAJO.....	ii
JURADO EVALUADOR DE TESIS	iii
AGRADECIMIENTO	iv
DEDICATORIA.....	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT.....	vii
CONTENIDO	viii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
III. HIPÓTESIS	16
IV. METODOLOGÍA.....	17
4.1 Diseño de la investigación	17
4.2 Población y muestra.....	19
4.3 Definición y operacionalización de variables	20
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	20
4.5 Plan de análisis.....	22
4.6 Matriz de consistencia	23
4.7 Principios éticos.....	24
V. RESULTADOS.....	25
5.1 Resultados.....	25
5.2 Análisis de resultados	27
VI. CONCLUSIONES	31
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	39

ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1.** Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Tagetes Filifolia* (Anís serrano) mediante los volúmenes de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% en mililitros que produce el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* en el pletismómetro digital LE-7500 por efecto del edema producido..... Pag.25

- **Tabla 2.** Comparación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) a dosis de 200mg/kg y 400mg/kg frente diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus. var albinus*..... Pag.26

I. INTRODUCCIÓN

Desde el principio de los tiempos, el hombre tuvo que distinguir entre las plantas dañinas y las beneficiosas para la salud, estas han sido parte integral de la medicina, además su uso es común en todas las culturas y los pueblos del mundo. En estos tiempos, la obtención de diferentes compuestos presentes en las diferentes partes de la planta representa una fuente de nuevas estructuras químicas con acciones farmacológicas que cuentan con infinidad de propiedades entre ellas antiinflamatorias las cuales permitirían un gran aporte al uso de plantas medicinales como agentes terapéuticos ^(1,2).

La etnobotánica es el campo que estudia todo lo interrelacionado entre el hombre y las plantas, a través del tiempo y diferentes ambientes. Las plantas medicinales han sido parte de la herencia cultural precolombina para la medicina tradicional peruana. Las plantas se pueden encontrar representado en cerámicas de diferentes culturas pre-incas e incas, siendo las crónicas coloniales un valioso reporte que nos muestran como los antiguos pobladores lograron un conjunto de conocimientos que les permitía utilizar plantas no sólo para curar las enfermedades del cuerpo, sino también las dolencias del alma ^(3,4).

La farmacognosia es la ciencia que se ocupa del estudio de las drogas y medicamentos de origen natural, estudiando tanto las sustancias con propiedades terapéuticas como sustancias tóxicas, excipientes u otras sustancias de interés farmacéutico. La medicina tradicional, definida por la OMS como "sistemas de conocimiento médico que se desarrollaron durante generaciones dentro de varias sociedades antes de la medicina moderna, incluyendo las prácticas de salud, enfoques, conocimiento y creencias que incorporan plantas, animales, medicinas minerales, terapias espirituales, manual

técnicas y ejercicios, aplicados individualmente o en combinación para tratar, prevenir enfermedades o mantener el bienestar" ^(5,6).

Las plantas medicinales son portadoras de sustancias químicas (principios activos) constitutivas de medicamentos que deben reunir los requisitos de seguridad, calidad e eficacia según la normatividad internacional y nacional. Son usados globalmente y tienen una importancia económica en rápido crecimiento. Es ampliamente conocida la utilización de las plantas medicinales como mediadores de conocimientos en diferentes culturas transmitidas en diferentes generaciones, este saber tradicional ha sido mejorado a través del tiempo, siendo confirmado por los estudios científicos de ensayos químicos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos los cuales han permitido la búsqueda de diferentes principios activos para poder corroborar en forma racional el uso terapéutico de una planta en distintas afecciones presentadas en la salud de la población ⁽⁷⁾.

En la búsqueda de nuevos principios activos procedentes de las plantas medicinales se ha generado la elaboración de medicamentos, los cuales ocupan un lugar de mucha importancia en la investigación, en el Perú según el sistema nacional de información ambiental considera que existen 20585 especies de flora que poseen propiedades terapéuticas. El disponer de medicamentos a base de fuentes naturales para diferentes patologías constituye un reto para los investigadores debido al gran número de población con escasos recursos económicos que podrían ser utilizados como complementos o alternativas a diversas patologías. Las plantas medicinales como una alternativa terapéutica por el contenido de metabolitos secundarios son utilizadas en diferentes patológicas como es un proceso inflamatorio ⁽⁸⁾.

La inflamación es una respuesta protectora cuya finalidad es liberar al organismo del agente inicial de la lesión tisular y las consecuencias de la misma. La respuesta inflamatoria está relacionada con la reparación y de eliminar, detener o mantener localizado al patógeno y ahí mismo actúa una serie de eventos que mejoran y reconstruyen el tejido lesionado ⁽⁸⁾.

El proceso de reparación se inicia durante las fases iniciales de la inflamación, aunque no finaliza hasta que se ha neutralizado el estímulo lesivo provocado. Durante la reparación, en tejido lesionado experimenta el proceso de reparación de las células, por la proliferación de tejido fibroblasto (cicatrización) o mayor frecuencia, por la combinación de ambos procesos. La inflamación es uno de los mecanismos básicos de defensa de nuestro organismo frente algún daño, además considerado como una reacción local del tejido conjuntivo ⁽⁹⁾.

Dentro de las diferentes plantas utilizadas para un proceso inflamatorio tenemos a el género *Tagetes* pertenece a la tribu *Tageteae* de la Familia botánica Asteraceae o Compositae, la cual está formada categorías taxonómicas, lo que quiere decir que hay una rica diversidad de plantas con características morfológicas particulares, tanto a nivel de partes reproductivas como de cualquier otra parte de la planta ⁽⁹⁾.

Esta familia botánica quizá sea la segunda más numerosa y más distribuida en el mundo. La planta de *Tagetes filifolia* es conocida comúnmente como “anís de monte, anís mexicano, anisillo, anís serrano; es una planta anual de pequeño tamaño que puede alcanzar 10 a 50 cm de altura según las condiciones del suelo; es de tipo aromática y herbácea, de condición silvestre. La estructura química y la actividad biológica diversa que caracteriza a los constituyentes de los productos naturales abren nuevos campos de exploración en sus aspectos químico-farmacológicos, farmacocinética y clínico ⁽⁹⁾.

El uso indiscriminado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son los fármacos muy utilizados por la población en general, sin presagiar sus efectos adversos que involucran a diferentes sistemas ya sean gastrointestinal, sistema nervioso central, la piel, sistema cardiovascular, renal y hematológico, y en su uso crónico de estos fármacos destacan un daño gastroduodenal el que en muchos casos no se siente pero se manifiesta con úlceras y hasta hemorragias que se desencadenan ante el uso excesivo de dichos fármacos. Este estudio propone encontrar una planta oriunda del Perú como alternativa para el tratamiento inflamatorio agudo, que sea a bajo costo y accesible al paciente, además como profesionales de la salud se debe incrementar estudios de especies vegetales para ofrecer una alternativa adecuada mediante bases científicas a la utilización de plantas medicinales y así contribuir a su mejor aprovechamiento. De esta realidad problemática anteriormente expuesta nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Presentará mayor efecto antiinflamatorio el extracto hidroalcohólico de *Tagetes Filifolia* (anís serrano) en comparación con diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*?

Objetivo general

Comparar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) frente a diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*.

Objetivos específicos

- Evaluar el efecto antiinflamatorio de *Tagetes filifolia* (anís serrano) mediante los volúmenes de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% en mililitros que produce el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* en el pletismómetro digital por efecto del edema producido.
- Comparación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* a dosis de 200 y 400mg/kg p.c. frente a diclofenaco en *Mus musculus var albinus*.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1 Antecedentes

Sepúlveda et al, en el año 2013 en Colombia, evaluaron el efecto antiinflamatorio de los principales constituyentes y epóxidos derivados de los aceites esenciales obtenidos de *Tagetes lucida*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba* y *Eucaliptus citriodora*, los cuales se aislaron y luego se epoxidización con dimetildioxirano en una solución de acetona. Los efectos antiinflamatorios se estudiaron in vitro en macrófagos murinos estimulados con lipopolisacáridos bacterianos. Todas las muestras ensayadas inhibieron tanto el óxido nítrico (NO) y la prostaglandina E2 (PGE 2) la producción, pero el EO de *T. lucida* y la carvona exhibió los mayores efectos inhibitorios. Estos resultados mostraron, por primera vez, los efectos antiinflamatorios de los epóxidos generados a partir de los componentes principales de EO de plantas colombianas⁽¹⁰⁾.

Yasukawa et al, en el año 2013 en Japón, realizaron una investigación para la determinación de los flavonoides de la caléndula francés (florets of *Tagetes patula L*) en el modelo de inflamación aguda donde encontraron los componentes de *patuletina* y *patulitrina*, dichos componentes suprimieron significativamente inflamacion aguda en ratones , inducido por carragenina e histamina, mientras que una aplicación tópica de dichos componentes inhibió significativamente el edema de la oreja inducido por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato y ácido araquidónico. La investigación concluyó que los componentes si tienen efecto en la inflamación aguda en ratones y la eficacia antiinflamatoria de la maravilla francesa⁽¹¹⁾.

Shinde et al, en el año 2009 en India , realizaron el estudio con el objetivo de investigar las actividades antinociceptivas y antiinflamatorias de *Tagetes erectus* en un modelo animal. Utilizaron los extractos de cloroformo, metanol y éter de las hojas de *Tagetes erectus L.* donde se probaron contra el retorcimiento inducido por ácido acético en ratones y el edema de pata inducido por carragenina respectivamente. Las dosis administradas por vía intraperitoneal oscilaron entre 100 y 400 mg/kg de peso corporal, y el ácido acetilsalicílico y la fenilbutazona fueron estándares de referencia para las pruebas antinociceptivas y antiinflamatorias donde se obtuvieron resultados de una inhibición significativamente ($P < 0.005$), de una manera dependiente de la dosis. De manera similar, los extractos redujeron significativamente ($P < 0.05$) el edema de la pata inducido por carragenano y la reducción en el volumen de la pata fue comparable a la del estándar de referencia donde se logró concluir con dicha investigación que los extractos obtenidos de *Tagetes erectus L* tiene propiedades antinociceptivas y antiinflamatorias⁽¹²⁾.

Monterrosas et al, en el año 2018 en México, evaluaron la actividad antiinflamatoria de los extractos de las partes aéreas de *Tagetes lucida* y se evaluaron en un modelo de ratones de 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetato (TPA) inducido edema auricular. Se identificaron, caracterizaron y evaluaron los extractos obteniendo como compuestos: 7-isopreniloxicumarina, herniarina, 6-metoxi-7-isopreniloxicumarina, 6,7,8-trimetoxicumarina y escoparona. Concluyendo que el compuesto 1 mostró la mayor actividad con un 81,1% de inhibición del edema, mientras que 2 lo redujeron en 54,4%, los otros compuestos mostraron menos del 50% de la actividad inhibidora⁽¹³⁾.

2.2 Bases teóricas

Fitoterapia: Se define como la conveniencia de vegetaciones medicinales con fines terapéuticos y que utiliza una variedad de estructuras y complejos vegetales ⁽¹⁴⁾.

Planta medicinal: Cualquier vegetal que contenga, en cualquiera de sus órganos, alguna sustancia con actividad farmacológica que se pueda utilizar con fines terapéuticos o que se pueda emplear como prototipo para obtener nuevos fármacos por síntesis o hemisíntesis farmacéutica ⁽¹⁴⁾.

Droga vegetal: Parte de la planta algunos que contiene un principio activo y que se utiliza en terapéutica. Algunos ejemplos de drogas vegetales son: corteza de tilo, hojas de manta, raíz de ipecacuana ⁽¹⁴⁾.

Droga: Es todo material de origen natural el cual es obtenido por sencillas operaciones que contienen los principios activos con actividad farmacológica para su uso directo o para la elaboración de medicamentos, una droga puede contener diferentes principios activos ⁽¹⁴⁾.

Principio activo: Sustancia química responsable de la actividad farmacológica y del uso terapéuticos de una droga ⁽¹⁴⁾.

Extracto vegetal: Es el resultado de la utilización de diferentes métodos de obtención del principio activo como puede ser la maceración de una planta o partes de ella en un disolvente ⁽¹⁴⁾.

Tagetes filifolia

Esta especie botánica comprende cerca de 60 especies las cuales comprende entre ellas a: *Tagetes filifolia*, además de *Tagetes elliptica smith*, *Tagetes erecta*, *Tagetes minuta*, *Tagetes pusilla*, *Tagetes lucida*, *Tagetes patula* y *Tagetes terniflora*, entre las más destacadas debido a sus usos alimenticios, condimentos o como materia prima en la extracción de pigmentos y en la medicina tradicional. La especie de *Tagetes filifolia* o “anís de campo”, “anisillo” , “anís serrano” es utilizado como condimento y en la elaboración de licores, y como planta medicinal se emplea en diferentes usos, tales como antipirético, antiparasitario, antifúngico, antiinflamatorio, antimicrobiano y para trastornos digestivos, en diversas formas farmacéutica por ejemplo en forma de polvo, infusión, tintura y jarabe ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Descripción botánica

El género *Tagetes*, pertenece a la tribu *Tageteae* que contiene a 16 géneros, que corresponden a la familia de las Asteraceae. El nombre de *Tagetes*, originalmente fue aplicado por el filósofo Apuleus (siglo II), ello en honor al bello Dios *etrusco Tages*, en alusión a la hermosura de sus flores, nombre que posteriormente fue adoptado por Leonhartus Fuchius en su libro "Historia Stirpium" en el siglo XVI. Con respecto a sus características botánicas es una hierba anual muy aromática de 10 a 50 cm de altura. Sus hojas semejan listones porque están muy ramificadas. las flores están agrupadas en cabezuelas, son amarillas y se encuentran encerradas en unos tubos en las finales de las ramas, a sucesiones la cabezuela presenta una o dos flores con espiga blanca ^(14,15).

Tagetes filifolia es una planta de hábitat afectuoso y templado, suele dar un estirón de apariencia silvestre entre los 300 y los 2000 msnm. Al ser una planta silvestre

se la encuentra generalmente a las orillas de recorridos, a más está presente en bosques tropicales ^(15,16).

Usos tradicionales de *Tagetes filifolia*

Tagetes filifolia es una planta aromática nativa de América con diferentes usos tradicionales como son diuréticas, antiinflamatorias, antiespasmódico, antidiarreico, antiinflamulento, gracias a sus diferentes metabolitos presentes en las partes aéreas de dicha planta. El anís del campo es considerado ancestralmente también como una planta medicinal por la mayor parte de los pueblos tradicionales andinos. El consumo de la planta de anís del campo es muy utilizado para tratar enfermedades de los bronquios y los pulmones ^(15,16).

Taxonomía

Reino: Plantae

Subreino: Traqueobionta

Superdivisión: Spermatophyta

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Subclase: Asteridae

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Género: *Tagetes* L

Especie: *Tagetes filifolia* lag.⁽¹⁵⁾.

Composición

Tagetes es un género que contiene diferentes componentes tales como: fenoles, quinonas, esteroides terpenos además de aceites esenciales diversos, en un

extracto con alcohol etílico se encuentran los flavonoides presentes la cual podría explicar muchos de sus usos tradicionales en procesos inflamatorios ⁽¹⁵⁾.

Inflamación

El procedimiento inmune es un procedimiento de defensa en extremo complejo y evolutivo optimizado con componentes celulares y humorales. El curso de una respuesta inflamatoria está influenciado por la condición inmune del huésped, la virulencia, puesta a punto de la reacción del tejido local, que puede estar influenciada por factores genéticos individuales. La inmunidad es un compromiso entre las reacciones inmunes insuficientes (inmunodeficiencia) o exageradas (autoinmunidad). El equilibrio ligero entre estos dos extremos se logra a través de una estricta selección de células T y B en la médula ósea y el timo, por un lado, y por medio de el "ejercicio del sitio de examen" en los tejidos linfáticos periféricos ⁽¹⁷⁾

La inflamación es un proceso que ocurre tejido con lesión, ahora sea debido a bacterias, conmoción, productos químicos, calor o cualquier otro fenómeno. Hay medicamentos que se usan para calmar los procesos inflamatorios, que deben ser atentamente evaluados, debido a que producen una variedad de efectos secundarios. Entre los efectos secundarios producidos incluir patología gastrointestinal, y más últimamente determinado un acrecentamiento de la probabilidad de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular. El efecto físico primario de la respuesta inflamatoria es que la circulación sanguínea aumenta más o menos del área contagiada ⁽¹⁸⁾

En particular, los vasos sanguíneos rodeando del lugar de la inflamación se dilatan, lo que permite un máximo flujo de sangre al área. Las brechas aparecen en las paredes de las células que rodean el área contagiada, permitiendo el paso de las células más

grandes de la sangre, es decir, las células inmunitarias. Como resultado del aumento del flujo sanguíneo, la presencia inmune se fortalece. Todos los diferentes tipos de células que constituyen el sistema inmune se congregan en el lugar de la inflamación, junto con un gran suministro de proteínas, que alimentan la respuesta inmune. Hay un aumento en el acaloramiento corporal, que puede tener un efecto antibiótico, balanceando el balance de las reacciones químicas a favoritismo del anfitrión⁽¹⁸⁾.

Desde un punto de vista mecanicista, la respuesta aguda a la lesión tisular ocurre en la microcirculación en el lugar de la laceración. Inicialmente, hay una constricción transitoria de arteriolas; no obstante, en el interior de diferentes minutos, los mediadores químicos libres en el lugar relajan el músculo liso arteriolar, lo que conduce a la vasodilatación y al acrecentamiento de la permeabilidad capilar. El fluido rico en proteínas luego exuda de los capilares al espacio intersticial. Este fluido contiene muchos de los integrantes del plasma que incluyen albúmina, fibrinógeno, quininas, complemento e inmunoglobulinas que median en la respuesta inflamatoria⁽¹⁸⁾.

Signos clínicos locales de la inflamación

A nivel macroscópico, la inflamación generalmente se caracteriza por la presencia de calor, dolor, rubor, tumefacción (hinchazón) y alteración o pérdida de la función en el área afectada. Estos signos de la respuesta inflamatoria son inducidos por:

- Cambios del flujo y calibre vascular
- Cambios en la permeabilidad vascular.
- Fenómenos celulares que corresponden a la exudación y migración leucocitaria desde la microcirculación hasta el foco inflamatorio⁽¹⁸⁾.

Mediadores celulares

Histamina: Es el primer mediador que aparece en el área afectada junto a la serotonina. Son almacenados en forma de gránulos (mastocitos) los cuales son localizados en piel, mucosa intestinal y pulmones. Son capaces de producir vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del musculo liso, etc. Al ser activado los receptores H1 provoca el aumento en los niveles de Ca^{2+} mientras que los receptores H2 estimulan la adenilatociclasa con la finalidad de incrementar los niveles intracelulares del AMPc (Adenosinmonofosfato cíclico)^(17,18).

Serotonina: Fue identificada por primera vez como la sustancia constrictora de la fibra intestinal aislada de las células enterocromafines. La capacidad de la serotonina aumenta la permeabilidad vascular es considerablemente superior a la histamina ^(18,19).

Kininas: Son un grupo de polipéptidos ampliamente distribuidos por todo el organismo, sintetizados a partir de precursores plasmáticos, los kininogenos. Intervienen directamente en el proceso inflamatorio y diversas reacciones inmunológicas. Las kininas, como la bradikinina y kalidina son las más potentes vasodilatadores arteriales que se conocen los cuales son más potentes que la histamina, además que realizan el incremento de la permeabilidad a nivel capilar⁽¹⁹⁾.

Eicosanoides: Son moduladores derivados de los fosfolípidos, estos son sintetizados para dar la formación de las prostaglandinas y los tromboxanos quienes

son capaces de producir la inflamación. El precursor de eicosanoides más abundante es el ácido araquidónico ^(18,19).

Metabolismo del ácido araquidónico

Para la formación de las prostaglandinas y tromboxanos se inicia con la formación del ácido araquidónico que se encuentra formando parte de los fosfolípidos de la membrana celular, en forma esterificada. Su liberación puede ser producida por estímulos químicos, térmicos, hormonales, etc ⁽¹⁹⁾.

Una vez formado el ácido araquidónico es metabolizado por diferentes sistemas enzimáticos, que dan lugar a los eicosanoides o también llamadas prostaglandinas que se da por la acción de la ciclooxigenasa, existen diferentes tipos entre ellos tenemos: Prostaglandina I₂, F₂, D₂/E₂ y tromboxanos A₂. Los que intervienen en los procesos inflamatorios son las prostaglandinas E₂ y prostaglandinas I₂⁽¹⁹⁾.

Clasificación de la inflamación

Inflamación aguda

La inflamación aguda tiene una evolución relativamente corta, con un lapso que fluctúa entre minutos, horas, pocos días; sus condiciones generales son la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema), migración de leucocitos (predominantemente neutrófilos). Las respuestas vasculares y celulares están mediadas por compuestos químicos procedentes del plasma que son activadas por el propio estímulo inflamatorio ^(18,19).

Inflamación Crónica.

No tiene un general comienzo reconocible es insidioso, o puede haberse originado en una inflamación aguda dura varios días o años, morfológicamente predominan

fenómenos celulares y proliferativos: macrófagos, linfocitos, revascularización, fibrosis, plasmocitos ^(18,19).

Tratamiento antiinflamatorio

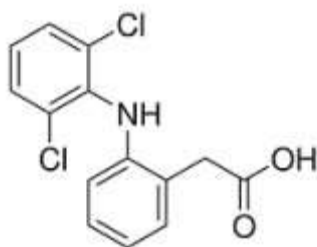
Existen diferentes sustancias terapéuticas para tratar los procesos inflamatorios los y ayudar en la respuesta inmunitaria, los agentes antiinflamatorios que se tienen son:

Fármacos no esteroideos (AINES):

Son los fármacos más prescritos a nivel mundial y tienen diversos efectos (antiinflamatorio, analgésico y antipirético) pero poseen el mismo mecanismo de acción. La capacidad de estos fármacos no esteroideos al actuar o interferir con la producción de prostaglandinas en proceso inflamatorio inhiben la ciclooxigenasa que posee dos isoformas: la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que son responsables de la síntesis de las prostaglandinas. En este grupo de fármacos se encuentra el diclofenaco, ketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, metamizol, ácido acetilsalicílico, entre otros ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Diclofenaco

Fármaco inhibidor relativamente no selectivo de la ciclooxigenasa y miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos. Indicado para reducir inflamaciones y como analgésico ⁽¹⁹⁾.



Diclofenaco Sódico

Mecanismo de acción

Es el mecanismo principal, evitando la producción de prostaglandinas, que actúan como mediadores de la inflamación a nivel periférico y central. Inhiben la prostaglandina-sintetasa, afectando a la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Se conocen 2 formas de la enzima COX: COX-1 y COX-2 ⁽¹⁹⁾.

III. HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa

El extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (Anís serrano) tiene mayor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var albinus*.

Hipótesis nula

El extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (Anís serrano) tiene menor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var albinus*.

IV. METODOLOGÍA

4.1 Diseño de la investigación

El presente trabajo de tipo experimental y nivel cuantitativo-longitudinal, trabajó con 05 grupos de experimentación que estuvieron conformados de la siguiente manera:

Control negativo:

Estuvo formado por 04 *Mus musculus var. albinus* entre un peso de 40 ± 10 g, agrupados aleatoriamente privados de alimento y agua 12 horas antes de la experimentación, se procedió a medir los basales, luego se les administro 0.05ml de solución salina en la aponeurosis plantar, posteriormente con un intervalo de 1 hora se midió en el pletismómetro digital LE-7500 el volumen de cloruro de sodio desplazado por el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²⁰⁾.

Control positivo:

Estuvo formado por 04 *Mus musculus var. albinus* entre un peso de 40 ± 10 g, agrupados aleatoriamente privados de alimento y agua 12 horas antes de la experimentación, se procedió a medir sus basales, luego se les administró 0.05ml de la solución de carragenina al 1% (vía sc) en la aponeurosis plantar de *Mus musculus* como agente inflamatorio, posteriormente con un intervalo de 1 hora se midió en el pletismómetro digital LE-7500 el volumen de cloruro de sodio desplazado por el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²⁰⁾.

Grupo estándar farmacológico:

Estuvo formado por 04 *Mus musculus var. albinus* entre un peso de 40 ± 10 g, agrupados aleatoriamente privados de alimento y agua 12 horas antes de la experimentación, se procedió a medir sus basales, luego se les administró el diclofenaco a una dosis de 50mg/kg p.c (V.O), media hora después se les administro

0.05ml de la solución de carragenina al 1% (vía SC) en la aponeurosis plantar de *Mus musculus* como agente inflamatorio, posteriormente con un intervalo de 1 hora se midió en el pletismómetro digital LE-7500 el volumen de cloruro de sodio desplazado por el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²⁰⁾. **Grupo**

experimental 01:

Estuvo formado por 04 *Mus musculus var. albinus* entre un peso de 40 ± 10 g, agrupados aleatoriamente privados de alimento y agua 12 horas antes de la experimentación, se procedió a medir sus basales, se les administró el extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) a dosis de 200mg/kg p.c (V.O), media hora después se les administro 0.05ml de la solución de carragenina al 1% (vía SC) en la aponeurosis plantar de *Mus musculus* como agente inflamatorio, posteriormente con un intervalo de 1 hora se midió en el pletismómetro digital LE-7500 el volumen de cloruro de sodio desplazado por el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²⁰⁾.

Grupo experimental 02

Estuvo formado por 04 *Mus musculus var. albinus* entre un peso de 40 ± 10 g, agrupados aleatoriamente privados de alimento y agua 12 horas antes de la experimentación, se procedió a medir sus basales, se les administró el extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) a dosis de 400mg/kg p.c (V.O), media hora después se le administro 0.05ml de la solución de carragenina al 1% (vía SC) en la aponeurosis plantar de *Mus musculus* como agente inflamatorio, posteriormente con un intervalo de 1 hora se midió en el pletismómetro digital LE-7500 el volumen de cloruro de sodio desplazado por el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²⁰⁾.

4.2 Población y muestra

Población vegetal

Estuvo formado por *Tagetes filifolia* (anís serrano) procedentes del distrito de Otuzco, provincia Otuzco, departamento La Libertad.

Muestra vegetal

Estuvo formado por las partes aéreas de *Tagetes filifolia* (anís serrano) como son las hojas, tallo e inflorescencias en buenas condiciones, plantas jóvenes procedentes del distrito de Otuzco provincia Otuzco departamento La Libertad. Las plantas recolectadas fueron identificadas en el Herbarium Truxillense de la Universidad Nacional de Trujillo (anexo 1).

Muestra animal

El espécimen de experimentación estuvo formado por 20 *Mus musculus var. albinus* (ratones), adquiridos en el Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia cumpliendo con todos los requisitos de bioseguridad en el manejo de animales de experimentación.

Aclimatación

Los animales de experimentación posterior a ser adquiridos fueron aclimatados en ciclos luz oscuridad de 12 horas. Por un periodo de 7 días. A temperatura de aproximadamente 22°C en lugar de aclimatación.

4.3 Definición y operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA
Independiente				
Extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (anís serrano)	Extracción de metabolitos secundarios de <i>Tagetes filifolia</i> contenidos en un volumen.	El extracto se obtendrá mediante un proceso de lixiviación con alcohol 70°, hasta obtener el extracto para la aplicación.	Dosis: 200mg/kg p.c. Dosis: 400mg/kg p.c.	Cualitativa Nominal
Dependiente	Es la disminución o reducción de la inflamación (enrojecimiento, tumor) interno y externo.	Modelo del edema de subplantar en <i>Mus musculus var. albinus</i>	Desplazamiento de volumen en mililitros mediante el uso del pletismómetro digital LE-7500	Cuantitativa de razón

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Método de extracción

Para la preparación del extracto fluido se utilizó las partes aéreas (tallos, hojas e inflorescencias) de *Tagetes filifolia* (anís serrano), se escogió 300g de muestra y fue llevado a la estufa de marca binde a 30° por media hora para secado. Se obtuvo 50g de droga seca y triturada y fue humectada con el disolvente (etanol 70°), la droga humedecida se dejó en reposo 4 horas bien tapado con adecuada humectación evitando pérdida del disolvente. Se colocó la droga humectada en el equipo de percolación con cantidad suficiente de etanol de 70°GL dejándose macerar por un periodo de 24 a 48 horas. Transcurrido el tiempo, se abrió la llave inferior permitiendo salir el extracto a la velocidad de 15 gotas por minuto (velocidad intermedia), restituyendo con

disolvente el volumen de salida por la parte superior del lixivador. Se recogió unos 35 mL de extracto. En otro frasco colector se continuó el proceso pasando la cantidad de disolvente necesario para agotar la droga. La segunda fracción del lixiviado se concentra usando el rotavapor hasta un volumen menor o igual a 15 mL de extracto blando y que reunido con la primera fracción separada completen los 50 ml (de no ser así se continuará lixiviando hasta completar dicho volumen) correspondientes al extracto final. El extracto se dejó reposar a temperatura ambiente. La concentración del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) fue determinado mediante el peso de 2 capsulas de porcelana, anotando el peso de la capsula vacía menos la capsula con 2ml de la muestra, sacando el promedio de dichos pesos y se dividió entre 2 que fueron los mL de muestra obteniendo una concentración de 144.75mg/ml del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) ⁽²¹⁾.

Preparación de solución de carragenina 1%

La carragenina se preparó a una solución al 1% p/v en solución salina al 0,9%, no más de 24 h antes del uso. Para su preparación se pesó 0.1g de carragenina en la balanza electrónica y agregando agua destilada en una fiola de 10 mL. La solución de carragenina 1% fue inyectado en la aponeurosis plantar de *Mus musculus var. albinus* para inducir una respuesta inflamatoria aguda ⁽²²⁾.

Edema plantar inducido por carragenina 1%

La inflamación aguda fue inducida por la inyección de 0,05ml de solución de carragenina al 1% vía SC en la aponeurosis plantar (derecha), se midió sus basal de *Mus musculus* y con un intervalo de 1 hora el volumen de cloruro de sodio (ml) desplazado en el pletismometro digital LE-7500 producto del edema producido en *Mus musculus var. albinus* hasta completar las 7 horas ⁽²²⁾.

Material Farmacológico

El medicamento utilizado para el tratamiento de la inflamación inducida por carragenina al 1% del grupo estándar fue el Diclofenaco 50mg en una dosis de 50mg/kg p.c, elaborado por laboratorio Genfar con fecha de vencimiento en diciembre del 2019 ⁽²⁰⁾.

Método para la administración del tratamiento

La aplicación de los extractos hidroalcohólicos de *Tagetes filifolia* (anís serrano) fue vía oral, en dosis de 200 y 400mg/kg p.c. y el diclofenaco usado en el grupo estandar farmacológico a una dosis de 50mg/kg p.c. via oral, posteriormente con un intervalo de una hora se midió el volumen desplazado de cloruro de sodio en el pletismómetro digital LE-7500 hasta completar las 7 horas ⁽²³⁾.

Recolección de datos

Se utilizó una ficha de recolección de datos como es el Excel versión 2016, hasta su previo análisis estadístico.

4.5 Plan de análisis

Análisis de Datos

Los resultados obtenidos fueron ordenados y tabulados en una Software Microsoft Excel versión 2016, para luego ser sometidos a un Paquete estadístico SPSS V.25.0.

Todos los grupos fueron sometidos a la prueba de varianza de un factor ANOVA para variables cuantitativas, a un 95% de confianza ($\alpha \leq 0.05$) y un error del 5%, además de la prueba de SHAPIRO-WILKS para la determinación de la normalidad de los grupos de estudio, luego se realizó la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, para los grupos antes y después.

4.6 Matriz de consistencia

Título	Problema de la investigación	Objetivos	Tipo y diseño de investigación		Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis	
			Hipótesis	Variables				
Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (anís serrano) comparado con diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. albinus</i> .	¿Presentara mayor efecto antiinflamatorio el extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes Filifolia</i> (anís serrano) comparado con diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. albinus</i> ?	<p>Objetivo general Comparar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes Filifolia</i> (Anís serrano) frente a diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivos específicos - Evaluar el efecto antiinflamatorio de <i>Tagetes Filifolia</i> (Anís serrano) mediante los volúmenes de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% en mililitros que produce el miembro inferior de <i>Mus musculus var. albinus</i> en el pletismómetro digital por efecto del edema producido. - Comparación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> a dosis de 200 y 400mg/kg frente a diclofenaco en <i>Mus musculus var. albinus</i>.</p>	<p>Hipótesis alternativa. El extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (anís serrano) tiene mayor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var albinus</i>.</p> <p>Hipótesis nula El extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (anís serrano) tiene menor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en <i>Mus musculus var albinus</i>.</p>	El trabajo de investigación fue de tipo experimental, de enfoque cuantitativo y corte longitudinal	<p>Variable independiente Extracto hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (anís serrano)</p> <p>Variable dependiente Efecto antiinflamatorio</p>	<p>El extracto se obtendrá un proceso de lixiviación con alcohol 70°, hasta obtener el extracto para la aplicación.</p> <p>Modelo del edema subplantar en <i>Mus musculus var. albinus</i></p>	<p>Variable cualitativa Nominal</p> <p>Variable cuantitativa De razón</p>	Los resultados fueron sometidos a la prueba estadística de Anova y Tukey.

4.7 Principios éticos

Se consignó los aspectos éticos establecidos en el código de ética para la investigación- versión 002 con resolución N° 0973-2019-CU-ULADECH católica los cuales fueron:

- **Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad:** Se utilizó los animales y las plantas para la investigación tomando en cuenta las diferentes medidas, tratando de evitar al mínimo el daño y dignidad de los animales, además de la priorización del cuidado del medio ambiente.
- **Principio de integridad científica:** Donde se respetó las normas deontológicas de nuestra profesión, se evaluaron y declararon daños, riesgos y beneficios potenciales que puedan afectar a quienes participan en la investigación.

Asimismo, se siguió los aspectos para la manipulación de animales de experimentación según: Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio-Ética de la experimentación animal. MINSA –INS, 2008) ^(24,25).

V. RESULTADOS

5.1 Resultados

- **Tabla 1.** Evaluación del efecto antiinflamatorio de *Tagetes filifolia* (Anís serrano) mediante los volúmenes de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% en mililitros que produce el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* en el pletismómetro digital LE-7500 por efecto del edema producido.

Grupos	Tiempo de evaluación								Sig.
	basal	1hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	7 horas	
	volumen en ml								
Blanco	0,33±0,01	0,35±0,01	0,36±0,01	0,35±0,01	0,35±0,01	0,34±0,01	0,33±0,01	0,33±0,02	
Carragenina 1% Estándar farmacológico diclofenaco (50mg/kg)	0,23±0,01	0,30±0,01	0,37±0,03	0,43±0,02	0,47±0,05	0,43±0,04	0,42±0,06	0,40±0,03	,000*
Extracto H. de <i>Tagetes filifolia</i> (200mg/kg)	0,22±0,02	0,32±0,05	0,29±0,03	0,27±0,03	0,25±0,02	0,26±0,01	0,24±0,02	0,22±0,02	
Extracto H. de <i>Tagetes filifolia</i> (400mg/kg)	0,25±0,01	0,39±0,02	0,37±0,02	0,35±0,01	0,34±0,01	0,31±0,01	0,30±0,01	0,29±0,01	
	0,20±0,00	0,29±0,04	0,35±0,03	0,29±0,01	0,28±0,02	0,27±0,02	0,25±0,02	0,25±0,02	

Anova: * $p < 0.05$ (Son estadísticamente significativos)

Tabla 2. Comparación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* a dosis de 200mg/kg y 400mg/kg p.c frente diclofenaco sobre la inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var albinus*.

Tratamientos (comparaciones múltiples)		Sig. (Valor P)
Estándar farmacológico (diclofenaco 50mg/kg)	Extracto Hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (200mg/kg)	.060
	Extracto Hidroalcohólico de <i>Tagetes filifolia</i> (400mg/kg)	.967
Extracto Hidroalcohólico <i>Tagetes filifolia</i> (200mg/kg)	Estándar farmacológico (diclofenaco 50mg/kg)	.060
Extracto Hidroalcohólico <i>Tagetes filifolia</i> (400mg/kg)	Estándar farmacológico (diclofenaco 50mg/kg)	.967

Tukey: ($p > 0.05$) No existe diferencia significativa.

5.2 Análisis de resultados

El presente trabajo de investigación de tipo experimental de enfoque cuantitativo y corte longitudinal tuvo como objetivo comparar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) frente al diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*, dicho efecto se midió mediante el método del edema subplantar, haciendo uso de un pletismómetro digital LE-7500.

En la tabla 1, se muestran los valores promedio del desplazamiento de cloruro de sodio en mililitros de todos los grupos de experimentación, donde se utilizó la prueba ANOVA para determinar si había una diferencia significativa, obteniendo un $p < 0,05$ y posteriormente realizando la comparación del efecto del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) frente a diclofenaco mediante la prueba Tukey. En los grupos de trabajo al grupo blanco, se le administro suero fisiológica al 0.9% en la aponeurosis plantar de *Mus musculus* y no se logró observar mucha diferencia en los volúmenes desplazados, en el grupo control se observó un aumento mayor de volumen desplazado (producto de la inflamación aguda) que es a partir de las 3 horas en adelante siendo de $0.47\text{ml} \pm 0.05$ ml de cloruro de sodio a las 04 horas, este resultado corresponde a algunos estudios analizados por Morris, donde nos describe a la inflamación inducida por carragenina, originalmente descrito por Winter et al modificado posteriormente para ratones por Sugishita et al, como aguda y altamente reproducible, además de presentarse los signos cardinales de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor,) como resultado de la acción de agentes proinflamatorios: bradicinina, histamina, taquiquininas, oxígeno del complemento y reactivo además de especies de nitrógeno, estos agentes pueden generarse in situ o infiltrarse en las

células⁽²⁶⁾.

La respuesta inflamatoria generalmente se cuantifica por el aumento del tamaño del miembro inferior producto del edema, que es máximo alrededor de 5h después de la inyección de carragenina y está modulado por inhibidores de moléculas específicas dentro de la cascada inflamatoria. El modelo de inflamación inducido por carragenina es comúnmente utilizado para la evaluación del efecto de los AINES. En ratones este modelo es de naturaleza bifásica donde según Chun et al, la fase inicial que comienza 1 hora después de la administración de la carragenina esto se debe a la liberación de histamina y serotonina que son sustancias proinflamatorias, lográndose observar que el volumen de cloruro de sodio desplazado a dicho tiempo es de $0.30\text{ml} \pm 0.01$ mientras que en la fase tardía ocurre de 2 a 5 horas después de la administración de la carragenina e induce a la liberación de bradquinina, proteasa, prostaglandinas y lisosoma, obteniendo un volumen de cloruro de sodio desplazado como máximo de $0.47\text{ml} \pm 0.05$ a las 4 horas⁽²⁷⁾.

En la fase tardía se presenta la ciclooxigenasa que es una enzima que permite producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Existe dos isoformas de las cuales la COX-1 es constitutiva (es responsable de las funciones fisiológicas en el organismo) y la COX-2 es inducible (está involucrada en el proceso de la inflamación), además se logra observar que el volumen de desplazado de cloruro de sodio a las 7 horas tiene un promedio de $0.40\text{ml} \pm 0.03$ producto de la inflamación producida por la carragenina y no logra ser cercano al basal de $0.23\text{ml} \pm 0.01$ ⁽²⁷⁾.

En el grupo farmacológico (diclofenaco) observamos que al promedio de 1 hora tiene un volumen de desplazamiento de $0.32\text{ml} \pm 0.05$, el cual empieza su descenso inmediatamente, donde según Suarez et al, el diclofenaco es un fármaco que posee

actividades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Su potencia contra COX-2 es sustancialmente mayor que otros fármacos. Además, induciría a la disminución de las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en leucocitos, posiblemente al alterar su liberación o captación. Se logra llegar al basal en comparación con el grupo control teniendo un volumen desplazado de $0.22\text{ml} \pm 0.02$ a las 7 horas, indicando que dicho fármaco se absorbe rápidamente con una fijación a proteínas plasmáticas extensa ⁽²⁸⁾.

El extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* a dosis de 200mg/kg p.c. tiene una disminución del edema producido por la carragenina (1%) desplazando un volumen de cloruro de sodio de $0.35\text{ml} \pm 0.01$ y a la dosis de 400mg/kg p.c. un volumen de $0.29\text{ml} \pm 0.01$ como máximo a las 3 horas, en comparación al control (carragenina 1%) que desplaza $0.43\text{ml} \pm 0.02$ de cloruro de sodio utilizado para el pletismómetro digital, observando que el extracto de *Tagetes filifolia* disminuye el edema producido por la carragenina el cual sería corroborado por Sánchez et al, donde realizo una investigación de una marcha fitoquímica de *Tagetes filifolia* donde encontró abundante contenido de flavonoides uno de los principales compuestos de dicha planta los cuales estarían relacionados con distintos efectos entre ellos como antiinflamatorio, la composición química de esta planta podría explicar muchos de sus usos tradicionales en el Perú, generalmente se usa como infusión de las partes aéreas de *Tagetes filifolia*, el cual estaría relacionado con inhibición de enzimas que participan en el metabolismo del ácido araquidónico, como la lipooxigenasa, ciclooxigenasa y radicales libres, reduciendo el estrés oxidativo ^(16,29).

Dentro de la composición química del genero *Tagetes* en un extracto hidroalcoholico se identificaron flavonoides mayoritariamente agliconas como patuletina, patulitrina,

quercetina, quercetagina, isoramnetina, quienes inhiben la inflamación aguda en ratones. Los mecanismos implicados en el efecto antiinflamatorio y en los cuales pueden participar los flavonoides son: inhibición de la migración celular de linfocitos al foco inflamatorio, liberación de histamina, acción frente a radicales libres originados en la inflamación, efecto protector vascular. Se ha reportado que los flavonoides y compuestos fenólicos participan en el efecto antiinflamatorio, este efecto es probable por la inhibición de la enzima prostaglandina sintetasa, inhibiendo de esta forma la síntesis de prostaglandinas, quien cumple papel, importante en la actividad inflamatoria, estos metabolitos secundarios presentes en *Tagetes filifolia* ⁽²⁹⁾.

Según Silván A, los flavonoides son polifenoles vegetales que han demostrado ser eficientes captadores de radicales libres, protegiendo las defensas antioxidantes del organismo y eliminando especies radicales que agravan los procesos inflamatorios, comportándose como inhibidores de la peroxidación lipídica no enzimática, catadores de radicales hidroxilos y superóxidos^(22,29).

En la tabla 2, se muestra la comparación múltiple mediante la prueba Tukey de las significancias del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* frente al diclofenaco donde, la dosis de 200mg/kg p.c y 400mg/kg p.c no mostraron diferencias significativas al ser evaluadas con respecto al estándar farmacológico (diclofenaco) fármaco de referencia, aceptando la hipótesis nula, donde el extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) tiene menor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina 1% en *Mus musculus var. albinus*. Los resultados obtenidos demuestran que el extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) si reduce el edema y posee un efecto antiinflamatorio que no ha sido reportado para dicha especie, futuros estudios

fitoquímicos y farmacológicos nos permitirían identificar con exactitud los principios activos responsables del efecto, así como la determinación específica del mecanismo de acción por el que estos compuestos ejercen su propiedad antiinflamatoria.

VI. CONCLUSIONES

- El extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* (anís serrano) presenta un efecto antiinflamatorio, sobre la inflamación inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*, siendo evidenciado por la prueba ANOVA con un $P < 0.05$.
- Se evaluó el efecto antiinflamatorio de *Tagetes filifolia* (anís serrano) mediante los volúmenes de desplazamiento de cloruro de sodio en ml que produjo el miembro inferior de *Mus musculus var. albinus* en el pletismómetro digital LE-7500 obteniendo que el diclofenaco tiene un mejor efecto antiinflamatorio desplazando un volumen de $0.27\text{ml} \pm 0.03$ a las 3 horas, mientras que *Tagetes filifolia* al mismo tiempo desplazo un mayor volumen siendo de $0.35\text{ml} \pm 0.01$ a dosis de 200mg/kg p.c y $0.29\text{ml} \pm 0.01$ a dosis de 400mg/kg .
- Se comparó los extractos hidroalcohólico de *Tagetes filifolia* frente al diclofenaco, donde se evidenció mediante la prueba Tukey que no existe diferencia significativa obteniendo un $p > 0.05$, llegando a la conclusión que *Tagetes filifolia* (anís serrano) tiene menor actividad antiinflamatoria en comparación con el diclofenaco sobre inflamación inducida por carragenina 1% en *Mus musculus var. albinus*.

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

- Se recomienda preparar diferentes tipos de extractos para poder extraer todos compuestos secundarios presentes en *Tagetes filifolia*.
- Se recomienda realizar trabajos de investigación con el aceite esencial de *Tagetes filifolia* (anís serrano) que ser de naturaleza una planta muy aromática.
- Se recomienda realizar la cuantificación de los componentes secundarios presentes en *Tagetes Filifolia* (anís serrano) y así evaluar distintas propiedades farmacológicas presentes en dicha planta.
- Efectuar estudios de toxicidad de *Tagetes filifolia* (anís serrano) para una mejor evaluación de la investigación.
- Se recomienda continuar con el estudio de plantas medicinales y en la búsqueda de nuevas estructuras químicas presentes en las diferentes partes de las plantas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Y, Roque Y, Criollo A, et al. Uso de plantas medicinales con efecto antiinflamatorio en el consultorio #34, Sagua la Grande, Cuba. Rev. [Internet]. 2014 [citado 04 de mayo 2018];8(1):1-2. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/4007/1/UNACH-EC-REV-EUESPE JO-2017-0002.pdf>
2. Llanio M, Fernández M, Mata A, et al. Pesquisaje de los Efectos Antiinflamatorios Analgésicos en Dos Extractos de Esponjas. Serie Oceanológica. [Internet]. 2003[citado 05 de mayo 2018];1:51-58. Disponible en: <https://www.oceandocs.org/bitstream/handle/1834/3344/articulo16.pdf?sequence=1>
3. Waizel J. Las plantas medicinales y las ciencias: una visión multidisciplinaria [Internet]. México: Instituto Politécnico Nacional, 2010 [citado 10 de mayo 2018].71p. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliocauladec/hsp/reader.action?docID=3188229&query=Las+plantas+medicinales+y+las+ciencias>.
4. Devoto E. Apuntes para la elaboración de una historia de la medicina tradicional andina. Rev. Inst. riva-Aguero [Internet]. 2016 [citado 15 de jun 2018]: Vol.1 (2): 79-116. Disponible en: <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/revistaira/article/view/14917/15459>
5. Chan M. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. [Internet]. Organización Mundial de la Salud ; 2013 [citado 18 de jun 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Muñoz O, et al. Plantas medicinales de uso en Chile Química y Farmacología. [Internet]. Santiago de Chile, editorial universitaria, 2004 [citado 15 jun

- 2018]. Disponible: https://books.google.com.pe/books?id=cuviT1SKao8C&printsec=frontcover&dq=plantas+medicinales+de+uso+en+chile+qu%C3%ADmica+y+farmacolog%C3%ADa+pdf&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEWjykuSG_5feAhUMq1kKHxgwATUQ6AEIJzAA#v=onepage&q&f=false
7. Villena C, Arroyo J. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* (yawar socco) en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. *Ciencia e Investigación* [internet]. 2012 [citado 15 de jun 2018]; 15(1):15-19. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/farma/article/view/3178>
 8. Serrato M. El recurso genético cempoalxóchitl (*Tagetes* spp.) de México (Diagnóstico) [internet]. México, Universidad Autónoma Chapingo; 2014 [citado 18 de jun 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/225091/El_recurso_gen_tico_del_cempoalxochitl__tagetes_spp__de_mexico__diagnostico_.pdf
 9. Millones C, Mori G, Bacalla J, et al. Obtención de un filtrante de anís de monte (*Tagetes filifolia* Lag.) edulcorado con hojas de estevia (*Stevia rebaudiana* Bertoni). *Scientia Agropecuaria* [internet]. 2014 [citado 18 de jun 2018]; 5(1): 45-51. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/agro/v5n1/a05v5n1.pdf>
 10. Sepúlveda A, Veloza L, Escobar L, Orozco L, Lopera I. Anti-inflammatory effects of the main constituents and epoxides derived from the essential oils obtained from *Tagetes lucida*, *Cymbopogon citratus*, *Lippia alba* and *Eucalyptus citriodora*. *Journal of Essential Oil Research* [internet]. 2013 [citado 19 jun 2018], 25 (3) 186-193. Disponible en: <https://www.mendeley.com/research-papers/anti-inflammatory-effects-main-constituents-epoxides-derived-essential-oils-obtaine>

d-tagetes-lucida-c/

11. Yasaukawa k, kasahara Y. Effects of flavonoids from French marigold (florets of tagetes patula L.) on acute inflammation model. International Journal of Inflammation [Internet]. 2013 [citado 19 jun 2018]. Disponible en: <https://www.mendeley.com/research-papers/effects-flavonoids-french-marigold-florets-tagetes-patula-l-acute-inflammation-model/>
12. Shinde N, Kanese K, Shilimkar V et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Solvent Extracts of Tagetes erectus Linn (Asteraceae). Tropical Journal of Pharmaceutical [Internet]. 2009 [citado 19 jun 2018], 8 (4) 325-329. Disponible en: <https://www.mendeley.com/research-papers/antinociceptive-antiinflammatory-effects-solvent-extracts-tagetes-erectus-linn-asteraceae/>
13. Monterrosas N, Herrera M, Jiménez E et al. Anti-inflammatory activity of coumarins isolated from Tagetes lucida Cav. [Internet]. México. 2019 [citado 21 de jun 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618303/>
14. Kuklinski C. Farmacognosia. Estudio de las Drogas y Sustancias medicamentosas de Origen Natural. Barcelona: Editorial Omega; 2003.
15. Waizel J. Las plantas medicinales y las ciencias: una visión multidisciplinaria [Internet]. México: Instituto Politécnico Nacional, 2010 [citado 21 de jun 2018]. 71p. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliocauladechsp/reader.action?docID=3188229&query=Las+plantas+medicinales+y+las+ciencias>
16. Huaila I. Actividad antioxidante y antimicrobiana del aceite esencial de la hoja y tallo de Tagetes filifolia "anís del campo". [Internet]. Ayacucho 2014. [citado 30 julio 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2515>

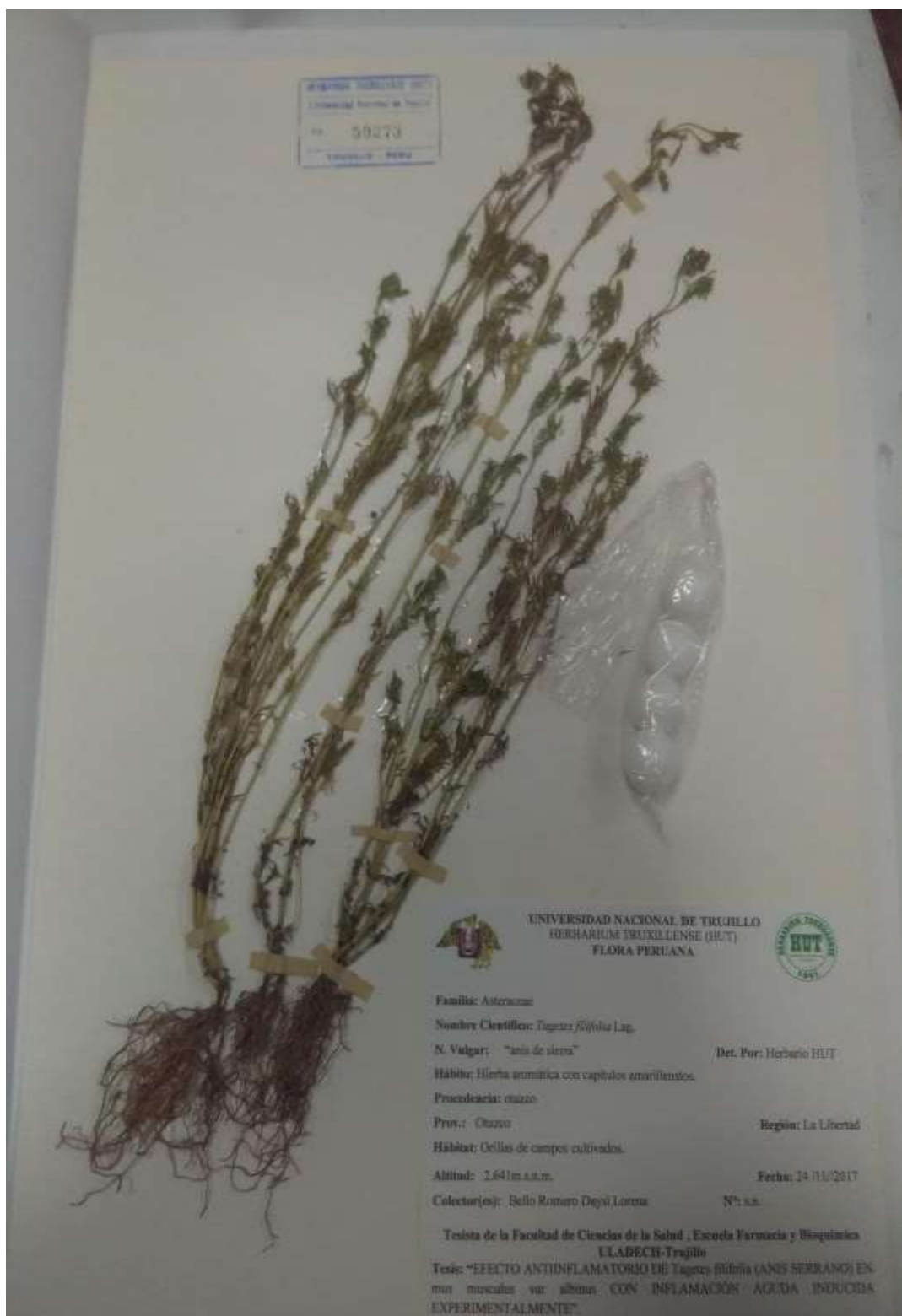
17. Katzung, et al. Farmacología básica y clínica. [Internet]. México: McGraw-Hill Interamericana;2010. [citado 22 jun 2018]. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliocauladechsp/detail.action?docID=4385676>
18. Robbins, Cotan. Patología fundamental y estructural. Edición 9. Universidad autónoma de Madrid; 2015. Disponible en: <http://patologiafesc.webcindario.com/archivos/Capituloinflam3a%5B1%5D.pdf>
19. Montes J. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Scutia spicata* (UBIO) EN *Rattus rattus* var. *albinus* en Perú [Internet], 2019. Disponible en: http://repositorio.uladech.edu.pe/bitstream/handle/123456789/14b748/SCUTIA_SPICATA_EFECTO_ANTIINFLAMATORIO_MONTES_LOPEZ_JEANNETT_KATERINE.pdf?sequence=1&isAllowed=y
20. Castañeda R, Miranda A. Actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto etanolico de la raíz de *taraxacum officinale* Wigg “diente de león” en ratones (*Mus musculus*).[internet]2018[citado 22 jun 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uw-iener.edu.pe/handle/123456789/1660>
21. Bazan Y, Benites J. Características farmacognósticas de las hojas y cuantificación de flavonoides totales del extracto fluido e *Tagetes minuta* L. (huacatay) provenientes del caserío Pedregal, Provincia trujillo, Región La Libertad. [internet] 2014 [citado 30 de julio 2020]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/3701/Bazan%20Sandoval%2c%20Yovher%20Edwin.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Winyard G, willoughby A. inflammation protocols. *Methods in molecular biology*. [internet] 2003 [citado 25 de jun 2019]115-120p. Disponible en: <http://www.bookmetrix.com/detail/book/94851b34-57fe-41c6-8b9b1c062218bcd6#downloads>

23. Zaa C, Valdivia M, Álvaro M. Efecto antiinflamatorio y antioxidante del extracto hidroalcohólico de *Petiveria alliacea*. *Rev.peru.biol.* [internet]. 2013[citado 23 de jun 2019];9(3):329–334. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/rpb/article/view/1049>
24. Domínguez J. Reglamento del comité institucional de ética en investigación (CIEI). Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N°0942-2018-CU-ULADECH católica, Chimbote 2018. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacionv002.pdf>
25. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros A. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: ratón. [internet]. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2008 [consultado 20 de jun 2018]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf
26. Morris CJ. Edema de pata inducida por carragenina en ratas y ratones. [internet]. En: Winyard PG, Willoughby DA (eds) *Protocolos de inflamación. Métodos en Biología Molecular*, 2003. [consultado 11 de jul 2019]. Disponible en: <https://link.springer.com/protocol/10.1385%2F1-59259-374-7%3A115#citeas>
27. Chun L, Yu H, Ta L. Effects of Punicalagin and Punicalin on Carrageenan-Induced Inflammation in Rats. [internet]. 1999. *American Journal of Chinese Medicine*, Vol. XXVII, Nos. 3-4, pp. 371-376 [consultado 27 de jun 2020]. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X99000422>
28. Suárez, Esteban, et al. *Manual de farmacología médica*, Corpus Editorial, 2006. Disponible en: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliocauladechsp/detail.Action?docID=3217174>

29. Vane J.R. Botting R.M. Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs.
Advances in Experimental Medicine and Biology, 1997: vol. 433:131-132p.
Disponible en : https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-1810-9_27

ANEXOS

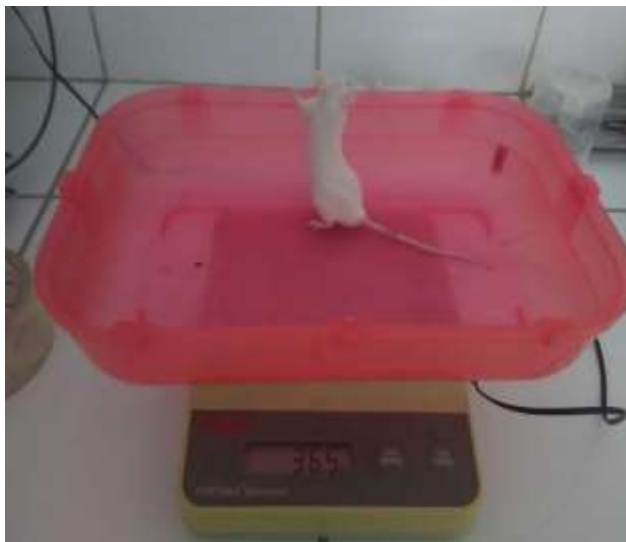
Anexo 1. Certificación de la planta trabajada en la investigación



Anexo 2. Lugar donde se recolecto *Tagetes filifolia*.



Anexo3 : *Mus musculus var. albinus*



Anexo 4:

1. Selección y previo pesado para la realización del extracto de *Tagetes filifolia*



2. Muestra obtenida después del secado en la estufa de *Tagetes filifolia*.



3. Maceración de *Tagetes filifolia* con etanol 70°.



4. Fotografía de la colocación de la muestra humectada en el equipo de percolación con cantidad suficiente de etanol 70° dejando macerar por un periodo de 24 a 48 horas.



5. Fotografía del proceso de recolección del extracto hidroalcohólico de *Tagetes filifolia*.



6. Fotografía del pesado de la carragenina para su preparación.



7. Fotografía de la solución obtenida de carragenina 1%



8. Fotografía de la inflamación inducida por con carragenina 1% en la aponeurosis plantar de *Mus musculus var. albinus*.



9. Fotografía de la administración de los extractos a dosis de 200mg/kg y 400mg/kg p.c y del diclofenaco 50mg/kg p.c.



10. Fotografía del pletismometro digital -LE 7500 utilizado en la investigación para la determinación de los volúmenes de desplazamiento en ml.



11. Fotografía de las mediciones del volúmen de desplazamiento en el pletismometro digital LE 7500.



Cuantificación de la inflamación en mL