



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS *Phyllanthus
niruri* (CHANCAPIEDRA) EN *Mus musculus var. albinus* CON
INFLAMACIÓN AGUDA INDUCIDA POR CARRAGENINA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL GRADO
ACADÉMICO DE BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

AUTORA

NUÑEZ TAFUR, ALICIA

ORCID: 0000-0001-9290-0310

ASESOR

LEAL VERA, CÉSAR ALFREDO

ORCID: 0000-0003-4125-3381

TRUJILLO – PERÚ

2019

EQUIPO DE TRABAJO

AUTORA

Nuñez Tafur, Alicia

ORCID: 0000-0001-9290-0310

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 darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente.

A mis padres: Por creer en mí y por brindarme su apoyo incondicional en todo momento con mucho amor.

A mis maestros: Quienes con su apoyo me brindaron sus conocimientos y apoyo en todo momento han permitido cumplir el desarrollo de mi investigación.

DEDICATORIA.

A mi familia: Por su sacrificio y apoyo constante, Por creer en mí y su apoyo incondicional en todo momento en la construcción de mi vida profesional.

A mis hermanos: Quien con su apoyo incondicional me motivaron para seguir adelante y cumplir con mis propósitos que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mi madre:

Por su comprensión y ayuda en momentos difíciles y menos difíciles, ella me ha dado todo lo que soy como persona, buenos valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y por ser una gran madre y brindarme su amor.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación fue de tipo experimental, nivel explicativo, de enfoque cuantitativo, se realizó con el objetivo de demostrar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) en *Mus musculus var. albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina. Para ello se trabajó con 24 especímenes, distribuidos aleatoriamente en 4 grupos, conformados con 6 especímenes cada grupo, : Grupo blanco se le administro solución salina (0.05ml SC), Grupo control (0.05ml carragenina 1% SC), grupo experimental 1 (0.05ml carragenina+ 200mg/kg extracto de *Phyllanthus niruri*), grupo experimental 2 (0.05ml de carragenina SC+ 400mg/kg extracto de *Phyllanthus niruri*) se realizaron mediciones de desplazamiento de volumen de agua a las 1, 2,3, 4,5, y 7 horas con el pletismómetro digital. Los resultados obtenidos fueron procesados mediante la prueba Anova, resultando diferencia significativa entre todos los grupos ($P < 0.05$), se aplicó Tukey a los grupos tratados con *Phyllanthus niruri* evidenciando que no existe diferencia significativa ($P > 0.05$) Concluyendo que el extracto hidroalcohólico de hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) tiene efecto antiinflamatorio sobre la inflamación aguda inducida por carragenina 1 % en *Mus musculus var. albinus*

Palabras clave: Antiinflamatorio, carragenina, extracto hidroalcohólico, inflamación, *Phyllanthus niruri*.

ABSTRACT

The present research work was experimental, explanatory level, quantitative approach, was carried out with the aim of demonstrating the anti-inflammatory effect of the hydroalcoholic extract of *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) in *Mus musculus var. albinus* on acute inflammation induced by carrageenan. To this end, 24 specimens were randomly distributed in 4 groups, consisting of 6 specimens each group: White group was administered saline solution (0.05ml SC), Control group (0.05 ml carrageenan 1% SC), experimental group 1 (0.05ml carrageenan + 200mg / kg extract of *Phyllanthus niruri*), experimental group 2 (0.05ml carrageenan SC + 400mg / kg extract of *Phyllanthus niruri*) water volume displacement measurements were made at 1, 2,3, 4,5, and 7 hours with the digital plethysmometer. The results obtained were processed by means of the Anova test, resulting in a significant difference between all the groups ($P < 0.05$), Tukey was applied to the groups treated with *Phyllanthus niruri*, evidencing that there is no significant difference ($P > 0.05$) concluding that the hydroalcoholic extract of *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) leaves have an anti-inflammatory effect on acute 1% carrageenan-induced inflammation in *Mus musculus var. albinus*

Keywords: Anti-inflammatory, carrageenan, hydroalcoholic extract, inflammation, *Phyllanthus niruri*.

CONTENIDO

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	5
2.1. Antecedentes.....	5
2.2 Bases teóricas de la investigación.....	8
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 e indicadores.....	21
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.	22
4.5. Plan de análisis.	24
4.6 Matriz de consistencia	25
4.7. Principios éticos.....	26
V. RESULTADOS.....	27
5.1 Resultados.....	27
5.2 Análisis de resultados.	28
VI. CONCLUSIONES.....	30
ASPECTOS COMPLEMENTARIOS	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	32
ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) en <i>Mus musculus var. albinus</i> a las concentraciones de 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc sobre la inflamación aguda inducida por carragenina en horas.	27
--	----

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente las patologías de gran interés en las investigaciones actuales es la inflamación, interpretada como un estado complejo que posee fenómenos generales definidos, que conduce al organismo a una reacción contra un agente infeccioso, o daños físicos o químicos. La inflamación, viene hacer una respuesta específica de nuestro organismo ante una determinada injuria, que es iniciada por diferentes medios; ésta respuesta presenta diferentes características comunes que cualquiera sea el origen de la inflamación, diversos estudios han podido corroborar que las plantas que poseen sustancias como flavonoides y antocianinas dentro de su composición fotoquímica, también posee propiedades medicinales y entre estas las antiinflamatorias⁽¹⁾.

Referente a la inflamación aguda se presenta acumulación de los líquido, además también los componentes del plasma, estimulación intravascular de plaquetas y leucocitos polimorfonucleares y plaquetas, mientras en la inflamación crónica se presenta una lesión persistente, y sucede que presenten alteraciones vasculares y exudativas que muestran en la etapa de reparación celular, dando una respuesta vascular todo esto debido diversas causas, por patógenos bacterianos o por algún agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica y cuando se realiza un procedimiento quirúrgico⁽²⁾.

Los aines son muy utilizados en tratamiento farmacológico en procesos de la inflamación en lo cual constituye uno de los grupos farmacológicos de mayor utilización para ello presentan reacciones adversas más frecuentes entre ello se encuentra los trastornos gastrointestinales como la dispepsia funcional ,erosiones

gástricas ,erosiones duodenales ,sangrado gastrointestinal agudo ,mientras que los corticoides disminuyen la síntesis de moléculas pro-inflamatorias (citosinas e interleucinas)sin embargo presentan reacciones adversas tanto gastrointestinales osteoporosis ,cardiovasculares ,entre otros⁽³⁾.

Las plantas medicinales han acompañado al ser humano desde la antigüedad, todas las culturas han desarrollado su propia flora medicinal .El aumento de la urbanización y consiguiente alejamiento de las fuentes silvestres de plantas medicinales ha llevado a un desconocimiento de su presentación natural y de las propiedades que estas poseen mientras tanto sea la mayor parte de la población de los países en vías de desarrollo utiliza la medicina tradicional, ya sea, por influencia cultural o porque la terapia es desconocida para ellos ^(4,5).

El uso de medicina alternativa como la herbolaria y los suplementos dietarios ha sido de usadas tradicional desde hace mucho tiempo. Se estima una cifra que bordea el 80% de la población alrededor del mundo que depende de medicina tradicional y que al menos 35 000 especies vegetales presentan potencial para uso medicinal ⁽⁶⁾.

Una de las plantas pertenecientes al género *Phyllanthus niruri* (Chanca piedra)Es una planta silvestre, anual adaptada para ello se presenta en diferentes territorios ecológicos y en las tierras hasta los 3 000 msnm siendo un pequeño arbusto ,tallo erguido que crece a una altura de 3 -6 cm, en la cuenca amazónica, en el Perú habita en todas las zonas tropicales,para ello en su composición fotoquímica abarcan Lignanós ,Terpenos cimeno, Triterpenos ,Flavonoides , quercetina fisetinoglucósido, isoquercitina, rutina, nirurin, Lípidos,Benzenoides,Esteroides Alcanos, Alcaloides, Alcaloides pirrolizidínicos ,Alcaloides indolizidínicos Salicilato de metilo, Taninos⁽⁷⁾.

Usadas desde el comienzo de la historia, que han ido pasando de generación a generación hasta la actualidad los conocimientos y la forma como lo aplicaban. Con esta investigación se desea proponer encontrar tratamiento alternativo para el uso sobre la inflamación con *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra)⁽⁸⁾. De la realidad problemática anteriormente expuesta nos planteamos el siguiente problema:

¿Presentará efecto antiinflamatorio el extracto hidroalcohólico de las hojas *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) en *Mus musculus var? albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina?

Objetivo general:

- Demostrar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) en *Mus musculus var. albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina.

Objetivos específicos

- Evaluar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc con inflamación aguda inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*.
- Comparar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc sobre la inflamación aguda inducida por carragenina en *Mus musculus var. albinus*.

II. REVISIÓN DE LITERATURA.

2.1. Antecedentes

Isla, en el año 2016, de la Universidad católica los ángeles de Chimbote (Perú) realizó un estudio con el objetivo de evaluar si presenta compuestos fenólicos la hoja de *Phyllanthus niruri*, para ello se utilizó un método folin ciocalteu de esta forma utilizando la espectrofotometría y tal manera se utilizó como referencia el ácido gálico, en lo cual obtuvieron una cantidad de ácido gálico /g de 9,78 +- 0.12 mg de la hoja seca de *Phyllanthus niruri*, presentando un excelente efecto antiinflamatorio que a su vez es capaz de modular los diferentes procedimientos de apoptosis presentes en endotelio vascular; llegaron a la conclusión que los polifenoles presentes en la hoja de *Phyllanthus niruri* específicamente la quercetina inhiben la COX y la LPO y el reveratrol también es considerada con acción antiinflamatoria por que inhibe la biosíntesis de la prostaglandinas ⁽⁹⁾.

Borges et al, en el año 2016 en Colombia realizó un estudio sobre la composición química y las propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas del extracto hidroalcohólico derivado de las hojas de *Phyllanthus brasiliensis* (HEPB) en roedores; en su metodología usaron modelos de edema de pata inducidos por carragenano y dextrano en ratas. HEPB mostró baja toxicidad. La administración oral de HEPB redujo el edema de la pata inducido por carragenano, inhibieron las fases neurogénica e inflamatoria de los enlaces inducidos por formalina, demostrando su actividad antinociceptiva concluyendo que los lignanos de *Phyllanthus brasiliensis* ejercido efectos antinociceptivos/ antiinflamatorios no relacionados con la vía histaminérgica ⁽¹⁰⁾.

Porto C et al, en el año 2013 en Brasil realizaron un estudio en Universidad Federal de Pernambuco su estudio fue evaluar sus propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas del extracto estandarizada secado por aspersion de *Phyllanthus niruri* en ratas albinas adultas y ratones. Utilizaron ratones machos (n = 6) fueron tratados con PnSDE (100, 200, 800, 1600 mg / kg, i.p.) obtuvieron como resultados que el efecto antiinflamatorio del extracto en el edema de pata inducido por carragenano reduciendo la respuesta vascular y la migración de leucocitos inducida por tioglicolato, en ratas y ratones albinos adultos, Concluyendo que el extracto estandarizado secado por pulverización *Phyllanthus niruri* tiene potentes actividades inflamatorias y antinociceptivas⁽¹¹⁾.

Tómala et al, en el año 2015 en Ecuador realizó un estudio de evaluar de la actividad antiinflamatoria de la mezcla hidroalcohólica de *Matricaria chamomilla* y *urtica urens* en ratas wistar, se realizó las lecturas a partir de la tercera hora post- inducción. Determinando que el grupo muestra 800:20M posee mayor actividad antiinflamatoria. Llegando a la conclusión que, el efecto antinflamatorio lo presentó la mezcla hidroalcohólica (800:20M), al potenciar su acción mediante el uso de dos especies vegetales⁽¹²⁾.

Morerira, et al ; en el 2013 en Brasil realizaron su investigación de evaluar a la Corilagina un tanino aislado de *Phyllanthus niruri L* si presenta un efecto anti-hiperalgésico comparado con el ácido acetil salicílico utilizando una metodología del uso de pruebas de writhing, formalina, capsaicina, glutamato y placa caliente en ratones, presentado como resultados que si presentaron actividad significativa en el modelo de ácido acético siendo 20.6 veces más potente que el ácido acetilsalicílico,

además, de ello también se mostró actividad contra la primera fase de la prueba de formalina en los modelos de capsaicina y glutamato, el extracto de corilagina indicó una actividad significativa a los 3 mg / kg llegando a la conclusión que la Corilagina si presenta un efecto anti-hiperalgésico comparado con el Ácido acetil salicílico⁽¹³⁾.

2.2 Bases teóricas de la investigación.

Inflamación:

La respuesta inflamatoria representa un complejo proceso biológico y bioquímico que involucra células del sistema inmune y una plétora de mediadores biológicos. Las moléculas de comunicación de célula a célula conocidas colectivamente como citosinas juegan un papel extremadamente importante en la mediación del proceso de inflamación. La fase de inflamación inicial consta de tres subfases: aguda, subaguda y crónica (o proliferativa)⁽¹⁴⁾.

Inflamación aguda:

La fase aguda típicamente dura 1-3 días y se caracteriza por los cinco signos clínicos clásicos: calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de la función. La fase subaguda puede durar de 3-4 días a ~ 1 mes y corresponde a una fase de limpieza requerida antes de la fase de reparación. Si la fase subaguda no se resuelve en ~ 1 mes, entonces se dice que la inflamación se vuelve crónica y puede durar varios meses. El tejido puede degenerar y, en el sistema locomotor, la inflamación crónica puede provocar lagrimeo y ruptura. Alternativamente, después de la fase inflamatoria subaguda, el tejido puede repararse y fortalecerse durante la fase de remodelación⁽¹⁵⁾.

Desde un punto de vista mecanicista, la respuesta aguda a la lesión tisular ocurre en la microcirculación en el sitio de la lesión. Inicialmente, hay una constricción transitoria de arteriolas; sin embargo, dentro de varios minutos, los mediadores químicos liberados en el sitio relajan el músculo liso arteriolar, lo que conduce a la vasodilatación y al aumento de la permeabilidad capilar. El fluido rico en proteínas luego exuda de los capilares al espacio intersticial. Este fluido contiene muchos de los

componentes del plasma que incluyen albúmina, fibrinógeno, quininas, complemento e inmunoglobulinas que median en la respuesta inflamatoria ⁽¹⁵⁾.

Características de la fase subaguda.

En esta fase se da por el movimiento de las células fagocíticas al sitio de la lesión. En respuesta a la adhesión, las moléculas liberadas de células endoteliales activadas, leucocitos, plaquetas y eritrocitos en los vasos lesionados se vuelven pegajosas. A medida que continúa la inflamación, predominan los macrófagos, eliminando activamente células o tejidos dañados. Si se elimina la causa de la lesión, la fase subaguda de la inflamación puede ir seguida de un período de reparación del tejido. Los coágulos de sangre se eliminan mediante fibrinólisis y los tejidos dañados se regeneran o reemplazan con fibroblastos, colágeno o células endoteliales ⁽¹⁴⁾.

Durante la fase de remodelación, el nuevo colágeno depositado durante la fase de reparación (principalmente el tipo III) se reemplaza progresivamente por colágeno tipo I para adaptarse al tejido original. Sin embargo, si la inflamación se vuelve crónica, se produce una mayor destrucción y / o fibrosis tisular ⁽¹⁵⁾.

Clínicamente, la inflamación aguda se caracteriza por 5 signos cardinales: **rubor** (enrojecimiento), **calor** (aumento de la temperatura), tumor (hinchazón), dolor (dolor) y función **laesa** (pérdida de función). De esta manera el aumento del flujo sanguíneo ocasionan calor y enrojecimiento del área inflamada; la acumulación de líquido da lugar a la hinchazón; La liberación de sustancias químicas que estimulan las terminaciones nerviosas originan la aparición del dolor; y la pérdida de función se debe

a una combinación de factores, todos estos signos se presentan en la inflamación aguda (16).

Las prostaglandinas:

Viene hacer una mezcla de ácidos liposolubles, en lo cual son reguladoras bien conocidas del crecimiento de la célula. Se sintetizo a partir del ácido araquidónico por lo cual su acción lo realiza con diferentes enzimas como la cicloxigenasas. De tal forma la vía por lo cual el ácido araquidónico se metaboliza a eicosanoides, esto siempre va depender del estímulo, tejido y la presencia de inductores o inhibidores endógenos y farmacológicos (15).

Por ello la COX-1 Y COX-2 donde la COX-1 es una enzima constitutiva que localiza en la mucosa gástrica, en el endotelio vascular, riñón, plaquetas. Mientras que la COX-2 es inducible esto se da porque se genera en la respuesta a la inflamación, esto expresa principalmente en macrófagos activados y en monocitos cuando son estimulados por el factor activador plaquetario, polisacáridos bacterianos (LPS), la interleucina 1 y en las células del musculo liso, células endoteliales, células epiteliales. Las dos formas de prostaglandinas que catalizan la oxigenación del ácido araquidónico a PGG2 como la reducción de LA PGG2 A PGH2 (17).

Tratamiento de la inflamación.

Tratamiento farmacológico

Aines: constituyen un gran grupo farmacológicos, lo utiliza la gran mayoría de la población, se caracterizan por inhibir la COX de esta manera evitando o disminuyendo la producción de prostaglandinas entre ello tenemos a celecoxib, parecoxib al nivel

COX1 inhiben de manera no selectiva tenemos naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco entre otros más. Corticoides: son grupo de antiinflamatorios con gran potencia caracterizado por inhibir la fosfolipasa A2 impidiendo la liberación del ácido araquidónico y todos los procesos que se desarrolla en la inflamación entre ellos tenemos a prednisona, dexametasona⁽¹⁷⁾.

La gran mayoría de las personas lo utiliza los antiinflamatorios, pero si embargo presentar reacciones adversas tanto trastornos gastrointestinales, renales, hepáticas, osteoporosis problemas cardiovascular entre otros por eso es recomendable utilizar un tratamiento alternativo no farmacológico para así disminuir la incidencia de tantas reacciones adversas que presenta los aines y corticoides en la actualidad⁽¹⁸⁾.

Tratamiento no farmacológico

Plantas medicinales

Hoy en día las plantas medicinales son de gran utilidad por contener principios activos con metabolitos secundarios y primarios , por ello los metabolitos secundarios son utilizados como medicina en lo cual los fragmentos de una planta ya sea en un estado seco o una o más preparaciones a base de plantas (preparaciones obtenidas por tratamientos como extracción, destilación, purificación, fermentación, de esta manera se va obtener tanto como tinturas, aceites esenciales, tinturas,extractos,esto puede realizarse de una planta o combinación con otras plantas para una preparación ya sea como un extracto entre otros más⁽¹⁹⁾.

Droga Vegetal.

La droga vegetal viene hacer la parte de una planta que vamos extraer ya sea enteras, molidas o en forma polvo ya sea de la hoja, flores, fruto, semilla, tubérculo, corteza, etc, ya sea seca o frescas que son empleadas de forma pura o mezclada en elaboración de un medicamento ⁽²⁰⁾.

Principio Activo

Es considerado como el componente, cualquiera sea el origen (animal, vegetal, humano, químico o de otro tipo), al que se le atribuye una propiedad farmacológica y que cumple objetivos terapéuticos ⁽²¹⁾.

Extracto vegetal

Está formado por el producto obtenido a partir de plantas o parte de ellas que han sido sometidos a varios procedimientos y en algunos casos con diversos solventes ⁽²²⁾.

Extracto hidroalcohólico.

Son subproductos obtenidos tras la maceración de un material vegetal, son de características líquidas y concentradas, utilizando una mezcla de alcohol y agua Presentan sedimentación, color y aroma característicos de la planta de la cual fueron obtenidas ⁽²³⁾.

***Phyllanthus niruri* Linn.**

Descripción botánica:

Conocida en Brasil como "quebra pedra" y en los países americanos se le conoce como (Chanca piedra), se encuentra ampliamente en los países tropicales y

subtropicales. La infusión de diferentes partes de esta planta y otras del género *Phyllanthus* se usa con frecuencia con fines terapéuticos para tratar varias enfermedades, particularmente las alteraciones del riñón y la vejiga urinaria asociadas con el proceso doloroso ⁽²⁴⁾.

Caracterizado por ser un pequeño arbusto de una altura de 3-6cm, que da año y tener un tallo erguido, en caso de sus hojas presentan una medida de 7- 12 cm de largo en las cuales son sésiles alternas y con unas flores de un color blanquecino – verdoso de forma monoica y forma de un pétalo, con unos frutos de 2- 3 mm de diámetro , una raíz de poca ramificación y larga; las semillas son verrucosas y triangulares, en lo cual sus hojas de su tallo se encuentran pocas reducidas , en lo de sus axila crecen la ramas flores, esto va depender de cada especie de la ^(29,20).

Mecanismo de acción

La especie de *Phyllanthus niruri* (chancapiedra) presenta flavonoides principalmente la quercetina y alcaloides, debido estos componentes contribuyen con el efecto antiinflamatorio debido a la inhibición de la prostaglandina sintetiza. La quercetina ya que este compuesto inhibe la COX2 y la LPO Y reveratrol que tienen acción antiinflamatoria porque inhibe la biosíntesis de la prostaglandina, ya que estos metabolitos secundarios desempeñan un rol muy importante en la actividad antiinflamatoria ⁽⁹⁾.

Taxonomía:

Pertenece a la familia *Phyllanthaceae* al reino plantae, subreino de la traqueobionta, súper división de spermatophyta, una división de magnoliophyta,

perteneciente a la clase de magnoliophyta como también conocidas como las dicotiledóneas , subclase de rosidae y de orden euphorbiales ⁽²²⁾.

Hábitat:

Esta planta crece en la amazonia y también es cultivada en la india, en el Perú es abundante en todas las zonas tropicales. Es una planta considerada silvestre con capacidad de adaptación, que se encuentra ubicado a los 3 000 msnm y se adecua a diferentes suelos y pisos ecológicos hasta los 3 000 msnm ⁽²²⁾.

Propiedades Terapéuticas:

Una amplia variedad de fitoquímicos y sus propiedades farmacológicas. Los fitoquímicos, flavonoides, alcaloides, terpenoides, lignanos, polifenoles, taninos, cumarinas y saponinas activas se han identificado a partir de diversas partes de *P. niruri*. Se ha demostrado algunas de las propiedades terapéuticas más intrigantes incluyen antihepatotóxico, antilítico, antihipertensivo, anti VIH y antihepatitis B. de esta manera demostrando estudios relacionados con las características químicas y las propiedades estructurales de los fitoquímicos bioactivos encontrados en *P. niruri* son muy útiles para futuras investigaciones sobre esta planta, ya que muchos de los fitoquímicos han mostrado eficacias terapéuticas preclínicas para una amplia gama de enfermedades humanas, incluyendo el VIH / SIDA y la hepatitis B ⁽²³⁾.

Los estudios experimentales han confirmado diferentes propiedades farmacológicas, como hepatoprotector, antiplasmódico, antihiperlipemia, antihiperuricemia y actividades antioxidantes. Además, hay bastantes estudios que informan el efecto antinociceptivo de *Phyllanthus niruri* ⁽²³⁾.

Composición química:

Los efectos medicinales se atribuyen a los componentes activos presentes en *Phyllanthus niruri*, tales como los lignanos, flavonoides, terpenoides y en particular, taninos y además contiene Corilagina (β -1- *O*-galloil-3,6- (*R*) - hexahidroxidifeniloil- *D*-glucosa) un tanino aislado de varias plantas, incluyendo *Phyllanthus niruri*, también se ha usado como marcador fitoquímico para estudios además de ello algunas actividades farmacológicas de corilagina, como antiaterogénica, antioxidante, hepatoprotector y antitumoral también es capaz de inhibir la liberación de citosinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como la producción de óxido nítrico, que son mediadores de la inflamación y el dolor ⁽²⁶⁾.

Toxicidad:

Los estudios sobre la toxicidad de *Phyllanthus niruri* son escasos. El DL (50) del extracto hidroalcohólico es > 5000 mg / kg. Pc ⁽²⁶⁾.

III. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis alternativa (H1)

El Extracto hidroalcohólico de las hojas *Phyllanthus niruri*, (Chancapiedra) Si presenta efecto antiinflamatorio en *Mus musculus var. albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina.

3.2 Hipótesis nula (H0)

El Extracto hidroalcohólico de las hojas *Phyllanthus niruri*, (Chancapiedra) No presenta efecto antiinflamatorio en *Mus musculus var. albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina.

IV. METODOLOGÍA.

4.1 Diseño de la investigación

- El tipo de investigación fue de tipo experimental, enfoque cuantitativo, nivel explicativo y corte longitudinal.
- Se trabajó con 04 grupos de experimentación y serán privados de alimentos 24 horas antes del ensayo y con acceso libre al agua y estarán conformados de la siguiente manera:

Grupo blanco:

Estuvo conformado por 06 *Mus musculus var. albinus*. de peso promedio 60 ± 10 g agrupadas aleatoriamente, se sumergirán las patas derecha traseras hasta el maléolo lateral en el pletismómetro digital para obtener la medición basal, luego se le administro 0.1ml de solución salina 9% vía subcutánea en la pata derecha del ratón pasando, luego para obtener las mediciones, se midió el volumen de desplazamiento de agua a las 1,2,3,4,5 y 7 horas en pletismómetro digital.

Grupo control.

Estuvo conformado por 06 *Mus musculus var. albinus*. de un 60 ± 10 g agrupadas aleatoriamente se sumergirán las patas derecha traseras hasta el maléolo lateral en el pletismómetro digital para obtener la medición de su basal, luego se le administro 0.5 ml de carragenina al 1% vía subcutánea a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio. Se midió el volumen desplazamiento a las 1, 2, 3, 4,5 y 7 horas en pletismómetro digital.

Grupo experimental 01:

Estuvo conformado por 06 *Mus musculus var. albinus*. de un peso de 60 ± 10 g agrupadas aleatoriamente. Se sumergirá la pata derecha trasera hasta el maléolo lateral en un pletismómetro digital para tomar el basal. Se administró el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niru* (Chancapiedra) de una concentración de (87.85mg/ml) a una dosis de (200mg/kg pc) por vía oral con una sonda y pasando media hora de la administración del extracto se realizara la administración carragenina al 1% vía subcutánea de (0.5 ml) a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio y luego se sumergirán las pata derecha traseras hasta el maléolo lateral en un pletismómetro para obtener las mediciones , se midió el volumen de desplazamiento a las 1,2,3,4,5 y 7 horas.

Grupo experimental 02:

Estuvo conformado por 06 *Mus musculus var. albinus*. de un peso 60 ± 10 g agrupadas aleatoriamente. Se sumergirán la pata derecha trasera hasta el maléolo lateral en un pletismómetro digital para tomar el basal. Se administró el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niru* (Chancapiedra) de una concentración de (87.85mg/ml) a una dosis de (400mg/kg pc) por vía oral con una sonda y pasando media hora de la administración del extracto se realizara la administración carragenina al 1% vía subcutánea de (0.5 ml) a nivel de la aponeurosis plantar del ratón, provocando una reacción de carácter inflamatorio y luego se sumergirán las pata derecha traseras hasta el maléolo lateral en un pletismómetro para obtener las mediciones , se midió el volumen de desplazamiento a las 1,2,3,4,5 y 7 horas.

4.2 Población y muestra.

Población vegetal

Se trabajó con *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) procedentes del centro poblado el Porvenir del distrito de Huarango provincia San Ignacio departamento Cajamarca con la cual se realizó la preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas para realizar el presente trabajo.

Muestra vegetal:

Se utilizó 100g de droga seca y triturada de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra).

Criterios de inclusión.

- Las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) frescas, verdes y de buenas características organoléptica.

Criterios de exclusión.

- Las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) de en mal estado con características organolépticas no aceptables.

Población biológica.

Se trabajó con *Mus musculus var. albinus* machos procedentes del INS de la ciudad de Lima.

Muestra biológica.

Se trabajó con 24 *Mus musculus var. albinus* con un peso promedio de 60 a 10 g que fueron distribuidos de manera aleatoria en cuatro grupos con 6 especímenes cada uno; grupo blanco, grupo control, experimental 1 y experimental 2. Aclimatados en ciclos de luz de oscuridad de 12 horas por un periodo de 7 días; a temperatura de aproximadamente 25 °C en el lugar libre de ruido, acondicionados en jaulas de polipropileno, en 21 la cual se empleó viruta para el encamado de los especímenes, cambiándose a diario, cuidando la salud de los animales de experimentación, recibiendo una alimentación balanceada según indico el INS-LIMA.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
Variable dependiente El efecto antiinflamatorio de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra)	Capacidad de una sustancia que tiene la acción de disminuir la inflamación ⁽¹⁵⁾ .	La inflamación experimental se indujo carragenina 1% por vía subcutánea a dosis 0.05ml/kg. Utilizando la técnica de Edema subplantar. Esto se realizó a las 1, 2, 3,4, 5 y 7 horas posteriores a la inyección de carragenina.	Los valores de los efecto antiinflamatorio se obtiene a través de Volumen de desplazamiento de agua en mililitros (mL)	Variable Cuantitativa de razón
Variable independiente El extracto hidroalcohólico de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra)	Extracto obtenido por extracción a partir de las hojas (polvo), a menudo usando una solvente agua y alcohol ⁽²³⁾ .	Se utilizó 2 concentraciones del extracto. Es efectuado con hojas secas molidas diluidas en cierta cantidad de alcohol por lixiviación. Siendo administrado según kg. /peso del ratón.	Extracto hidroalcohólico de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) a 200mg/Kg Extracto hidroalcohólico de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) 400mg/Kg	Variable Cualitativa nominal.

4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Recolección de hojas de *Phyllanthus niruri*.

Se recolectó hojas frescas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra), procedentes del centro poblado de Porvenir distrito de Huarango provincia San Ignacio departamento Cajamarca., un equivalente a 3 kg (3000g), de procedentes de árboles, que contengan hojas frescas y libres de plagas ,las hojas recolectadas fueron lavadas con agua corriente, después lavadas con agua destilada y luego fueron limpiadas con algodón y alcohol 70° para eliminar restos de materias extrañas presentes en las hojas, para su posterior utilización en la preparación del extracto hidroalcohólico.

Para la determinación taxonómica de la planta se recolectaron 2 ramas completas con tallos, hojas, flores y frutos, las cuales fueron llevadas a una prensa para ser secadas adecuadamente, para su identificación en el Herbarium Truxillense (HUT) de universidad nacional de Trujillo

Preparación del extracto hidroalcohólico de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra)

Técnica molienda

Se recolectó las hojas frescas, las cuales fueron secados a temperatura ambiente, luego fue triturado en un mortero hasta convertirlas en polvo fino y pasando por un tamiz de 3cm ⁽²⁷⁾.

Técnica de la maceración.

Se pesó 200g de droga seca y triturada (hojas), fue humectada con el menstruo (etanol 70° GL), la droga humedecida se dejó en reposo 4 horas, bien tapado con adecuada

humectación evitando pérdida de menstuo. Se recolecto la droga humectada en el equipo de percolación con cantidad suficiente de etanol de 70°GL dejándose macerar por un periodo de 48 h. Transcurrido el tiempo, se abrió la llave inferior permitiendo salir el menstuo a la velocidad de 15 gotas por minuto (velocidad intermedia), restituyendo con menstuo el volumen de salida por la parte superior del lixivador. Se recogió unos 75 mL de extracto⁽²⁷⁾.

En otro frasco se recolecto se continuó el proceso pasando la cantidad de menstuo necesaria para agotar la droga. La segunda fracción del lixiviado se concentra usando el rotavapor hasta un volumen menor o igual a 25 mL de extracto blando y que reunido con la primera fracción separada hasta completar los 100 ml correspondientes al extracto final. Este extracto se dejará reposar a temperatura ambiente⁽²⁷⁾.

Inducción experimental de inflamación aguda por carragenina.

Se procedió a preparar una solución al 1% P/V de carragenina la cuál fue inyectada en la aponeurosis plantar del ratón para inducir el proceso inflamatorio (Técnica del Edema Plantar en ratones)⁽²⁸⁾.

Cuantificación de efecto antiinflamatorio.

Para la determinación del efecto antiinflamatorio se utilizó un Pletismómetro digital para cuantificar el volumen de líquido desplazado por la pierna con el Edema subplantar. Las mediciones se realizaron para todos los grupos de experimentación a las 1, 2, 3, 4, 5 y 7 horas posteriores a la inyección de carragenina⁽²⁸⁾.

Recolección de datos.

Se recolectó en la hoja de cálculo Microsoft, hoja de cálculo en Excel, para el reporte y tabulación.

4.5. Plan de análisis.

Los resultados de la investigación de investigación fueron sometidos a la prueba de ANOVA, a un 95% de confianza ($P \leq 0.05$) y un error del 5% para ver diferencia significativa entre todos los grupos y HSD Tukey para ver la homogeneidad y la significancia entre los 2 grupos experimentales tratados con *Phyllanthus niruri*.

4.6 Matriz de consistencia

Título de la investigación	Formulación del problema	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño	Variables	Definición operacional	Indicadores y escala de medición	Plan de análisis
Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i> (Chanca piedra) en <i>Mus musculus var. albinus</i> con inflamación aguda inducida por carragenina.	¿Presentará efecto antiinflamatorio el extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) en <i>Mus musculus var. albinus</i> con inflamación aguda inducida por carragenina?	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demostrar el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) en <i>Mus musculus var. albinus</i> con inflamación aguda inducida por carragenina <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el efecto antiinflamatorio del Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc sobre la inflamación aguda inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. albinus</i>. • Comparar el efecto antiinflamatorio del Extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Phyllanthus niruri</i> (Chancapiedra) 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc sobre la inflamación aguda inducida por carragenina en <i>Mus musculus var. albinus</i> 	<p>Hipótesis Afirmativa:</p> <p>El Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i>, (Chancapiedra) si presenta efecto antiinflamatorio en <i>Mus musculus var. albinus</i> con inflamación inducida por carragenina.</p> <p>Hipótesis Nula:</p> <p>El Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i>, (Chancapiedra) no presenta efecto antiinflamatorio en <i>Mus musculus var. albinus</i> con inflamación inducida por carragenina.</p>	El presente trabajo de investigación fue experimental de nivel explicativo enfoque cuantitativo	<p>Variable Dependiente.</p> <p>Efecto antiinflamatorio</p> <p>Variable Independiente</p> <p>Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>phyllanthus niruri</i> (chanca piedra).</p>	<p>Se determinó la disminución de los niveles desplazamiento de agua así disminuyendo la inflamación.</p> <p>El extracto es una mezcla contiene fotoquímicos a partir de las hojas (polvo), a menudo usando un solvente agua y alcho.</p>	<p>Volumen de desplazamiento de agua en (mL)</p> <p>Variable Cuantitativa de razón</p> <p>Concentración del Extracto</p> <p>200mg /kg</p> <p>400mg /kg</p> <p>Variable Cualitativa nominal.</p>	Prueba Estadística A NOVA TUKEY

4.7. Principios éticos.

La presente investigación se realizó de acuerdo a lo establecido a las normas y leyes nacionales e internacionales para el cuidado y utilización de animales de laboratorio, considerándose los principios éticos que rigen la actividad investigadora de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, los cuales consisten en:

Protección a los animales.

Los animales en toda investigación son el fin y no el medio, por ello necesitan cierto grado de protección, el cual se determinará de acuerdo al riesgo en que incurran y la probabilidad de que obtengan un beneficio. En el ámbito de la investigación es en las cuales se trabaja con animales ⁽³⁰⁾.

Beneficencia y no maleficencia.

Se debe asegurar el bienestar de los animales que participan en las investigaciones. En ese sentido, la conducta del investigador debe responder a las siguientes reglas generales: no causar daño, disminuir los posibles efectos adversos y maximizar el beneficio ⁽³⁰⁾.

Cuidado del medio ambiente y la biodiversidad.

Se deben respetar la dignidad de los animales y el cuidado del medio ambiente incluido las plantas, por encima de los fines científicos; para ello, deben tomar medidas para evitar daños y planificar acciones para disminuir los efectos adversos y maximizar los beneficios ⁽³⁰⁾.

V. RESULTADOS.

5.1 Resultados.

Tabla 1. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) en *Mus musculus var. albinus* a las concentraciones de 200 mg/kg pc y 400mg/kg pc sobre la inflamación aguda inducida por carragenina en horas.

	Volumen de desplazamiento en mL							Significancia
	Media ± Desviación Estándar							P
	Basal	1h	2h	3h	4h	5h	7h	
Blanco Solución salina 0.9%	0.25±0.01	0.26±0.01	0.27±0.01	0.28±0.01	0.27±0.01	0.25±0.01	0.25±0.01	
Control Carragenina 1%	0.26±0.03	0.36±0.03	0.39±0.01	0.42±0.04	0.38±0.01	0.35±0.03	0.33±0.04	
Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i> 200mg/Kg pc.	0.27±0.02	0.35±0.02	0.38±0.01	0.40±0.03	0.32±0.01	0.30±0.03	0.28±0.02	0.000*
Extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Phyllanthus niruri</i> 400mg/Kg pc.	0.26±0.02	0.34±0.01	0.36±0.02	0.38±0.02	0.29±0.03	0.28±0.02	0.26±0.02	

Prueba ANOVA (P<0.05). TUKEY (P>0.05).

5.2 Análisis de resultados.

En el presente trabajo se buscó demostrar si el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* presenta efecto antiinflamatorio sobre la inflamación aguda inducida por carragenina al 1% en *Mus musculus var. albinus*.

En la tabla 1, se observa los valores de volumen de desplazamiento del grupo blanco a la primera hora presenta un promedio de 0.26 ± 0.01 mL mientras en el control con un promedio 0.36 ± 0.03 mL, los extractos de 200mg/Kg pc de *Phyllanthus niruri* presenta un promedio de 0.35 ± 0.02 mL y el extracto de 400mg/Kg pc presenta un promedio 0.34 ± 0.02 mL, el grupo control presenta diferencia con blanco y con grupos experimentales solo presenta poca diferencia frente a los experimentales ya que se mantienen teniendo un efecto antiinflamatorio negativo.

A las 2 horas se siguen manteniendo los extractos de *Phyllanthus niruri* incluso a comparación con el control, pero a las 3 horas llegan a punto máximo de inflamación. Se puede observar que todos los tratamientos con los extractos de *Phyllanthus niruri* (Chanca piedra) 200mg/kg pc y 400mg /kg pc tiene un promedio de volumen desplazamiento 0.32 ± 0.03 mL y 0.29 ± 0.02 mL habiendo una mínima diferencia a diferencia Se observa el mayor volumen desplazamiento de agua que produce la inflamación aguda es en el grupo control con un promedio de 0.40 ± 0.03 ml a las 3 horas donde llego al punto máximo respectivamente, estos valor estaría relacionados al daño causado por la administración de la carragenina 1%, donde Mikami, indica que la inducción de la carragenina va producir la respuesta inflamatoria como edema, eritema, rubor que representa un proceso biológico y bioquímico que está involucrado las células del sistema inmunológico y una plétora de mediadores biológicos, la carragenina desencadena un proceso inflamatorio agudo en tres fases distintas : la primera fase es de 0 a 90 minutos esta relaciona con la

liberación de la histamina y la serotonina, la segunda fase implicado en la liberación de las citoquinas y la tercera fase de 150 a 360 minutos está asociado con la sobreproducción de las prostaglandinas⁽²⁹⁾.

Se observa a las 4 horas, llegan a un promedio de 0.30 ± 0.03 experimental 1 a comparación experimental 2 llega con un promedio de 0.28 ± 0.02 , mientras a las 7 horas el experimental 1 y 2 llegan un promedio de 0.28 ± 0.02 mL y 0.26 ± 0.02 mL, respectivamente, mostrando una diferencia significativa en comparación del grupo control. El efecto antiinflamatorio de este extracto podría estar relacionado con el alto contenido de flavonoides, que según, Isla M que la hoja de *Phyllanthus Niruri* presenta compuestos fenólicos y flavonoides principalmente la quercetina este compuesto inhibe la COX y la LPO Y reveratrol que tienen acción antiinflamatoria porque inhibe la biosíntesis de la prostaglandina.⁽⁹⁾

También menciona Porto C y et al, que el efecto antiinflamatorio del *Phyllanthus niruri* es debido que contiene flavonoides estos compuestos reduce la respuesta vascular en el proceso inflamatorio e inhibiendo la migración de leucocitos al sitio de inflamación inducida indicando que el extracto estandarizado de *Phyllanthus niruri* por aspersión tiene un potente actividad inflamatoria y los metabolito estarían ejerciendo el efecto sería la presencia de flavonoides, especialmente quercetina⁽¹¹⁾.

La prueba ANOVA aplicada para la comparación de todos los grupos de estudio de la investigación nos muestra una significancia menor a 0.05, indicando que existe una diferencia estadísticamente significativa, se afirma entonces que el extracto hidroalcohólico a dosis de 200mg/kg y 400mg/kg, presenta efecto antiinflamatorio en *Mus musculus var. albinus* con inflamación aguda inducida por carragenina.

VI. CONCLUSIONES.

- Se demostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chanca piedra) tiene efecto antiinflamatorio sobre la inflamación aguda inducida por carragenina 1% en *Mus musculus var. albinus*,
- Se evaluó el efecto extracto hidroalcohólico de las hojas *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) sobre la inflamación aguda inducida por carragenina a dosis de 200mg/kg y 400mg /kg tienen efecto antiinflamatorio siendo evidenciado por la prueba estadística *Anova* que existe diferencia significativa ($P < 0.05$).
- Se comparó el efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) sobre la inflamación aguda inducida por carragenina a dosis de 200mg/kg presentado un volumen de desplazamiento de 0.40 ± 0.03 mL a 0.28 ± 0.02 mL y a dosis de 400mg/kg de 0.38 ± 0.02 mL a 0.26 ± 0.02 mL sobre la inflamación aguda inducida en *Mus musculus var. albinus*. evidenciado por prueba estadística Tukey no existe diferencia significativa en las dosis ($P > 0.05$).

ASPECTOS COMPLEMENTARIOS

- Se recomienda que realicen estudios cuantitativos y analíticos sobre la actividad antiinflamatoria de tallo y fruto de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra).
- Se recomienda determinar los posibles metabolitos tóxicos presentes *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) para reducir la probabilidad de efectos adversos
- Se recomienda que deben diseñar una formulación de un gel tópico a base de extracto de hojas *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) para establecer su utilidad como una terapia alternativa para la inflamación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ledó N, Casacó A, Merino N, Gonzáles A, Tolón Z. Efectos antipsoriásico, antiinflamatorio y analgésico del propoleo rojo colectado en Cuba. Rev. Cubana de Farmacia. Cuba. [Internet]. 2006 [Citado 13 de octubre del 2017]; 30 (1) 1-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S003475151996000100008>.
2. Morón F, Furones J, Gutiérrez Z. Ausencia de efectos antiinflamatorio y analgésico del extracto fluido de *Cymbopogon citratus* al 30% por vía oral. Rev. Cubana de Plantas Medicinales. Cuba [Internet]. 2016 [Citado 13 de octubre del 2017]; 1 (2):3-6. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/pla/vol1_2_96/pm296vga.pdf
3. Abarca M, Onofre M. Comparación del efecto hepatoprotector de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) con la silimarina en daño hepático inducido con paracetamol en animales de experimentación Perú. [Internet].2017. [Citado 13 de mayo del 2018].Disponible en: <https://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/handle/UCSM/6419?Show=full>.
4. CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Búsqueda de principios activos de planas de la región. Manual de técnicas de investigación. Iberoamericano; [Internet]. 2015 [Citado 12 octubre 2017]. Disponible en: <https://www.segib.org/programa/cyted-programa-iberoamericano-de-ciencia-y-tecnologia-para-el-desarrollo/>
5. Salamá A, Navarro L, Díaz F. Actividad antiinflamatoria, dosis letal 50 y estudio fitoquímico preliminar de *Cucumis anguria*. Rev. Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. Colombia [Internet]. 2014 [Citado 12 octubre 2017]; 1(22) 42-6 Disponible en:<file:///C:/Users/Acer/Downloads/56505-287113-1-SM.pdf>.

6. García L, Rojo D, Gómez L, Hernández M. Plantas con propiedades antiinflamatorias. Rev. Cubana de Investigaciones Biomédicas. Cuba 2012. [Internet]. 2012 [citado 12 de octubre del 2017]; 21 (3)214-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002002000300012
7. Miño J, Gorzalczany S, Moscatelli V, Ferraro G, Acevedo C, Hnatyszyn O. Actividades anticonceptiva y antiinflamatoria de *Erythrina crista-galli* L. (ceibo). Acta Farm Bonaer. Argentina. [Internet]. 2012 [Cited 2017 October 14]; 21 (2) 93-98 Available: from: http://www.latamjpharm.org/trabajos/21/2/LAJOP_21_2_1_3_ZWG9V4ZVL1.pdf.
8. Rosa D, Giroud P, Willoughby D. Study of the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpene. J Pathol USA. [Internet]. 2011 [Cited 14 October 2017]. 104 (1): 15-29 Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/path.1711040103>
9. Isla M. Cuantificación de polifenoles totales en hoja de *Phyllanthus niruri*. [Tesis]. Universidad Los Ángeles de Chimbote. Perú. [Internet]. 2016 [Citado 24 de octubre del 2017] Disponible en: <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/383>
10. Borges L, Negrão R, Pamplona S, Fernández L, Barros M, Fontes E y Et al. Estudios antiinflamatorios y antinociceptivos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus brasiliensis* (Aubl.) Poir. y aislamiento de 5-O-β-d-Glucopyranosyl]justicidin B y otros seis lignanos. *Moléculas*. Rev. Mdpi. Brasil. [Internet]. 2018. [Citado 21 mayo 2018]; 23 (4): 941, 2018 .Disponible en: <http://www.mdpi.com/1420-3049/23/4/941>
11. Porto C, Luis L, Soares A, Tatiane P, Souza L, Pedro R y et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Phyllanthus niruri* spray-dried standardized extract Rev. Brazilian Journal of Pharmacognosy. [Internet]. 2013 [cited 1 July 2019]; 23 (1): 138-144 Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102695X2013005000004&script=sciabstract>

12. Tomalá G, Encalada J. Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la mezcla hidroalcohólica de matricaria chamomilla y urtica urens en ratas wistar. Ecuador [Internet]. 2015 [Citado el 25 de julio del 2019]. Disponible en: [epositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/8933/1/BCIEQT0112%20Borbor%20Tomalá%20Grace%20Patricia%3b%20Coloma%20Encalada%20Kleber%20Javier.pdf](http://positorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/8933/1/BCIEQT0112%20Borbor%20Tomalá%20Grace%20Patricia%3b%20Coloma%20Encalada%20Kleber%20Javier.pdf)
13. Moreira J, Klein L, Valdir C. Actividad anti-hiperalgésica de corilagina, un tanino aislado de *Phyllanthus niruri* L. (Euphorbiaceae). Brasil. Rev. Etnofarmacología. Brasil. [Internet]. 2013 [Citado 24 de mayo del 2018]; 146 (1): 318-323 Disponible en: www.anexos.softcam.com.br/URUSSANGA/anexos/2017092615264215064504020.pdf.
14. Castillo S, Castillo E, Reyes C. Efecto diurético de *Phyllanthus niruri* “chanca piedra” y niveles de excreción de sodio en *Rattus rattus var. albinus.*, [Internet]. 2011 [Citado 24 de octubre 2017]; 3 (1) 5-112 Disponible en: <http://revistas.ucv.edu.pe/index.php/UCV-SCIENTIA/article/view/367/253>.
15. Seibert K, Zhang Y, Leahy K, Hauser S. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. Proc Natl Acad Sci. USA. [Internet]; 2014 [Cited 12 October 2017]. 91(25): 117- 213 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC45366/>.
16. Damas J, Remacle G, Deflandre E. Further studies of the mechanism of counter irritation by turpentine. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology. París [Internet]. 2016 [Cited 12 November 2017]; 332 (2): 196-200, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3517657>

17. Lanas A, Piqué J, Pone J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. Asociación Española de gastroenterología. España. [Internet]. 2010 [Citado 13 de noviembre del 2017]; 324 (24): 22-36. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf
18. Salido M, Abásolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. España. [Internet].2011 [Citado 13 de noviembre del 2017]; 25 (2): 46-52 Disponible en: http://www.msps.es/fr/biblioPublic_publicaciones/docs/200102-02.pdf
19. Muller W. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. Lab Invest. New York. [Internet]. 2012 [Cited 2017 November 15]; 82 (5): 521-33 Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.471.301&rep=rep1&type=pdf>.
20. Abramson S, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum. New York. [Internet]. 2010 [Cited 15 November 2017];32 (1): 1-9Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC130140/>
21. Domínguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. 3ª ed. México: Limusa. [Internet].2015 [Citado 15 de noviembre del 2017]. Disponible en: <http://www.etp.com.py/fichaLibro?bookId=51150>
22. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. 2ª ed. Editorial: Fondo Pontificia Universidad Católica del Perú. Lima. Rev. Química. Perú. [Internet]. 2014 [Citado 15 Noviembre 2017]; 12 (1): 20-34Disponible en: <file:///C:/Users/Acer/Downloads/7552-29628-1-PB.pdf>.

23. Winter C, Risley E, Nuss G. Carrageenin induced edema in the hind paw of the rat as assay for antiinflammatory drugs. Proc Soc Exp Biol Med.14, [Internet]. 2012 [Cited 15 November 2017] ;(1): 544-47Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14001233>
24. Sedgwick A, Sin Y, Edwards J, Willoughby A. Increased Inflammatory reactivity in newly formed lining tissue. J Pathol. [Internet]. 2013 [Cited 2017 November 15]; 141(4):483-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119645/>
25. Rodríguez M, Vergel L, Ospina F. Evaluación de actividades enzimáticas elastasa y mieloperoxidasa como marcadores de desgranulación leucocitaria en modelos de inflamación aguda. Rev. Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas. Colombia. [Internet]. 2015 [Citado 2017 Noviembre 15];34(1): 35 – 45 Disponible en:http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172799332012000300015&script=sci_arttext
26. Webster S, Mitchell W, Gallimore B. Biosynthesis of Dibenzyl Trisulfide (DTS) from somatic embryos and rhizogenous/embryogenic callus derived from Guinea hen weed (*Petiveria alliacea* L.) leaf explants. In Vitro Cellular & Developmental Biology – Plant. Winter C.A., E.A. Risley & C.W. Nuss., [Internet].2008 [Cited 25 November 2017]; 44(4):112-118. Available from: https://insights.ovid.com/vitro-cellular-developmental_biologplant/ivcdbp/2008/04/000/biosynthesis-dibenzyl-trisulfide-dts_somatic/7/00009534
27. Harish R, Shivanandappa T. Antioxidant activity and hepatoprotective potential of *Phyllanthus niruri*. Food Chemistry. [Internet]. 2011 [Cited 10 July del 2018]; 95(5): 180–185. Available from: [file:///C:/Users/USER/ Downloads /harish2006.pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/harish2006.pdf)

28. Cynthia R, Porto I, Luis A, Soares P, Souza R, Petrovick L y Et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Phyllanthus niruri* spray-dried standardized extract. *Rev. Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*. [Internet]. 2013 [Cited 2018 July 10]; 23(1): 138-144 Available from: [file:///C:/Users/USER/Downloads/porto2013%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/USER/Downloads/porto2013%20(1).pdf)
29. Mikami T, Miyasaka K. Effects of several antiinflammatory drugs on the various parameters involved in the inflammatory response in rat carrageenan-induced pleurisy. *Eur J Pharmacol*. [Internet]. 2013 [Cited 24 October del 2017]; 95 (1-2): 1-12 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6583058>
30. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote. Código de Ética para La Investigación. Versión 001. Aprobado por acuerdo del Consejo Universitario con Resolución N° 0108-2016-CU-Uladech católica, de fecha 25 de enero de 2016. [Citado el 1 de Julio del 2019]. Disponible en: <https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2016/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v001.pdf>

ANEXOS

Figuras 1: Planta medicinal de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra) con la cual se realizó la presente investigación



Figura 2: Lugar de donde se recolectó la planta *Phyllanthus niruri* (Chanca piedra).



Figura 3: Realizando la selección de hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra)



Fuente: Laboratorio de Farmacología ULADECH- Trujillo

Figura 4: Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra).



Fuente: Laboratorio de Farmacología ULADECH-Trujillo

Figura 5: La obtención del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra).



Fuente: Laboratorio de Farmacología – ULADECH- Trujillo.

Figura 6: Preparación de los materiales de trabajo para el trabajo de investigación



Fuente: Laboratorio de farmacología ULADECH-Chimbote

Figura 7: Boleta de compra de material biológico *Mus musculus var. albinus*, otorgada por el INS (Instituto Nacional de Salud).

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
 Av. Defensores del Morro N° 2268 - Lima - Lima - Chorrillos
 Telf: 748-1111 - Anexo 1550 / 1397

R.U.C. 20131263130
 BOLETA DE VENTA
 ELECTRONICA
 B002 - 0001258

Señor(es): RUIZ TAFUR ALICIA Fecha: 23/08/2018
 Direccion: SIN DATOS LA ESPERANZA LA LIBERTAD - TRUJILLO

CANT	CODIGO	DESCRIPCION	P.UNITARIO	IMPORTE
25.00	10404030405	RATONES ALBINO (25 GR. A MAS)	145.44	145.44
2.00	10404030406	Alimento Balanceado para Ratones x 1 kilo	7.50	7.50

Cenalepo
23/8/18
[Signature]

CON: CIENTO CINCUENTA Y DOS Y 94 / 100 SOLES

Fuente: Datos otorgados por el INS (Instituto Nacional de Salud)

Figura 8: Pesado y selección de los ratones de los grupos de experimento.



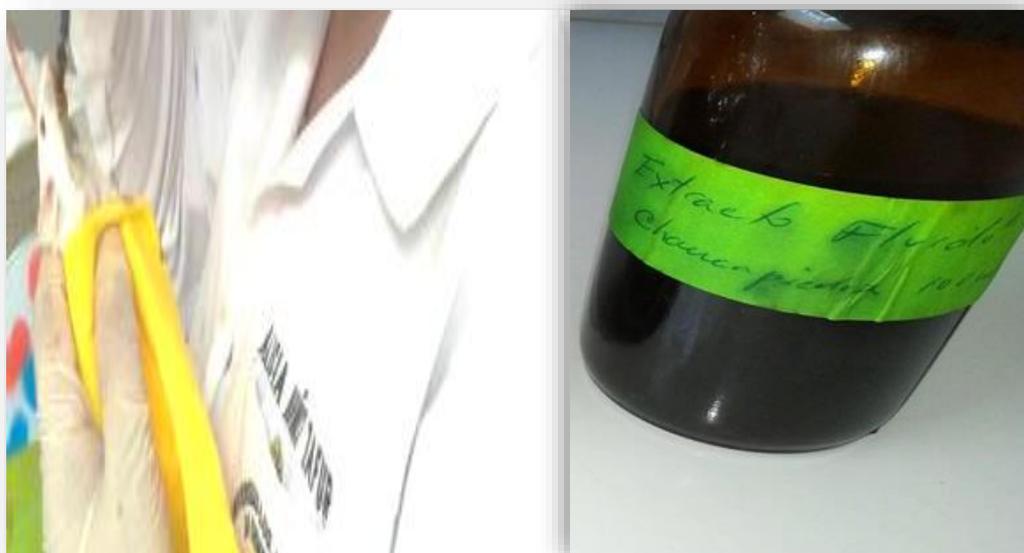
Fuente: Laboratorio de farmacología ULADECH-Chimbote

Figura 9: Inducción de la inflamación aguda con carragenina 1%



Fuente: Laboratorio de farmacología ULADECH-Chimbote

Figura 10: Administración del extracto hidroalcohólico de hojas *Phyllanthus niruri* (Chancapiedra).



Fuente: Laboratorio de farmacología ULADECH-Chimbote

Figura 11: Medición del volumen de desplazamiento de agua en mL (inflamación aguda) con equipo de pletismómetro digital 76-0220 Harvard apparatus.



Fuente: Laboratorio de Farmacología ULADECH-Chimbote

Cuadro 1: Prueba Anova unifactorial para encontrar la significancia de los grupos de estudio

ANOVA						
Dato						
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	
Tratamiento	.027	3	.008	67.343	.000	< 0.05
Error Experimental	.002	20	.000			
Total	.026	23				

Fuente: Spss 20.0 sobre los datos obtenidos por la investigadora en el estudio.

Cuadro 2: Prueba de comparaciones múltiples de tukey para los grupos

Comparaciones múltiples						
Variable dependiente:	Dato					
HSD Tukey						
(I) Grupo		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
Control negativo	Control positivo	,02833*	.00619	.001	.0110	.0457
	Dosis 200	,06667*	.00619	.000	.0493	.0840
	Dosis 400	,07833*	.00619	.000	.0610	.0957
Control positivo	Control negativo	-,02833*	.00619	.001	-.0457	-.0110
	Dosis 200	,03833*	.00619	.000	.0210	.0557
	Dosis 400	,05000*	.00619	.000	.0327	.0673
Dosis 200	Control negativo	-,06667*	.00619	.000	-.0840	-.0493
	Control positivo	-,03833*	.00619	.000	-.0557	-.0210
	Dosis 200	.01167	.00619	.266	-.0057	.0290
Dosis 400	Control negativo	-,07833*	.00619	.000	-.0957	-.0610
	Control positivo	-,05000*	.00619	.000	-.0673	-.0327
	Dosis 400	-.01167	.00619	.266	-.0290	.0057

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Fuente: Spss 20.0 sobre los datos obtenidos por la investigadora en el estudio.