

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA



Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (Angulla) en ratones.

Tesis para obtener el Título de Químico Farmacéutico

Autoras:

Díaz Pimentel, Marcela Santa

Pérez Eslachin, Sonia Anita

Asesora:

Torres Solano, Carol Giovanna

Chimbote – Perú

2020

i.-Palabras clave

| | |
|---------------------|---------------------|
| Tema | Fitoquímica |
| Especialidad | Farmacología |

Keywords

| | |
|-------------------|----------------|
| Subject | Phytochemistry |
| Speciality | Pharmacology |

| | |
|-------------------------------|--|
| Línea de investigación | Recursos naturales y terapéuticos |
| Área | Ciencias médicas y de la salud |
| Subárea | Medicina básica |
| Disciplina | Farmacología y farmacia |

ii.- Título

**Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de
Sida rhombifolia L. (Angulla) en ratones.**

iii.- Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones. El que se desarrolló en los laboratorios de la Facultad de Medicina de la Universidad San Pedro, para el cual se utilizaron 42 ratones albinos cepa Balb/C de ambos sexos distribuidos de manera aleatoria en 7 grupos, de 6 ratones cada uno con un peso promedio de 25 +/- 5 g, donde todos los grupos recibieron una inyección intraperitoneal de 10 mL/ kg se solución de ácido acético al 0.6% y los tratamientos que serán SSF, paracetamol 200 mg/Kg, diclofenaco 8 mg/Kg, tramadol 5 mg/Kg, y extracto en dosis de 100, 200 y 400 mg/Kg respectivamente, Se midieron el número de constricciones abdominales durante 5 minutos. Encontrándose que el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) posee elevada cantidad de flavonoides y compuestos fenólicos en mayor cantidad, así mismo el extracto evidencia mayor actividad analgésica a dosis de 400 mg/kg. Por lo tanto, podemos concluir que el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) presenta efecto analgésico al ser evaluada en ratones con inducción de contorsiones abdominales por ácido acético.

Palabras clave: analgésico, *Sida rhombifolia* L., angulla, ácido acético

iv.-Abstract

The present investigation aimed to evaluate the analgesic effect of the ethanolic extract of the leaves of *Sida rhombifolia* L. (angulla) in mice. The one that was developed in the laboratories of the San Pedro University School of Medicine, for which 42 Balb/C strain albino mice of both sexes were used randomly distributed in 7 groups, of 6 mice each with an average weight of 25 +/- 5 g, where all groups received an intraperitoneal injection of 10 mL/kg of 0.6% acetic acid solution and the treatments that will be SSF, paracetamol 200 mg/Kg, diclofenac 8 mg/Kg, tramadol 5 mg/Kg, and extract in doses of 100, 200 and 400 mg/Kg respectively. The number of abdominal constrictions were measured for 5 minutes. Finding that the ethanolic extract of the leaves of *Sida rhombifolia* L. (angulla) has a high amount of flavonoids and phenolic compounds in greater quantity, likewise the extract shows greater analgesic activity at doses of 400 mg/kg. Therefore, we can conclude that the ethanolic extract of the leaves of *Sida rhombifolia* L. (angulla) has an analgesic effect when evaluated in mice with induction of abdominal contortions by acetic acid.

Key words: Analgesic, *Sida rhombifolia* L., angulla, acetic acid

| INDICE | Pág. |
|---|-------------|
| Palabras clave | i |
| Título de la investigación..... | ii |
| Resumen..... | iii |
| Abstract..... | i v |
| Índice..... | v |
| Introducción..... | 01 |
| Antecedentes y fundamentación científica..... | 01 |
| Justificación de la investigación..... | 09 |
| Problema..... | 10 |
| Marco Referencial..... | 10 |
| Hipótesis..... | 16 |
| Objetivos..... | 16 |
| Metodología..... | 17 |
| Tipo y Diseño de investigación..... | 17 |
| Población y Muestra..... | 18 |
| Técnicas e instrumentos de investigación..... | 18 |
| Resultados..... | 23 |
| Análisis y Discusión..... | 28 |
| Conclusiones..... | 30 |
| Recomendaciones..... | 31 |
| Agradecimientos..... | 32 |
| Referencias Bibliográficas..... | 33 |
| Anexos..... | 39 |

I. Introducción

1.1. Antecedentes y fundamentación científica.

La definición de “dolor” más ampliamente aceptada es sin lugar alguno la provista por la IASP (International Association for the Study of Pain): “El dolor es una experiencia subjetiva compleja compuesta por la sensación real o potencial de daño tisular que se acompaña de un fuerte componente afectivo” (Raja et al., 2020). El dolor “agudo se origina con un estímulo nocivo y causa una reacción inmediata de alarma (se debe preservar porque implica una respuesta de protección), corresponde a un dolor fisiológico. Sin embargo, el dolor “crónico”, que puede ser inflamatorio o neuropático y subyacente o no a alguna afección, ha perdido su característica de defensa por lo tanto no aporta al proceso curativo sino al contrario, ya que, empeora la calidad de vida y aumenta el sufrimiento de quien lo padece, por lo tanto, es un dolor patológico. Luego del daño a cualquier tejido se liberan mediadores inflamatorios tales como prostaglandinas, citoquinas, bradiquinina (Bk) y protones, los cuales sensibilizan a los nociceptores por lo tanto estímulos nocivos serán transmitidos más rápido que en una condición sin inflamación. Citoquinas interaccionan con células neuronales y no neuronales pudiendo potencialmente modificar la transmisión sináptica y nocicepción. Esto se refleja en una reacción dolorosa desproporcionada, producto de un daño nervioso que genera nuevos canales de sodio, quienes son responsables de descargas espontáneas, lo que finalmente origina un dolor episódico o permanente en ausencia de estimulación periférica (Mitchell, 2009).

Los vegetales contienen compuestos fenólicos y flavónicos, los cuales son pigmentos naturales y que protegen al organismo humano del daño producido por agentes oxidantes; están ampliamente distribuidos en plantas, frutas, verduras y representan componentes sustanciales de la parte no energética de la dieta humana (Aherne & O'Brien, 2002).

La salud humana es de gran importancia para el desarrollo y el progreso de un país. Se ha utilizado preparaciones o medicamentos herbarios desde épocas antiguas, en muchas partes del mundo, incluyendo la India. En años recientes, su uso como alternativa popular a la medicina moderna ha aumentado considerablemente en países desarrollados (Corns, 2003; Barnes, 2003)

En otro trabajo de investigación de la misma especie, encontraron que el extracto metanólico de “huira-huira” (*Culcitium canescens* Humb. & Bonpl., basónimo de *Senecio canescens* (Humb. & Bonpl.) Cuatrec.; *Compositae*) muestra un efecto analgésico a dosis de 2 a 3 g/kg, en la prueba de contorciones inducidas por ácido acético. Los resultados también demuestran, el efecto analgésico no dependiente de la dosis. Por otro lado, la prueba de presión de cola, demuestra que el umbral de dolor es reducido dependiendo de la dosis (Okuyama et al., 1994).

Pastorello et al. (2012) en su estudio de “Actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L”, determinaron la actividad antiinflamatoria mediante la inducción de edema por carragenina (1%) en la pata de la rata, utilizando la FBZ como estándar el cual inhibió el desarrollo del edema en un 50 % durante el tiempo de ensayo (1-3 h) resultado comparable con el extracto de la raíz *Ruellia tuberosa* L. a una concentración de 80 mg/kg el cual tuvo una inhibición de 38,7 y 31,5 % a 1 y 3 h, respectivamente, para la evaluación del efecto analgésico empleó el método de inducción de dolor visceral a través de la administración intraperitoneal de ácido acético (0,6 %), observando que la raíz de *Ruellia tuberosa* L. presentó un efecto máximo de 85,7 % de reducción en el número de contorsiones a la dosis de 50 mg/kg comparable con el efecto del A.A.S (ácido acetil salicílico) a una concentración de 100 mg/kg con una disminución en el número de contorsiones del 64,5 %, demostrando que el extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. posee potente actividad analgésica a una concentración de 50 mg/kg.

Rajendrakumar et al. (2014) demostraron la actividad antiinflamatoria del tubérculo *Ruellia Tuberosa* L. (*Acanthaceae*), mediante el edema de la pata de

rata inducido por carragenina (1 %), utilizando 30 ratas adultas Wistar albinas de ambos sexos con un peso de 150-200 g reportando tres horas después de la administración que el extracto a concentraciones de 100, 200 y 400 mg/kg causaron inhibición del edema de la pata de la rata en 65,20, 71,00 y 84,54 % respectivamente, y con Indometacina a una concentración de 10 mg/kg un porcentaje de inhibición de 82,29 %. Mostrando un mayor porcentaje de inhibición de la inflamación a una concentración de 400 mg/kg comparable a la Indometacina a una concentración de 10 mg/kg.

Yadav et al. (2012) estudiaron la “Actividad antiinflamatoria de la raíz, hojas y tallo de *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) Nees (*Acanthaceae*), empleando 30 ratas machos (100-150 g) utilizando el modelo experimental de inducción del edema por carragenina (1 %) en la pata de la rata, determinó a las 4 horas de administrado el tratamiento que el extracto de las hojas de *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) poseen mayor efecto antiinflamatorio a una concentración de 250 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 18,5 % siendo menor al porcentaje de inhibición de la Indometacina 10 mg/kg con un porcentaje de inhibición de 33 %

Gómez (2014), en Arequipa, al evaluar el efecto analgésico del extracto de los tallos de *Oreocereus leucotrichus* (abuelo o q'calli) y su emulgel en ratas de laboratorio (*Rattus novergicus*), demostró el efecto analgésico induciendo dolor a los animales mediante el método de inmersión de la cola, para el cual emplearon 20 ratas, determinando así que la especie vegetal posee actividad analgésica, obteniendo como resultado a una concentración del extracto de 20 % un promedio de 4,74 segundos de resistencia al dolor, similar al grupo control evaluado con un promedio de 4,28 segundos.

Esteban & Rodríguez (2016), en su trabajo de investigación sobre la actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” en ratones, determinaron la actividad analgésica

empleando el modelo de contorsiones abdominales por ácido acético glacial al 0,8 %, utilizando el extracto a concentraciones 50, 100 y 200 mg/kg obteniendo un porcentaje de inhibición de contorsiones de 34, 73 y 45 % respectivamente, los estándares utilizados fueron paracetamol 300 mg/kg, tramadol 40 mg/kg y oxicodona 20 mg/kg los cuales presentaron un porcentaje de inhibición de 76, 87 y 97 % respectivamente, lo que evidencia la actividad analgésica de la especie vegetal a una dosis de 100 y 200 mg/kg con un porcentaje de inhibición cercano al paracetamol 300 mg/kg. Para la determinación de la actividad antiinflamatoria empleó el método de edema auricular por un agente irritante xilol al 6%, la crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” (5, 10 y 20%) presentaron un porcentaje de inhibición de la inflamación de las orejas tratadas de 42, 65 y 28 % respectivamente y los estándares utilizados como diclofenaco 1 % gel y clobetazol 0,05 % crema, obtuvieron un porcentaje de inhibición de 67 y 51 % respectivamente, mostrando un mayor efecto antiinflamatorio con la crema al 10 % siendo cercano al diclofenaco al 1 % en gel.

1.2. Justificación de la investigación

En la actualidad, la búsqueda de alternativas terapéuticas dentro de los productos naturales para aliviar o curar sus dolencias o afecciones se ha intensificado. La obtención de nuevos fármacos a partir de la biodiversidad es uno de los ejercicios científicos más importantes, tomando en consideración la potencialidad de encontrar en la biodiversidad nuevas estructuras que puedan constituirse en cabezas de serie, y debido a la creciente tendencia de la población a consumir productos fitoterapéuticos. Este tipo de investigaciones presenta un reto de grandes proporciones, puesto que la utilización de estos productos no sólo debe estar basada en el conocimiento o la sabiduría popular, sino que se debe garantizar su uso seguro, ya que es frecuente relacionar la palabra natural con inocuo, y desconocer las posibles reacciones adversas que estos productos pueden presentar. *Sida rhombifolia* L. (escobilla, escoba negra) pertenece a la familia *Malvaceae* y es utilizada por las comunidades de la Sierra Nevada de Santa Marta (Colombia) para el tratamiento del mal de orín y riñones, enfermedades de la piel, hemorragias, dolor de dientes, diarrea, gastritis y como analgésico para controlar la fiebre (Coelho de Souza et al,

2004; Barros, 2000). Algunos de los metabolitos secundarios que han sido aislados de *Sida rhombifolia* L. son: pseudoefedrina, beta-feniletilamina, efedrina, vascina y vascinol. Adicionalmente, se han reportado betasitosterol y otros compuestos derivados de colina. En el tallo se ha informado la presencia de hipaforina y alcaloides indólicos (Duke, 1999; Dinan, 2001).

1.3. Problema

En la última década, se han dado grandes avances en el desarrollo de nuevos fármacos, y aunque la investigación y descubrimiento de nuevas moléculas conlleve una gran inversión de tiempo y dinero, los resultados han sido, en muchos casos, satisfactorios para la industria farmacéutica (Schacht et al., 2010). Por ello, se ha optado por no solo desarrollar más compuestos, sino redescubrir nuevos efectos farmacológicos de drogas previamente comercializadas, esta propiedad es conocida como efecto pleiotrópico, lo que le confiere a un fármaco nuevas aplicaciones terapéuticas (Keiser et al., 2009).

¿El extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) tendrá efecto analgésico al administrarlo por vía oral en ratones con inducción de contorsiones abdominales por ácido acético?

1.4 Marco Referencial

1.4.1. Acción analgésica

La analgesia es considerada imprescindible, especialmente cuando se trata de dolor de tipo crónico, donde toda situación algica debe someterse a una estrategia analgésica previa, antes de aplicarle el correspondiente tratamiento frente al dolor. Dentro de los grupos analgésicos tenemos a: Fármacos Analgésicos opiáceos (O. débiles o menores, O. mayores y O. de acción mixta); Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Éstos representan el grupo de analgésicos más utilizados de forma rutinaria en el ámbito hospitalario y extrahospitalario, si bien a menudo se confunde la eficacia antiflogística y analgésica de los mismo (Ibáñez et

al., 2010). La eficacia analgésica es, en general, de grado moderado a medio, lo que significa que los AAP/AINEs son capaces de aliviar un número elevado de dolores y molestias de carácter muy diverso: cefaleas, artralgias de variada etiología, mialgias, tendinitis, dismenorreas, dolores dentarios, dolores postoperatorios y postraumáticos de intensidad moderada, ciertos cólicos (p. ej. renales), dolores oncológicos en sus fases iniciales. Su efecto antiálgico máximo es claramente inferior al que se obtiene con dosis óptimas de analgésicos opiáceos y aunque este efecto es dosis dependiente, el máximo de eficacia antiálgica de los AINEs se consigue al duplicar, en algunos casos triplicar, la dosis del fármaco, no produciéndose incrementos de la actividad antiálgica al aumentar más la dosis de los AINEs. Su utilización preferente es el dolor con etiología somática, intensidad moderada y cierto componente inflamatorio. Escasamente eficaces en dolor neuropático (neuralgias de diversa índole) (Flores, 2004).

La acción analgésica de los AINEs tiene lugar tanto en los tejidos periféricos como en el SNC. A nivel periférico, mediante inhibición de la síntesis de las prostaglandinas producidas por ambas isoformas de la COX, en respuesta a una agresión o lesión tisular; impiden de ese modo que las PG contribuyan, mediante su acción sensibilizadora sobre las terminaciones nerviosas nociceptivas, a aumentar la acción estimulante dolorosa de otros mediadores allí liberados (histamina, bradiquinina, etc.). En el SNC, en aquellas situaciones que originan sensibilización espinal como consecuencia de una estimulación sostenida de aferencias nociceptivas periféricas, el efecto analgésico o antihiperálgico de los AINEs parece depender de la inhibición preferente de la forma constitutiva de la COX-2. Es posible que en la acción analgésica del paracetamol intervenga su actividad anti-COX-3 (Flores, 2004).

1.4.2. Mecanismos de analgesia

Debido a sus múltiples etiologías y mecanismos, el dolor sigue siendo un problema no resuelto. Los tratamientos farmacológicos

convencionales se basan en: a) La interacción con receptores de membrana (p.ej. opioides), b) La inhibición de enzimas que participan en la síntesis de transmisores (p.ej. AINEs) y c) la manipulación farmacológica de los gradientes aniónicos en la interfase, tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico. Todos estos fármacos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa. Esta enzima convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂), los cuales se transforman en prostaglandinas, prostaciclina y/o tromboxanos (Bagchi et al., 1999). Siendo estos los que participan en los fenómenos inflamatorios, ejerciendo un efecto de bronco constricción y vasodilatación, como también en el incremento de la permeabilidad capilar (Hall et al., 2001). El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), es la inhibición de la ciclooxigenasa. Como consecuencia se inhibe la formación de prostaglandinas (PGE y PGL) a partir del ácido araquidónico membranario de distintos tipos celulares. Se han identificado 2 isoformas, la COX-1 y COX-2 (Clemente et al., 2005). Sin embargo, el mecanismo íntimo de inhibición es diferente entre ellos: el ácido acético salicílico es un inhibidor irreversible, por acetilación de un residuo de serina del centro activo; los AINEs inhiben a la ciclooxigenasa de forma competitiva y estereoespecífica, por tanto, de forma reversible, siendo el grado de reversibilidad variable entre ellos. La COX-1 se expresa constitutivamente en ciertos tejidos incluyendo estómago, intestinos, riñones, y en las plaquetas; por el contrario, la COX-2 se expresa constitutivamente en un número limitado de tejidos, incluyendo el cerebro, el riñón y el aparato reproductor. Se ha demostrado que la COX-2 es la isoforma de la enzima que resulta inducida por los estímulos proinflamatorios, y propuesta como principal responsable de la síntesis de los mediadores prostanoideos del dolor, la inflamación y la fiebre (Ibañez et al., 2010).

1.4.3. Productos naturales

La OMS y la Organización para la Alimentación y la Agricultura de las Naciones Unidas (FAO) recomiendan un consumo diario de al menos

400 g o 5 porciones de frutas y verduras para ayudar en la prevención de enfermedades crónicas tales como enfermedades del corazón, cáncer, diabetes y obesidad. (Rodriguez-Fragoso et al, 2011). La ingesta de flavonoides encontrados en el vino, el té y varios alimentos vegetales se correlaciona inversamente con la mortalidad por enfermedad coronaria atribuido a la actividad antioxidante de sus compuestos polifenólicos, y la modificación oxidativa de lipoproteínas de baja densidad (LDL) como paso clave en la formación de una lesión aterosclerótica (Benito et al, 2002). Una revisión de Lakhanpal et al. (2007), reporta estudios que correlacionan inversamente la ingesta de quercetina y la concentración de colesterol en plasma, acción antiagregante plaquetaria e inhibición de la proliferación y migración de musculo liso aórtico, además de acciones implicadas en la prevención de las complicaciones de la diabetes como la inhibición de la aldosa reductasa, una enzima que convierte glucosa en sorbitol (su acumulación se relaciona a neuropatía, retinopatía y nefropatía).

1.4.4. *Sida rhombifolia*

Dioscórides utilizó el término “Sida” para nombrar a una *malvácea* referida a la especie *Nymphaea alba*. (Soukup, 1998). El género *Sida* L. cuenta con unas 258 especies tropicales y subtropicales en ambos hemisferios; particularmente son abundantes en América. En el Perú se conocen a *Sida abutifolia* Mill, *Sida acuta* Burm, *Sida ciliaris* L, *Sida decandra* R.E.Fries, *Sida dyctiocarpa* Griseb, *Sida jatrophoides* L'Hér, *Sida limensis* R.E. Fries, *Sida oligandra* Schum, *Sida palmata* Cav, *Sida poeppigiana* (Schum.) Fryxell; *Sida rhombifolia* L, *Sida spinosa* L y *Sida weberbaueri* Ulbr (Mostacero, 2002). Asimismo, la especie *Sida limensis* R.E. Fries, ha sido identificada como hierba endémica para los departamentos de Lima, Lambayeque y Amazonas (Loja, 2000).

Las hojas de *Sida rhombifolia* L. son fumadas en varios países por sus efectos estimulantes y eufóricos (especialmente en México, donde esta

especie es considerada como la más potente). En la India, es preparada en infusión utilizando las hojas frescas y desecadas como una bebida estimulante y refrescante. Los aborígenes australianos utilizan esta hierba para el tratamiento de la diarrea (Shaman, 2000).

En el ámbito internacional, se han obtenido de la raíz de *Sida rhombifolia* L. alcaloides (en especial efedrina) 540 partes por millón (ppm). El tallo contiene: mucílago. Las hojas contienen: ácido ascórbico 900 – 4545 ppm, cenizas 16000 – 81000 ppm, beta carotenos 60 - 305 ppm, calcio 4660 – 23535 ppm, carbohidratos 94000 - 475000 ppm, grasa 14000 - 71000 ppm, fibra 33000 - 167000 ppm; hierro 50 - 253 ppm; kilocalorías 630 - 3180 /kg, niacina 21 – 105 ppm, fósforo 580 - 2930 ppm, proteína 74000 - 374000 ppm, riboflavina 4,7 – 24 ppm, saponina, tiamina 2,2 - 11 ppm, y agua 802000 ppm (Rao, 1997).

Asimismo, toda la planta contiene los siguientes alcaloides: colina, pseudoefedrina, beta-feniletilamina, vasicina y otros. Los peciolos contienen hipaforina y alcaloides relacionados al indol. La acción estimulante de la especie *Sida rhombifolia* L y otras es debido a la presencia de pseudoefedrina y efedrina. La evaluación cuantitativa muestra que la presencia de estos alcaloides en la raíz es de 0,1 %. La cerveza preparada con su raíz entre 10-20 gramos presenta un efecto estimulante distinto (Rao, 1997).

Sida rhombifolia L. contiene el alcaloide criptolepina, el cual también se encuentra en el género sin parentesco *Cryptolepis* (familia *Asclepiadaceae*) y vasicina hallado en la especie sin parentesco *Adhatoda zeylanica*. Además, causa sorpresa la presencia del alcaloide efedrina que se sabe proviene del género *Ephedra*. La presencia de vasicina y efedrina en este grupo de plantas sin parentesco y sus usos similares en la medicina indígena es la contribución del conocimiento tradicional (Souza, 2013).

Los constituyentes presentes en los extractos de las plantas del género *Sida* poseen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram (+), Gram (-) y hongos. Sus componentes pueden ser aplicados, contra microbios dermatológicos en infecciones (Wake, 2011).

En el ámbito nacional no se han reportado antecedentes definidos sobre el estudio fitoquímico ni analgésico de *Sida rhombifolia* L, por lo cual se plantea estudiar sus hojas para determinar sus componentes químicos, su acción analgésica en ratones de tal manera que la presente investigación ofrezca una alternativa terapéutica con base en la medicina tradicional del Perú.

1.4.5. Identificación taxonómica de *Sida rhombifolia*

Conforme al Sistema de Clasificación de Cronquist (1988), refrendado por el Museo de Historia Natural de la UNMSM, esta planta se ubica en la siguiente posición taxonómica:

| | | |
|----------|---|----------------------------|
| División | : | MAGNOLIOPHYTA |
| Clase | : | MAGNOLIOPSIDA |
| Subclase | : | ROSIDAE |
| Orden | : | MALVALES |
| Familia | : | MALVACEAE |
| Género | : | <i>Sida</i> |
| Especie | : | <i>Sida rhombifolia</i> L. |

1.5. Hipótesis

El extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) al ser administrado por vía oral posee efecto analgésico en ratones.

1.6. Objetivos

Objetivo general:

Determinar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

Objetivos específicos:

Obtener el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

Identificar los metabolitos secundarios del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

Determinar el efecto analgésico de dosis de 100, 200 y 400 mg/ kg del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

II. METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño de investigación

2.1.1 Tipo

El diseño del estudio fue de tipo analítico-experimental, aleatorizado, completo, pre-clínico *in vivo*.

2.1.2 Diseño

La presente investigación buscó determinar el efecto analgésico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (Angulla), en ratones, teniendo en cuenta el siguiente diseño experimental:

- El grupo 01 recibió ácido acético (AA) + solución salina fisiológica.
- El grupo 02 recibió ácido acético (AA) + Paracetamol
- El grupo 03 recibió ácido acético (AA) + Diclofenaco
- El grupo 04 recibió ácido acético (AA) + Tramadol
- El grupo 05 recibió ácido acético (AA) + extracto de angulla 100 mg/Kg
- El grupo 06 recibió ácido acético (AA) + extracto de angulla 200 mg/Kg
- El grupo 07 recibió ácido acético (AA) + extracto de angulla 400 mg/Kg

2.2

Población y muestra

2.2.1 Población:

- Población₁: Ratones Albinos
- Población₂: *Sida rhombifolia* L. (angulla)

2.2.2 Muestra:

- Muestra₁: Ratones Albinos Cepa Balb-c: 42 unidades
- Muestra₂: Hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla): 1000 g

2.3. Técnicas e instrumentos de investigación:

2.3.1. Obtención de la muestra vegetal:

Las muestras vegetales (plantas completas) fueron obtenidas de la Provincia de San Marcos del departamento de Cajamarca – Perú.

2.3.2. Obtención del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

Para la preparación del extracto etanólico, las hojas de la muestra vegetal fueron separadas de la muestra vegetal (planta completa), seleccionadas y lavadas, posteriormente se les trituraron con un molino eléctrico de cuchillas, el polvo fino obtenido fue macerado con etanol de 96°, a temperatura ambiente durante 7 días con movimiento constante, posteriormente se filtró, y dicho filtrado fue desecado a 40°C en estufa hasta peso constante. El residuo obtenido

fue llamado extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (CYTED, 1995).

2.3.3. Estudio fitoquímico preliminar del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

2331. Fundamento: permite determinar cualitativamente los principales grupos químicos presentes en una planta, consiste en la extracción de la planta con solventes apropiados y la aplicación de reacción de color y precipitación (Lock, 2017).

2332 Procedimiento:

a) Identificación de Alcaloides

Ensayo de Dragendorff

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, luego se añadió 3 gotas del reactivo de Dragendorff, y se procedió a observar considerándose positivo la formación de un precipitado rojo ladrillo.

Ensayo de Mayer

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se añadió 3 gotas del Reactivo de Mayer y se procedió a observar considerándose positivo la formación de un precipitado blanco.

Ensayo de Wagner

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se añadió 3 gotas del Reactivo de Wagner y se procedió a observar considerándose positivo la formación de un precipitado café.

b) Identificación de Flavonoides

Ensayo de Shinoda

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, luego se agregó limadura de magnesio seguido de 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y se procedió a observar considerándose positivo si la reacción es de rojo oscuro intenso.

c) Identificación de compuestos fenólicos y/o taninos

Ensayo de Cloruro Férrico (FeCl₃)

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se agregó 3 gotas del reactivo FeCl₃ al 10% y se procedió a observar considerándose positivo la aparición de coloración verde oscuro.

d) Identificación de triterpenoides y/o esteroides

Ensayo de Liebermann-Burchard

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se agregó 5 gotas de ácido acético seguido de 5 gotas de anhídrido acético, luego se agregó 1 gota de ácido sulfúrico y se procedió a observar considerándose positivo para triterpenoides una coloración rojo-marrón y para esteroides la presencia de anillo color verde.

e) Identificación de Quinonas

Ensayo de Borntrager

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, a continuación, se agregó 5 gotas del reactivo de Borntrager y se procedió a observar considerándose positivo si la reacción es de color rojo intenso o rosado oscuro.

f) Identificación de Azúcares reductores

Se colocó 1 mL del extracto en un tubo de ensayo, primero se mezcló Fehling A + Fehling B y luego se añadió a la muestra. Considerándose positivo un precipitado rojo.

g) Identificación de Saponinas

Se colocó 1 mL extracto en un tubo de ensayo y se diluyó con 5 veces su volumen en agua y se agitó la mezcla fuertemente durante 2 minutos. Considerándose positivo la aparición de espuma de 2mm de altura en la superficie y si persistió por más de 2 minutos.

2.3.4. Determinación del efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) (Pinardi, 2001).

Para determinar el efecto analgésico, se utilizaron 42 ratones albinos cepa Balb/c 25 ± 5 g de peso corporal. Las cuales procedieron del bioterio del Instituto Nacional de Salud (Lima-Chorrillos), las cuales fueron aclimatados 7 días antes de la experimentación y fueron alojados en jaulas metálicas con alimento balanceado en pellets (ratonina) y agua a libertad a temperaturas 25 ± 1 °C, con 12 horas ciclo luz / oscuridad y humedad relativa aproximadamente 60%, luego se distribuyeron de manera aleatoria en 7 grupos de seis ratones cada grupo, se utilizó el método de las contorsiones abdominales o writhing test o test de las contorsiones abdominales, donde se administró a todos los grupos una inyección intraperitoneal de 10 ml/ kg se solución de ácido acético al 0.6%, produciendo un dolor tipo visceral, el cual se midió contando el número de contorsiones que presentó el espécimen durante un

período de 5 minutos, considerados a partir de los 5 minutos post inyección del ácido acético. Una contorsión fue definida como una contracción de los músculos abdominales acompañado de la elongación del cuerpo y extensión de una o ambas extremidades posteriores.

2.4 Procesamiento y análisis de la información

Los datos fueron expresados como valor medio \pm error estándar de la media (EE), límite superior e inferior, análisis de varianza ANOVA, los valores fueron estadísticamente significativos con el valor $p < 0,05$. Utilizándose el Programa estadístico SPSS, versión libre para Windows.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Marcha fitoquímica del extracto etanólico de los pétalos de *Sida rhombifolia* L. (Angulla).

| Reacción de Identificación | Metabolito Secundario | Cantidad |
|----------------------------|--------------------------|----------|
| Gelatina | Taninos | + |
| Tricloruro férrico | Compuestos Fenólicos | +++ |
| Mayer | Alcaloides | + |
| Hidróxido de sodio | Quinonas | + |
| Liebermann | Esteroides y triterpenos | + |
| Shinoda | Flavonoides | +++ |

Leyenda: (+++) = *Abundante cantidad*; (++)=*Regular cantidad o positivo*,
(+)= *Poca cantidad o trazas*; (-)=*Ausencia*.

Tabla 2. Datos obtenidos al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

| Tratamiento | Valor medio | Error estandar | Intervalo confianza 95% | |
|-----------------------|-------------|----------------|-------------------------|----------|
| | | | Inferior | Superior |
| SSF 5 mL/Kg | 28.00 | 1.69 | 24 | 34 |
| Paracetamol 200 mg/Kg | 25.17 | 1.17 | 20 | 28 |
| Diclofenaco 8 mg/kg | 17.50 | 1.28 | 12 | 21 |
| Tramadol 5 mg/kg | 2.83 | 0.48 | 1 | 4 |
| Angulla 100 mg/kg | 24.83 | 0.70 | 23 | 27 |
| Angulla 200 mg/kg | 23.67 | 1.43 | 19 | 28 |
| Angulla 400 mg/kg | 18.50 | 0.76 | 16 | 21 |

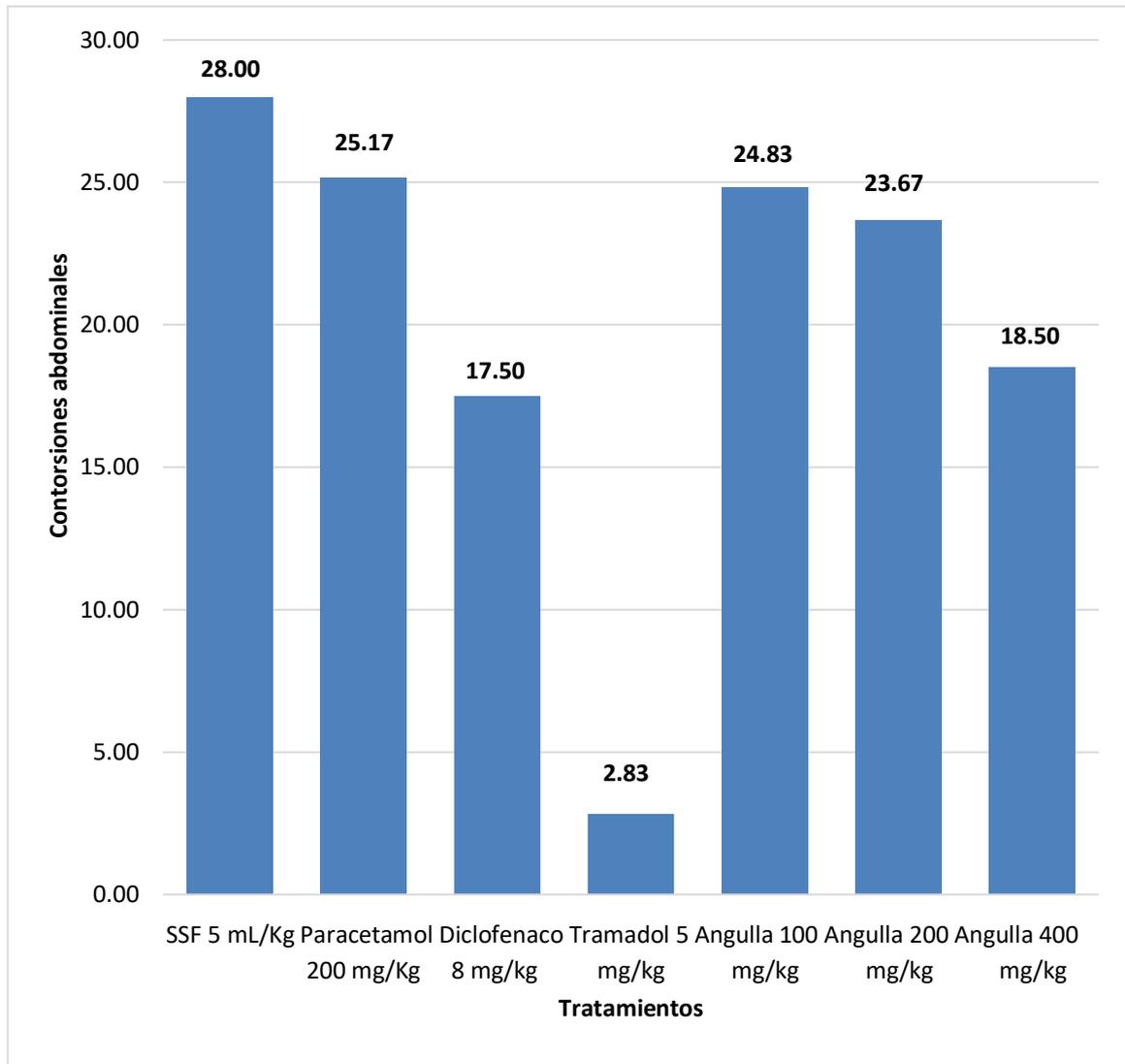


Figura N° 01. Valor medio de las contorsiones abdominales de los ratones al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

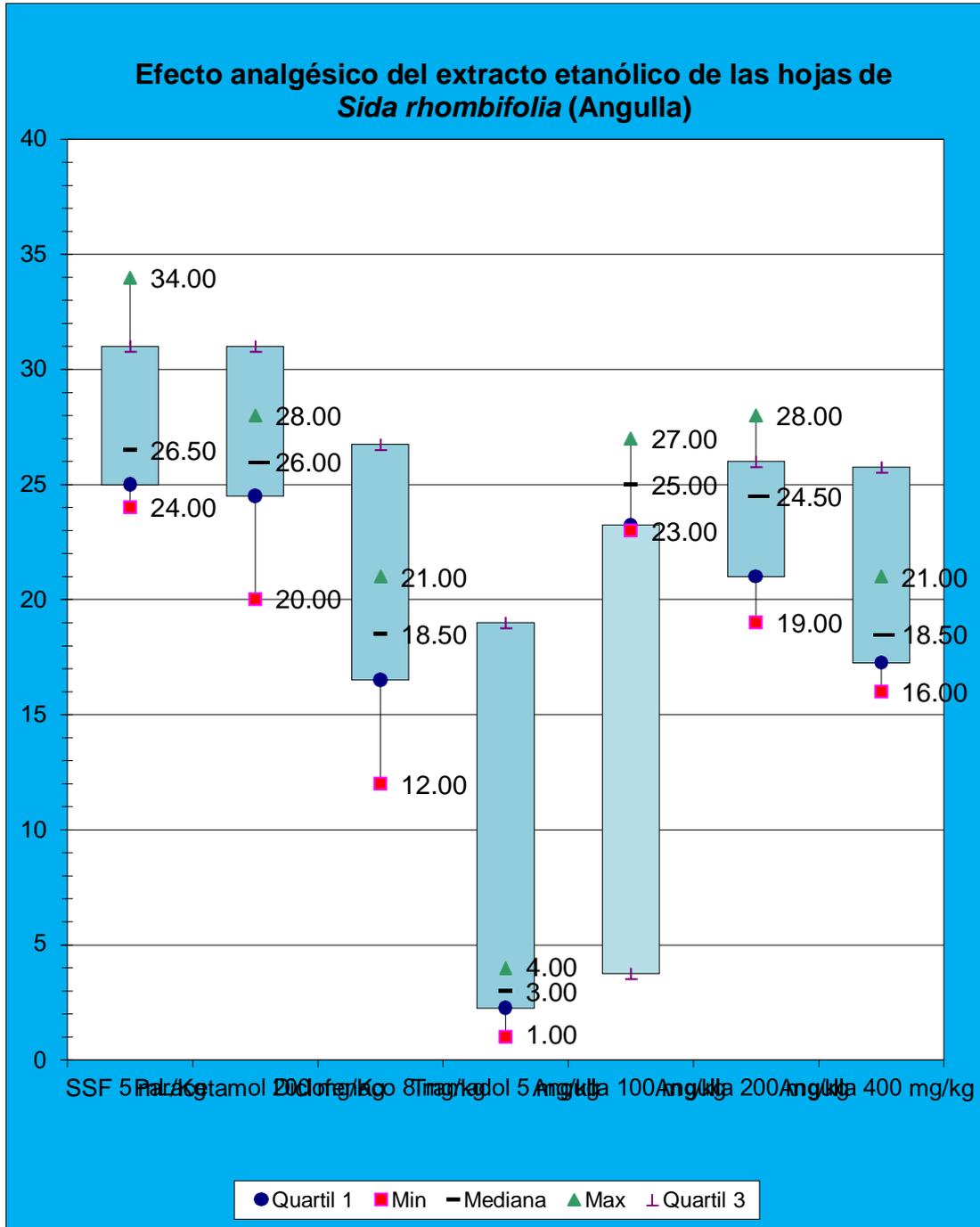


Figura N° 02. Diagrama de cajas del valor medio de las contorsiones abdominales de los ratones al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

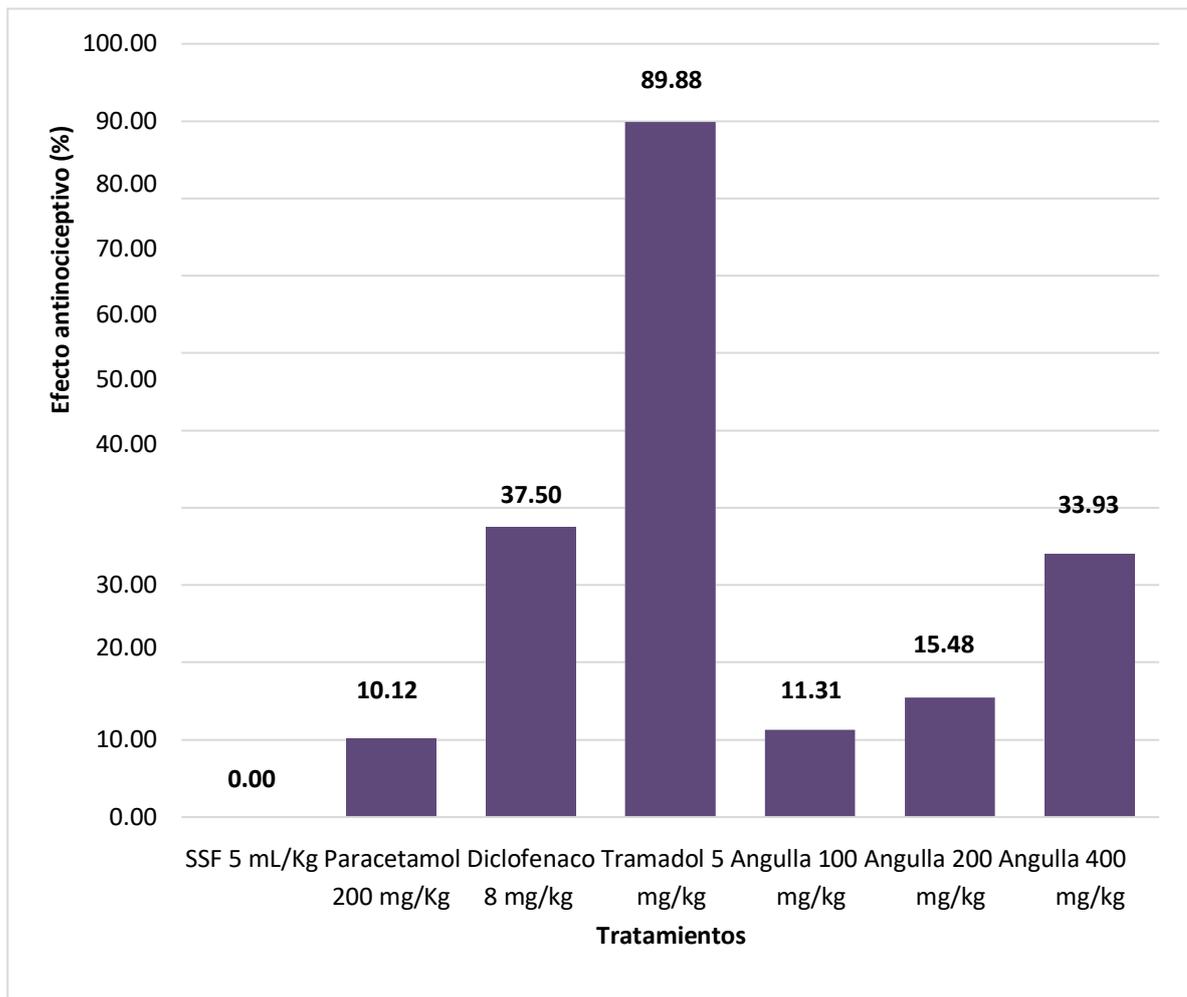


Figura N° 03. Porcentaje del efecto analgésico al evaluar el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) sobre las contorsiones abdominales inducidas con ácido acético en ratones.

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El estudio fitoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) ha evidenciado la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos en mayor cantidad (+++), taninos, alcaloides, quinonas y esteroides triterpénicos en poca cantidad (+) (Tabla 1); lo que se confirma con el estudio de Castillo (2018).

La prueba de contorsiones abdominales, es un modelo experimental de dolor agudo que evalúa el efecto analgésico a nivel del sistema nervioso periférico, sin embargo, no excluye efectos en el sistema nervioso central y posibles efectos antiinflamatorios. Tras la administración de un agente irritante en la cavidad peritoneal, se activan los receptores periféricos de dolor y también se liberan prostaglandinas y otros mediadores de la inflamación (Current protocols in Pharmacology, 2017), sustentando lo anteriormente dicho.

Dentro de los metabolitos encontrados se encuentran los compuestos fenólicos y flavonoides. Los flavonoides, han sido empleados para la reducción de la fragilidad capilar, protección frente a estados tóxicos agudos, en terapéutica estrogénica e inflamatoria por su acción similar a la cortisona. Además, son usados como antioxidantes, antivirales, antidiarreicos, antihelmínticos y citostáticos (Roncal & Saldaña, 2014).

En la tabla 2 y en las figuras 1,2 y 3, se observan los resultados del efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L., donde se evidencia que conforme se incrementan las concentraciones de los extractos (100, 200 y 400 mg/kg), el número de contorsiones disminuyen en 24.83, 23.67 y 18.50 respectivamente, así como los porcentajes de efecto analgésico incrementan de 11.33% (100 mg/kg), 15.48% (200 mg/kg) y 33.93% (400 mg/kg). A su vez también se observa que las actividades analgésicas del extracto en sus tres dosis fueron mayores al del Paracetamol (200 mg/kg), pero no superiores al del diclofenaco (8 mg/kg), siendo la dosis de angulla de 400 mg/kg, presentó un porcentaje de inhibición (33.93%), cercano al de diclofenaco (37.50%), pero a la vez muy por debajo de tramadol que alcanza un porcentaje de actividad analgésica de 89.78%.

El efecto analgésico encontrado en el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. estaría mediado por la presencia de los flavonoides que presentan actividad analgésica debido a su propiedad de inhibir el metabolismo del ácido araquidónico, por una acción periférica, que podría reducir la síntesis de prostaglandinas o interferir en el mecanismo de transducción de los nociceptores primarios aferentes involucrados en este modelo. Esto debido a que se ha postulado que, en dolores relacionados con procesos inflamatorios, las prostaglandinas, citoquinas y aminas simpaticomiméticos mediarían el estímulo nociceptivo, a través de receptores peritoneales locales (López, 2011), de la misma manera actuaría bajo el mismo mecanismo de acción del tramadol, ya que al ser un analgésico de acción central, contribuye a su efecto inhibiendo la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina, además, presenta un efecto analgésico en los nervios periféricos que se asemeja al del anestésico local (Souza & Ashmawi, 2015)

V. CONCLUSIONES

Se logró obtener el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla).

Se realizó la marcha fitoquímica del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla), logrando identificar la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos en mayor cantidad (+++).

Se evidenció que las dosis de los extractos de *Sida rhombifolia* L. de 100, 200 y 400 mg/ kg presentaron efecto analgésico agudo en la prueba de contorsiones abdominales en ratones, siendo la dosis de 400 mg/kg la que tuvo mejor efecto. Además, se obtuvo efecto dosis-respuesta en dosis escalonada de *Sida rhombifolia* L.

Demostrándose que, en condiciones experimentales, el extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (angulla) presenta efecto analgésico al ser evaluada en ratones con inducción de contorsiones abdominales por ácido acético.

VI. RECOMENDACIONES

Realizar estudios experimentales con extractos, cuyo solvente de extracción posea diferentes polaridades, lo que permitirá evaluar el efecto analgésico con una mezcla de metabolitos diferentes y se pueda evaluar otras alternativas de actividad farmacológica.

Utilizar extractos de diversas partes vegetales de la planta en estudio para evaluar la presencia de metabolitos en cada una de ellas y permita plantear nuevas hipótesis de investigación.

Evaluar los metabolitos secundarios en muestras vegetales de acuerdo a la procedencia, ya que los metabolitos secundarios pueden variar dependiendo de las condiciones en las cuales crece la planta.

Establecer el método de obtención del extracto que permita establecer cuál de ellos tiene un alto rendimiento.

VII. AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios, por guiarnos y brindarnos la fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

A nuestros padres que con su amor, paciencia y esfuerzo nos permitieron lograr nuestras metas, gracias por ser ejemplo de esfuerzo y valentía, ante las adversidades, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

Agradecemos a nuestros docentes de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad San Pedro, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la preparación de nuestra profesión.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aherne, S., & O'Brien, N. (2002). Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 18, 75-81.
- Arroyo, J., & Cisneros, B. (2012). *Modelos Experimentales de Investigación Farmacológica. Primera Edición*. Editorial Asdimor, Lima-Perú, 121-3.
- Bagchi, D., Carryl, O., Tran, M., Bagchi, M., Garg, A., & Milnes, M. (1999). Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *Mol Cell Biochem.* 196(1– 2),109–116.
- Barnes, J. (2003). Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part I. Regulation and quality. *Br J Clin Pharmacol.* 55, 226-33.
- Barros, E. (2000). *Etnobotánica de la Sierra Nevada de Santa Marta. Plantas medicinales de los Arhuacos*. 1ra edición, Editorial Beca de Investigación Cultural 1999, Fomcuartes, Santa Marta, pp. 11-72.
- Benito, S., López, D., Saiz, M., Buxaderas, S., Sánchez, J., Puig-Parellada, P., & Mitjavila, M. (2002). Flavonoid-rich diet increases nitric oxide production in rat aorta. *British Journal of Pharmacology*, 135, 910–916.
- Castillo, C. (2018). Efecto hipoglucemiante del extracto etanólico de las hojas de *Sida rhombifolia* L. (Angulla) en ratas. Tesis para optar el Título de químico Farmacéutico. Escuela de farmacia y Bioquímica, Facultad de Medicina Humana, Universidad San Pedro. Chimbote – Perú.
- Clemente, M., Santos, J., & Sánchez-Montero, F.J. (2005). *Farmacología de los analgésicos no opiáceos*. Master del dolor. <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>

- Coelho de Souza, G., Haas, A. P. S., Von Poser, G. L., Schapoval, E. E. S., & Elisabetsky, E. (2004). Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 90, 135-143
- Chemical Abstracts Database (2002). On CD and printed version, American Chemical Society, USA.
- Corns, C.M. (2003). Herbal remedies and clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem*, 40, 489– 507.
- Cronquist, A. (1988). The evolution and classification of flowering plants. New York: The New York Botanical Garden, 555.
- CYTED. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I. (1995). *Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región*. Manual de técnicas de investigación, 220.
- Current Protocols in Pharmacology. (2017). [citado el 17 de agosto del 2020]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471141755/homepage/Archive.html>
- Dinan, L., Bourne, P., & Whiting. P. (2001). Phytoecdysteroid profiles in seeds of *Sida* spp. (Malvaceae). *Phytochemical Analysis*, 12(2), 110-119.
- Duke, J. (1999). Chemicals and their biological activities in *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) Broomweed, Tea plant. Agricultural Research Service (ARS), United States. Department of Agriculture. Database available from: <http://www.ars-grin.gov/duke/>
- Esteban, V., & Rodríguez, E. (2016). Actividad analgésica del extracto y antiinflamatoria de una crema formulada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas frescas de *Artocarpus altilis* (Park.) Fosberg “Pan de árbol” en ratones. Lima, 2016. Tesis de pregrado. Lima-Perú: Universidad Norbert Wiener.

Flórez, J. (2004). *Fármacos y dolor* [Internet]. Madrid: Ergon. C/ Arboleda; Publicado: 2004. [Consultado el 2 julio de 2020]. Disponible en: <http://clinicalevidence.pbworks.com/f/Farmacosydolor.pdf>

Gómez, S. (2015). *Evaluación del efecto analgésico del extracto de los tallos de Oreocereus leucotrichus (abuelo o q'ealli) y su emulgel en ratas de laboratorio (Rattus norvegicus)*. Arequipa, 2014. Tesis de pregrado. Arequipa-Perú: Universidad Católica de Santa María.

Hall, V., Murillo, N., Rocha, M., & Rodríguez, E. (2001). Antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S). Centro de Información de medicamentos. Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed18.pdf>

Ibáñez, S., Morales, C., Calleja, M., Moreno, P., & Gálvez, R. (2010). Terapéutica: tratamiento del dolor. Form Contin para Farm Hosp. 122-51.

Keiser, M., Setola, V., Irwin, J., Laggner, C., Abbas, A., & Hufeisen, S. (2009). Predicting new molecular targets for known drugs, *Nature*. 462(7270), 175–81.

Lakhanpal, P., & Rai, D.K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. Internet *Journal of Medical Update*, 2(2), 22-37.

Lock, O. (2017). *Generalidades sobre el análisis fitoquímico*. En Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de Productos Naturales (3.^a ed.).

Recuperado de:

http://167.249.11.60/anc_j28.1/index.php?option=com_content&view=article&id=333:3ra-edicion-del-libro-investigacion-fitoquimica-metodos-en-el-estudio-de-productos-naturales-de-a-t-dra-olga-lock&catid=61

Loja. B. (2000). *Contribución al estudio florístico de la provincia de Concepción (Junín), Dicotiledóneas*. Tesis de pregrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. Recuperado a partir de: http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Tesis/Basic/Loja_H_B/

- López, G. (2011). *Efecto analgésico In vivo y espasmolítico Ex vivo del extracto hidroalcohólico al 70 % de Peperomia verroculosa Dahlstedt ex A.W. Hill. (Uchuy papa) en animales de experimentación*. Tesis de pregrado. Universidad Nacional de San Antonio de Abad del Cusco. Cusco – Perú.
- Mostacero, J., & Mejía, F. (2002). *Taxonomía de las Fanerógamas útiles del Perú*. CONCYTEC. 2002. Trujillo-Perú. Vol. I-II.
- Mitchell, B. (1998). Pain mechanisms and their implications for practice. [en línea] [consulta: 02 de julio 2020]
- Muro, A. (2003). Intentan impedir el uso curativo de los productos naturales. *Discovery Salud*. 56. Disponible en: http://www.dsalud.com/numero56_1.htm
- Okuyama, E., Umeyama, K., Ohmori, S., Yamazaki, M., & Satake, M. (1994). Pharmacologically active components from a Peruvian medicinal plant, Huirahuirá (*Culcitium canescens* H. & B.) *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 42(10):2183–6.
- Pastorello, M., & Ciangheroti, C. (2012). Actividad antiinflamatorio y analgésico del extracto acuoso de la raíz de *Ruellia tuberosa* L. *Revista de la Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela*. 75(1): 46-50.
- Pelzer, L. E, Guardia, T., Juarez, A. O., & Guerreiro, E. (1988). Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids. *Il Farmaco*, 53(6), 421-424.
- Pinardi, G., Sierralta, F., & Miranda, H. (2001). Interaction between the Antinociceptive Effect of Ketoprofen and Adrenergic Modulatory Systems. *Inflammation*, 25(4), 235-239.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., ... & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982.

- Rajendrakumar, N., Vasantha, K., Nishanthini, A., & Mohan, V.R. (2014). Antiinflammatory activity of tuber OF *Ruellia tuberosa* L. (Acanthaceae). *World Journal Of Pharmacy And Pharmaceuical Sciences*, 3(6), 1371-1375. Disponible en: www.wjpps.com/download/article/1401593409.pdf
- Rao, K. (1980). Database of Indian Medical Plants. World Health Organization. Recuperado a partir de: http://www.indmedplants-kr.org/Sida_acuta.htm
- Rao, K., & Sutradhar, M. (1997). Anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Sida rhombifolia* Linn. *Indian J Pharmacol*, 29 (2), 110-16.
- Rodrigues-Fragoso, L., Martínez-Arismendi, J., Orozco-Bustus, D., Reyes Esparza, J., Torres, E., & Burchiel, S. (2011). Potential Risks Resulting from fruit/Vegetable-Drug interactions. *Journal of food Science*, 76(4), 112-124.
- Roncal, J., & Saldaña, K. (2014). *Características farmacognósticas de las hojas y tallos de Peperomia dolabriformis Kunth procedente del Cerro Campana del distrito de Huanchaco - La Libertad*. Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad – Perú.
- Schacht, A., Munos, B., Persinger, C., Dunwiddie, C., Mytelka, D., & Lindborg, S. (2010). How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*. 9(3), 203.
- Shaman australis ethnobotanics. (2000). *Sida spp*. Recuperado a partir de: www.shamanaustralis.com.au/shop/sida_rhombifolia_paddy_s_lucerne_plant_pr_479.php
- Sousa, A., & Ashmawi, H. (2015). El efecto analgésico del tramadol no está mediado por receptores opiáceos en el dolor en ratones en el postoperatorio inmediato. *Rev. Bras. Anesthesiol*, 65(3), 186-190. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjanes.2014.06.004>.

- Souza, O., & Albuquerque, R. (2013). Secondary Metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the Vasorelaxant Activity of Cryptolepinone. *Molecules*, 18(3), 2769-77. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.3390/molecules18032769>
- Soukup, J. (1998). *Vocabulario de los nombres vulgares de la flora peruana y catálogo de los géneros*. Lima. Ed. Salesiana.
- Wake, R.R., Patil, N.A., Shinde, S.N., & Halde, U.K. (2011). In vitro antimicrobial activity of extracts of plants of genus *Sida* Linn. *International Journal of Pharmaceutica Research and Development*, 3(11), 210-14.
- Yadav, S., Arya, V., Kumar, S., & Yadav, J.P. (2012). Anti-inflammatory activity of root, leaves and stem of *Dipteracanthus patulus* (Jacq.) Nees (Acanthaceae). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(1), S187-S191.

IX. ANEXOS

Anexo 01. Tabla de recolección de datos

| N° | Tratamientos | Contorsiones abdominales |
|----|-----------------------|--------------------------|
| 1 | SSF 5 mL/Kg | 34 |
| 2 | SSF 5 mL/Kg | 25 |
| 3 | SSF 5 mL/Kg | 32 |
| 4 | SSF 5 mL/Kg | 24 |
| 5 | SSF 5 mL/Kg | 28 |
| 6 | SSF 5 mL/Kg | 25 |
| 7 | Paracetamol 200 mg/Kg | 20 |
| 8 | Paracetamol 200 mg/Kg | 26 |
| 9 | Paracetamol 200 mg/Kg | 24 |
| 10 | Paracetamol 200 mg/Kg | 27 |
| 11 | Paracetamol 200 mg/Kg | 26 |
| 12 | Paracetamol 200 mg/Kg | 28 |
| 13 | Diclofenaco 8 mg/kg | 19 |
| 14 | Diclofenaco 8 mg/kg | 18 |
| 15 | Diclofenaco 8 mg/kg | 16 |
| 16 | Diclofenaco 8 mg/kg | 19 |
| 17 | Diclofenaco 8 mg/kg | 21 |
| 18 | Diclofenaco 8 mg/kg | 12 |
| 19 | Tramadol 5 mg/kg | 3 |
| 20 | Tramadol 5 mg/kg | 1 |
| 21 | Tramadol 5 mg/kg | 4 |
| 22 | Tramadol 5 mg/kg | 2 |
| 23 | Tramadol 5 mg/kg | 4 |
| 24 | Tramadol 5 mg/kg | 3 |
| 25 | Angulla 100 mg/kg | 27 |
| 26 | Angulla 100 mg/kg | 26 |
| 27 | Angulla 100 mg/kg | 24 |
| 28 | Angulla 100 mg/kg | 26 |
| 29 | Angulla 100 mg/kg | 23 |
| 30 | Angulla 100 mg/kg | 23 |
| 31 | Angulla 200 mg/kg | 24 |
| 32 | Angulla 200 mg/kg | 25 |
| 33 | Angulla 200 mg/kg | 28 |
| 34 | Angulla 200 mg/kg | 19 |
| 35 | Angulla 200 mg/kg | 20 |
| 36 | Angulla 200 mg/kg | 26 |
| 37 | Angulla 400 mg/kg | 17 |
| 38 | Angulla 400 mg/kg | 16 |
| 39 | Angulla 400 mg/kg | 21 |
| 40 | Angulla 400 mg/kg | 19 |
| 41 | Angulla 400 mg/kg | 20 |
| 42 | Angulla 400 mg/kg | 18 |

Anexo 02. Estadística descriptiva del promedio de contorsiones abdominales al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

| Estadística descriptiva | SSF 5 mL/Kg | Paraceta mol 200 mg/Kg | Diclofenaco 8 mg/kg | Tramadol 5 mg/kg | Angulla 100 mg/kg | Angulla 200 mg/kg | Angulla 400 mg/kg |
|----------------------------|-------------|------------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Media | 28.00 | 25.17 | 17.50 | 2.83 | 24.83 | 23.67 | 18.50 |
| Error típico | 1.69 | 1.17 | 1.28 | 0.48 | 0.70 | 1.43 | 0.76 |
| Mediana | 26.50 | 26.00 | 18.50 | 3.00 | 25.00 | 24.50 | 18.50 |
| Moda | 25.00 | 26.00 | 19.00 | 3.00 | 26.00 | #N/A | #N/A |
| Desviación estándar | 4.15 | 2.86 | 3.15 | 1.17 | 1.72 | 3.50 | 1.87 |
| Varianza de la muestra | 17.20 | 8.17 | 9.90 | 1.37 | 2.97 | 12.27 | 3.50 |
| Curtosis | -1.59 | 2.05 | 1.47 | -0.45 | -2.37 | -1.41 | -1.20 |
| Coefficiente de asimetría | 0.68 | -1.41 | -1.16 | -0.67 | 0.03 | -0.38 | 0.00 |
| Rango | 10.00 | 8.00 | 9.00 | 3.00 | 4.00 | 9.00 | 5.00 |
| Mínimo | 24.00 | 20.00 | 12.00 | 1.00 | 23.00 | 19.00 | 16.00 |
| Máximo | 34.00 | 28.00 | 21.00 | 4.00 | 27.00 | 28.00 | 21.00 |
| Suma | 168.00 | 151.00 | 105.00 | 17.00 | 149.00 | 142.00 | 111.00 |
| Cuenta | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 | 6.00 |
| Nivel de Confianza (95.0%) | 4.35 | 3.00 | 3.30 | 1.23 | 1.81 | 3.68 | 1.96 |

Anexo 03. Análisis de varianza (ANOVA) del promedio de contorsiones abdominales al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas *Sida rhombifolia* L. (angulla) en ratones.

Análisis de varianza de un factor

| RESUMEN | | | | | |
|-----------------------|---------------|-------------|-----------------|-----------------|--|
| <i>Grupos</i> | <i>Cuenta</i> | <i>Suma</i> | <i>Promedio</i> | <i>Varianza</i> | |
| SSF 5 mL/Kg | 6 | 168 | 28 | 17.2 | |
| Paracetamol 200 mg/Kg | 6 | 151 | 25.1666667 | 8.167 | |
| Diclofenaco 8 mg/kg | 6 | 105 | 17.5 | 9.9 | |
| Tramadol 5 mg/kg | 6 | 17 | 2.83333333 | 1.367 | |
| Angulla 100 mg/kg | 6 | 149 | 24.83333333 | 2.967 | |
| Angulla 200 mg/kg | 6 | 142 | 23.6666667 | 12.27 | |
| Angulla 400 mg/kg | 6 | 111 | 18.5 | 3.5 | |

ANÁLISIS DE VARIANZA

| <i>Origen de las variaciones</i> | <i>Suma de cuadrados</i> | <i>Grados de libertad</i> | <i>Promedio de los cuadrados</i> | <i>F</i> | <i>Probabilidad</i> | <i>Valor crítico para F</i> |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------|---------------------|-----------------------------|
| Entre grupos | 2583.95 | 6.00 | 430.66 | 54.45 | 0.00 | 2.37 |
| Dentro de los grupos | 276.83 | 35.00 | 7.91 | | | |
| Total | 2860.79 | 41.00 | | | | |