



Universidad Católica de Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Efecto antiinflamatorio de un gel a base del extracto metanólico de
hojas y tallos de *Phyllanthus nodiflorus* (tikil tikil) en animales de
experimentación, Arequipa-2025**

Tesis presentada por:

Tintaya Tinoco, Yaquelin Melissa

ORCID: 0009-0002-3961-0378

Turpo Pancca, Maritza Maribel

ORCID: 0009-0003-2549-5708

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Mg. Gonzales Condori, Elvis Gilmar

ORCID: 0000-0001-6804-5895

Arequipa - Perú

2026

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FARMACIA Y BIOQUIMICA

TITULACIÓN CON TESIS

DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 24 de Abril del 2026

Dictamen: 014253-C-EPFyB-2026

Visto el borrador del expediente 014253, presentado por:

2020893712 - TINTAYA TINOCO YAQUELIN MELISSA

2020899112 - TURPO PANCCA MARITZA MARIBEL

Titulado:

**EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE UN GEL A BASE DEL EXTRACTO METANÓLICO DE HOJAS Y
TALLOS DE PHYLLOSTACHYS NODIFLORA (TIKIL TIKIL) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN,
AREQUIPA-2025**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR**



**29285302 - GUTIERREZ ARANIBAR ROXANA JACQUELINE CANDELARIA
DICTAMINADOR**



**29538498 - GUILLEN NUÑEZ MARIA ELENA
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

Con todo nuestro cariño y gratitud, dedicamos este trabajo a nuestras familias, quienes nos acompañaron con paciencia, comprensión y aliento en cada etapa de este camino. Su apoyo incondicional fue la fuerza que nos sostuvo en los momentos de mayor desafío.

A nuestros amigos y seres queridos, que con palabras de ánimo y gestos de afecto nos recordaron que nunca estábamos solas en este proceso.

De manera especial, nos dedicamos mutuamente este logro como compañeras de tesis. El esfuerzo compartido, la confianza y el compañerismo que cultivamos día a día hicieron posible que transformáramos las dificultades en aprendizajes y los retos en oportunidades. Este trabajo es también testimonio de nuestra unión y perseverancia.

Finalmente, lo ofrecemos como un pequeño aporte al conocimiento y como reflejo del compromiso que asumimos con nuestra formación y con la ciencia.

Yaquelin y Maritza

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresamos nuestro más sincero agradecimiento a la Universidad Católica de Santa María, en especial a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, por brindarnos la formación y el acompañamiento necesarios para la realización de este trabajo de investigación.

Reconocemos de manera especial el apoyo del Bioterio de la Universidad, cuya infraestructura y personal técnico hicieron posible la ejecución de los ensayos en animales de experimentación, garantizando el rigor científico y el bienestar de los modelos biológicos utilizados.

Asimismo, agradecemos profundamente a nuestro asesor, Mg. Elvis Gilmar Gonzales Condori por su guía constante. A nuestros docentes, quienes con su dedicación y compromiso contribuyeron de manera significativa a nuestra formación académica y profesional.

Extendemos también nuestra gratitud a nuestras familias, cuyo respaldo moral y motivación constante nos impulsaron a culminar con éxito esta etapa. A nuestros compañeros de clase, de manera especial, resaltamos el compañerismo y apoyo mutuo que hemos compartido como coautoras de esta tesis, lo cual fortaleció nuestro esfuerzo conjunto y nos permitió superar los retos del proceso investigativo.

Finalmente, expresamos nuestro reconocimiento a todas las personas e instituciones que, de manera directa o indirecta, hicieron posible la realización de esta investigación, reafirmando nuestro compromiso con el avance del conocimiento en el campo de las ciencias farmacéuticas y biomédicas.

Yaquelin y Maritza

RESUMEN

Estudios previos han reportado la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Phylla nodiflora* en diversos modelos experimentales y formulaciones tópicas, mostrando efectos favorables en la reducción de la inflamación, lo que respalda su potencial como fuente de compuestos bioactivos para el desarrollo de fitofármacos. Por ello, el objetivo del presente estudio fue determinar el efecto antiinflamatorio del gel elaborado con extracto metanólico de hojas y tallos de *Phylla nodiflora* (Tikil Tikil) en un modelo de edema plantar inducido por carragenina en ratas albinas Wistar, Arequipa-2025. Se realizó un estudio experimental con cinco grupos de animales: un control negativo tratado con agua destilada, tres grupos tratados con gel de *Phylla nodiflora* en concentraciones del 1 %, 5 % y 10 %, y un control positivo con diclofenaco gel al 1 %. El edema plantar se midió volumétricamente en intervalos de tiempo (basal, 0, 1, 2, 3 y 24 horas), y los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva, ANOVA de un factor y prueba post hoc de Tukey. Los resultados mostraron que todos los geles de *Phylla nodiflora* redujeron el edema plantar de forma progresiva, alcanzando a las 24 h porcentajes de edema residual de 49.15 % (Gel 1 %), 43.16 % (Gel 5 %) y 44.66 % (Gel 10 %), equivalentes a porcentajes de inhibición del edema de 50.85 % (Gel 1 %), 56.84 % (Gel 5 %) y 55.34 % (Gel 10 %). El diclofenaco (Gel 1 %) logró un menor edema residual (36.54 %) y una mayor inhibición (63.46 %) a las 24 h. La formulación al 5 % evidenció la mayor eficacia entre los geles, que sugirió un efecto dosis-respuesta no lineal. En conclusión, el gel tópico de *Phylla nodiflora* demostró una actividad antiinflamatoria significativa en el modelo de edema plantar, siendo la formulación al 5 % la más efectiva y alcanzando valores cercanos al fármaco de referencia, lo que respalda su potencial como alternativa fitoterapéutica para el manejo de procesos inflamatorios agudos.

Palabras claves: edema plantar, gel tópico, *Phylla nodiflora*.

ABSTRACT

Previous studies have reported the anti-inflammatory activity of the methanolic extract of *Phyla nodiflora* in various experimental models and topical formulations, showing favorable effects on the reduction of inflammation, which supports its potential as a source of bioactive compounds for the development of phytopharmaceuticals. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the anti-inflammatory effect of the gel formulated with the methanolic extract of leaves and stems of *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) in a carrageenan-induced plantar edema model in Wistar albino rats, Arequipa-2025. An experimental study was conducted with five groups of animals: a negative control treated with distilled water, three groups treated with *Phyla nodiflora* gel at concentrations of 1 %, 5 % and 10 %, and a positive control with diclofenac gel 1 %. Plantar edema was measured volumetrically at different time intervals (basal, 0, 1, 2, 3 and 24 hours), and the data were analyzed using descriptive statistics, one-way ANOVA and post hoc Tukey test. The results showed that all *Phyla nodiflora* gels progressively reduced plantar edema, reaching residual edema percentages of 49.15 % (1 % gel), 43.16 % (5 % gel) and 44.66 % (10 % gel) at 24 hours, equivalent to edema inhibition percentages of 50.85 % (1 % gel), 56.84 % (5 % gel) and 55.34 % (10 % gel). Diclofenac gel 1 % achieved a lower residual edema (36.54 %) and higher inhibition (63.46 %) at 24 hours. The 5% formulation showed the greatest efficacy among the gels, suggesting a non-linear dose-response effect. In conclusion, the topical *Phyla nodiflora* gel demonstrated significant anti-inflammatory activity in the plantar edema model, with the 5 % formulation being the most effective and reaching values close to the reference drug, supporting its potential as a phytotherapeutic alternative for the management of acute inflammatory processes.

Key words: plantar oedema, topical gel, *Phyla nodiflora*.

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS	4
HIPÓTESIS.....	4
CAPITULO I.....	5
1. Marco Teórico	6
1.1. Tikil Tikil (<i>Phyla nodiflora</i>).....	6
1.1.1. Generalidades	6
1.1.2. Aspectos ecológicos.....	6
1.1.3. Clasificación taxonómica	6
1.1.4. Descripción morfológica	7
1.1.5. Composición química	7
1.1.6. Usos terapéuticos.....	8
1.2. Inflamación	8
1.2.1. Generalidades	8
1.2.2. Respuesta biológica a la inflamación	9
1.2.3. Fisiopatología de la inflamación	10
1.2.4. Clasificación de la inflamación.....	10
1.2.5. Bioquímica inflamatoria y mediadores moleculares.....	11
1.2.6. Tratamiento	13
1.3. Efecto antiinflamatorio.....	14
1.3.1. Descripción	14
1.3.2. Compuestos fitoquímicos antiinflamatorios	15
1.4. Técnicas de extracción del principio activo	16
1.4.1. Generalidades	16
1.4.2. Soxhlet	16
1.4.3. Percolación.....	17
1.4.4. Maceración.....	17
CAPITULO II	19

2. Materiales y Métodos.....	20
2.1. Lugar de ejecución.....	20
2.2. Materiales.....	20
2.2.1. Material biológico.....	20
2.2.2. Insumos.....	20
2.2.3. Materiales de laboratorio.....	21
2.2.4. Aparatos y equipos.....	22
2.2.5. Otros	23
2.3. Métodos	23
2.3.1. Obtención del extracto metanólico por maceración	23
2.3.2. Análisis fitoquímico y caracterización espectroscópica del extracto	25
2.3.3. Formulación del gel a base de extracto metanólico	30
2.3.4. Evaluación experimental de la actividad antiinflamatoria	31
2.3.5. Diseño comparativo con antiinflamatorio convencional.....	33
2.4. Diagrama de flujo de actividades.....	35
CAPITULO III.....	36
3. Resultados y Discusión	37
3.1. Rendimiento y características del extracto metanólico.....	37
3.2. Análisis fitoquímico.....	40
3.3. Formulación del gel	46
3.4. Efecto antiinflamatorio del gel en el modelo de edema plantar	47
3.5. Comparación del gel con Diclofenaco tópico	50
3.6. Síntesis comparativa del gel de <i>Phyllanthus nodiflora</i> con otras especies.....	56
CONCLUSIONES.....	63
RECOMENDACIONES.....	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXOS	77

ÍNDICE DE TABLAS

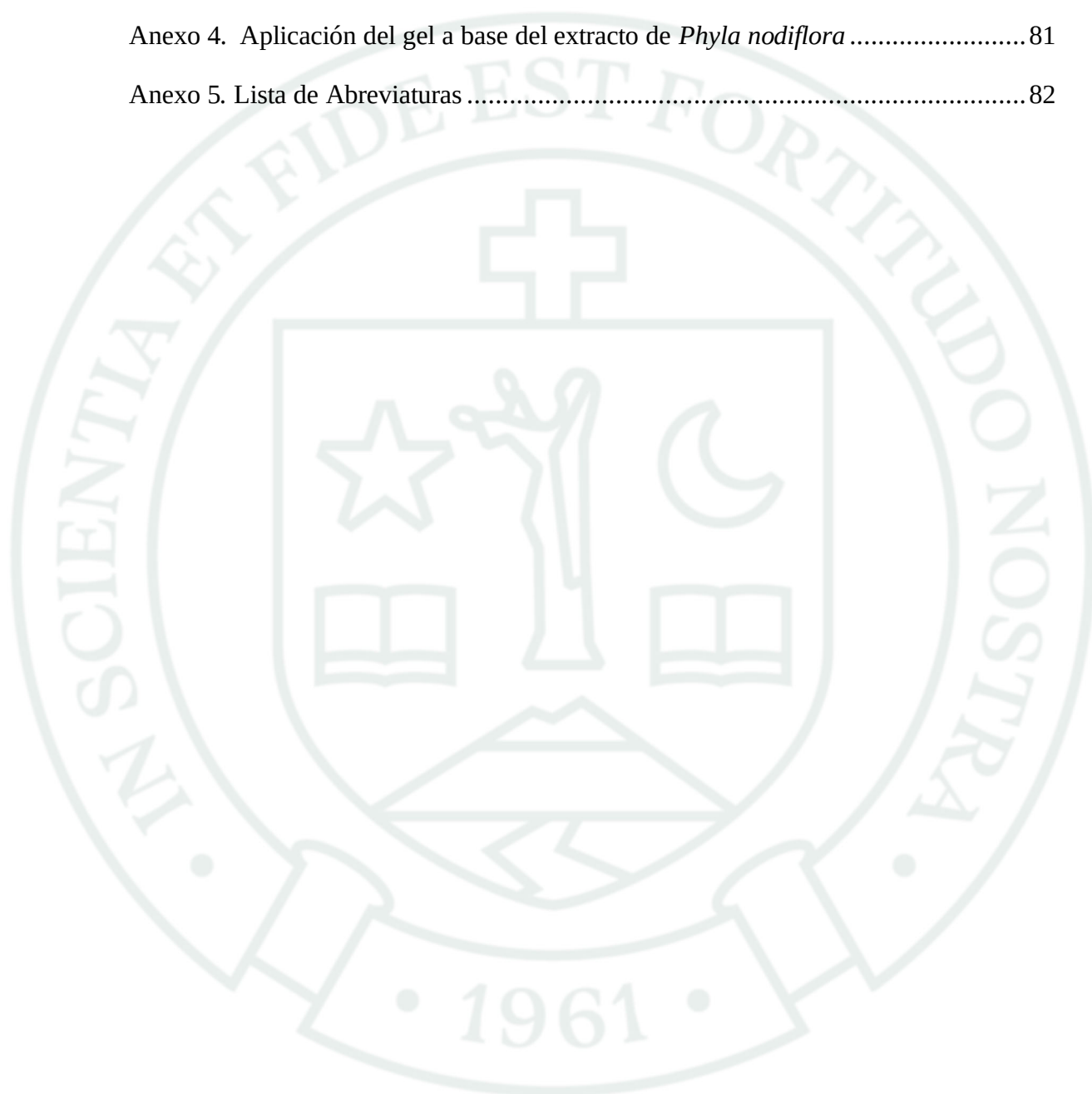
Tabla 1. Clasificación taxonómica.....	7
Tabla 2. Comparación de solventes utilizados en la extracción	38
Tabla 3. Resultados del análisis fitoquímico cualitativo del extracto	40
Tabla 4. Valores de Rf observados por TLC para los metabolitos secundarios	44
Tabla 5. Porcentaje de edema plantar promedio por grupo y tiempo.	48
Tabla 6. Porcentaje de inhibición promedio del edema plantar a diferentes tiempos....	50
Tabla 7. Edema base y porcentaje de inhibición del edema a las 24 horas.	51
Tabla 8. Estadísticos descriptivos: porcentaje basal e inhibición del edema plantar....	51
Tabla 9. Análisis de varianza: porcentaje basal e inhibición del edema plantar.....	52
Tabla 10. Prueba Tukey: porcentaje basal e inhibición del edema plantar.....	53
Tabla 11. Síntesis comparativa del gel de <i>Phyla nodiflora</i> con otras especies.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos celulares y moleculares de la inflamación	10
Figura 2. Aminas vasoactivas.....	12
Figura 3. Vía bioquímica del ácido araquidónico y su papel en la inflamación.....	12
Figura 4. Estructura básica del esqueleto flavonólico	16
Figura 5. Proceso de maceración.....	18
Figura 6. Mapa satelital de la Universidad Católica de Santa María.....	20
Figura 7. Procedimiento de maceración de Tikil Tikil.....	24
Figura 8. Esquema del proceso de cromatografía de capa fina.....	27
Figura 9. Esquema de las regiones y los grupos funcionales en el espectro IR.....	30
Figura 10. Diagrama de flujo del diseño experimental.....	35
Figura 11. Extracto de <i>Phyllanthus nodiflorus</i> obtenido con diferentes solventes.....	37
Figura 12. Detección de terpenos.....	42
Figura 13. Visualización de taninos.....	42
Figura 14. Reconocimiento de flavonoides.....	43
Figura 15. Identificación de alcaloides.....	44
Figura 16. Espectro IR del extracto seco de <i>Phyllanthus nodiflorus</i>	46
Figura 17. Aspecto macroscópico de los geles formulados de <i>Phyllanthus nodiflorus</i>	47
Figura 18. Edema plantar en ratas albinas inducido por carragenina.	47
Figura 19. Evolución del volumen del edema plantar.....	49
Figura 20. Distribución del edema plantar por grupo experimental.....	52
Figura 21. Comparaciones múltiples entre grupos.	54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Constancia de determinación taxonómica de <i>Phyla nodiflora</i>	78
Anexo 2. Inyección de carragenina en pata trasera.	79
Anexo 3. Medición del volumen (mL) de la pata: pletismometría	80
Anexo 4. Aplicación del gel a base del extracto de <i>Phyla nodiflora</i>	81
Anexo 5. Lista de Abreviaturas	82



INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta biológica esencial del organismo frente a agresiones físicas, químicas o biológicas que, aunque cumple una función protectora al activar mecanismos de defensa y reparación, su persistencia puede generar daño tisular y contribuir al desarrollo de patologías crónicas. Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen edema, calor, rubor y dolor, que son considerados signos que reflejan la activación del sistema inmunológico y la alteración del equilibrio homeostático (1). El tratamiento convencional se basa en el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticosteroides, los cuales, si bien son eficaces, pueden provocar efectos adversos como irritación gástrica, hepatotoxicidad o dependencia farmacológica (2).

Desde tiempos remotos y antiguos las plantas han constituido la base de numerosos sistemas de salud tradicionales, manteniéndose vigentes a lo largo de las generaciones. A la fecha estos modelos siguen desempeñando un papel fundamental en la atención sanitaria global, especialmente en comunidades rurales o con acceso limitado a la medicina convencional. Según la “Organización Mundial de la Salud (OMS)”, aproximadamente el 80 % de la población mundial recurre regularmente a prácticas de medicina tradicional para el cuidado de su salud y explica que los países dejen de ver la medicina tradicional como algo aparte o aislado, y empiecen a integrarla con orden, seguridad y leyes claras dentro de sus sistemas de salud nacionales (3).

Esta misma organización (OMS) define como planta medicinal a toda especie vegetal cuyas sustancias se emplean con fines terapéuticos y cuyos principios activos pueden ser precursores de nuevos fármacos (3). En este orden de ideas, Perú posee una amplia diversidad de flora medicinal, reconocidas ancestralmente desde épocas preincas para el manejo de muchas afecciones, incluidas las inflamatorias (4). Dentro de esta vasta riqueza, especies emblemáticas como *Cordia lutea* Lam (Sanguarco), *Cydonia oblonga* Mill (Membrillo), *Typha domingensis* (Totora), *Baccharis buxifolia* (Talla), entre otras, se han consolidado como referentes científicos y ancestrales en el tratamiento de la inflamación (4).

En este orden de ideas, se ha descrito que el uso de especies vegetales para tratar enfermedades ofrece ventajas significativas, tales como su bajo costo, fácil acceso y

menor toxicidad en comparación con los fármacos sintéticos (4). Estas características antes descritas, hacen que el uso de plantas sea reconocido como medicina tradicional, mientras que para otros es un complemento o llamada a veces medicina complementaria (3), por lo que las convierten en una alternativa relevante para la atención primaria en salud pública, especialmente en el manejo de afecciones inflamatorias. En este contexto, *Phyla nodiflora* (conocida localmente como Tikil Tikil) es una planta distribuida en regiones tropicales y subtropicales, empleada en la medicina tradicional peruana y de otros países para tratar inflamaciones, heridas y afecciones cutáneas (5).

Estudios previos han demostrado que los extractos de “*Phyla nodiflora*” poseen actividad cicatrizante y antiinflamatoria, atribuida a la presencia de flavonoides, taninos y otros metabolitos secundarios (6,7). Estos hallazgos respaldan el enfoque experimental de esta tesis y orientan el diseño metodológico. Asimismo, investigaciones como la elaboración de un gel antiinflamatorio a partir de *Synedrella nodiflora* (L.) han evidenciado que los extractos vegetales, incluso a diferentes concentraciones, pueden superar la eficacia de fármacos convencionales en modelos experimentales (8). De igual forma, estudios comparativos sobre métodos de extracción han ampliado el conocimiento sobre la composición química y el potencial biológico de la especie *nodiflora*, revelando altos porcentajes de fenoles y flavonoides con efecto antiinflamatorio (9). También se ha explorado el potencial cicatrizante y antiinflamatorio de extractos de hojas de *S. indica*, capaces de inhibir el crecimiento bacteriano, promover la regeneración tisular y reducir la inflamación (10).

En este marco, la búsqueda de tratamientos antiinflamatorios eficaces, seguros y accesibles se ha convertido en una prioridad para la investigación farmacológica y la salud pública. La medicina tradicional ha empleado durante siglos plantas medicinales con compuestos bioactivos capaces de modular la respuesta inflamatoria, lo que abre nuevas posibilidades para el desarrollo de productos terapéuticos basados en recursos naturales (11).

Phyla nodiflora, reconocida por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antioxidantes y cicatrizantes (5), ha sido utilizada tradicionalmente en forma de infusiones, cataplasmas o preparados tópicos. Investigaciones como la de Hongzhi *et al.* recientemente han confirmado su actividad antiinflamatoria tanto in vitro como

in vivo, destacando la eficacia del extracto metanólico en modelos experimentales, donde se ha observado la inhibición de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como una reducción del edema comparable a la obtenida con fármacos convencionales (12). No obstante, la validación de fórmulas en gel en modelos animales es aún necesaria para optimizar su uso farmacéutico (5), dado que los compuestos bioactivos de esta especie ejercen efectos antiinflamatorios mediante múltiples vías y objetivos (12).

En la región de Arequipa, el aprovechamiento de esta planta como recurso fitoterapéutico representa una alternativa accesible y sostenible para el tratamiento de procesos inflamatorios, contribuyendo a la valorización de la flora local y a la integración de saberes tradicionales con la farmacología moderna. La elaboración de un gel a base del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyllanthus nodiflorus* y la evaluación de su efecto antiinflamatorio en animales de experimentación permitirá generar evidencia científica sólida para su posible aplicación clínica (5).

Esta investigación se basa en antecedentes científicos de la zona que reportan la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Phyllanthus nodiflorus* en diferentes modelos experimentales (9,13), así como en formulaciones tópicas que han evidenciado efectos favorables en la cicatrización y disminución de la inflamación (14). Por tal motivo, resulta relevante desarrollar un estudio orientado a la generación de un producto farmacéutico a partir de esta especie vegetal, con el fin de determinar la eficacia de la forma farmacéutica diseñada en comparación con un fármaco comercial.

La justificación del estudio radica en la necesidad de validar científicamente un producto natural de potencial terapéutico, contribuyendo a la innovación en fitofármacos y ofreciendo nuevas opciones sostenibles y locales para el manejo de procesos inflamatorios. El objetivo principal del estudio fue evaluar el potencial antiinflamatorio de un gel tópico elaborado a partir del extracto metanólico de *Phyllanthus nodiflorus*, utilizando un modelo experimental animal.

OBJETIVOS

Objetivo General

“Determinar el efecto antiinflamatorio del gel a base del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) en animales de experimentación en Arequipa-2025”.

Objetivos Específicos

1. Obtener el extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) por el método de maceración.
2. Realizar el análisis fitoquímico del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) y caracterizarlos por espectroscopía del infrarrojo.
3. Elaborar el gel a partir del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil).
4. Evaluar la actividad antiinflamatoria del gel a base de un extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil).
5. Comparar el efecto antiinflamatorio del gel a base de un extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) con un antiinflamatorio convencional.

HIPÓTESIS

“Dado que los extractos etanólicos y metanólicos de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* han demostrado capacidad antiinflamatoria en estudios in vitro, se plantea que un gel elaborado a partir del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil Tikil) ejerce efecto antiinflamatorio en animales de experimentación”.

CAPITULO I



1. Marco Teórico

En esta sección se desarrollan los fundamentos teóricos vinculados a la planta *Phyla nodiflora*, la fisiopatología de la inflamación, los mecanismos bioquímicos involucrados en dicho proceso, y la acción moduladora de los compuestos naturales. Además, se describen los métodos de extracción y los solventes empleados para aislar los principios activos de interés.

1.1. Tikil Tikil (*Phyla nodiflora*)

1.1.1. Generalidades

“*Phyla nodiflora* (sin. *Lippia nodiflora*)”, conocida comúnmente como “Tikil Tikil”, es una planta herbácea perenne perteneciente a la familia Verbenaceae (15). Es originaria de regiones andinas y tropicales, y se desarrolla en altitudes entre 1.000 y 2.500 metros sobre el nivel del mar, dependiendo de las condiciones climáticas (5).

Su distribución abarca varios continentes, incluyendo África, Asia y Oceanía, donde en algunos casos se ha convertido en especie invasora. El género *Phyla* incluye aproximadamente 10 especies relevantes dentro de una familia que agrupa más de 75 géneros y 2.500 especies (5,15).

1.1.2. Aspectos ecológicos

“*Phyla nodiflora*” es una especie altamente adaptable, capaz de crecer en suelos secos, húmedos e incluso salobres (5), que puede sobrevivir en ambientes extremos como islas con alta salinidad (16), y se encuentra comúnmente en zonas cercanas a cuerpos de agua como ríos, arroyos y estanques. También, se ha descrito que sus requerimientos nutricionales y de pH son mínimos, lo que favorece su expansión en diversos ecosistemas (16).

1.1.3. Clasificación taxonómica

Para contextualizar el origen botánico del material vegetal empleado en este estudio, se presenta la clasificación taxonómica de *Phyla nodiflora* en la Tabla 1, la cual permite ubicarla dentro de su jerarquía filogenética y facilita su reconocimiento en estudios comparativos y fitoquímicos (16).

Tabla 1. Clasificación taxonómica

Categoría taxonómica	Identificación
División	<i>Magnoliophyta</i>
Clase	<i>Magnoliopsidae</i>
Subclase	<i>Asteridae</i>
Orden	Lamiales
Familia	<i>Verbenaceae</i>
Genero	<i>Lippia</i>
Especie	<i>Lippia nodiflora</i> (HBK)

Fuente: Adaptado de Chaudhary *et al.* (14)

1.1.4. Descripción morfológica

Esta planta presenta un hábito de crecimiento rizomatoso, con ramas de 20 a 40 cm de longitud (5), con hojas oblanceoladas a espatuladas, con pecíolos de hasta 8 mm, margen aserrado en el haz y entero en el envés, con pubescencia en ambas superficies (17). Las espigas florales son solitarias, axilares, de 1 a 5 cm de largo y 6 a 8 mm de ancho, con pedúnculo pubescente o glabro, cuyos tallos pueden alcanzar hasta 2 m de longitud y 1 cm de diámetro (17,18).

Las flores son sésiles, con corola de color morado, blanco o raramente rosado, de aproximadamente 3 mm de largo; las brácteas miden entre 2 y 3 mm, con un cáliz hialino-membranoso, más corto que las brácteas, con lóbulos lanceolados y pubescentes (8). En su descripción destaca que el ovario es súpero, con estilo corto y estigma lateral, con fruto pequeño, seco, y está envuelto por el cáliz (5,18).

1.1.5. Composición química

El análisis fitoquímico de las raíces, tallos y hojas de “*Phyla nodiflora*” revela la presencia de diversos compuestos bioactivos (19), entre los que subrayan:

- **Flavonoides:** quercetina, kaempferol, luteolina, apigenina
- **Ácidos fenólicos:** ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido gálico
- **Fenoles:** lipofolrina A y B, nepetina, batalifolina
- **Triterpenoides:** lipiaciana, halleridona
- **Taninos:** hidrolizables y condensados

- **Otros:** lignina, almidón, proteínas, lípidos, saponinas y carbohidratos

Estos compuestos están asociados con diversas actividades farmacológicas, incluyendo efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antimicrobianos (19).

1.1.6. Usos terapéuticos

Tradicionalmente, “*Phyllanthus nodiflorus*” ha sido empleada en el tratamiento de afecciones respiratorias, gastrointestinales, dermatológicas y metabólicas, atribuyéndole además propiedades antibacterianas, antioxidantes, hepatoprotectoras, antitumorales y antiinflamatorias (5,20). En la medicina tradicional india y en países al sur de Asia como Pakistan, se utiliza para tratar enfermedades respiratorias, diabetes, infecciones micóticas, cardiovasculares e ictericia (21).

Una investigación quiso probar si “*Phyllanthus nodiflorus*” realmente sirve para calmar espasmos en tejidos que tienen músculo liso, tales como el intestino, los bronquios y las arterias y si ayuda a regular el corazón, concluyendo que para que un músculo se contraiga o haga un espasmo, necesita calcio, por lo que la planta actúa como un escudo que impide que el calcio entre a las células del músculo, obligándolas a relajarse (20).

Diferentes culturas aprovechan esta planta con un uso muy amplio, incluso investigaciones recientes también reportan su uso en el tratamiento de afecciones cutáneas como espinillas, carbunco y quemaduras (21), y en Perú, es comercializada en mercados locales y utilizada en infusiones, dependiendo de la dolencia o zona afectada (16).

1.2. Inflamación

1.2.1. Generalidades

La inflamación es un proceso fisiológico mediante el cual el organismo responde al daño celular o tisular en estructuras vascularizadas, es decir, constituye una reacción normal frente a estímulos nocivos que amenazan la integridad del huésped, y puede manifestarse de forma localizada o generalizada (22).

Cervantes-Villagrana *et al.* la consideran como una respuesta compleja frente a agentes lesivos como microorganismos, traumatismos, necrosis, reacciones inmunitarias, agentes químicos o físicos. Esta reacción implica una activación

vascular que permite el desplazamiento de líquidos y leucocitos, movilizandocélulas inmunitarias y proteínas plasmáticas hacia el sitio afectado (22). También describe el mismo autor que en su forma crónica, la inflamación puede persistir durante años o incluso toda la vida, contribuyendo al desarrollo de enfermedades como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad inflamatoria intestinal, retinitis, esclerosis múltiple, psoriasis y aterosclerosis (22).

1.2.2. Respuesta biológica a la inflamación

La respuesta del sistema inmunológico activa las células inflamatorias y desencadenan vías de señalización de la inflamación, es decir, se podría decir que la inflamación actúa como mecanismo protector frente a infecciones o lesiones, mediada por una interacción compleja entre células inmunitarias y mediadores químicos (23).

Entre estos destacan las citocinas (TNF- α , IL-1 β , IL-6), neuropéptidos y prostaglandinas, que regulan procesos como la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular y la quimiotaxis celular (23). Tras la activación de linajes celulares como macrófagos y adipocitos por diversos estímulos, se desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias ya mencionadas, así como de enzimas y proteínas específicas que, debido a su papel en la patogenia, estas moléculas se perfilan como biomarcadores críticos para optimizar el diagnóstico, predecir el pronóstico y guiar el abordaje terapéutico (23).

La Figura 1 ilustra cómo la inflamación coordina respuestas celulares y moleculares para contener el daño y promover la reparación tisular (24), por lo que este marco fisiopatológico es esencial para comprender los efectos antiinflamatorios evaluados en esta investigación con la planta *Phyla nodiflora*.

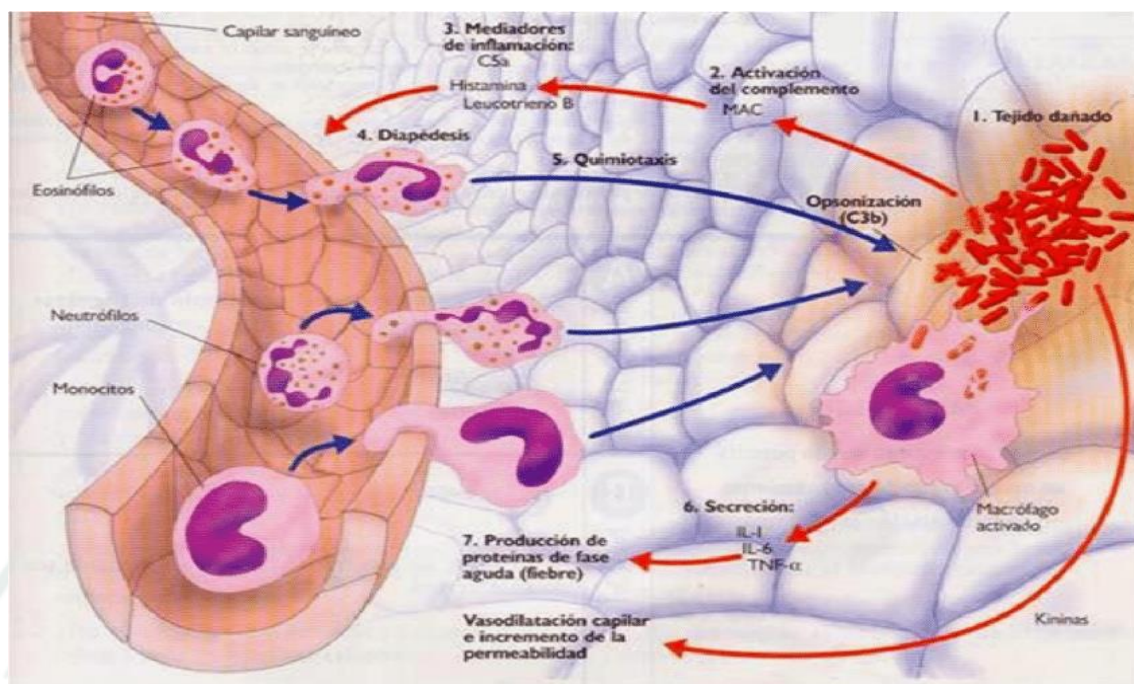


Figura 1. Mecanismos celulares y moleculares de la inflamación. Fuente: Adaptado de Murphy y Weaver (24)

1.2.3. Fisiopatología de la inflamación

La defensa natural del organismo se estructura en tres niveles conocidos como barreras externas, mecanismos inespecíficos y respuestas específicas frente a antígenos. En la fase I, ante una agresión, se liberan citocinas localmente que inducen la inflamación, activan el sistema reticuloendotelial y promueven la reparación tisular. En la fase II, se incrementa la respuesta local con liberación limitada de citocinas sistémicas, reclutamiento de macrófagos y plaquetas, y generación de factores de crecimiento (25).

Posteriormente, se inicia la fase aguda, caracterizada por la disminución de mediadores proinflamatorios y la liberación de antagonistas endógenos que regulan la inflamación inicial. Este proceso se mantiene hasta lograr la cicatrización, eliminar el agente agresor y restablecer la homeostasis (26). Luego, si esto no ocurre, se desencadena la fase III o inflamación sistémica masiva, donde las citocinas activan cascadas humorales que perpetúan la inflamación, comprometen la microcirculación y provocan daño en órganos distantes (26).

1.2.4. Clasificación de la inflamación

La inflamación se clasifica según su duración en:

- **Inflamación aguda:** Respuesta inmediata y de corta duración ante un agente agresor. Se caracteriza por vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar, con el objetivo de facilitar el acceso de células inmunitarias al sitio de lesión (18).

- **Inflamación crónica:** Proceso prolongado que implica destrucción tisular, inflamación persistente y repetidos intentos de reparación. Se observan signos de degeneración y fibrosis en los tejidos afectados (18).

1.2.5. Bioquímica inflamatoria y mediadores moleculares

Entre los sistemas de señalización destacan el inflamasoma, que regula la liberación de interleuquinas IL-1 β e IL-18, y la cascada de mediadores como histamina, bradiquinina y el sistema de complemento, esenciales para amplificar y resolver la inflamación (23).

Por su parte, los mediadores moleculares entre los que destacan los leucotrienos, histamina y citocinas, son sustancias químicas liberadas por células como mastocitos y plaquetas (27), que se adhieren a receptores celulares, aumentando la permeabilidad vascular, promoviendo la quimiotaxis de neutrófilos, estimulando la contracción del músculo liso, activando enzimas, induciendo dolor y mediando el daño oxidativo (27).

La respuesta inflamatoria está regulada por una red compleja de mediadores bioquímicos que actúan en distintas fases del proceso. Entre los más relevantes se encuentran las aminas vasoactivas y los metabolitos derivados del ácido araquidónico, los cuales participan activamente en la modulación de la vasodilatación, el reclutamiento celular, la percepción del dolor y la resolución del daño tisular.

Estos compuestos, liberados por células inmunitarias y endoteliales, constituyen blancos terapéuticos fundamentales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (27,28).

- **Aminas vasoactivas:** Las aminas vasoactivas son compuestos orgánicos que modifican el tono vascular, provocando vasoconstricción o vasodilatación (26). La histamina y la serotonina (Fig. 2) inducen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, participando activamente en la respuesta inflamatoria. La

histamina es un mediador preformado presente en mastocitos del tejido conectivo, basófilos y plaquetas. Se libera ante estímulos físicos como traumatismos, frío o calor. La serotonina, por su parte, se activa cuando las plaquetas entran en contacto con colágeno y trombina (28).

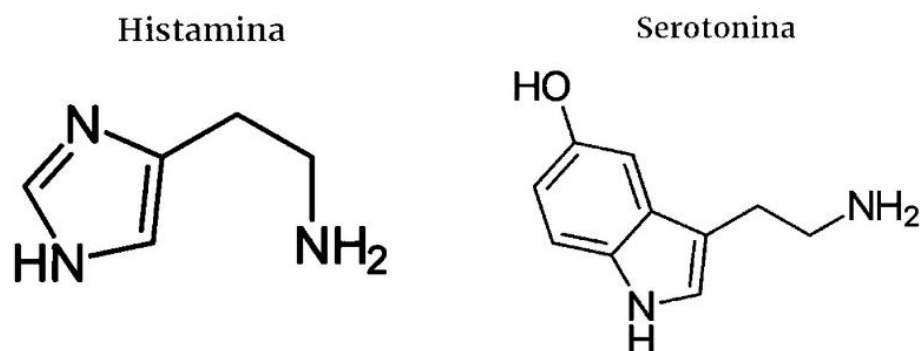


Figura 2. Aminas vasoactivas. Fuente: Adaptado de Abdulkhaleq *et al.* (26)

- **Metabolitos del ácido araquidónico:** El diagrama (Fig. 3) sintetiza cómo un mismo sustrato puede generar mediadores con funciones tanto protectoras como proinflamatorias, lo que explica la complejidad del control farmacológico de la inflamación.

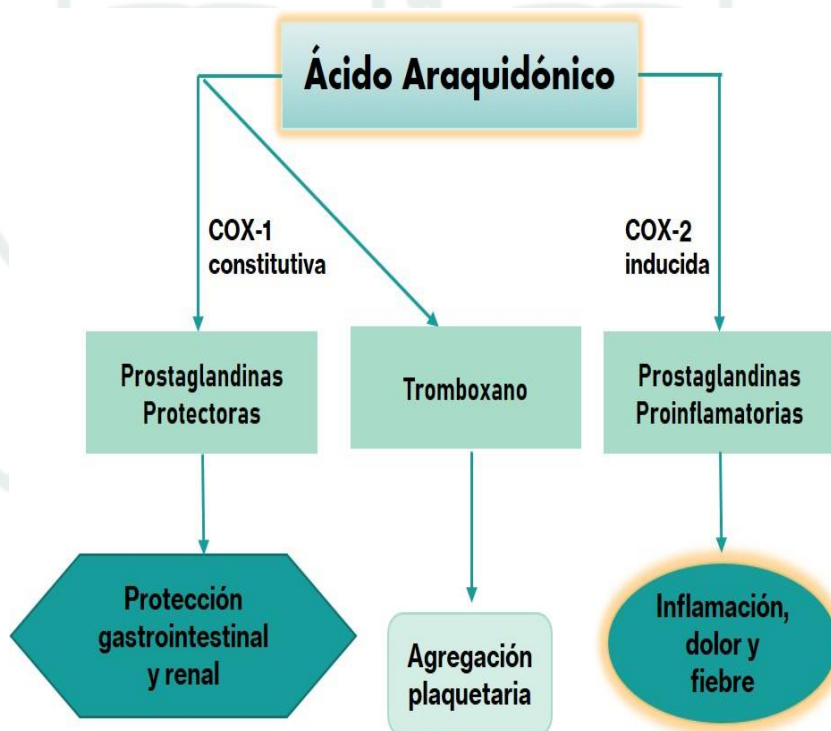


Figura 3. Vía bioquímica del ácido araquidónico y su papel en la inflamación. Fuente: Adaptado de García *et al.* (30)

El ácido araquidónico (AA) se encuentra en niveles bajos dentro de la célula y requiere ser liberado por fosfolipasas ante estímulos mecánicos, químicos o físicos y una vez disponible, el AA se metaboliza por dos vías principales:

- **Vía de las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2):** Produce prostaglandinas (PGD₂, PGE₂), tromboxanos (TXA₂) y prostaciclina (PGI₂), según el tipo celular involucrado (29).
- **Vía de las lipooxigenasas:** Genera leucotrienos y lipoxinas mediante la inclusión de oxígeno molecular y el uso de hierro como cofactor. Las lipoxinas son clave en la resolución del proceso inflamatorio, y su desequilibrio puede contribuir a la patogénesis de enfermedades inflamatorias (29). Esta ruta es un blanco terapéutico de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que inhiben las enzimas involucradas para controlar los síntomas inflamatorios (30).

Entre los derivados del ácido araquidónico, las prostaglandinas desempeñan un papel fundamental en el proceso inflamatorio. Ante una lesión tisular, los nociceptores se activan y favorecen su síntesis y liberación, las cuales sensibilizan las terminaciones nerviosas al dolor y estimulan la liberación de otros mediadores, como la sustancia P, que potencia el proceso inflamatorio actuando sobre la microvasculatura, induciendo vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, además de estimular la formación de bradicininas en el área afectada (31).

Adicionalmente, la sustancia P promueve la degranulación de mastocitos y la liberación de histamina, intensificando la cascada inflamatoria a través del reclutamiento de células inmunitarias y generación de edema local. Todos estos eventos, mediados por prostaglandinas, sustancia P, histamina y bradicininas, conforman el proceso inflamatorio característico que resulta en dolor, enrojecimiento y edema (1).

1.2.6. Tratamiento

Existen dos grandes grupos de agentes antiinflamatorios a considerar:

- **Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** El diclofenaco es un AINE con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Actúa inhibiendo la biosíntesis de prostaglandinas y reduciendo la concentración intracelular de ácido araquidónico. Es considerado más potente que la indometacina

y el naproxeno, aunque puede causar efectos adversos como irritación local, enrojecimiento, erupciones cutáneas, picor y sensación de quemazón (31).

- **Fármacos antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides:** Derivados del cortisol, estos fármacos poseen efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores. Aunque son altamente eficaces, su uso sistémico puede generar efectos adversos severos, como el síndrome de Cushing y alteraciones en múltiples sistemas del organismo (32).

1.3. Efecto antiinflamatorio

1.3.1. Descripción

La quimiotaxis es el proceso mediante el cual los leucocitos migran hacia el sitio de lesión para identificar y fagocitar partículas extrañas (33), por lo que esta respuesta puede ocurrir en presencia o ausencia de opsoninas, moléculas que marcan los antígenos para facilitar su reconocimiento por receptores celulares. Entre las principales opsoninas se encuentran los factores del complemento (C3b) y las inmunoglobulinas.

El proceso de reparación tisular puede iniciarse dentro de las primeras 24 horas posteriores al estímulo inflamatorio y donde los macrófagos desempeñan un papel clave en la limpieza del área afectada, digiriendo restos celulares, tejido necrótico y microorganismos (26).

Posteriormente, se activa la proliferación de células endoteliales y fibroblastos, que mediante señales de angiogénesis forman nuevos vasos sanguíneos. Estos elementos, junto con colágeno y proteoglicanos, contribuyen a la reconstrucción del intersticio y es a este conjunto de neovascularización, fibroblastos y células inflamatorias que se le denomina tejido de granulación.

A continuación, el proceso de reparación se superpone al inflamatorio y culmina con la cicatrización o restauración del tejido lesionado (33), siendo aquí en este punto donde las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 constitutiva y COX-2 inducible) transforman el ácido araquidónico en prostaglandinas (PGD₂, PGE₂) y tromboxanos (TXA₂), según el tipo celular involucrado (26). Otro mediador relevante es la histamina, almacenada en gránulos de mastocitos, basófilos y plaquetas, que se libera ante estímulos físicos o químicos como traumatismos, frío, calor o moléculas

inflamatorias (C3a, C5a, proteínas lisosomales, interleucinas). La interleucina IL-10, por su parte, modula la respuesta inflamatoria al inhibir la activación de células inmunitarias y promover un fenotipo antiinflamatorio en los macrófagos (26).

1.3.2. Compuestos fitoquímicos antiinflamatorios

Los compuestos fitoquímicos, también llamados metabolitos especializados, son sustancias presentes en las plantas con estructuras químicas diversas y funciones biológicas específicas (33). Entre los que poseen actividad antiinflamatoria se incluyen los alcaloides como la berberina y la piperina, capaces de reducir la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-2 e IL-4; los ácidos fenólicos como la curcumina, el resveratrol, el ácido gálico y el 6-gingerol, que inhiben la expresión de IL-1 e IL-6; los flavonoides como la quercetina y la rutina, que bloquean la producción de IL-6 y disminuyen la expresión de COX-2; los terpenoides como el timol y el limoneno, que actúan sobre vías inflamatorias similares; y los carotenoides como el caroteno y el licopeno, reguladores de la vía de señalización NF- κ B, implicada en la inflamación crónica (33).

Dentro de este conjunto, los compuestos fenólicos constituyen uno de los grupos más amplios de metabolitos secundarios en plantas, con más de 8.000 estructuras identificadas (34). Son esenciales para el desarrollo vegetal y participan en funciones como la defensa frente a patógenos (fitoalexinas), la pigmentación y la regulación metabólica (26). Desde el punto de vista terapéutico, se han asociado con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas, lo que los convierte en candidatos relevantes para el desarrollo de productos farmacéuticos naturales (35).

Un subgrupo destacado de los compuestos fenólicos son los flavonoides, ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Su estructura básica consiste en un esqueleto C₆-C₃-C₆, formado por dos anillos aromáticos (A y B) unidos por una cadena tricarbonada que conforma el anillo C (Fig. 4) (36). Se han identificado más de 6.000 flavonoides, clasificados en subgrupos como antocianinas, flavonas, flavononas, flavanoles, flavanonoles, chalconas, isoflavonas, leucoantocianidinas y auronas. Su diversidad estructural depende de la oxidación del anillo C y de la presencia de grupos hidroxilo o metoxilo, que pueden estar unidos a azúcares formando glicósidos (36).

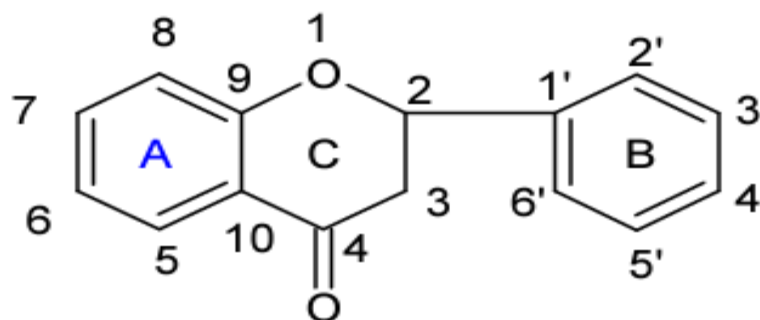


Figura 4. Estructura básica del esqueleto flavonólico. Fuente: Adaptado de Panche *et al.* (36).

Finalmente, los taninos representan otro grupo de compuestos fenólicos caracterizados por su alto peso molecular (500 a >20.000 Da), presentes en tallos, hojas, madera, cúpulas y semillas (37). Se clasifican en dos tipos principales: los taninos condensados o proantocianidinas, derivados de flavan-3,4-dioles que al ser tratados con ácidos en caliente se polimerizan formando taninos amorfos o rojos, ampliamente distribuidos en especies vegetales (37); y los taninos hidrolizables, que se descomponen por acción de ácidos o bases en un azúcar y un ácido fenolcarboxílico, generando subtipos como los derivados del ácido gálico o hexahidroxidifenólico, los cuales forman ésteres de glucosa y otros polifenoles (37).

1.4. Técnicas de extracción del principio activo

1.4.1. Generalidades

La obtención de principios activos a partir de plantas medicinales requiere métodos de extracción adecuados, que dependen tanto de la naturaleza química del compuesto como del tipo de disolvente utilizado. La elección del método influye directamente en el rendimiento, la pureza y la actividad biológica del extracto (38).

1.4.2. Soxhlet

El método Soxhlet es una técnica de extracción sólido-líquido que utiliza un equipo de vidrio compuesto por un matraz de fondo plano, un cuerpo extractor y un refrigerante. La planta triturada se coloca en el cuerpo extractor, envuelta en material poroso.

El disolvente se calienta en el matraz inferior, sus vapores ascienden por el tubo lateral, se condensan en el refrigerante y caen sobre la muestra vegetal. Una vez que

el cuerpo extractor se llena, el líquido se vacía automáticamente por el sifón interno y regresa al matraz, acumulando los principios activos extraídos (38).

1.4.3. Percolación

En este método, la planta se coloca en una columna donde el disolvente fluye lentamente desde la parte superior, atravesando el material vegetal y extrayendo los compuestos activos. El líquido extractivo se recoge por la parte inferior. Aunque permite una extracción casi completa, requiere un alto volumen de disolvente (39).

1.4.4. Maceración

La maceración destaca como el método de extracción más simple y tradicional, fundamentado en la inmersión del material vegetal en un disolvente, comúnmente alcoholes como el etanol o el metanol, para disolver los metabolitos secundarios sin alterar su integridad química (40). Mientras que el etanol es ampliamente utilizado por su baja toxicidad en productos de consumo humano, el metanol se selecciona frecuentemente en entornos de investigación debido a su menor peso molecular y mayor constante dieléctrica. Estas propiedades le otorgan una capacidad de penetración celular superior y una eficiencia mayor para solubilizar una gama más amplia de compuestos bioactivos, como fenoles y flavonoides, optimizando así el rendimiento de cualquier extracto crudo (40).

Como se ilustra en la Figura 5, el proceso comienza con la recolección y el secado controlado de la planta, seguido de una trituración mecánica orientada a maximizar la superficie de contacto entre el tejido y el solvente. Tras el periodo de inmersión, se procede a la filtración para la separación de residuos sólidos. Posteriormente, el disolvente se elimina mediante evaporación rotatoria al vacío, por lo que este paso permite recuperar los solutos a bajas temperaturas para evitar la degradación térmica de los compuestos y asegurar la eliminación del solvente a temperaturas controladas de 40° generalmente, garantizando un extracto crudo libre de metanol residual. Finalmente, el extracto concentrado se almacena en frascos ámbar para preservar su estabilidad química antes de su evaluación farmacéutica (40).

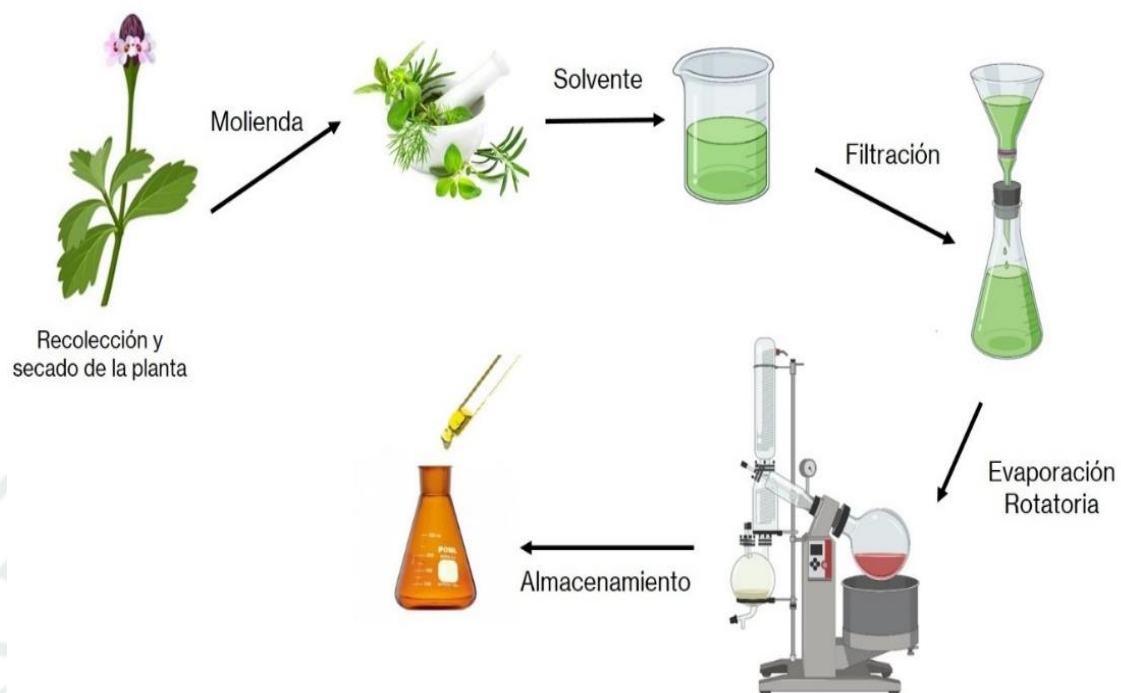


Figura 5. Proceso de maceración. Fuente: Adaptado de Harborne (40)

The background of the page features a large, faint watermark of the University of the Philippines seal. The seal is circular, with the Latin motto "IN SCIENTIA ET FIDE EST FORTITUDO NOSTRA" inscribed around the top half and the year "1961" at the bottom. The central shield contains a cross at the top, a five-pointed star on the left, a crescent moon on the right, two open books at the bottom corners, and a central figure of a person with arms raised. Below the shield is a banner with the year "1961".

CAPITULO II

2. Materiales y Métodos

2.1. Lugar de ejecución

La investigación se realizó en Arequipa, específicamente en las instalaciones de la Universidad Católica de Santa María, (Fig. 6) ubicada en la Urbanización San José s/n Umacollo (-16.405760816257796, -71.548920259155), en los ambientes de laboratorio del pabellón H y bioterio, respectivamente.



Figura 6. Mapa satelital de la Universidad Católica de Santa María. Fuente: Google Earth/Maps

2.2. Materiales

2.2.1. Material biológico

- **Organismo vegetal:** Hojas y tallos de *Phyllanthus nodiflorus* (Tikil Tikil), recolectados en el distrito de Santo Tomás, provincia de Chumbivilcas, Cusco.
- **Organismos experimentales:** Ratas albinas de la cepa Wistar, de ambos sexos, con peso entre 200–250 g.

2.2.2. Insumos

- Papel kraft (para secado y almacenamiento vegetal)
- Sobres de papel kraft

- Envases opacos estériles (para envasado del gel)
- Capilares de vidrio (para aplicación en TLC)
- Guantes, mascarillas y material de bioseguridad
- Agua destilada

2.2.3. Materiales de laboratorio

- Etanol al 96% — marca Merck, grado analítico.
- Carragenina tipo lambda — marca Sigma-Aldrich, grado para biología molecular.
- Cloruro de sodio (NaCl) — marca J.T. Baker, grado analítico.
- Metilparabeno (nipagin) — marca Sigma-Aldrich, grado farmacéutico.
- Glicerina — marca Química Suiza, grado USP.
- Carbopol 940 — marca Lubrizol, grado cosmético.
- Trietanolamina — marca Merck, grado analítico.
- Reactivos fitoquímicos:
 - Magnesio metálico — marca Merck, grado analítico.
 - Ácido clorhídrico (HCl) — marca J.T. Baker, 37 %, grado analítico.
 - Ácido acético glacial — marca Sigma-Aldrich, grado analítico.
 - Ácido sulfúrico (H₂SO₄) — marca Merck, 95–98 %, grado analítico.
 - Reactivo de Dragendorff — preparado en laboratorio según protocolo estándar.
 - Cloruro férrico (FeCl₃) — marca Sigma-Aldrich, grado analítico.
- Solventes para TLC (marca Merck, grado analítico).
 - Hexano
 - Acetato de etilo
 - Metanol
 - Ácido fórmico
 - Cloroformo
 - Amoníaco

- n-Butanol
- Ácido acético
- Mortero y pistilo de porcelana — marca VWR.
- Tubos de ensayo, vasos de precipitados, embudos — marcas diversas (Pyrex, Duran).
- Placas cromatográficas de sílica gel con base de aluminio (10 × 2 cm) — marca Merck.
- Capilares de vidrio — marca Pyrex.
- Jeringas estériles de 1 mL — marca BD Plastipak.
- Papel filtro — marca Whatman No. 1.
- Sobres de papel Kraft — uso general, sin marca específica.
- Pipetas y micropipetas.
- Gradillas para tubos de ensayo — marca VWR, material plástico
- Termómetro de vidrio — marca Eisco, rango 0 °C a 100 °C, escala graduada en °C.

2.2.4. Aparatos y equipos

- Estufa de secado — marca Memmert, modelo UN55.
- Pletismómetro digital — marca Ugo Basile, modelo 7140.
- pH-metro digital — marca Hanna Instruments, modelo HI2211.
- Placa calefactora con agitador magnético — marca IKA, modelo C-MAG HS 7.
- Cámara de cromatografía — marca CAMAG, modelo Twin Trough Chamber.
- Fuente de luz UV — marca CAMAG, modelo UV Cabinet 254/366 nm.
- Microscopio óptico — marca Olympus, modelo CX23.
- Balanza analítica — marca Sartorius, modelo Entris II.
- Cámara fotográfica digital — marca Canon, modelo EOS Rebel T7.
- Espectrofotómetro FTIR equipado con accesorio de reflectancia total atenuada (ATR).

2.2.5. Otros

- Etiquetas autoadhesivas para identificación de muestras.
- Cuadernos de laboratorio para registro de datos.
- Refrigerador (4 °C) para conservación de soluciones.

2.3. Métodos

2.3.1. Obtención del extracto metanólico por maceración

2.3.1.1. Recolección de la planta

Las hojas y tallos de *Phylla nodiflora* (Tikil Tikil) se recolectaron en el distrito de Santo Tomás, provincia de Chumbivilcas, departamento de Cusco (coordenadas: -14.451261, -72.080698). Se seleccionaron únicamente las partes vegetales en buen estado (verdes, íntegras y sin manchas), descartando aquellas con rupturas, decoloraciones o presencia de material extraño. Las muestras fueron trasladadas al Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Católica Santa María para su procesamiento inicial. Posteriormente, se remitió una porción del material vegetal al El Instituto Científico Michael Owen Dillon (IMOD), para su identificación botánica (Anexo 1).

2.3.1.2. Extracción por maceración

Fundamento: constituye una técnica de separación sólido-líquido que permite liberar sustancias activas contenidas en matrices vegetales mediante su inmersión prolongada en un medio extractivo, como agua, etanol o aceites. Este procedimiento facilita la migración de metabolitos de interés, como compuestos aromáticos, pigmentos o principios terapéuticos, desde el sustrato hacia el disolvente, gracias a fenómenos de difusión y solubilización. La eficiencia del proceso está condicionada por la polaridad del solvente, la naturaleza química de los solutos y la temperatura aplicada, la cual puede mantenerse baja para conservar la integridad estructural de los compuestos o elevarse para favorecer su liberación (41).

Procedimiento: Se seleccionó a partir de las ramas solo las hojas y tallos, que se encontraban en buen estado. Luego fueron lavadas con agua destilada para eliminar residuos sólidos y contaminantes superficiales. Luego, se dispusieron sobre papel Kraft y se dejaron secar a temperatura ambiente durante siete días. Transcurrido ese

tiempo, se colocaron en sobres de papel kraft y se introdujeron en una estufa con calor seco a 35 °C hasta alcanzar peso constante.

Una vez secas, se trituran manualmente en un mortero de porcelana y se pesó nuevamente (Fig. 7). El material vegetal pulverizado se fraccionó en porciones pequeñas para su posterior extracción.

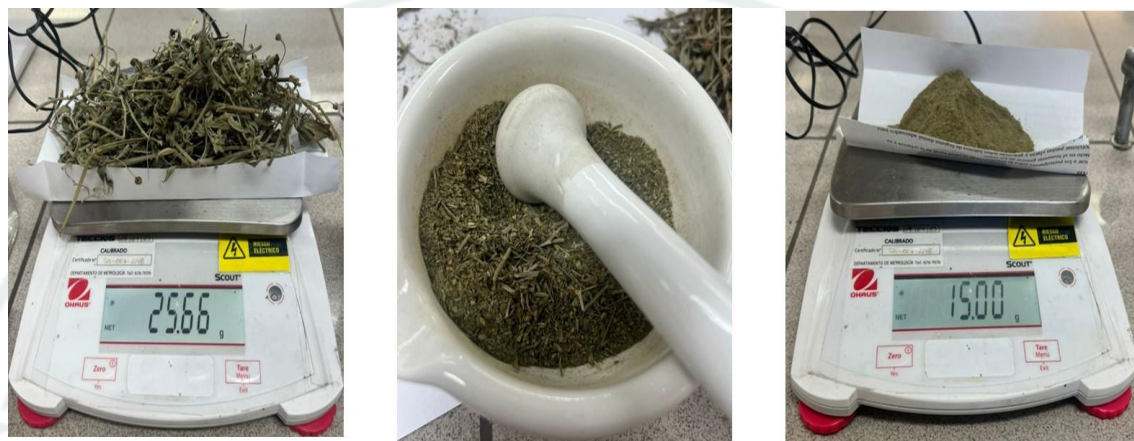


Figura 7. Procedimiento de maceración de Tikil Tikil. Fuente: Elaboración propia

2.3.1.3. Determinación fitoquímica cualitativa

Organoléptica y solubilidad preliminar: Se realizó una evaluación preliminar con la finalidad de seleccionar el disolvente más adecuado para la extracción de compuestos bioactivos presentes en *Phylla nodiflora*, basada en características organolépticas y en la solubilidad cualitativa de los extractos obtenidos.

La caracterización organoléptica de los extractos obtenidos de *Phylla nodiflora* se realizó mediante observación directa, enfocándose en el aspecto del producto final tras la extracción con cada disolvente. Esta evaluación cualitativa consideró principalmente el color del extracto, como indicador preliminar de la composición química y la naturaleza de los metabolitos extraídos. Se utilizó iluminación uniforme y fondo blanco para facilitar la apreciación cromática

La solubilidad de los extractos obtenidos mediante distintos disolventes fue evaluada de forma cualitativa con base en criterios de dispersión observados inmediatamente después del proceso de extracción. Para ello, se colocaron alícuotas de cada extracto en tubos de ensayo limpios y se agitaron suavemente a temperatura ambiente. Se consideró como alta solubilidad aquella muestra que presentó una solución homogénea, sin presencia de sedimentos, turbidez ni separación de fases.

Por el contrario, se clasificó como baja solubilidad cuando se evidenció precipitación, formación de fases inmiscibles o turbidez persistente. Las muestras que mostraron una dispersión parcial o intermedia fueron categorizadas como de solubilidad moderada.

Este enfoque cualitativo permitió establecer una primera aproximación sobre la afinidad de los metabolitos presentes en *Phyla nodiflora* con los disolventes utilizados, sirviendo como criterio complementario para la selección del medio extractivo más eficiente.

2.3.1.4. Rendimiento del extracto

El rendimiento del extracto se calculó como un indicador cuantitativo de la eficiencia del proceso de extracción, expresado en porcentaje respecto al peso seco de la muestra vegetal utilizada. Para ello, tras finalizar la extracción con cada disolvente, el extracto fue concentrado mediante evaporación del solvente bajo condiciones controladas (baño María a temperatura constante o rotavapor, según el caso), hasta obtener un residuo seco. Este residuo fue pesado en balanza analítica, y el rendimiento se determinó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{\text{Peso del extracto seco}}{\text{Peso del material seco}} \times 100$$

2.3.2. Análisis fitoquímico y caracterización espectroscópica del extracto

2.3.2.1. Tamizaje

Con el fin de garantizar la trazabilidad de los resultados, se realizó un tamizaje fitoquímico preliminar mediante pruebas cualitativas estandarizadas para identificar metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora*. Estas pruebas permitieron detectar grupos funcionales como alcaloides, flavonoides, terpenos, taninos y saponinas, a través de reacciones colorimétricas o de precipitación, facilitando la selección de solventes y condiciones cromatográficas para etapas posteriores.

Para ello, se aplicaron los siguientes ensayos específicos:

- **Flavonoides:** Se usó la prueba de Shinoda, que consiste en la adición de magnesio metálico y ácido clorhídrico (Mg + HCl), observándose la aparición de coloraciones características como indicador positivo.

- **Terpenos:** Se utilizó la prueba de Liebermann-Burchard, mediante la reacción con ácido acético y ácido sulfúrico concentrado ($\text{Ácido acético} + \text{H}_2\text{SO}_4$), que genera tonalidades verdosas o azuladas en presencia de terpenos.
- **Alcaloides:** Se aplicó la prueba de Dragendorff, utilizando el reactivo homónimo, el cual produce precipitados de color anaranjado o rojizo al reaccionar con alcaloides.
- **Saponinas:** Se realizó la prueba de espuma, que consiste en agitar el extracto con agua destilada y observar la formación persistente de espuma como evidencia de saponinas.
- **Taninos:** Se empleó la prueba con cloruro férrico (FeCl_3), que genera una coloración azul-negra o verdosa al reaccionar con taninos.

2.3.2.2. *Cromatografía de capa fina (TLC)*

Fundamento: Conocida como “TLC, por sus siglas en inglés” es una técnica analítica de separación que se basa en la distribución diferencial de los componentes de una mezcla entre una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Esta metodología permite identificar, cuantificar y evaluar la pureza de compuestos mediante su migración sobre una placa recubierta con un adsorbente polar, como sílica gel o alúmina, bajo la acción capilar del eluyente (42).

El principio de funcionamiento radica en la interacción físico-química entre los analitos y la fase estacionaria, lo que genera distintos grados de retención y desplazamiento. Los compuestos con mayor afinidad por el adsorbente se movilizan más lentamente, mientras que aquellos con mayor solubilidad en el disolvente avanzan con mayor rapidez, permitiendo su separación en función del coeficiente de reparto. Esta técnica es especialmente útil en el análisis de extractos vegetales, productos farmacéuticos y mezclas complejas, por su simplicidad, bajo costo y rapidez de ejecución (42).

Los productos pertinentes se identifican por sus colores característicos o fluorescencia combinados con los valores del factor de retención (R_f), los cuales, al ser comparados con un patrón de referencia permiten la tipificación de sustancias que forman la muestra, identificando así los compuestos de interés y las interferencias (42).

Procedimiento: Como una manera de concebir el procedimiento, la Figura 8 muestra las diferentes etapas del mismo: (a) Fase estacionaria: placa recubierta con sílica gel donde se deposita la muestra. (b) Fase móvil: el disolvente asciende por capilaridad en un ambiente saturado, facilitando la separación de los componentes. (c) Visualización: los compuestos separados se revelan mediante agentes físicos o químicos, como luz UV o reactivos específicos. (d) Cálculo del factor de retención (R_f): se determina como el cociente entre la distancia recorrida por cada compuesto y la distancia alcanzada por el frente del solvente, permitiendo su identificación comparativa.

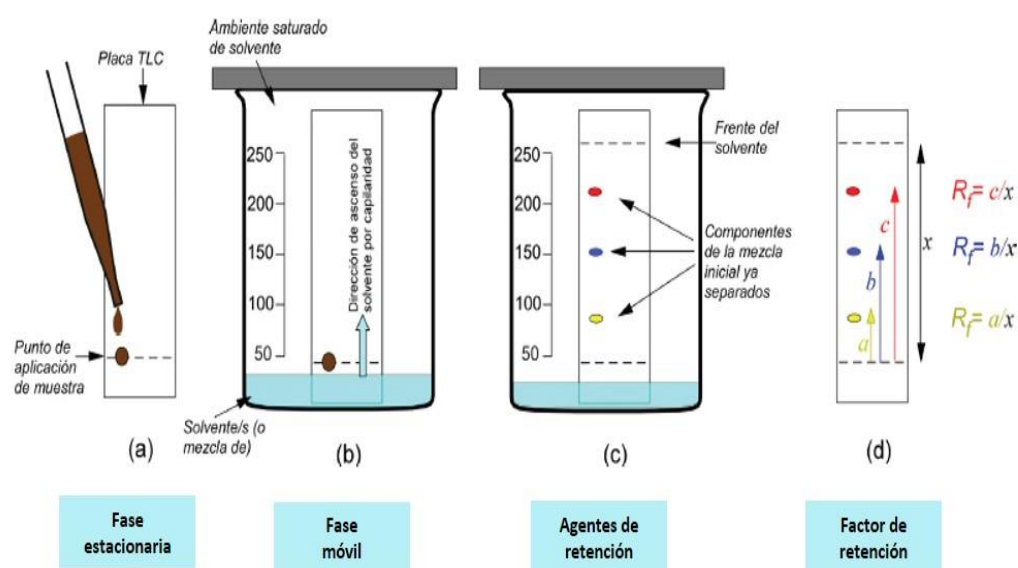


Figura 8. Esquema del proceso de cromatografía de capa fina. Fuente: Adaptado de Vallejo-Rosero (42).

En esta investigación, se empleó TLC como técnica complementaria, para separar y comparar los metabolitos previamente detectados. Esta técnica permitió obtener valores de movilidad relativa (R_f), los cuales se correlacionaron con patrones de referencia y literatura especializada.

Se utilizaron placas de sílica gel con base de aluminio (10×2 cm) como fase estacionaria. La línea de aplicación se trazó a 1 cm del borde inferior, y se depositó la muestra mediante capilares. Las placas se desarrollaron en cámaras de saturación con sistemas de elución específicos según el tipo de compuesto:

- **Terpenos:** Se utilizó una fase móvil compuesta por hexano y acetato de etilo en proporción 8:2 (v/v), adecuada para compuestos no polares.

- **Taninos:** Se empleó una mezcla de acetato de etilo, metanol y agua en proporción 10:1,35:1 (v/v/v), que favorece la migración de compuestos fenólicos polares.
- **Flavonoides:** Se utilizó una fase móvil de acetato de etilo, ácido fórmico y agua en proporción 10:1,1:1,1 (v/v/v), recomendada para flavonoides con grupos hidroxilo libres.
- **Alcaloides:** Se aplicó una mezcla de cloroformo, metanol y amoníaco en proporción 8:2:0,2 (v/v/v), adecuada para alcaloides básicos.
- **Saponinas:** Se empleó una fase móvil compuesta por n-butanol, ácido acético y agua en proporción 4:1:5 (v/v/v), utilizando únicamente la fase superior del sistema bifásico para la revelación de saponinas.

Cada placa se colocó en una cámara cromatográfica con 5 mL de la fase móvil correspondiente, permitiendo que el disolvente ascendiera hasta 1 cm del borde superior. Luego, se dejó secar durante 20 minutos y se procedió al revelado mediante reactivos específicos, cubriendo toda la superficie de la placa. La migración se detuvo cuando el frente del solvente alcanzó aproximadamente 8 cm desde la línea de aplicación.

Revelado cromatográfico

Una vez desarrolladas las placas, se aplicaron técnicas físico-químicas específicas para revelar los metabolitos secundarios:

- **Terpenos:** Se roció ácido sulfúrico al 10% y se calentó en estufa a 110 °C durante 5 minutos. Las zonas reactivas se observaron como manchas marrón oscuro o púrpura.
- **Taninos:** Se aplicó cloruro férrico al 1% en etanol absoluto, observándose manchas azul oscuro o verde.
- **Flavonoides:** Se observaron bajo luz UV (254 nm y 366 nm), detectándose fluorescencia amarilla, azul o verde. Luego, se expusieron a vapores de amoníaco para intensificar la señal.
- **Alcaloides:** Se roció con los reactivos de Dragendorff y Mayer por separado, evidenciando manchas naranjas, marrón o rojizas.

- **Saponinas:** Se revelaron con ácido sulfúrico en etanol (10%) y se calentaron a 110 °C durante 10 minutos, generando manchas oscuras características.

Las manchas fueron documentadas mediante fotografía digital bajo condiciones controladas de iluminación. Se calcularon los valores de Rf utilizando la fórmula:

$$Rf = \frac{\text{Distancia recorrida por el compuesto}}{\text{Distancia recorrida por el frente del disolvente}}$$

Este parámetro permitió estimar la movilidad relativa de los compuestos bajo condiciones cromatográficas definidas.

2.3.2.3. *Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR Spectroscopy)*

Fundamento: Esta técnica se fundamenta en la absorción de radiación infrarroja (IR) por los enlaces moleculares, generando un espectro característico en el rango de 4000–400 cm⁻¹. Las bandas obtenidas permiten identificar grupos funcionales presentes en los metabolitos secundarios del extracto, aportando información sobre su perfil fitoquímico (44)

La técnica permite identificar los grupos funcionales presentes en el extracto y determinar su composición química comparándolo con una "huella dactilar" espectral conocida, confirmando o caracterizando la sustancia analizada (44).

Procedimiento: Se aplicó una cantidad mínima de extracto seco directamente sobre el cristal de medición, registrando el espectro en el rango de 4000–400 cm⁻¹. Los datos fueron procesados mediante el software OriginPro, permitiendo la asignación de bandas características y la comparación con espectros de referencia (Fig. 9), para normalizar los datos y obtener los espectros, identificando grupos funcionales y el compuesto (45).

La Figura siguiente (Fig.9) presenta un resumen de las zonas de absorción IR que corresponden a distintas unidades estructurales de una molécula. Tradicionalmente, el foco de la interpretación se coloca en el rango de 4000 a 1600 cm⁻¹ y se extiende desde 1500 hasta 500 cm⁻¹ que se conoce como la región de las huellas digitales. Este nombre se debe a que el patrón de señales es altamente específico y varía significativamente de un compuesto a otro, funcionando como una identificación molecular única (45).

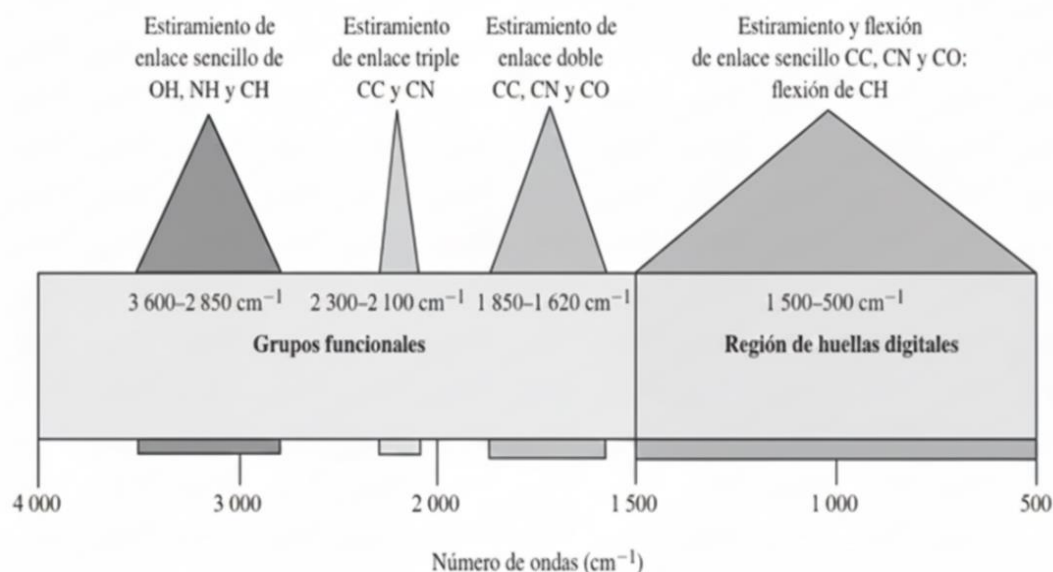


Figura 9. Esquema de las regiones y los grupos funcionales en el espectro IR. Fuente: Adaptado de Carey y Giuliano (45).

Metodología de Identificación de Bandas: La identificación de las bandas de absorción se realizó mediante el análisis de correlación, comparando los números de onda de los picos observados en el espectro del extracto con la información recopilada en tablas de correlación estándar y la literatura científica especializada (45).

Este proceso se divide típicamente en dos regiones clave:

1. **Región de Grupos Funcionales (4000–1600 cm^{-1}):** En esta región se identificaron vibraciones muy específicas que permiten la detección de grupos funcionales como --OH , C--H , y C=O .
2. **Región de Huellas Digitales (1500–500 cm^{-1}):** Los picos en esta zona son únicos para cada molécula y se utilizaron para confirmar la presencia de estructuras complejas como anillos aromáticos y grupos C--O--C o C--OH) que son característicos de metabolitos secundarios.

2.3.3. Formulación del gel a base de extracto metanólico

Se prepararon tres concentraciones del principio activo (1%, 5% y 10%), manteniendo constante la base de formulación para 100 g de producto final. Los componentes utilizados fueron:

- Extracto metanólico de *Phyllanthus nodiflorus*: 1.0 g / 5.0 g / 10.0 g.
- Carbopol 940 (agente gelificante): 0.8 g.
- Trietanolamina (neutralizante): cantidad suficiente para ajustar el pH a 6.5.
- Glicerina (humectante): 7.0 g (≈ 5.5 mL).
- Metilparabeno (nipagin) (conservante): 0.1 g.
- Agua destilada: cantidad suficiente para completar 100 g.

Durante la formulación, se ajustó la cantidad de agua destilada según la concentración del extracto incorporado, considerando además el volumen adicional de etanol utilizado para su disolución. Para cada formulación, se emplearon las siguientes proporciones:

- En el gel al 1%, se utilizaron 1.0 g de extracto y aproximadamente 90.8 g de agua destilada.
- En el gel al 5%, se incorporaron 5.0 g de extracto y 86.8 g de agua destilada.
- En el gel al 10%, se emplearon 10.0 g de extracto y 81,8 g de agua destilada.

Estas cantidades permitieron mantener la consistencia deseada del gel y asegurar una adecuada dispersión del extracto en la matriz acuosa, sin comprometer la estabilidad ni la homogeneidad del producto final.

2.3.4. Evaluación experimental de la actividad antiinflamatoria

Método:

Modelo animal de edema plantar inducido por carragenina.

Fundamento: Consiste en la inyección subcutánea de una solución de carragenina, polisacárido sulfatado extraído del alga *Chondrus crispus*, en la aponeurosis plantar de la rata, lo que desencadena una inflamación aguda de origen no inmunológico (46). Este proceso permite evaluar la eficacia de sustancias con potencial antiinflamatorio, ya que el edema generado refleja mecanismos fisiológicos propios de la inflamación, como la vasodilatación, extravasación de proteínas y migración celular. La carragenina se prefiere frente a otros agentes irritantes por inducir una respuesta inflamatoria reproducible y específica, con buena correlación entre los

efectos observados en el modelo y la actividad clínica de los compuestos evaluados (46).

Procedimiento: Para inducir edema plantar en ratas, se preparó las siguientes soluciones:

1. Preparación de solución salina fisiológica al 0.9 %: Se preparó una solución salina fisiológica al 0.9% disolviendo 9 g de cloruro de sodio (NaCl) en 1 litro de agua destilada estéril. La mezcla se agitó hasta lograr completa disolución y se almacenó en frascos estériles, etiquetados, a temperatura ambiente. Esta solución se utilizó como vehículo para la preparación de carragenina y para limpieza y cebado de instrumentos durante el ensayo.

2. Preparación de la solución de carragenina al 2%: El procedimiento fue el siguiente:

- Se pesaron 10 g de carragenina.
- Se calentaron 500 mL de suero fisiológico a una temperatura máxima de 40 °C.
- Se agregó la carragenina lentamente al suero bajo agitación constante.
- Se continuó la agitación hasta obtener una solución homogénea, libre de grumos.
- Se filtró la solución en caso de requerir esterilidad adicional.

Se almacenó en frasco estéril, etiquetado, y se conservó en refrigeración (4 °C) hasta su uso.

3. Diseño experimental: Para comprobar el efecto antiinflamatorio propuesto por Winter *et al.* (47), se utilizaron 25 ratas albinas de la cepa Wistar, de ambos sexos, con peso corporal entre 200 y 250 g. Los animales fueron aclimatados durante siete días en condiciones estándar de temperatura (22 ± 2 °C), humedad relativa ($60 \pm 5\%$) y ciclo luz/oscuridad de 12 horas, con acceso libre a agua y alimento. Posteriormente, se distribuyeron aleatoriamente en cinco grupos experimentales, de manera aleatoria, procediendo al marcado para su identificación.

4. Inducción del edema plantar: Se realizó un ayuno de 24 horas previo al ensayo, manteniendo acceso libre al agua. Se tomó la medida basal del volumen (mL) de la pata trasera derecha de cada rata utilizando un pletismómetro digital calibrado.

Luego, se inyectó 0.1 mL de la solución de carragenina al 2 % por vía subplantar en la pata trasera derecha de cada animal (**Anexo 2**). Se registró el tiempo de aplicación. Y treinta minutos después de la inducción, se aplicó ≈ 0.5 g del gel formulado (según concentración) sobre la zona inflamada, frotando suavemente durante 3 minutos.

5. Tratamiento experimental: Los animales fueron distribuidos en cinco grupos ($n = 5$ por grupo), cada uno sometido a un tratamiento específico y previamente identificados.

Grupo 1 (control negativo): aplicación tópica de agua destilada (0.5 g).

Grupo 2 (experimental 1): aplicación tópica de gel con extracto de *Phyllanthus nodiflorus* al 1 % (0.5 g).

Grupo 3 (experimental 2): aplicación tópica de gel con extracto al 5 % (0.5 g).

Grupo 4 (experimental 3): aplicación tópica de gel con extracto al 10 % (0.5 g).

Grupo 5 (control positivo): aplicación tópica de diclofenaco gel al 1 % (50 mg/kg) (0.5 g).

2.3.5. Diseño comparativo con antiinflamatorio convencional

Medición del volumen de edema plantar para evaluación comparativa: El volumen del edema plantar fue determinado mediante un pletismómetro digital calibrado, midiendo la pata trasera derecha de cada animal desde el maleolo lateral hasta la base plantar (**Anexo 3**). Las mediciones se realizaron a la 0, 1, 2, 3 y 24 horas posteriores a la inducción (30 min después de la aplicación del gel), en los intervalos sucesivos según el protocolo establecido (**Anexo 4**).

Procesamiento de los datos: La evaluación de la actividad antiinflamatoria se realizó mediante la cuantificación del edema plantar en cada grupo experimental. Para ello, se midió el volumen de la pata derecha de cada animal antes de la inducción del edema (volumen basal: V_0) y en los distintos tiempos posteriores a la administración de carragenina (volumen plantar en el tiempo: V_t). A partir de estos valores, se calculó el cambio porcentual del edema con la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio porcentual} = \frac{V_t - V_0}{V_0} \times 100$$

Esta fórmula compara el volumen plantar antes y después de la inducción del edema en un mismo grupo (por ejemplo, el grupo control o tratado), y se usa para describir la evolución del edema en el tiempo. Asimismo, para evaluar la eficacia antiinflamatoria de cada tratamiento, se calculó el porcentaje de inhibición del edema utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Porcentaje de inhibición del edema} = \frac{V_c - V_t}{V_c} \times 100$$

Donde:

V_c = volumen promedio del edema en el grupo control negativo

V_t = volumen promedio del edema en el grupo tratado

Esta fórmula compara el edema entre el grupo tratado y el grupo control. Se usa para mostrar cuánto se redujo el edema gracias al tratamiento, respecto al edema máximo inducido por carragenina. Este parámetro permitió comparar la eficacia antiinflamatoria del gel de *Phyllanthus nodiflorus* frente al diclofenaco, expresando los resultados como porcentaje de inflamación inhibida.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos del volumen plantar de la pata trasera derecha fueron procesados para evaluar la actividad antiinflamatoria de las formulaciones tópicas. Las mediciones individuales por animal se expresaron como media $\pm$ error estándar de la media (E.E.M.), y se analizaron mediante ANOVA de una vía, con el fin de determinar diferencias significativas entre los grupos experimentales. Como análisis post hoc, se aplicó la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, que permite identificar con precisión entre qué grupos se presentan diferencias estadísticamente significativas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como criterio de significancia.

Para garantizar la sensibilidad del análisis y la coherencia con el modelo experimental, se seleccionó el tiempo de 24 horas post-inducción como punto de referencia para el análisis estadístico. Este intervalo corresponde a la fase de máxima respuesta inflamatoria en el modelo de edema plantar inducido por carragenina, caracterizada por la liberación de prostaglandinas y otros mediadores vasoactivos. Esta elección permite detectar con mayor precisión el efecto antiinflamatorio de los tratamientos evaluados.

Consideraciones éticas para investigación con animales: En este estudio se emplearon animales de experimentación mantenidos y monitoreados en el Bioterio de la Universidad Católica Santa María, respetando las normativas vigentes para el manejo ético de animales de laboratorio. La investigación cumplió con las pautas establecidas por el Comité Institucional de Ética para el Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio (CICUAL) (48) y la legislación peruana correspondiente a la Ley N° 30407 (Ley de Protección y Bienestar Animal) (49), garantizando que todos los procedimientos tengan como prioridad el bienestar y la mínima afectación de los animales empleados. Se realizó la selección de animales siguiendo criterios científicos y técnicos, evitando el uso innecesario de especímenes y asegurando su adecuado alojamiento, alimentación y supervisión veterinaria durante todo el proceso experimental. Los procedimientos de inducción de inflamación, administración de tratamientos y recolección de datos fueron diseñados conforme a los principios de las 3 Rs: Reducción, Refinamiento y Reemplazo (50).

2.4. Diagrama de flujo de actividades

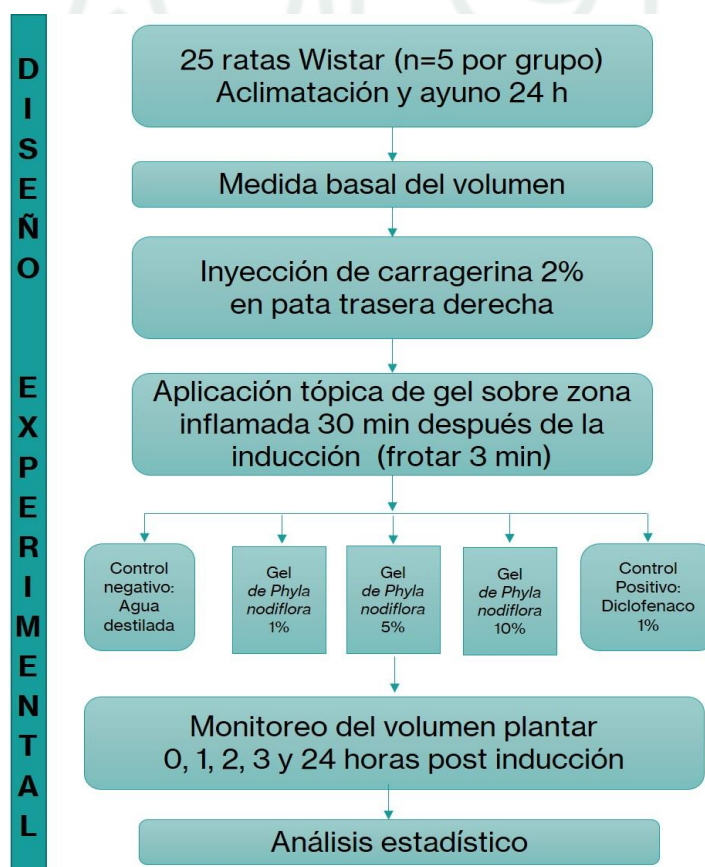


Figura 10. Diagrama de flujo del diseño experimental. Fuente: Elaboración propia

The background of the page features a large, faint watermark of the University of the Philippines seal. The seal is circular with a double-lined border. The outer ring contains the Latin motto "IN SCIENTIA ET FIDE EST FORTITUDO NOSTRA" in a serif font, with a dot at the end of "NOSTRA". Inside this ring is a shield. The shield is divided into four quadrants: the top-left contains a five-pointed star, the top-right contains a crescent moon, the bottom-left contains an open book, and the bottom-right contains another open book. In the center of the shield is a stylized tree with a human figure standing on its trunk, arms raised. Below the shield is a banner with the year "1961" flanked by two dots. Above the shield, within the inner circle, is a cross.

CAPITULO III

3. Resultados y Discusión

3.1. Rendimiento y características del extracto metanólico

Durante la fase exploratoria, la caracterización organoléptica de los extractos obtenidos de *Phyla nodiflora* se evaluaron con distintos solventes con el fin de identificar el más adecuado para la extracción de compuestos bioactivos. La intensidad del color fue utilizada como indicador indirecto de la capacidad extractiva y la variación cromática entre los extractos puede observarse en la Figura 11, donde se muestra el montaje experimental con los distintos solventes.

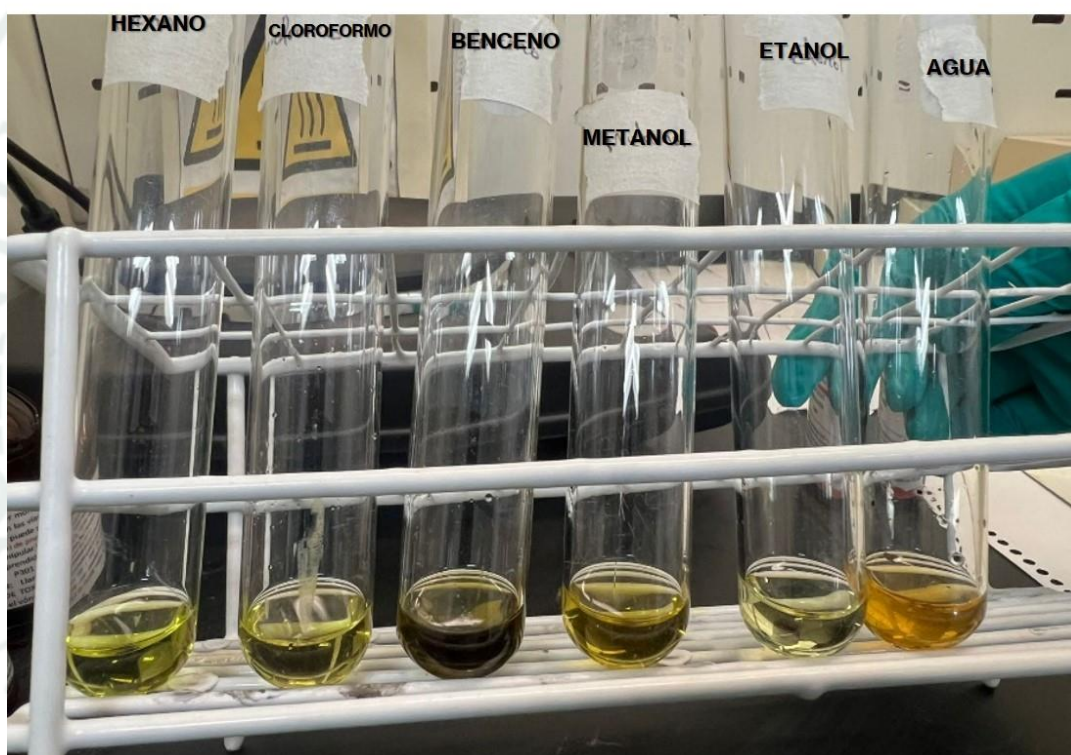


Figura 11. Extracto de *Phyla nodiflora* obtenido con diferentes solventes. Fuente: Elaboración propia

En general, los extractos obtenidos con metanol y etanol presentaron tonalidades verdes intensas, lo que sugiere una mayor cantidad de compuestos afines; en contraste, los disolventes no polares como hexano y benceno generaron extractos de colores más tenues, lo que podría indicar una menor afinidad por los metabolitos de interés.

La Tabla 2 hace referencia a la *solubilidad del extracto seco*, es decir la capacidad del conjunto de compuestos extraídos de *Phyla nodiflora* para disolverse en el medio líquido utilizado durante la extracción. En términos prácticos, se observó en cada tubo si el extracto se dispersó homogéneamente en el solvente (solubilidad alta) o si presentó fases separadas, precipitados o turbidez (solubilidad moderada a baja).

Tabla 2. Comparación de solventes utilizados en la extracción

Solvente	Solubilidad del extracto
Hexano	Baja
Cloroformo	Moderada
Benceno	Baja
Metanol	Alta
Etanol	Alta
Agua	Moderada

Fuente: Elaboración propia

La buena disolución de los metabolitos secundarios en metanol y etanol puede atribuirse a la presencia de grupos funcionales polares, como hidroxilos y carbonilos, que favorecen su interacción con solventes de alta constante dieléctrica. Esta afinidad se explica por la capacidad de estos solventes polares para formar enlaces de hidrógeno y solubilizar compuestos con estructuras oxigenadas, como flavonoides, ácidos fenólicos y alcaloides (51,52). A diferencia de los solventes apolares como hexano y benceno que presentaron baja capacidad de solubilidad, lo cual es coherente con su limitada afinidad por compuestos polares. Esta diferencia responde al principio de “lo semejante disuelve a lo semejante”, ampliamente reconocido en química orgánica (53).

Según Martínez Landeta y Zhunio Encalada (54), el desarrollo de formulaciones farmacológicas basadas en extractos de origen vegetal suele enfrentar obstáculos relacionados con propiedades físico-mecánicas poco favorables, propias de su composición compleja y heterogénea. Por ello, la obtención de un extracto estable, homogéneo y libre de residuos representa un avance significativo en términos de viabilidad tecnológica.

Por otra parte, el rendimiento obtenido del extracto fue de 87.56 % p/p, calculado a partir de 35.04 g de extracto seco obtenidos de 40.00 g de material vegetal. Este parámetro permitió comparar la capacidad de cada disolvente para solubilizar los metabolitos presentes en el extracto de *Phyllanthus nodiflora*, considerando que una mayor solubilidad puede estar vinculada a una mayor afinidad química entre el disolvente y los compuestos extraíbles. No obstante, este valor debe interpretarse en conjunto con la calidad del extracto, ya que una alta solubilidad no necesariamente implica una mayor concentración de principios activos.

Este valor refleja una eficiencia de solubilización notable, respaldada por estudios en otras especies vegetales. Por ejemplo, en *Ambrosia peruviana* (55), el extracto metanólico presentó mayor capacidad antioxidante y contenido de polifenoles que el extracto acuoso, mientras en *Fragaria spp.* la extracción con metanol o acetona permitió una recuperación más eficiente de flavonoides y compuestos fenólicos respecto a mezclas hidroalcohólicas (56,57). Asimismo, en evaluaciones comparativas de plantas medicinales en Cuenca, Ecuador, el metanol resultó superior a solventes como hexano y cloroformo en términos de rendimiento y actividad biológica (58). El rendimiento observado también es significativamente mayor que los reportados en *Ricinus communis L.* (59) y *Nephelium lappaceum L.*, (60) donde se obtienen valores inferiores bajo condiciones normales de extracción (61).

Aunque el procedimiento ha sido reportado que posee una larga duración de extracción, se podría decir que la maceración en frascos ámbar, con proporción adecuada de solvente, molienda fina y secado a sombra, contribuye a optimizar la extracción, favoreciendo la recuperación de compuestos sensibles a la luz y al calor (61). De manera similar, Čujić *et al.* (62), verificaron que la maceración era una técnica eficaz y sencilla para la extracción de compuestos bioactivos del fruto del arándano negro.

En este estudio, la técnica de maceración representó en la investigación una alternativa eficiente y económica frente a métodos como la percolación que, si bien permite obtener extractos más concentrados, requiere volúmenes significativamente mayores de solvente para agotar los principios activos (57).

3.2. Análisis fitoquímico

Con la finalidad de identificar la presencia de metabolitos secundarios relevantes en *Phyla nodiflora*, se realizó una caracterización fitoquímica preliminar que permitió evidenciar la diversidad de compuestos presentes en el extracto vegetal. Los resultados obtenidos revelan la existencia de compuestos fitoquímicos asociados a actividades biológicas de interés, tales como flavonoides, terpenos, alcaloides, taninos, y compuestos fenólicos, entre otros. La distribución de estos metabolitos se presenta a continuación (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados del análisis fitoquímico cualitativo del extracto

Prueba realizada	Compuesto identificado	Reacción observada	Resultado
Shinoda	Flavonoides	Coloración rojiza anaranjada	Positiva (+)
Liebermann-Burchard	Terpenos	Coloración azul intensa	Positiva (+)
Dragendorff	Alcaloides	Precipitado anaranjado	Positiva (+)
Cloruro férrico en etanol 1 %	Taninos	Coloración verdosa azulada clara	Positiva (+)
Cloruro férrico en agua 1 %	Fenoles	Coloración verdosa azulada oscura	Positiva (+)
Prueba de espuma	Saponinas	Formación de espuma	Negativa (-)

Fuente: Elaboración propia

Las pruebas colorimétricas arrojaron resultados positivos para flavonoides, terpenos, alcaloides, taninos y fenoles, compuestos ampliamente vinculados a actividades antiinflamatorias, antioxidantes y analgésicas. Según lo reportado por Alvaro Sarmiento en *Phyla nodiflora* L. (Venadillo) (13), esta composición de metabolitos secundarios sugiere un potencial farmacológico que podría respaldar el uso tradicional de la especie y orienta futuras evaluaciones bioactivas. De forma complementaria, Castro Cabrera (63) destaca que los fenoles, flavonoides y taninos

poseen capacidad para neutralizar especies radicalarias, lo que los convierte en una fuente relevante de compuestos bioactivos con acción antioxidante.

La ausencia de saponinas fue consistente en todas las pruebas realizadas, lo que podría deberse a su baja concentración en la muestra o a su escasa solubilidad en metanol. Este resultado adquiere relevancia desde el punto de vista farmacotécnico, ya que, aunque las saponinas presentan propiedades antiinflamatorias, también se les atribuyen efectos irritantes en aplicaciones tópicas.

Estudios como los de Guevara Galárraga (64), respaldados por Quinapanta Telenchana (65), señalan su alta capacidad espumante y recomiendan su uso principalmente como agentes exfoliativos en productos de limpieza facial, por sus propiedades emulgentes y estabilizantes. En este contexto, su no detección podría favorecer la tolerancia cutánea del gel desarrollado, al reducir el riesgo de reacciones adversas en piel sensible.

Como técnica complementaria, se realizó cromatografía de capa fina (TLC), que permitió observar y comparar los compuestos presentes en el extracto. Las placas desarrolladas mostraron manchas bien definidas, con patrones cromáticos característicos de los metabolitos previamente identificados.

En la Figura 12 se aprecia una mancha de tonalidad marrón oscuro, atribuible a la presencia de compuestos terpénicos con elevada afinidad por el sistema de elución empleado. Estudios que emplean técnicas similares de cromatografía de capa fina (TLC) han reportado perfiles comparables en extractos de *Annona cherimola* Mill, donde se han identificado terpenoides como los ácidos ursólico y oleanólico, asociados a efectos biológicos relevantes (66).



Figura 12. Detección de terpenos. Fuente: Elaboración propia

Estos hallazgos guardan relación con investigaciones en *Synedrella nodiflora*, (66) especie perteneciente a la misma familia, en la que se han caracterizado compuestos como estigmasterol y ácido kaurénico, reconocidos por su marcada actividad antiinflamatoria (67).

En la Figura 13 se observan manchas de tonalidad azul oscuro y verdoso correspondientes a la presencia de taninos polifenólicos.



Figura 13. Visualización de taninos. Fuente: Elaboración propia.

Esta expresión cromática coincide con estudios que relacionan dichos compuestos con la inhibición de enzimas proinflamatorias como la ciclooxigenasa. Figueroa Sanmartín (68) reporta que, en hojas de encino, la extracción de taninos hidrolizables, específicamente vascalagina y penducalagina 1 y 2, incrementó la capacidad antioxidante, favoreciendo el atrapamiento de radicales peróxidos y la reducción del ion férrico. De manera complementaria, Al-Sayed y Abdel-Daim (69) señalan que la actividad antiinflamatoria está estrechamente vinculada al contenido de taninos hidrolizables, como la epicatequina galato, la cual ha demostrado reducir significativamente los niveles de interleucinas proinflamatorias IL-6 e IL-1 β , así como de prostaglandina E2 (PGE2) (69).

En la Figura 14, bajo luz ultravioleta, se evidencian zonas fluorescentes de color marrón y azul verdoso oscuro, indicativas de estructuras flavónicas presentes en el extracto metanólico de *Phyla nodiflora*. Este patrón cromático coincide con el observado por Palomino Noa (70), quien logró aislar e identificar los flavonoides quercetina y rutina mediante TLC, espectroscopía UV y cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). En su estudio, los flavonoides contenidos en la fracción flavónica demostraron una actividad antioxidante dependiente de la concentración, lo que refuerza su relevancia terapéutica en formulaciones tópicas (70).



Figura 14. Reconocimiento de flavonoides. Fuente: Elaboración propia

En la Figura 15, se identifican manchas de tonalidad naranja, marrón y rojizo, correspondientes a compuestos alcaloídicos con núcleos nitrogenados. Estos patrones son similares a los reportados en especies vegetales con propiedades analgésicas y antiinflamatorias.



Figura 15. Identificación de alcaloides. Fuente: Elaboración propia

Investigadores como Gutiérrez (71) documentan el uso de alcaloides de origen natural provenientes de la etnofarmacopea de *Mimosa tenuiflora*, *Echinopsis pachanoi*, *Lantana montevidensis* y *Nicotiana obtusifolia*, como agentes terapéuticos en el tratamiento de procesos inflamatorios, lo que respalda la presencia de este tipo de compuestos en *Phyla nodiflora* y su potencial farmacológico (71).

Las placas desarrolladas mediante cromatografía de capa fina (TLC) permitieron calcular los valores de R_f (*Ratio of Front*) para los metabolitos secundarios presentes en el extracto metanólico de *Phyla nodiflora*, los cuales se presentan en la Tabla 4. Estos resultados fueron contrastados con datos reportados en la literatura para compuestos similares, lo que permitió validar la presencia de metabolitos esperados en esta especie.

Tabla 4. Valores de R_f observados por TLC para los metabolitos secundarios

Compuesto identificado	Valor de R_f
Flavonoides	0.83
Terpenos	0.89
Taninos	0.92
Alcaloides	0.66

Fuente: Elaboración propia

Los valores de R_f para flavonoides, terpenos, taninos y alcaloides, configuran un patrón de migración acorde con la polaridad relativa esperada para cada grupo de compuestos. Estudios previos documentan la presencia de flavonoides, terpenos, taninos y alcaloides y su separación mediante técnicas cromatográficas, lo que respalda la identificación de estos metabolitos en la muestra (72,73,74), por lo la literatura señalada indica que la composición fitoquímica y el comportamiento cromatográfico es similar para metabolitos de esta y otras especies medicinales, por lo que los valores de R_f obtenidos confirman la presencia de metabolitos esperados en *Phyla nodiflora*.

Finalmente, se realizó espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR) que permitió identificar los grupos funcionales presentes en el extracto seco de *Phyla nodiflora*, contribuyendo a la elucidación estructural de sus componentes bioactivos.

El espectro obtenido (Figura 16) mostró un patrón complejo, característico de una mezcla de metabolitos secundarios, con las siguientes bandas de absorción características:

- ✓ **3282 cm^{-1}** : Banda ancha atribuida a la vibración de elongación del grupo hidroxilo ($-\text{OH}$), presente en alcoholes, fenoles o agua estructuralmente asociada. Esta banda es altamente indicativa de la presencia de alcoholes, fenoles (componentes clave de taninos y flavonoides) o agua estructuralmente asociada.
- ✓ **2928 y 2849 cm^{-1}** : Vibraciones de estiramiento de enlaces $\text{C}-\text{H}$ alifáticos, indicativas de la presencia de cadenas hidrocarbonadas, comunes en terpenos y cadenas laterales de otros metabolitos.
- ✓ **1620 cm^{-1}** : Banda compleja que puede deberse a la vibración de deformación de agua adsorbida o a la vibración de estiramiento del doble enlace conjugado ($\text{C}=\text{C}$) del anillo aromático y/o al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) conjugado (como en las γ -pironas de los flavonoides o en ácidos carboxílicos/ésteres).
- ✓ **1410 cm^{-1}** : Señal atribuida a la deformación del grupo metilo ($-\text{CH}_3$) y/o a vibraciones de estiramiento del esqueleto de los anillos aromáticos que caracterizan a los fenoles y flavonoides.
- ✓ **1244 cm^{-1}** : Banda intensa correspondiente al estiramiento del enlace $\text{C}-\text{O}$ de grupos fenólicos, ésteres o ácidos carboxílicos. Esta región es considerada crucial para la identificación de compuestos fenólicos y sus derivados.
- ✓ **1030 cm^{-1}** : Vibración atribuida a enlaces $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ o $\text{C}-\text{OH}$, característicos de alcoholes primarios (como en azúcares o cadenas de terpenoides) y éteres (como los presentes en la estructura de los carbohidratos y algunos flavonoides).

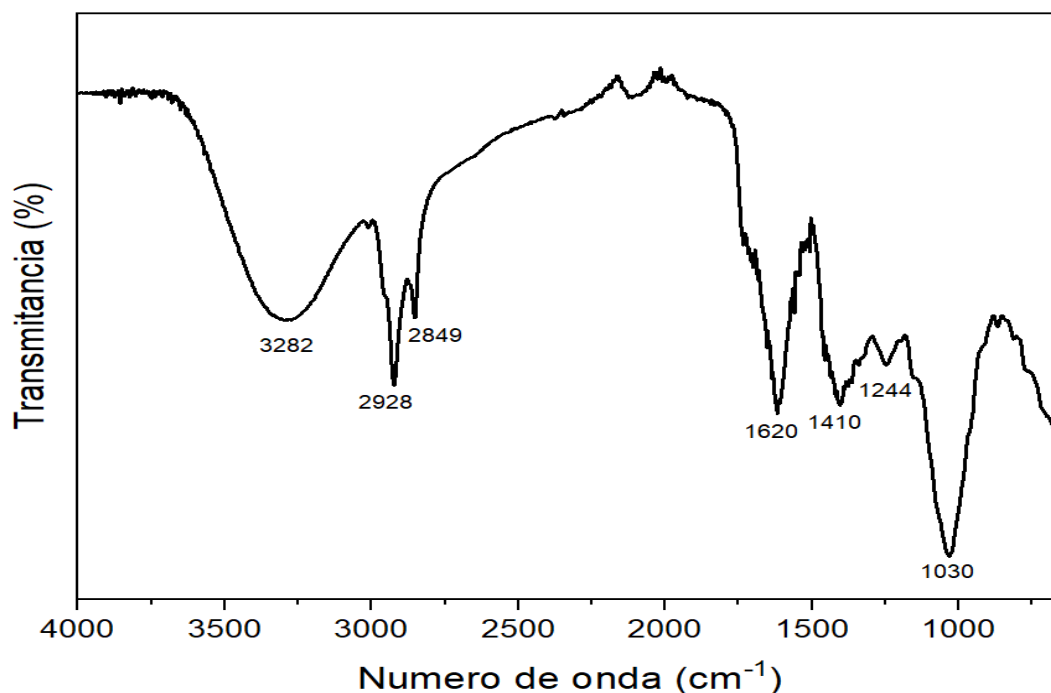


Figura 16. Espectro IR del extracto seco de *Phylla nodiflora*. Fuente: Elaboración propia.

La presencia prominente de las bandas de O-H (3282 cm^{-1}), C=C conjugado/C=O (1620 cm^{-1}), y C-O (1244 cm^{-1} y 1030 cm^{-1}) sugiere fuertemente la existencia de metabolitos secundarios polares como flavonoides, terpenoides y compuestos fenólicos (incluyendo posibles taninos), lo que podría sustentar la actividad biológica del extracto. Este resultado es coherente con la bibliografía que atribuye la actividad antiinflamatoria de las plantas al alto contenido de estos polifenoles (45, 75, 76). Por ejemplo, la señal de 1620 cm^{-1} indica sistemas aromáticos conjugados y posibles carbonilos (C=O) de flavonoides, lo que respalda los reportes de flavonas y otros fenoles en *P. nodiflora* obtenidos por HPLC y otros métodos cromatográficos (76).

3.3. Formulación del gel

Los geles elaborados con concentraciones de 1%, 5% y 10% del extracto metanólico, manteniendo constante la base de formulación. Se observó una coloración progresivamente más intensa con el aumento de la concentración del extracto, sin evidencia de separación de fases ni sedimentación (Fig 17). La consistencia fue homogénea y estable en todas las formulaciones.

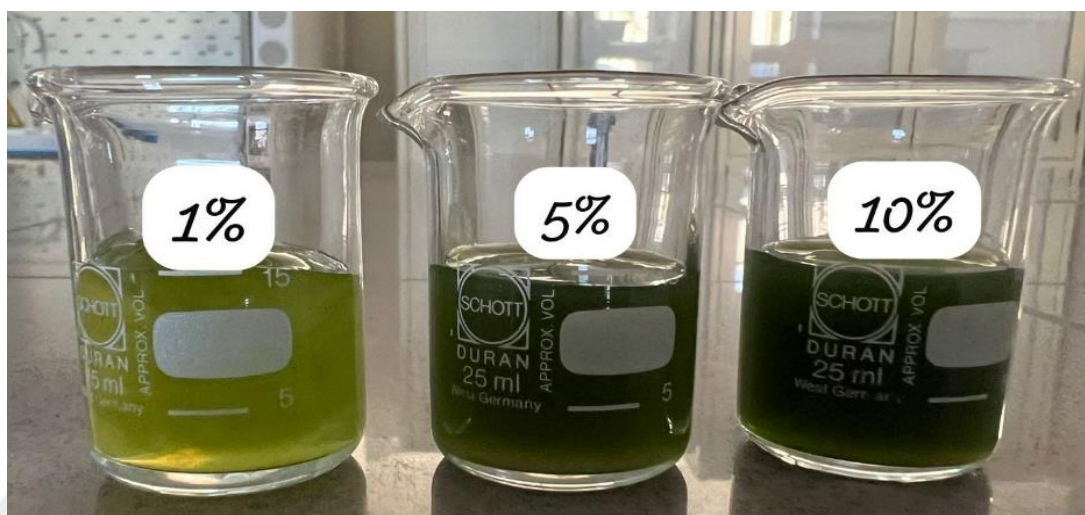


Figura 17. Aspecto macroscópico de los geles formulados de *Phyla nodiflora*.

Fuente: Elaboración propia

Estos hallazgos son consistentes con estudios previos. Pérez Zamora *et al.* (77) señalan que la incorporación de extractos vegetales en formas farmacéuticas tópicas puede alterar la viscosidad y la estabilidad del sistema, debido a la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides y taninos que interactúan con la matriz polimérica del gel. De igual manera, Espino (78) reportó que la homogeneidad y la compatibilidad entre los componentes son factores críticos para garantizar la eficacia y la aceptabilidad de la formulación, especialmente cuando se emplean extractos con alta densidad de sólidos disueltos.

3.4. Efecto antiinflamatorio del gel en el modelo de edema plantar.



Figura 18. Edema plantar en ratas albinas inducido por carragenina. Fuente:

Elaboración propia

La actividad antiinflamatoria del gel a base del extracto metanólico de *Phyllanthus nodiflora* se evaluó mediante la cuantificación del edema plantar (mL) en la pata derecha de ratas albinas e inducido por carragenina al 2% en cinco grupos experimentales a lo largo de cinco tiempos: 0, 1, 2, 3 y 24 horas en ratas albinas (Fig. 18).

Evolución Temporal del Edema

La Tabla 5 muestra el porcentaje promedio de edema plantar residual por grupo y tiempo (normalizado al 100% inicial del control negativo), evidenciando una reducción sostenida en todos los tratamientos. El edema plantar en el control negativo mostró una progresión temporal característica con volúmenes elevados y persistentes durante todo el periodo.

Tabla 5. Porcentaje de edema plantar promedio por grupo y tiempo.

Grupo	0 h	1 h	2 h	3 h	24 h
GEL 1%	80.60	73.87	67.18	62.45	49.15
GEL 5%	90.40	80.16	72.71	65.09	43.16
GEL 10%	85.00	74.46	65.08	60.00	44.66
DICLOFENACO (1%)	100.00	79.37	64.50	59.43	36.54

Nota: A cada tiempo, el valor máximo (control negativo) se considera 100%. Fuente: Elaboración propia

Desde la primera hora post-inducción, los grupos tratados presentaron porcentajes de edema residual inferiores al control negativo, lo que sugiere una acción antiinflamatoria temprana de los compuestos evaluados. A las 24 horas, la disminución fue la más marcada y el diclofenaco al 1% alcanzó el menor porcentaje de edema residual (36.54%), seguido por los geles al 5% (43.16%), al 10% (44.66%) y al 1% (49.15%). En contraste, los grupos tratados con geles y diclofenaco tópico evidenciaron una reducción progresiva del edema, tal como se ilustra en la evolución del volumen de edema (Fig. 19).

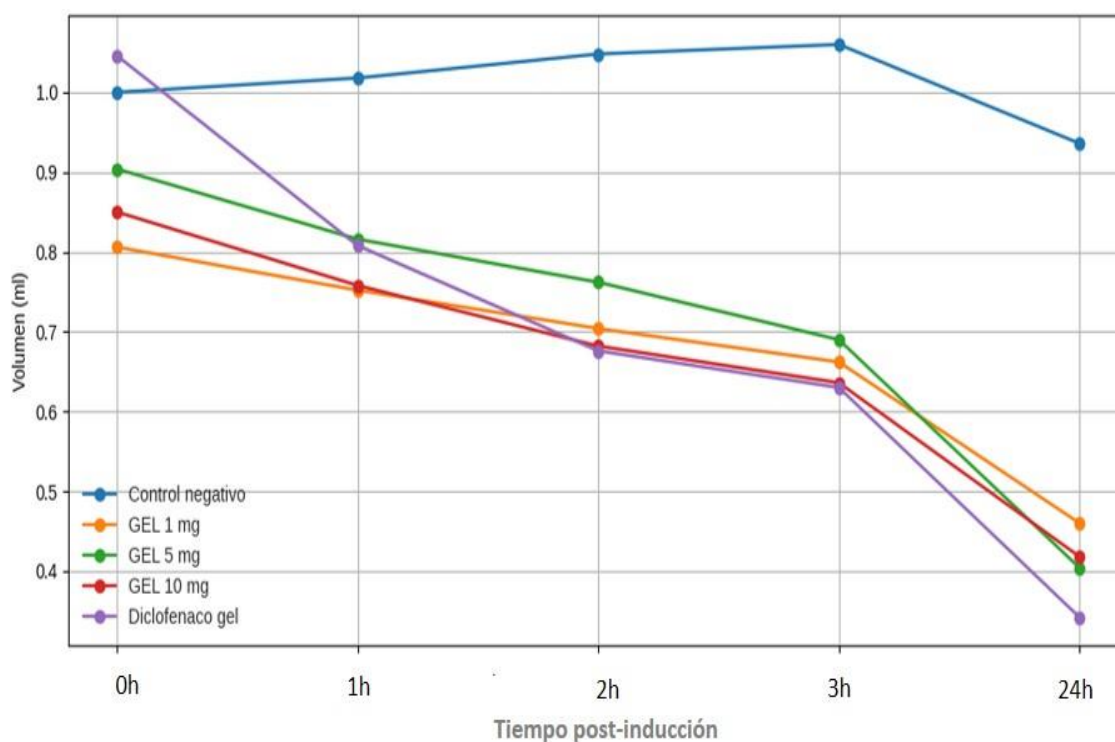


Figura 19. Evolución del volumen del edema plantar. Fuente: Elaboración propia

Porcentaje de Inhibición promedio del Edema

Complementariamente, la Tabla 6 calcula el porcentaje de inhibición del edema ($100\% - \% \text{ residual}$), donde el diclofenaco (gel 1%) alcanza el máximo a 24 h (63.46%), seguido por gel 5% (56.84%). Ambos geles experimentales superan el 50% de inhibición, comparable al estándar. Este patrón sugiere que los tratamientos tópicos disminuyen la inflamación de la pata de rata inducida experimentalmente y que este efecto es mayor conforme transcurre el tiempo.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición promedio del edema plantar a diferentes tiempos.

Grupo	0 h	1 h	2 h	3 h	24 h
GEL 1%	19.40	26.13	32.82	37.55	50.85
GEL 5%	9.60	19.84	27.29	34.91	56.84
GEL 10%	15.00	25.54	34.92	40.00	55.34
DICLOFENACO (1%)	0.00	20.63	35.50	40.57	63.46

Nota: Valor máximo = 100% (calculados en relación al grupo control negativo).

Fuente: Elaboración propia

El modelo de edema plantar inducido por carragenina es ampliamente utilizado para evaluar la actividad antiinflamatoria de compuestos tópicos (46), ya que reproduce una respuesta inflamatoria aguda mediada por prostaglandinas y otras citoquinas proinflamatorias (47). Además, este modelo es sensible a antiinflamatorios clásicos como el diclofenaco y otros AINEs, lo que refuerza su validez como herramienta predictiva de eficacia en la inflamación aguda cutánea. Álvarez Montesinos (79), en el contexto de fitoterapia tópica en la Universidad Católica de Santa María, utilizó geles de *Mentha spicata* en edema plantar en ratas con el modelo de carragenina, lo que refuerza su uso en investigaciones terapéuticas de formulaciones vegetales en procesos inflamatorios agudos (79).

3.5. Comparación del gel con Diclofenaco tópico

En la comparación de los geles experimentales (1%, 5% y 10%) con el diclofenaco tópico, se eligió analizar el porcentaje de inhibición del edema a las 24 horas, por corresponder al momento de máxima respuesta inflamatoria en el modelo de edema inducido con carragenina al 2% y permitir una evaluación más estable del efecto antiinflamatorio. Para garantizar la consistencia de los datos, se aplicó un criterio de calidad intra grupo con el fin de seleccionar tres réplicas representativas de las mediciones iniciales.

La Tabla 7 presenta los valores individuales seleccionados y la Tabla 8 resume los estadísticos descriptivos. Se puede observar que el control positivo mostró mayor porcentaje de inhibición del edema, mientras que el control negativo presentó la menor inhibición, y los grupos tratados con los geles de *Phylla nodiflora* registraron valores intermedios.

Tabla 7. Edema base y porcentaje de inhibición del edema a las 24 horas.

Animal o Réplica	CONTROL (-)	GEL 1%	GEL 5%	GEL 10%	CONTROL (+)
1	6,48	43,21	54,37	43,21	79,17
2	9,43	52,50	53,33	43,37	72,28
3	7,48	49,45	57,14	42,68	69,09

Nota: Los valores en la columna CONTROL (-) representan el edema basal normalizado. Fuente: Elaboración propia

El análisis descriptivo (Tabla 8) evidencia que el control positivo (Diclofenaco) alcanzó el mayor porcentaje medio de inhibición (73,51%), mientras que el Control Negativo estableció la línea base con una inhibición mínima del 7,80%.

Tabla 8. Estadísticos descriptivos: porcentaje basal e inhibición del edema plantar.

Grupo	N	Suma	Promedio (%)	Varianza
CONTROL (-)	3	23,39	7,80	2,25
GEL 1%	3	145,16	48,39	22,42
GEL 5%	3	164,84	54,95	3,88
GEL 10%	3	129,26	43,09	0,13
CONTROL (+)	3	220,54	73,51	26,54

Fuente: Elaboración propia

Entre los tratamientos experimentales, el Gel al 5% mostró la mayor eficacia media (54,95%), superando a las concentraciones del 1% y 10%. La distribución de estos datos se detalla en la Figura 20, donde se observa la dispersión y la media (punto rojo) de cada grupo experimental.

A continuación, se presenta la gráfica de caja permite visualizar la dispersión y la tendencia central de los datos por grupo. El control positivo presentó el mayor porcentaje de inhibición del edema, mientras que el control negativo mostró el menor; el gel al 5% exhibe la media de porcentaje de inhibición del edema más alta entre los tres geles de *Phylla nodiflora*.

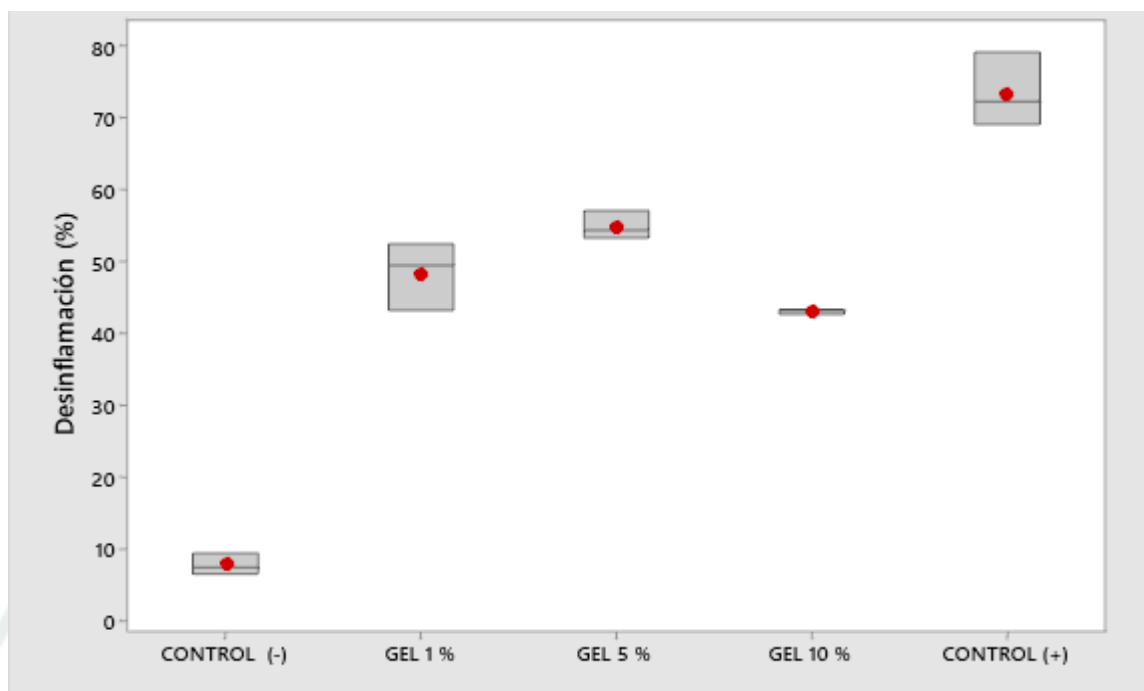


Figura 20. Distribución del edema plantar por grupo experimental. Fuente: Elaboración propia.

Para evaluar el efecto de los tratamientos sobre el porcentaje de inhibición del edema plantar a las 24 horas, se aplicó un Análisis de Varianza (ANOVA) de una vía, utilizando como factor los cinco grupos experimentales: control negativo (agua destilada), control positivo (Diclofenaco 1%) y geles de *Phylla nodiflora* a concentraciones del 1%, 5% y 10%.

Tabla 9. Análisis de varianza: porcentaje basal e inhibición del edema plantar.

Fuente de variación	SC	gl	CM	F	p	Valor crítico F
Entre grupos	6929,02	4	1732,26	156,83	$5,63 \times 10^{-9}$	3,48
Dentro de los grupos	110,45	10	11,05			
Total	7039,47	14				

Nota: SC: Suma de cuadrados; gl: Grados de libertad; CM: Cuadrado medio; F: cociente entre el cuadrado medio “Entre grupos” y el cuadrado medio “Dentro de los grupos”; p: probabilidad; Valor crítico de F: valor límite de la distribución F para gl (4 y 10) y el alfa elegido de 0,05. Fuente: Elaboración propia.

La Tabla 9 mostró diferencias significativas en el porcentaje de inhibición del edema plantar a las 24 horas entre los cinco grupos de tratamiento ($F(4,10) = 156,83$; $p = 5,63 \times 10^{-9}$).

Estos resultados descartan la igualdad de medias y justifican la aplicación de pruebas de comparaciones múltiples (Tabla 10).

Tabla 10. Prueba Tukey: porcentaje basal e inhibición del edema plantar a las 24 h.

Factor	N	Media	Agrupación			
CONTROL (+)	3	73,51	A			
GEL 5%	3	54,95		B		
GEL 1%	3	48,39		B	C	
GEL 10%	3	43,087			C	
CONTROL (-)	3	7,797				D

Nota: Grupos que comparten la misma letra no difieren significativamente entre sí ($p < 0,05$). Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con la prueba de comparaciones múltiples de Tukey, el Control Positivo (agrupado en A) presentó el porcentaje de inhibición del edema significativamente mayor en comparación con todos los demás grupos. El Gel 5% (B) fue el más efectivo de los geles, siendo significativamente superior al Gel 10% (C) y al Control Negativo (D).

No se encontraron diferencias significativas entre el Gel 5% y el Gel 1% (ambos comparten la letra B), ni entre el Gel 1% y el Gel 10% (ambos comparten la letra C). Finalmente, el Control Negativo (D) exhibió el porcentaje de inhibición del edema significativamente menor de todos los grupos.

La Figura 21 ilustra estas comparaciones mediante los intervalos de confianza al 95%, confirmando visualmente las diferencias significativas descritas (intervalos que no incluyen el cero).

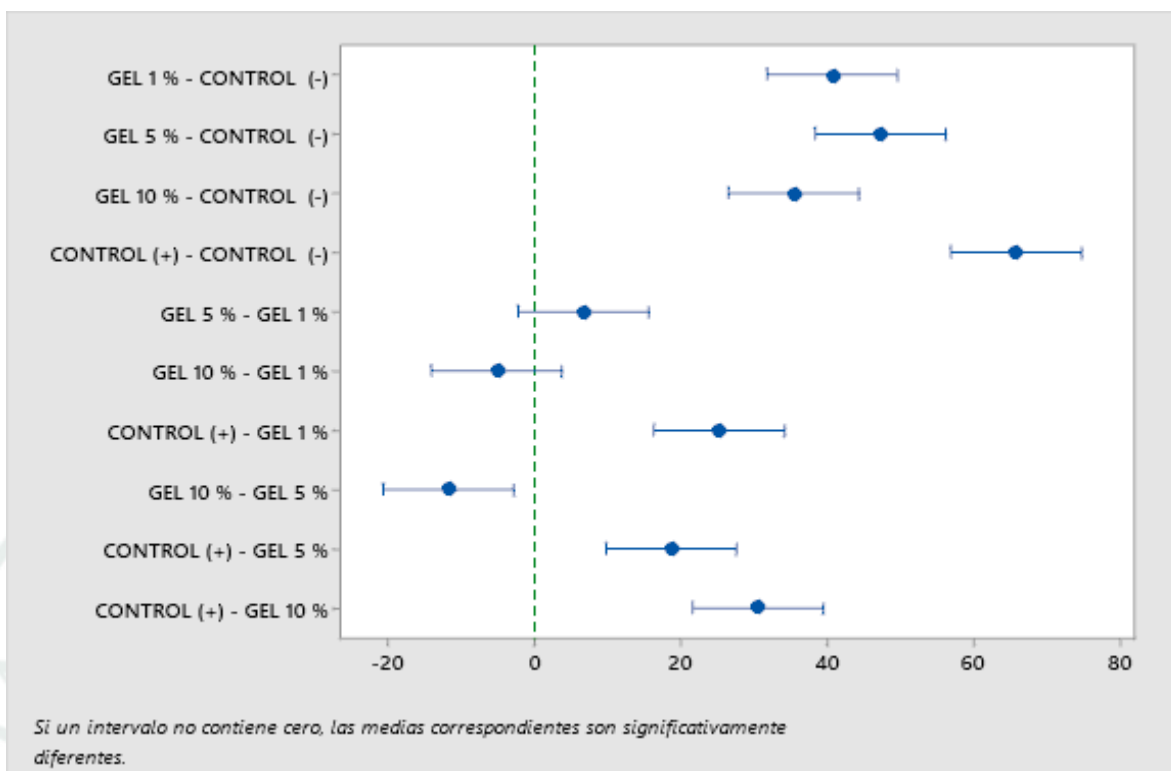


Figura 21. Comparaciones múltiples entre grupos. Fuente: Elaboración propia

Los resultados encontrados confirman que los geles de *Phylla nodiflora* poseen una actividad antiinflamatoria significativa contra el edema plantar. No obstante, el estudio sugiere un efecto dosis-respuesta no lineal, específicamente, la formulación al 5% mostró la mayor eficacia entre los geles, mientras que la concentración del 10% resultó ser significativamente menos efectiva que la del 5% e incluso que la del 1%.

Lo anterior apunta a que la relación entre la concentración del extracto y su efecto farmacológico no es directamente proporcional. Este patrón, donde la máxima eficacia no se logra con la dosis más concentrada, podría sugerir un posible factor limitante en la biodisponibilidad cutánea, específicamente a un efecto de saturación en la liberación del principio activo a concentraciones elevadas. Es un principio de la farmacocinética tópica que, al aumentar la concentración de un soluto en el gel, el sistema puede alcanzar un punto de saturación termodinámica, donde la fuerza impulsora para la liberación a la superficie de la piel y la posterior absorción ya no aumenta de forma lineal, sino que se estanca (80).

La potente actividad de los geles, especialmente al 5%, demuestra la validez de la planta como agente terapéutico y se respaldan hallazgos previos reportados en la

literatura científica sobre la actividad antiinflamatoria del extracto metanólico de *Phyla nodiflora*, también conocida como *Lippia nodiflora*. Por ejemplo, Ahmed *et al.* (81) demostraron que el extracto metanólico de hojas de *L. nodiflora* exhibió una actividad antiinflamatoria significativa ($p < 0,001$) comparable a la fenilbutazona en un modelo de edema inducido por carragenina en ratas, además de una actividad antinociceptiva similar a la del Diclofenaco en ratones albinos blancos. También se ha reportado que los extractos etanólicos y metanólicos de hojas y tallos de esta especie poseen un alto contenido de flavonoides y polifenoles, responsables de la inhibición de mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico y las prostaglandinas (82). Asimismo, estudios *in silico* han identificado compuestos de *Phyla nodiflora* con potencial inhibitorio sobre la enzima ciclooxygenasa-2 (COX-2), lo que refuerza la hipótesis de su acción antiinflamatoria a nivel molecular (83).

En la práctica etnofarmacológica, esta planta ha sido utilizada como agente inmunomodulador y antiinflamatorio, respaldando su relevancia terapéutica tradicional (84). Investigaciones han descrito que el extracto metanólico de *Phyla nodiflora* posee propiedades antiinflamatorias *in vivo* y sugieren que su incorporación en formulaciones tópicas podría representar una alternativa terapéutica eficaz frente a procesos inflamatorios agudos (8). La reducción progresiva del edema observada en los grupos tratados con concentraciones de gel es consistente con reportes previos que han demostrado la capacidad antiinflamatoria de extractos de *Phyla nodiflora* en modelos experimentales similares (85).

Durairaj *et al.* (86) reportaron que el extracto metanólico de *Phyla nodiflora* exhibe una actividad antiinflamatoria comparable a fármacos estándar como el Diclofenaco, corroborando la eficacia de este extracto en la inhibición del edema inducido por carragenina. Además, los mecanismos subyacentes a esta actividad se atribuyen a la inhibición de mediadores inflamatorios tales como $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 y la producción de óxido nítrico cuyos efectos antiinflamatorios han sido estudiados en extractos obtenidos de esta planta (87). De manera semejante, Manrique Rosales (88) demostró que un gel de *Rubus roseus* al 1% generó una inhibición progresiva de la inflamación en ratas albinas, alcanzando resultados estadísticamente significativos a partir de la segunda hora (88).

Por otro lado, la reducción significativamente mayor del edema en el grupo control positivo (Diclofenaco 1%) era esperable, dado que se trata de un antiinflamatorio no esteroideo con acción bien establecida (89,90). Sin embargo, la actividad observada en los grupos tratados con el gel basado en *Phyla nodiflora* especialmente con el gel al 5% destaca su potencial como alternativa natural y suplementaria, especialmente considerando que la planta contiene compuestos bioactivos como flavonoides, terpenoides y glucósidos fenólicos con reconocidos efectos antiinflamatorios y antioxidantes (91,92).

Estos resultados refuerzan la validez de la hipótesis y confirman la posibilidad de considerar a *Phyla nodiflora* como una alternativa natural en el manejo de procesos inflamatorios, requiriéndose estudios adicionales para determinar su perfil de seguridad, mecanismos moleculares de acción y establecer la dosis terapéutica óptima, buscando un equilibrio entre concentración y biodisponibilidad.

3.6. Síntesis comparativa del gel de *Phyla nodiflora* con otras especies

Para contextualizar el alcance de estos resultados, se realizó una revisión sistemática considerando investigaciones regionales de los últimos 20 años que evaluaron el potencial antiinflamatorio de diversas especies vegetales utilizando parámetros metodológicos comparables al presente estudio, la cual se muestra en la Tabla 11.

En la presente investigación la actividad antiinflamatoria revela que el gel a base del extracto metanólico de *Phyla nodiflora* (5%) presenta una eficacia representativa frente al edema inducido, alcanzando un porcentaje de desinflamación del 56.84%. Este resultado adquiere relevancia clínica al compararse con el fármaco de referencia, Diclofenaco al 1%, el cual logró una inhibición del 63.46% bajo las mismas condiciones experimentales. Esta cercanía entre el producto natural y el AINE sintético, con una diferencia de apenas 6.62%, sugiere que los metabolitos secundarios presentes en los tallos y hojas de *P. nodiflora* poseen un potencial farmacológico competitivo, justificando su uso etnomedicinal en la región del Cusco (93).

En este orden de ideas, resulta de particular interés contrastar estos hallazgos con el estudio de Vera Camargo (9), quien evaluó la misma especie de *Phyla nodiflora*, recolectada también en Arequipa utilizando un modelo de edema auricular por acetona. Dicho autor reportó un porcentaje máximo de desinflamación del 57.38%

empleando un gel al 10% (9). En la presente investigación se alcanzó una eficacia casi idéntica (56.84%), pero utilizando la mitad de la concentración del extracto en el gel (5%).

Esta optimización en la respuesta farmacológica podría atribuirse a diferencias en el solvente de extracción (metanol frente a alcohol al 70°) (94), factores edafoclimáticos del lugar de recolección (95), o a la mayor sensibilidad del modelo de edema plantar subcrónico (96) utilizado en este estudio.



Tabla 11. Síntesis comparativa del gel de *Phyla nodiflora* con otras especies.

Planta / especie	Técnica de extracción	Solvente utilizado	Método de identificación / ensayo	Efecto farmacológico principal	% de desinflamación	Referencia bibliográfica (año, locación de la planta)
<i>Phyla nodiflora</i> (tikil tikil)	Maceración de tallos y hojas.	Metanol	Pruebas colorimétricas + TLC + FTIR del extracto seco + ensayo de edema plantar por carragenina 2%	Efecto antiinflamatorio de gel elaborado a base de la planta. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido a las 24 horas por volumen de desplazamiento en ratones albinos. Gel 1%: 50,85% Gel 5%: 56,84% Gel 10%: 55,34% Diclofenaco 1%: 63,46%	Elaboración propia. (2025). Distrito de Santo Tomás, Provincia de Chumbivilcas, Departamento de Cusco
<i>Cordia lutea</i> Lam (Sanguarco)	Maceración de hojas	Etanol: Alcohol de 70°	Marcha fitoquímica / Inducción del edema plantar con carragenina 1% en ratones	Actividad antiinflamatoria: extracto hidroalcohólico y gel del extracto. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido a las 3 horas por diferencia de peso de la oreja de ratones. Extracto 5%: 29.13% Gel 2%: 64.44% Diclofenaco 1%: 79.59%	Salguero Cruz, KR. (2024). Provincia de Ica, Distrito de Salas Guadalupe
<i>Cydonia oblonga</i> Mill (Membrillo)	Maceración de hojas	Etanol: Alcohol de 80°	Modelo de edema subplantar inducido por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio de gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido por volumen de desplazamiento a las 5 horas en <i>Rattus rattus var. albinus</i> Extracto gel 5%: 96.42% Diclofenaco 1%: 99.72%	Reyna Rojas, DZ. (2023). Distrito Chimbote, Provincia santa, Departamento Ancash

Tabla 11. (Continuación)

Planta / especie	Técnica de extracción	Solvente utilizado	Método de identificación / ensayo	Efecto farmacológico principal	% de desinflamación	Referencia bibliográfica (año, locación de la planta)
<i>Phyla nodiflora</i> L. (Venadillo)	Percolación de hojas	Etanol: Alcohol 70°	Inducción preclínica de edema auricular con agente irritante (acetona) en ratones albinos	Actividad desinflamante: extracto hidroalcohólico y gel del extracto. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido a las 4 horas por diferencia de peso de la oreja de ratones albinos. Extracto al 1%: 25% Extracto al 5%: 77.5% Grupo Gel al 1%: 43.76% Grupo Gel al 5%: 50.7% Grupo Gel al 10%: 57.38% Diclofenaco 1%: 67.15%	Vera Camargo, ST. (2021). Distrito de Acarí del Departamento de Arequipa.
<i>Uncaria tomentosa</i> (Uña de gato) y <i>Curcuma longa</i> (Palillo)	Maceración Corteza (uña de gato) y rizomas (palillo)	Etanol al 80%	Modelo de edema subplantar inducido por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio del gel de extracto al 0,5%. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido por volumen de desplazamiento a las 5 horas en <i>Rattus Rattus</i> , de la raza "Holtzman" Gel de extracto 0,5%: 100% Diclofenaco 1%: 79,72%	Chavez Otori, VD. (2021). Provincia de Santa, Departamento de Ancash
<i>Typha domingensis</i> (Totora)	Maceración de hojas	Etanol de 97°	Marcha fitoquímica / Actividad antiinflamatoria: Edema plantar por carragenina 1% / Actividad antioxidante: Inhibición DPPH	Actividad antiinflamatoria y antioxidante. Fármaco de referencia para el efecto antiinflamatorio Naproxeno 50 mg/kg	Medido por volumen de desplazamiento a las 2 horas en <i>Rattus norvegicus</i> . Totora 150 mg/kg: 53% Totora 300 mg/kg: 35% Totora 600 mg/kg: 28% Naproxeno 50 mg/kg: 28%	Romero Moreyra, R. (2020). Lurinchincha, Distrito de Chincha Baja, Departamento de Ica.

Tabla 11. (Continuación)

Planta / especie	Técnica de extracción	Solvente utilizado	Método de identificación / ensayo	Efecto farmacológico principal	% de desinflamación	Referencia bibliográfica (año, locación de la planta)
<i>Rosmarinus officinalis</i> (Romero) y <i>Urtica dioica</i> (Ortiga)	Maceración de hojas a 60°C por 10 a 30 min	No se especifica	Modelo de edema subplantar inducido por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio de gel elaborado a base de la planta. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido por volumen de desplazamiento a las 2 horas en <i>Rattus</i> machos y hembras Gel 2%: 99.57% Diclofenaco 1%: 99.31%	Daga Solano, JC. (2019). Distrito Chimbote.
<i>Baccharis buxifolia</i> (Talla)	Maceración de hojas	Etanol: alcohol de 70°	Prueba de solubilidad y fitoquímica / Edema subplantar inducido con albúmina 1%	Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico. Grupo Patrón 1: Diclofenaco 50 mg/kg de peso corporal. Grupo Patrón 2: Dexametasona 4 mg/kg de peso corporal.	Medido por pesado de la pata inflamada (izquierda) y su comparación con la pata no inflamada (derecha), por la diferencia de pesos entre ambas a las 2 horas: Extracto 100 mg/kg: 10% Extracto 200 mg/kg: 28% Extracto 400 mg/kg: 62% Diclofenaco 50 mg/kg: 31% Dexametasona 4 mg/kg: 48%	Rivera Vicuña, DW. (2018). Laraos, Provincia de Yauyos.

Tabla 11. (Continuación)

Planta / especie	Técnica de extracción	Solvente utilizado	Método de identificación / ensayo	Efecto farmacológico principal	% de desinflamación	Referencia bibliográfica (año, locación de la planta)
<i>Punica granatum L.</i> (Granada) y <i>Plantago lanceolata L.</i> (Llantén)	Extracción por Equipo Soxhlet Cáscara del fruto de granada y hojas de llantén	Metanol	Cromatografía TLC / Método Folin Ciocalteu: espectrofotometría / Inducción de edema por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio de gel de llantén, granada y mixto	Medido por volumen de desplazamiento a las 3 horas en ratas, “Holtzman” Gel llantén 15%: 83.25%; Gel granada 15%: 97.18%; Gel llantén 30%: 76.95%; Gel granada 30%: 84.30%; Gel mixto 15%: 87.86%; Gel mixto 30%: 97.47%	Jácobo Cárdenas y Zúñiga Ortiz. (2017). Distrito de Majes, provincia de Caylloma-Arequipa
<i>Piper aduncum</i> (Matico)	Soxhlet de hojas	Alcohol de 96°	Modelo de edema subplantar inducido por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio de gel extracto elaborado a base de la planta. Fármaco de referencia diclofenaco al 1%	Medido por volumen de desplazamiento a las 6 horas en <i>Rattus rattus var. norvegicus</i> Gel extracto 1%: 50% Gel extracto 2%: 50% Gel extracto 4%: 48% Diclofenaco 1%: 51%	Avalos Capristan, CL. Trujillo, Perú (2016) Provincia de Otuzco departamento de La Libertad.
<i>Baccharis latifolia</i> (Chilca)	Maceración de hojas	Etanol de 96°	Screening fitoquímico / cromatografía/ Edema plantar inducido por carragenina 1%	Efecto antiinflamatorio de gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico.	Medido por volumen de desplazamiento a las 5 horas en ratones albinos, en concentraciones de 2,5 mg/g Extracto: 83.63%; Gel. 86.48%	Hoyos Vargas, K. M., & Yep Chu, M. Y. (2008). Amazonas, Provincia Rodríguez de Mendoza

Ahora bien, al evaluar los antecedentes regionales, se observa que la gran mayoría evaluó el volumen de desplazamiento en fases agudas de la inflamación (entre 2 y 5 horas). En este lapso de tiempo destacan eficacias muy altas para formulaciones en gel de especies como por ejemplo *Baccharis latifolia* (86.48%) (97), *Cydonia oblonga* (96.42%) (98), *Cordia lutea* (64.44%) (99), asociaciones tópicas de *Punica granatum* y *Plantago lanceolata* (hasta 97.18%) (100), e inhibiciones casi totales (>99%) en mezclas de *Uncaria/Curcuma* (101) y *Rosmarinus/Urtica* (102).

Este periodo inicial, según la literatura, está mediado fisiológicamente por la liberación de aminas vasoactivas como histamina, serotonina y bradicinina (103). En contraste, el presente estudio evaluó la desinflamación a las 24 horas, una fase tardía caracterizada por la infiltración de macrófagos (104) y la sobreproducción de prostaglandinas mediada por COX-2 (105). En este contexto de inflamación sostenida, el gel de *P. nodiflora* supera a los extractos de *Typha domingensis* (53%) (106) y *Piper aduncum* (50%) (107).

Toda esta síntesis de investigaciones recopilada en la Tabla 11 permitió posicionar al gel de *Phyla nodiflora* como una formulación fito-farmacéutica de eficacia competitiva, incluso al compararse con tratamientos de administración sistémica (vía oral), como el extracto etanólico de *Baccharis buxifolia* (108) que alcanzó un 62% de inhibición a las 2 horas utilizando altas dosis de 400 mg/kg (108), el gel de *P. nodiflora* al 5% demostró una biodisponibilidad tópica eficiente.

Si bien existen especies en el territorio peruano que muestran picos de inhibición más pronunciados en las primeras horas, *P. nodiflora* destaca por su capacidad para mantener una desinflamación superior al 55% a las 24 horas, mostrando un comportamiento farmacodinámico comparable al Diclofenaco tópico, por lo que bien podría considerarse su potencial como terapia alternativa o coadyuvante en procesos inflamatorios prolongados.

CONCLUSIONES

PRIMERA: La obtención del extracto metanólico de hojas y tallos de *Phylla nodiflora* mediante el método de maceración permitió alcanzar un rendimiento del 87.56 % p/p, evidenciando una alta eficiencia extractiva.

SEGUNDA: Se identificó la presencia de flavonoides, terpenos, alcaloides, taninos y fenoles en el extracto metanólico, haciendo uso de pruebas colorimétricas y cromatografía de capa fina (TLC), cuyos resultados fueron validados analíticamente por espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR), demostrando consistencia en los patrones químicos obtenidos.

TERCERA: Se obtuvo una formulación de geles con concentraciones al 1%, 5% y 10% del extracto metanólico de *Phylla nodiflora* de carácter homogéneo, estable y sin separación de fases, lo que demostró una adecuada compatibilidad entre el extracto y la base gelificante.

CUARTA: Los geles de *Phylla nodiflora* mostraron un efecto antiinflamatorio progresivo, alcanzando a las 24 horas una inhibición del edema de 50.85% (1%), 56.84% (5%) y 55.34% (10%). Aunque el diclofenaco al 1% presentó una mayor eficacia con un 63.46% de inhibición, los resultados de las formulaciones experimentales demuestran una reducción significativa del proceso inflamatorio.

QUINTA: El análisis estadístico (ANOVA y post-hoc de Tukey) confirmó que la formulación al 5% es estadísticamente superior a las concentraciones de 1% y 10%, alcanzando la mayor proximidad al fármaco de referencia (Diclofenaco 1%), lo que sugirió un efecto dosis-respuesta no lineal.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a las instituciones reguladoras, laboratorios de investigación universitaria y organismos de innovación del país:

1. Optimizar procesos extractivos: Emplear el metanol como solvente principal en futuras investigaciones con *Phyllanthus nodiflorus* bajo condiciones controladas de maceración (molienda fina, secado a la sombra, uso de frascos ámbar y tiempos prolongados) para garantizar la máxima recuperación de metabolitos activos y la estabilidad del extracto.

2. Fomentar estudios analíticos avanzados: Realizar estudios complementarios de caracterización fitoquímica orientados a profundizar en la identificación y cuantificación exacta de los metabolitos secundarios detectados en *Phyllanthus nodiflorus*, empleando técnicas instrumentales de vanguardia como la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y la Espectrometría de Masas (MS).

3. Realizar controles de calidad fisicoquímicos y toxicológicos: Ejecutar ensayos de estabilidad acelerada, reología (viscosidad), pH y pruebas in vivo de seguridad cutánea (irritabilidad) para garantizar la conservación de las propiedades del gel durante el almacenamiento, optimizar su biodisponibilidad y validar plenamente su perfil de seguridad.

4. Continuar los estudios farmacológicos comparativos: Ampliar las investigaciones del gel de *Phyllanthus nodiflorus* frente a otros fármacos antiinflamatorios convencionales (AINEs) y especies de referencia en la etnomedicina regional, transitando hacia ensayos preclínicos crónicos y, eventualmente, estudios clínicos controlados que validen su eficacia en humanos.

5. Promover el desarrollo tecnológico sostenible: Impulsar proyectos orientados a la elaboración de fitofármacos tópicos derivados de especies nativas subutilizadas del sur del país, fomentando la investigación aplicada, las prácticas responsables de recolección, el manejo ambiental y el aprovechamiento sostenible de los recursos vegetales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toro F. La respuesta inflamatoria. Lima: Fondo Editorial Biogénesis; 2004. p. 177–201.
2. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. 14.^a ed. México: McGraw-Hill Education; 2018.
3. World Health Organization. Traditional medicine strategy 2014–2023 [Internet]. Geneva: WHO Press; 2013 [cited 2024 Sep 21]. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>
4. Velásquez CLYG, Mostacero-León J, Anthony J. Caracterización de la flora medicinal utilizada por los pobladores de la Provincia de Pacasmayo, La Libertad, Perú. Revista Científica Dékamu Agropec. 2023;4(2):56-66. <https://doi.org/10.55996/dekamuagropec.v4i2.199>
5. Khdera HA, Saad SY. Chemical composition of organic extracts of *Phyla nodiflora* L. in Syria by GC-MS. Heliyon. 2024;10(14):e34686. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34686>
6. Shaikh RU, Pund MM, Gacche RN. Evaluation of anti-inflammatory activity of selected medicinal plants used in Indian traditional medication system in vitro as well as in vivo. J Tradit Complement Med. 2015;6(4):355-361. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.07.001>
7. Fernández Flores, J. Efecto cicatrizante del gel del extracto hidroalcohólico y fracciones (cloroformo, acetato de etilo y metanol) de corteza de *figus citrifolia* mill en ratones albinos. [Tesis de Grado]. Universidad Inca Garcilaso de la Vega, Lima, Perú; 2019.
8. Zheleva-Dimitrova D, Sinan KI, Etienne OK, Zengin G, Gevrenova R, Mahomoodally MF, et al. Chemical composition and biological properties of *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn: A comparative investigation of different extraction methods. Process Biochem. 2020;96:202–12. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.06.002>
9. Vera Camargo ST. Elaboración de una forma farmacéutica con actividad desinflamante a partir de la especie *Phyla nodiflora* L. (Venadillo). [Tesis de Grado]. Universidad Nacional “San Luis Gonzaga”, Ica – Perú; 2022.

10. Agampodi VA, Katavic P, Collet C, Collet T. Antibacterial and anti-inflammatory activity of extracts and major constituents derived from *Stachytarpheta indica* Linn. leaves and their potential implications for wound healing. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022;194(12):6213–54. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03635-4>
11. Maldonado Miranda JJ. Medicinal plants and their traditional uses in different locations. In: Bhat RA, Hakeem KR, Dervash MA, editors. *Phytomedicine*. London: Academic Press; 2021. p. 207–23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824109-7.00014-5>
12. Hongzhi D, Xiaoying H, Yujie G, Le C, Yuhuan M, Dahui L, et al. Classic mechanisms and experimental models for the anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine. *Anim Model Exp Med*. 2022.;5(2):108–19. <https://doi.org/10.1002/ame2.12224>
13. Alvaro Sarmiento JL. *Desarrollo de un fitofármaco con efecto cicatrizante, obtenido del extracto hidroalcohólico de los tallos y hojas de la especie Phyla nodiflora L. (Venadillo)*. [Tesis de Grado]. Universidad Nacional “San Luis Gonzaga”, Ica – Perú; 2022
14. Parmar GR, Baile SB, Gohel K, Shah A, Patel S, Seth AK. An ethnobotanical and pharmacological review on *Phyla nodiflora*. *Int J Pharm Res*. 2020;12(4). <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.492>
15. Chaudhary BA, Jabeen M, Jillani U, Uzair M. *Phyla nodiflora* (Verbenaceae): A review. *Pak J Pharm Res*. 2016;2(1):49. <https://doi.org/10.22200/pjpr.2016149-54>
16. Castillo Peñarrieta MA. Proyecto de prefactibilidad para la instalación de una planta productora y comercializadora de filtrantes a base de *Lippia nodiflora* en Arequipa. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2020.
17. Sánchez De Lorenzo-Cáceres JM. Contribución al conocimiento de los géneros *Phyla Lour.*, *Lippia L.* y *Aloysia Palau (Verbenaceae)* en España. *Bouteloua*. 2016; 23:85-94. Disponible en: www.arbolesornamentales.es/Lippia%20Phyla%20y%20Aloysia.pdf
18. Al-Snai AE. Pharmacological and therapeutic effects of *Lippia nodiflora* (*Phyla nodiflora*). *IOSR J Pharm*. 2019;9(8):15–25. Disponible en: <https://www.iosrphr.org/papers/vol9-issue8/Series-2/C0908021525.pdf>
19. Abdur Rahman HM, Ahmed K, Rasool MF, Imran I. Pharmacological evaluation of smooth muscle relaxant and cardiac-modulation potential of *Phyla nodiflora* in ex-

- vivo and in-vivo experiments. *Asian Pac J Trop Med.* 2017;10(12):1146–53. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.10.021>
20. Colareda GA, Consolini AE, Ragone MI. Plantas medicinales con acción dermatológica. Buenos Aires: Libros de Cátedra; 2023.
 21. Abbasi AM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Jahan S, Sultana S. Ethnopharmacological application of medicinal plants to cure skin diseases and in folk cosmetics among the tribal communities of North-West Frontier Province, Pakistan. *J Ethnopharmacol.* 2010;128(2):322–35. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.052>
 22. Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. *Gac Med Mex.* 2014;150(5):440–9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52732>
 23. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020; 6:36. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x>
 24. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. New York: Garland Science; 2016.
 25. García de Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva.* 2000;24(8):353–60. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(00\)79622-7](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(00)79622-7)
 26. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Vet World.* 2018;11(5):627–35. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
 27. Spector WG, Willoughby DA. Vasoactive amines in acute inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 1964;116(3):839–46. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1964.tb52549.x>
 28. Morrison RT, Boyd RN. Química orgánica. 5ª ed. Buenos Aires: Addison-Wesley Iberoamericana; 1990.
 29. Hanna VS, Hafez EAA. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review. *J Adv Res.* 2018; 11:23–32. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.03.005>
 30. Garcia MC, Ray DM, Lackford B, Rubino M, Olden K, Roberts JD. Arachidonic acid stimulates cell adhesion through a novel p38 MAPK-RhoA signaling pathway that involves heat shock protein 27. *J Biol Chem.* 2009. 31;284(31):20936–45. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.020271>

31. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, *et al.* Safe prescription recommendations for non-steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2014;10(2):68-84. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2013.10.004>
32. Perea-Martínez A, López-Navarrete G, de la Osa-Busto M, Reyes-Gómez U. Antiinflamatorios no esteroideos y sus aplicaciones terapéuticas (Parte 1). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2016;33(2):73–82. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=69428>
33. España FIR, Pérez-Castro JA, Calderón MKA. Revisión de las bases fisiopatológicas de la inflamación. *Rev Conamed*. 2017;22(1):48–51. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2017/con171j.pdf
34. Cordova IW, Oludemi T, Vieira V, Pires TCSP, Pinho SP, Barros L, *et al.* Extraction of phenolic compounds from *Juglans regia L.* leaves using aqueous solutions of eutectic solvents. *Sep Purif Technol*. 2025; 354:129214. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2024.129214>
35. Gordo DAM. Los compuestos fenólicos, un acercamiento a su biosíntesis, síntesis y actividad biológica. *RIAA*. 2018;9(1):4. <https://doi.org/10.22490/21456453.1968>
36. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*. 2016;5:e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
37. Vázquez-Flores AA, López-Díaz JA, Wall-Medrano A, De la Rosa LA. Taninos hidrolizables y condensados: naturaleza química, ventajas y desventajas de su consumo. *Tecnociencia Chihuahua*. 2012;6(2):84-93. <https://doi.org/10.54167/tch.v6i2.678>
38. Lamarque A, Maestri DC. Fundamentos teórico-prácticos de química orgánica. Córdoba: Editorial Brujas; 2009.
39. Sidorova A, Levashova N, Garaeva A, Tverdislov V. A percolation model of natural selection. *Biosystems*. 2020;193–194:104120. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2020.104120>
40. Harborne JB. Phytochemical Methods: A guide to modern techniques of plant analysis. 3rd ed. London: Chapman & Hall; 1998.
41. Đurović S, Domínguez R, Pateiro M, Teslić N, Lorenzo JM, Pavlić B. Industrial hemp nutraceutical processing and technology. In: Pojić M, Tiwari BK, editors.

- Industrial Hemp. London: Academic Press; 2022. p. 191–218.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90910-5.00008-7>
42. Vallejo-Rosero YJ, Barrios-Correa L, Anaya-Gil J. La cromatografía en capa fina: una alternativa vigente en la industria farmacéutica. *Rev Química PUCP*. 2021;35(2):19–25. Disponible en: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/download/23788/22933/95185>
43. Aragón DM, Vergel NE, Ospina LF, Martínez F, Rosas JE. Efecto de naproxeno microencapsulado en microesferas de ácido poli (láctico-co-glicólico) sobre edema plantar inducido por carragenina en ratas. *Vitae*. 2010;7(1):59–65. <http://www.scielo.unal.edu.co/pdf/vitae/v17n1/v17n1a08.pdf>
44. Morrison RT, Boyd RN. Química Orgánica. 5a ed. Espectro infrarrojo. España: Pearson Addison Wesley; 1998. p. 564-6.
45. Carey FA, Giuliano RM. Química Orgánica. 9a ed. Introducción a la espectroscopia de infrarrojo. España: McGraw Hill Education; 2014. p. 545-8.
46. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962; 111:544–7. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
47. Mansouri MT, Hemmati AA, Naghizadeh B, Mard SA, Rezaie A, Ghorbanzadeh B. A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian J Pharmacol*. 2015 May-Jun;47(3):292-8. doi: 10.4103/0253-7613.157127.
48. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals. Geneva: CIOMS; 2012. Disponible en: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/WEB-CIOMS-International-Guiding-Principles-2012.pdf>
49. Congreso de la República del Perú. Ley N° 30407: Ley de protección y bienestar animal. Lima: Congreso de la República; 2016. Disponible en: <https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/30407.pdf>
50. Silva RBD, Silva TTD. Principio de las 3R como ética mínima en la experimentación animal. *Rev Bioet*. 2024; 32: e3782PT. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbpv/a/3yJvK4fJwmRMLtkgLyBvfvt/?lang=es>
51. González Guevara MC, Ospina Giraldo LF, Rincón Velandia J. Actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones de *Myrcianthes leucoxila*, *Calea*

- prunifolia*, *Curatella americana* y *Physalis peruviana* en los modelos edema auricular por TPA, edema plantar por carragenina y artritis inducida por colágeno. *Biosalud*. 2011;10(1):9-18. Disponible en: http://purl.org/coar/access_right/c_abf2
52. Verpoorte R, Contin A, Memelink J. Biotechnology for the production of plant secondary metabolites. *Phytochem Rev*. 2002; 1:13-25. <https://doi.org/10.1023/A:1015871916833>
 53. Díaz de Vivar MEA, Solis ME, Avaro MG. *Química Orgánica: de la arquitectura molecular a la función biológica*. Curso de Química Orgánica para carreras del área de las Ciencias Biológicas. 2018.
 54. Martínez Landeta KD, Zhunio Encalada AD. *Comparación de métodos cromatográficos para el fraccionamiento basado en polaridad de grupos de metabolitos secundarios del extracto de chilca (Baccharis latifolia)*. [Tesis de grado]. Universidad de Cuenca - Ecuador; 2024.
 55. Fernández Delgado JN. *Contenido de polifenoles totales y capacidad antioxidante del extracto metanólico y acuoso de hojas de Ambrosia peruviana* [Tesis de grado]. Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2019.
 56. Sailema Ortiz ML. *Extracción simultánea de polifenoles totales y flavonoides totales en hojas de Fragaria spp* [Tesis de grado]. Universidad Técnica de Ambato, Ecuador; 2019.
 57. Ortiz MLS, Toasa GAM, Castillo EVM, Olalla ZND. Evaluación de técnicas para la obtención y medición de flavonoides totales en *Fragaria spp*. *Polo del Conocimiento*. 2025;10(6):1459–72. <https://doi.org/10.23857/pc.v10i6.9725>
 58. Cuesta Cárdenas JN, Mogrovejo Nieves VM. *Evaluación del método y solvente de extracción más eficientes para la obtención de metabolitos secundarios en nueve plantas medicinales*. [Tesis de grado]. Universidad de Cuenca - Ecuador; 2020.
 59. Escoto García T, Uribe García A, Díaz Ramos SG, García López PM. Evaluación del rendimiento de extractos en hojas de *Ricinus communis* L. *Conciencia Tecnológica*. 2016;(52):12–8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/944/94451204003/html/>
 60. Valdez López LL, Gutiérrez Gaitén YI, García Mir V, Nieto Acosta OM. Caracterización del proceso extractivo por maceración mediante un diseño factorial fraccionado en *Nephelium lappaceum* L. *Rev Cubana Farm*. 2021;55(2). Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/download/738/491/3913>

61. Azwanida NN. A review on the extraction methods used in medicinal plants: principle, strength and limitation. *Med Aromat Plants*. 2015;4(196):2167–0412. <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
62. Ćujić N, Šavikin K, Janković T, Pljevljakušić D, Zdunić G, Ibrić S. Optimization of polyphenols extraction from dried chokeberry using maceration as traditional technique. *Food Chem*. 2016; 194:135–42. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.08.008>
63. Castro Cabrera I. *Evaluación fitoquímica y actividad antioxidante de Jatropha curcas L* [Tesis Doctoral]. Universidad de Matanzas. Estación Experimental de Pastos y Forrajes Indio Hatuey; 2019.
64. Guevara Galárraga ER. *Saponinas triterpénicas de la quinua (Chenopodium quinoa Willd.) en la elaboración de una crema con actividad exfoliante* [Tesis de Grado]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo – Ecuador; 2013.
65. Quinapanta Telenchana GL. *Elaboración de una crema limpiadora, con saponinas de quinua (Chenopodium quinoa)*. [Tesis de Grado]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba – Ecuador; 2021.
66. Haag GO, Valle MED, Scioli Montoto S, Ruiz ME, Rosella MA, Marín GH. Determinación de compuestos polifenólicos, terpénicos y perfil cromatográfico en distintos sistemas de *Annona cherimola* Mill. "chirimoya" (Annonaceae). *Rev Científica SAFyT-AMA*. 2017; 1:19–27. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/118164>
67. Pérez N, Noguera B, Pastollero M. Actividad antiinflamatoria y compuestos químicos aislados del extracto clorofórmico de las hojas de *Synedrella nodiflora* (L.) Gaertn. *Rev Fac Farm*. 2008;71(2). Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff/article/view/143
68. Figueroa Sanmartín AA. *Actividad antiinflamatoria de microencapsulado de extracto etanólico de hojas de mortiño (Vaccinium floribundum Kunth) in vivo en ratones (Mus musculus)*. [Tesis de Grado]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba – Ecuador; 2024.
69. Al-Sayed E, Abdel-Daim MM. Analgesic and anti-inflammatory activities of epicatechin gallate from *Bauhinia hookeri*. *Drug Dev Res*. 2018;79(4):157–64. <https://doi.org/10.1002/ddr.21430>

70. Palomino Noa LP. *Actividad antioxidante de los flavonoides aislados de la raíz de Hypseocharis bilobata Killip "pacha tara". Ayacucho-2012*. [Tesis de Grado]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2013.
71. Gutiérrez JCR. *Extractos ricos en alcaloides de cuatro plantas latinoamericanas, evaluación de su composición y potencial antiinflamatorio en macrófagos RAW 264.7*. [Tesis de Grado]. Universidad de Sonora.
72. Keerthana S, Jagruthi K, Logeshwari N, Thoshitha V, Senthilnathan RD, Hemalatha S. Silver nanoparticle-based transdermal patch from *Lippia nodiflora*: a promising approach for accelerating wound healing and anti-inflammatory activity. *Curr Trends Biotechnol Pharm.* 2025;19(4s):107-116. <https://doi.org/10.5530/ctbp.2025.4s.11>
73. Sudha A, Srinivasan P. Bioassay-guided isolation and antioxidant evaluation of flavonoid compound from aerial parts of *Lippia nodiflora* L. *Biomed Res Int.* 2014;2014:549836. <https://doi.org/10.1155/2014/549836>
74. Salim MFH, Nugraha IMADP, Adilla F, Yanti LPD. Chromatography Profiles of Terpenoid Compounds in The Extract of *Sambiloto (Andrographis paniculata)* Herb from Various Solvents. *Walisongo J. Chem.* 2021;4(2):74-80. <https://doi.org/10.21580/wjc.v4i2.7783>
75. Suky MG, Shanthi P, Ruby RG, Sowmiya S, Yasodha M. Isolation and identification of bioactive compounds in chloroform extract of *Phyla nodiflora* (L.) Greene. *JETIR.* 2019;6(1):223–229. Disponible en: <https://www.jetir.org/papers/JETIR1901B35.pdf>
76. Lin FJ, Yen FL, Chen PC, Wang MC, Lin CN, Lee CW, *et al.* HPLC-fingerprints and antioxidant constituents of *Phyla nodiflora*. *Scientific World Journal.* 2014; 2014:528653. <https://doi.org/10.1155/2014/528653>
77. Pérez Zamora CM. *Desarrollo, caracterización y evaluación de formas farmacéuticas de uso en piel y mucosas que vehiculicen extractos vegetales con actividad antimicrobiana* [Tesis Doctoral]. Buenos Aires (AR): Universidad de Buenos Aires; 2019.
78. Espino MB. *Extractos de plantas medicinales de la región de Cuyo como ingredientes activos en formulaciones tópicas* [Tesis Doctoral]. San Luis (AR): Universidad Nacional de San Luis; 2019.
79. Álvarez Montesinos VL. *Evaluación del efecto antiinflamatorio tópico del extracto y gel de semillas de Sesamum indicum L. (ajonjolí) en edema plantar inducido en*

- animales de experimentación*. [Tesis de Licenciatura]. Arequipa: Universidad Católica Santa María; 2018.
80. Mitragotri S, Anissimov YG, Bunge AL, Frasch HF, Guy RH, Hadgraft J, *et al*. Mathematical models of skin permeability: an overview. *Int J Pharm*. 2011;418(1):115-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.02.023>
81. Ahmed F, Selim MS, Das AK, Choudhuri MS. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Lippia nodiflora* Linn. *Pharmazie*. 2004;59(4):329-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125587/>
82. Cao TH, Nguyen TQA, Truong QM, Ha TD. Effect of solvent on flavonoid, polyphenol content and biological activities of *Phyla nodiflora* extracts. *Rev Electron Vet*. 2024 Jan;25(1S):1057-66. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/384897431_Effect_Of_Solvent_On_Flavonoid_Polyphenol_Content_And_Biological_Activities_Of_Phyla_Nodiflora_Extracts
83. Loganathan Y, Jain M, Thiagarajan S, Shanmuganathan S, Mariappan SK, Jacob MPK, *et al*. An in-silico evaluation of phytocompounds from *Albizia amara* and *Phyla nodiflora* as cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. *DARU J Pharm Sci*. 2021;29: 311-20. <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00408-6>
84. Chua LYW, Chua BL, Figiel A, Chong CH, Wojdyło A, Szumny A, *et al*. Drying of *Phyla nodiflora* leaves: antioxidant activity, volatile and phytosterol content, energy consumption, and quality studies. *Processes*. 2019;7(4):210. <https://doi.org/10.3390/pr7040210>
85. Hossen MF. Study of pharmacological activities of methanolic extract of *Phyla nodiflora*. [Tesis Doctoral]. Dhaka: East West University; 2017.
86. Durairaj AK, Vaiyapuri TS, Kanti MK, Malaya G. Protective activity and antioxidant potential of *Lippia nodiflora* extracts in paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Iran J Pharmacol Res*. 2008;7(2):83-9. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/267036558_Protective_Activity_in_Paracetamol_Induced_Hepatotoxicity_and_Antioxidant_Potential_from_Lippia_nodiflora_Verbenaceae_in_Rats
87. Balakrishnan G, Janakarajan L, Balakrishnan A, Lakshmi BS. Molecular basis of the anti-inflammatory property exhibited by cyclo-pentano phenanthrenol isolated from *Lippia nodiflora*. *Immunol Investig*. 2010;39(7):713-39. <https://doi.org/10.3109/08820139.2010.493190>

88. Manrique Rosales NJ. Evaluación del efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base del extracto de hojas de *Rubus roseus* en un modelo experimental en *Rattus rattus* var. *Albinus*. [Tesis de Licenciatura]. Chimbote: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2021.
89. Rodríguez Alcalá FJ. Evidencias para el uso de antiinflamatorios no esteroideos tópicos. *Rev Clin Med Fam*. 2013;6(3):152-9. <https://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2013000300006>
90. Mahmoud TM, Nafady MM, Farouk HO, Mahmoud DM, Ahmed YM, Zaki RM, *et al*. Novel Bile Salt Stabilized Vesicles-Mediated Effective Topical Delivery of Diclofenac Sodium: A New Therapeutic Approach for Pain and Inflammation. *Pharmaceuticals*. 2022;15(9):1106. <https://doi.org/10.3390/ph15091106>
91. Thirupathy KP, Tulshkar A, Vijaya C. Neuropharmacological activity of *Lippia nodiflora* Linn. *Pharmacogn Res*. 2011;3(3):194-200. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.85007>
92. Liu WY, Hsiao AK, Wu YT, Ko HH. Sustainable extraction of bioactive compounds with antioxidant and tyrosinase inhibitory activities from *Phyllanthus nodiflora* via microwave hydrodiffusion and gravity method. *Sustain Chem Pharm*. 2025; 44:101927. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.101927>
93. Carranza Patiño HM, Tubay Moreira MF, Espinoza Briones HB, Chang Muñoz WL. Saberes ancestrales: una revisión para fomentar el rescate y revalorización en las comunidades indígenas del Ecuador. Zenodo; 2021. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5659722>
94. Azwanida NN. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med Aromat Plants*. 2015;4(3):1-6. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/a-review-on-the-extraction-methods-use-in-medicinal-plants-principle-strength-and-limitation-2167-0412-1000196.pdf>
95. Gobbo-Neto L, Lopes NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Quim Nova*. 2007;30(2):374-81. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>
96. Necas J, Bartosikova L. Carrageenan: a review. *Vet Med (Praha)*. 2013;58(4):187-205. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/280020831_Carrageenan_a_review

97. Hoyos Vargas KM, Yep Chu MY. Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca), con efecto antiinflamatorio [Tesis de Pregrado]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008.
98. Reyna Rojas DY. Evaluación del efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cydonia oblonga* Mill (membrillo) en *Rattus rattus* var. *albinus* [Tesis]. Chimbote, Perú; 2023.
99. Salguero Cruz KR. Elaboración de un fitofármaco con actividad antiinflamatoria del extracto hidroalcohólico de *Cordia lutea* Lam (sanguarco) [Tesis]. Ica, Perú; 2024.
100. Jacobo Cárdenas DA, Zúñiga Ortiz GF. Evaluación del efecto antiinflamatorio tópico de la asociación del extracto de *Punica granatum* L. "granada" y *Plantago lanceolata* L. "llantén" en animales de experimentación [Tesis]. Arequipa, Perú; 2017.
101. Chavez Otori VD. Efecto antiinflamatorio del gel al 0,5% elaborado a base del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Uncaria tomentosa* (uña de gato) y rizomas de *Curcuma longa* (palillo) en *Rattus rattus* var. *albinus* [Tesis de Pregrado]. Chimbote, Perú: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2021.
102. Daga Solano JC. Efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base de *Rosmarinus officinalis* (romero) y *Urtica dioica* (ortiga) en *Rattus* variedad *albinus* [Tesis para título profesional]. Chimbote, Perú: Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote; 2019.
103. Megha KB, Joseph X, Akhil V, Mohanan PV. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91:153712. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153712.
104. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran: Patología estructural y funcional. 10a ed. Elsevier Health Sciences; 2021.
105. Posadas I, Bucci M, Roviezzo F, Rossi A, Parente L, Sautebin L, et al. Carrageenan-induced mouse paw edema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxygenase-2 expression. *Br J Pharmacol*. 2004;142(2):331-338. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705650>
106. Romero Moreyra R. Actividad antioxidante y antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de *Typha domingensis* Persoon "Tatora" a nivel preclínico [Tesis de Pregrado]. Ica, Perú: Universidad Nacional San Luis Gonzaga; 2020.

107. Avalos Capristan CL. Efecto del gel de extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* en la inflamación inducida en *Rattus rattus* var. *norvegicus* [Tesis de Posgrado]. Trujillo, Perú: Universidad Nacional de Trujillo; 2016.
108. Rivera Vicuña DV. Actividad antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas del *Baccharis buxifolia* (Lam.) Pers. “Talla” en ratones [Tesis de Pregrado]. Lima, Perú: Universidad Norbert Wiener; 2018.





ANEXOS

Anexo 1. Constancia de determinación taxonómica de *Phyla nodiflora*.



INSTITUTO CIENTÍFICO MICHAEL OWEN DILLON (IMOD)

Investigación, Conservación, Educación y Transformación de Recursos

Reconocido por Resolución de Dirección General Nro. 140-2016-SERFOR/DGGSPFFS



"Año de la recuperación y consolidación de la economía peruana"

**CONSTANCIA DE DETERMINACIÓN
N° 025-2025**

El Presidente del Instituto Científico Michael Owen Dillon (IMOD).

HACE CONSTAR:

Que la muestra presentada por Yaquelin Melissa Tintaya Tinoco, recolectada en el distrito Santo Tomás, provincia de Chumbivilcas, departamento de Cusco, para la realización de la tesis titulada: "Efecto antiinflamatorio de un gel a base de extracto metanólico de hojas y tallos de *Phyla nodiflora* (Tikil tikil) en animales de experimentación, Arequipa 2025", presentada en la Universidad Católica de Santa María de Arequipa. Fue determinada taxonómicamente en las instalaciones del Herbario Sur Peruano (HSP), del Instituto Científico Michael Owen Dillon, corresponde a:

Clase: Equisetopsida C. Agardh
Subclase: Magnoliidae Novák ex Takht.
Orden: Lamiales Bromhead
Familia: Verbenaceae J. St.-Hil.
Género: *Phyla* Lour.
Especie: *Phyla nodiflora* (L.) Greene

La clasificación se ha realizado según la propuesta por: *Angiosperm Phylogeny Group (APG) IV* en "An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV" (2016).

Se expide la presente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Arequipa, 11 de diciembre de 2025.




Elgo. Mg. Daniel Fernando Ramos Aranibar
C. B. P. N° 9552
Presidente del Instituto Científico Michael Owen Dillon (IMOD)
Herbario Sur Peruano (HSP)
danferamos@gmail.com
dramos@imod.org.pe



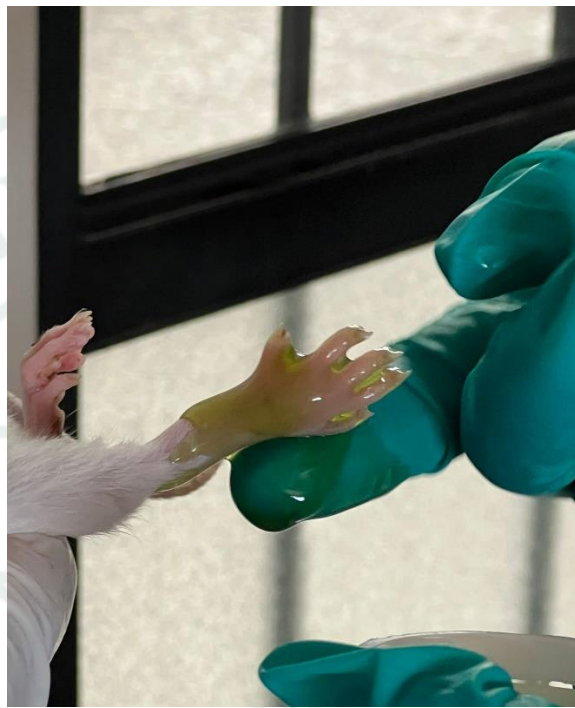
Anexo 2. Inyección de carragenina en pata trasera.



Anexo 3. Medición del volumen (mL) de la pata: pletismometría



Anexo 4. Aplicación del gel a base del extracto de *Phylla nodiflora*.



Anexo 5. Lista de abreviaturas

AA: Ácido araquidónico

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ANOVA: Análisis de varianza (*Analysis of Variance*)

ATR: Reflectancia total atenuada.

C3a: Componente 3a del sistema del complemento

C3b: Componente 3b del sistema del complemento

C5a: Componente 5a del sistema del complemento

cm: Centímetro

COX-1: Ciclooxygenasa-1

COX-2: Ciclooxygenasa-2

Da: Dalton (unidad de masa molecular)

E.E.M: Error estándar de la media

FeCl₃: Cloruro férrico

FTIR: Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier

g: Gramo

Grado USP: Grado farmacéutico según la Farmacopea de los Estados Unidos (*United States Pharmacopeia*)

H₂SO₄: Ácido sulfúrico

HCl: Ácido clorhídrico

IL-1: Interleucina 1

IL-10: Interleucina 10

IL-18: Interleucina 18

IL-1β: Interleucina 1 beta

IL-2: Interleucina 2

IL-4: Interleucina 4

IL-6: Interleucina 6

Mg: Magnesio

mL: Mililitro

mm: Milímetro

NaCl: Cloruro de sodio

NF- κ B: Factor nuclear kappa B

nm: Nanómetro

OMS: Organización Mundial de la Salud

p/p: Peso sobre peso

PGD2: Prostaglandina D2

PGE2: Prostaglandina E2

PGI2: Prostaglandina I2 (prostaciclina)

Rf: Factor de retención (en cromatografía)

TLC: Cromatografía en capa fina (*Thin Layer Chromatography*)

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TXA2: Tromboxano A2

UV: Ultravioleta

v/v: Volumen sobre volumen

V_o: Volumen inicial

V_t: Volumen total

%: Porcentaje

°C: Grado Celsius