

**Universidad Católica de Santa María**

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

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**



**“ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA LOCAL  
PRECLÍNICA DE LOS EXTRACTOS Y EL GEL DE *Solanum  
nitidum* R&P (NUÑUMIA) EN ANIMALES DE  
EXPERIMENTACIÓN. AREQUIPA 2019”**

Tesis presentada por los  
bachilleres:

**Huamani Velásquez, Candy  
Susan**

**Rondón Palomino, Elvia Belisa**

Para optar el Título profesional  
de:

**Químico-Farmacéutica**

Asesor:

**Q.F. Torres Vela, Fernando  
Antero**

**Arequipa- Perú**

**2021**

**UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA**  
**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas**  
**y Biotecnológicas**  
**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

Expediente N°. 20190000034518

N° Trámite en Fac. 1784-2019

Fecha 19-09-2019

**FORMATO DE TITULACION PROFESIONAL**

DE: **HUAMANI VELASQUEZ, Candy Susan**  
**RONDON PALOMINO, Elvia Belisa**

**TITULO DEL PROYECTO DE TESIS:**

**"ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA LOCAL PRECLINICA DE LOS EXTRACTOS Y EL GEL DE Solanum nitidum R. & P. O Nuñumia EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION. AREQUIPA 2019"**

**DICTAMINADORES:** 1) *Mgter. Maria Elena Guillen Nuñez* 2) *Mgter. Mocita De La Fuente Torres*

**DICTAMEN DE PLAN:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, como Dictaminadores del Plan de Tesis presentado por los recurrentes, se ha procedido a la revisión del trabajo de investigación y hechas las observaciones y sugerencias correspondientes, consideramos se encuentra APTO para continuar con los trámites estipulados en el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad  
Atentamente

Firmas:

Fecha 21-11-2019

**ASESOR:** *Q. F. Fernando Torres Vela*

**DICTAMEN DE ASESOR:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación como asesor del trabajo de investigación presentado por la recurrente, tengo a bien informar que luego de verificado el cumplimiento de los objetivos y la redacción del informe con los resultados, discusión y conclusiones correspondientes, considero que el presente trabajo está APTO para continuar con el trámite, en conformidad al Reglamento de Grados y Títulos de nuestra Facultad  
Atentamente

Firma

Fecha 25-07-2020

**DICTAMINADORES BORRADOR DE TESIS:**

- 1) *Mgter. Angélica Corzo Salas*
- 2) *Mgter. María Elena Guillen*
- 3) *Mgter. Mocita De La Fuente Torres*

**DICTAMEN FINAL:** Señor Decano de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en atención a su designación, hemos procedido a revisar el Borrador de Tesis presentado por las recurrentes, debiendo cambiar el título a. **"ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA LOCAL PRECLINICA DE LOS EXTRACTOS Y EL GEL DE Solanum nitidum R&P (NUÑUMIA) EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION, AREQUIPA 2019"**, luego de lo cual y habiéndose cumplido con las correcciones respectivas, consideramos que el presente trabajo de investigación se encuentra APTO para continuar con el trámite, en conformidad al Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad.  
Atentamente

Firma

Fecha 18-11-2020

**JURADOS:** Presidente  
Vocal  
Secretario

**SUSTENTACIÓN DE TRABAJO:**

Fecha:

Hora:

Local: C- 402 (SUM)

**DECANO**

## DEDICATORIAS

*A Dios por guiarme todo el tiempo de mi carrera y ayudarme a tomar decisiones correctas.*

*A Basilia y Alejandro mis padres que me brindaron su amor, sus consejos y su apoyo incondicional.*

*A José mi esposo por apoyarme en cada momentos y acompañarme en este camino llamado vida.*

*A mis hermanos por su apoyo y por haber compartido mi vida con ellos.*

*Candy.*

*El presente trabajo de investigación lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.*

*A mis padres, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy, son los mejores padres.*

*A mi esposo e hijos por su amor incondicional, por estar conmigo en todo momento.*

*A mis hermanos por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi vida personal y profesional, asimismo, hacer una mención especial a mi querido hermano Pedro por su apoyo incondicional a largo de todo este camino.*

*Elvia.*

## AGRADECIMIENTOS

*Agradecemos principalmente a dios por habernos guiado hasta este punto de nuestra carrera, y por darnos la fortaleza necesaria para cumplir este objetivo.*

*A la escuela de Farmacia y Bioquímica de la universidad Católica de Santa María.*

*A los maestros de la escuela de farmacia y bioquímica por sus enseñanzas.*

*Al Dr. Fernando Torres Vela, nuestro asesor de tesis quien es una gran persona y por la confianza depositada; el apoyo y las enseñanzas que nos orientó en la elaboración del presente trabajo de investigación.*

*Candy & Elvia*

## ÍNDICE GENERAL

<b>DEDICATORIAS</b> .....	<i>iii</i>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<i>iv</i>
<b>RESUMEN</b> .....	<i>x</i>
<b>ABSTRACT</b> .....	<i>xii</i>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<i>xiv</i>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<i>xvi</i>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<i>xvii</i>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<i>1</i>
<b>1. MARCO TEÓRICO</b> .....	<i>1</i>
<b>1.1. SOLANUM NITIDUM R&amp;P</b> .....	<i>1</i>
<b>1.1.1. NOMBRES VULGARES</b> .....	<i>1</i>
<b>1.1.2. NOMBRE CIENTÍFICOS</b> .....	<i>1</i>
<b>1.1.3. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA</b> .....	<i>1</i>
<b>1.1.4. TAXONOMÍA VEGETAL</b> .....	<i>2</i>
<b>1.1.5. PARTE UTILIZADA</b> .....	<i>2</i>
<b>1.1.6. COMPOSICIÓN QUÍMICA</b> .....	<i>2</i>
<b>1.1.7. USOS MEDICINALES</b> .....	<i>3</i>
<b>1.1.8. OTROS USOS</b> .....	<i>3</i>
<b>1.2. RECEPTORES SENSORIALES</b> .....	<i>4</i>
<b>1.2.1. MECANORRECEPTORES CUTÁNEOS</b> .....	<i>4</i>
<b>1.2.2. NOCICEPTORES Y TERMORRECEPTORES</b> .....	<i>5</i>
<b>1.2.3. VIAS DE PROYECCIÓN DEL DOLOR</b> .....	<i>5</i>
<b>1.2.4. SENSACIONES DOLOROSAS</b> .....	<i>6</i>
<b>1.2.5. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR</b> .....	<i>7</i>
<b>1.2.6. HIPERALGESIA Y ALODINIA</b> .....	<i>8</i>
<b>1.2.7. TERAPIA DEL DOLOR</b> .....	<i>10</i>
<b>1.3. DICLOFENACO</b> .....	<i>11</i>
<b>1.3.1. FARMACOCINÉTICA</b> .....	<i>12</i>
<b>1.3.2. FARMACODINAMIA</b> .....	<i>12</i>
<b>1.3.3. DOSIFICACIÓN</b> .....	<i>13</i>
<b>1.3.4. INDICACIONES</b> .....	<i>14</i>
<b>1.3.5. REACCIONES ADVERSAS</b> .....	<i>14</i>
<b>1.3.6. RECOMENDACIONES</b> .....	<i>14</i>
<b>1.3.7. PRINCIPALES INTERACCIONES</b> .....	<i>15</i>

<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>16</b>
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	16
2.1.    MATERIALES .....	16
2.1.1. MATERIALES DE LABORATORIO.....	16
2.1.1.1    EQUIPOS DE LABORATORIO .....	16
2.1.1.2    MATERIAL DE VIDRIO .....	16
2.1.1.3    REACTIVOS UTILIZADOS EN CROMATOGRAFÍA.....	17
2.1.1.4    REACTIVOS UTILIZADOS EN FARMACOTECNIA .....	18
2.1.1.5    REACTIVOS UTILIZADOS EN LA EVALUACIÓN ANTÁLGICA.....	18
2.1.1.6    OTROS MATERIALES .....	18
2.1.1.7    MATERIAL VEGETAL.....	19
2.1.1.8    MATERIAL ANIMAL.....	19
2.1.1.9    MATERIAL FARMACOLÓGICO.....	19
2.2.    MÉTODOS.....	19
2.2.1. PLANTEAMIENTO METODOLOGICO .....	19
2.2.1.1    TIPO DE ESTUDIO .....	19
2.2.1.2    DISEÑO .....	20
2.2.2. ACONDICIONAMIENTO DE LA ESPECIE BAJO ESTUDIO.....	20
2.2.2.1    RECOLECCIÓN .....	20
2.2.2.2    SELECCIÓN .....	21
2.2.2.3    ESTABILIZACIÓN.....	21
2.2.2.4    DESECACIÓN .....	21
2.2.2.5    TRITURACIÓN.....	22
2.2.3. MÉTODO DE EXTRACCIÓN Y CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO .....	22
2.2.3.1    EXTRACCIÓN CONTINUA SOXHLET .....	22
2.2.3.2    EXTRACCIÓN CONTINUA PERCOLACION .....	24
2.2.3.3    CONCENTRACIÓN DE LOS EXTRACTOS .....	24
2.2.4. MÉTODO DE ANÁLISIS FITOQUÍMICO.....	26
2.2.4.4    FASES MÓVILES.....	28
2.2.4.5    REACTIVOS REVELADORES .....	28
2.2.5. ELABORACIÓN DE UN GEL CON EXTRACTOS.....	30
2.2.6. EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA.....	31
2.2.6.1    MÉTODO TÉRMICO: FOCO CALORÍFICO .....	31
2.2.6.2    GRUPOS EXPERIMENTALES .....	34
2.2.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	36
2.2.7.1    ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	36
2.2.7.2    ESTADÍSTICOS DE INFERENCIA .....	36
2.2.7.3    ESQUEMA DE TRABAJO .....	38
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>39</b>

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	39
3.1.    EXTRACCIÓN DE LAS HOJAS DE SOLANUM NITIDUM R&P.....	39
3.2.    EVALUACIÓN FITOQUÍMICA PRELIMINAR DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P .....	40
3.3.    ELABORACIÓN DE GELES CON EXTRACTO DE SOLANUM NITIDUM R&P.....	44
3.4.    EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P .....	46
3.4.1. MÉTODO QUÍMICO.....	46
3.4.2. MÉTODO TÉRMICO .....	51
3.5.    EVALUACIÓN FINAL DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P.....	54
3.5.1. MÉTODO QUÍMICO.....	54
3.5.2. MÉTODO TÉRMICO .....	58
DISCUSIÓN.....	61
CONCLUSIONES.....	65
SUGERENCIAS.....	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	67
ANEXO N°1: IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA.....	73
ANEXO N°2: MATRIZ DE DATOS .....	74

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Mezclas de fases móviles para la Identificación Fitoquímica Preliminar.....	26
Tabla 2: Parámetros utilizados para la obtención de extracto de Nuñumia obtenido por método Soxhlet .....	40
Tabla 3: Parámetros utilizados para la obtención de extracto de Nuñumia obtenido por método Percolación.....	40
Tabla 4: Formulaciones ensayo de geles con Extracto de Nuñumia.....	44
Tabla 5: Formulaciones Finales de geles con Extracto de hojas de Nuñumia al 10 y 20% .....	45
Tabla 6: Método Químico Preliminar, Primera Fase (0-5 min): Tiempo Total de Lamidos en Seg.....	47
Tabla 7: Método Químico Preliminar, Primera Fase (0-5 min): Análisis de Varianza al Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	48
Tabla 8: Método Químico Preliminar, Primera Fase (0-5 min): Test de Tukey Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	48
Tabla 9: Método Químico Preliminar, Segunda Fase (10-30 min): Tiempo Total de Lamidos en Seg.....	49
Tabla 10: Método Químico Preliminar, Segunda Fase (10-30 min): Análisis de Varianza Tiempo Total de Lamidos en Seg.....	50
Tabla 11: Método Químico Preliminar, Segunda Fase (10-30 min): Test de Tukey Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	50
Tabla 12: Método Térmico Preliminar: Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg. ....	51
Tabla 13: Método Térmico Preliminar: Análisis de Varianza Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg.....	52

Tabla 14: Método Térmico Preliminar: Test de Tukey Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg. ....	53
Tabla 15: Método Químico Final, Primera Fase (0-5 min): Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	54
Tabla 16: Método Químico Final, Primera Fase (0-5 min): Análisis de Varianza Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	55
Tabla 17: Método Químico Final, Primera Fase (0-5 min): Test de Tukey Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	56
Tabla 18: Método Químico Final, Segunda Fase (10-30 min): Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	56
Tabla 19: Método Químico Final, Segunda Fase (10-30 min): Análisis de Varianza Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	57
Tabla 20: Método Químico Final, Segunda Fase (10-30 min): Test de Tukey Tiempo Total de Lamidos en Seg. ....	58
Tabla 21: Método Térmico Final: Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg. ....	59
Tabla 22: Método Térmico Final: Análisis de Varianza Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg. ....	60
Tabla 23: Método Térmico Final: Test de Tukey Tiempo de Latencia de retirada de la cola en Seg. ....	60

## RESUMEN

La presente investigación fue realizada con la finalidad de evaluar la actividad analgésica local preclínica de los extractos y el gel de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) en animales de experimentación, bajo un esquema de evaluación preclínica científica, utilizando dos métodos, uno denominado método térmico que utiliza un foco calorífico incandescente de 60 Watts como fuente inductora de dolor; y un método químico denominado test de Formalina, que utiliza una solución de formaldehído al 4%, como agente inductor del dolor aplicado por vía subcutánea.

La investigación se inició con la obtención de especímenes del *Solanum nitidum* R&P también conocida como “Nuñumia” y su acondicionamiento (recolección, selección, estabilización, desecación y trituración) y la obtención de dos extractos con disolvente de etanol al 96° que diferían en el método de extracción, los métodos utilizados fueron Soxhlet a temperatura caliente y continua y percolación a temperatura ambiente y continua. A través de estos métodos se logró obtener dos extractos a una concentración de 33%.

Tras la evaluación en la primera fase de investigación preliminar, se observó en el modelo químico, con extracto Soxhlet y percolación según el

análisis estadístico no mostro diferencia significativa, sin embargo en la segunda fase (10-30 minutos) mediante el análisis de varianza, muestra como resultados una significancia de 0.014 que es menor al permitido, por lo tanto si habría diferencias significativas del tiempo de lamidos en segundos respecto al grupo control (suero fisiológico).Evidenciándose como grupo de mayor eficacia al extracto obtenido mediante Soxhlet. En cuanto, al grupo que recibió el extracto obtenido mediante percolación se aprecia que si bien presenta similitudes con el grupo extracto Nuñumia Soxhlet, también comparte similitudes estadísticas con el grupo control, por lo que este método no presenta eficacia.

Se realizó una identificación por cromatografía al extracto de mayor eficacia para la determinación de metabolitos secundarios como: alcaloides, terpenos, triterpenos, esteroides, saponinas, taninos y polifenoles. Además de ello con este extracto se elaboró dos formas farmacéuticas en gel, con dos diferentes de extractos, un gel al 10 y otro gel al 20% de extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante extracción con equipo Soxhlet, lo que constituyó nuestra evaluación final en presencia de un gel con diclofenaco como medicamento analgésico.

Finalmente en la segunda parte de la evaluación final a partir del extracto más eficaz ,se elaboraron los geles los cuales fueron evaluados junto a los extractos de mayor eficacia ,de esta manera en el test de Tukey o prueba HSD ,indican como grupo con mayor eficacia analgésica a aquel que recibió el gel con extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20 % ya que mantiene similitudes estadísticas significativas con el grupo que recibió diclofenaco en gel al 1%, siendo este último grupo con mayor eficacia.

***Palabras clave:*** *Solanum nitidum R&P, Nuñumia, analgésico, gel, extracto.*



## ABSTRACT

The present research was carried out in order to evaluate the preclinical local analgesic activity of *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) extracts and gel in experimental animals, under a preclinical scientific evaluation scheme, using two methods, one called thermal method that uses a 60 Watts incandescent heat source as a pain-inducing source; and a chemical method called Formalin test, which uses a 4% formaldehyde solution, as a pain-inducing agent applied subcutaneously.

The investigation started with the obtaining of specimens of the *Solanum nitidum* R&P also known as "Nuñumia" and its conditioning (collection, selection, stabilization, drying and crushing) and the obtaining of two extracts with ethanol solvent at 96° that differed in the extraction method, the methods used were Soxhlet at hot and continuous temperature and percolation at room and continuous temperature. Through these methods it was possible to obtain two extracts at a concentration of 33%.

After the evaluation in the first phase of preliminary investigation, it was observed in the chemical model, with Soxhlet extract and percolation according to the statistical analysis did not show significant difference,

however in the second phase (10-30 minutes) by means of the analysis of variance, it shows as results a significance of 0.014 that is smaller than the allowed one, therefore if there would be significant differences of the time of licked in seconds with respect to the control group (physiological serum). As for the group that received the extract obtained by percolation, it can be seen that although it presents similarities with the Nuñumia Soxhlet extract group, it also shares statistical similarities with the control group, so this method does not present efficacy.

An identification by chromatography was made to the extract of greater effectiveness for the determination of secondary metabolites such as: alkaloids, terpenes, triterpenes, steroids, saponins, tannins and polyphenols. Besides, with this extract, two pharmaceutical gel forms were elaborated, with two different extracts, a 10 % gel and another 20 % gel of *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) leaves extract obtained by means of extraction with Soxhlet equipment, which constituted our final evaluation in the presence of a gel with diclofenac as analgesic drug.

Finally in the second part of the final evaluation from the most effective extract ,the gels were elaborated which were evaluated together with the extracts of greater efficacy ,this way in the Tukey test or HSD test ,they indicate as a group with greater analgesic efficacy to the one who received the gel with *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) leaf extract at 20% since it maintains significant statistical similarities with the group who received diclofenac in gel at 1%, being this last group with greater efficacy.

**Keywords:** *Solanum nitidum* R&P, Nuñumia, analgesic, gel, extract.

## INTRODUCCIÓN

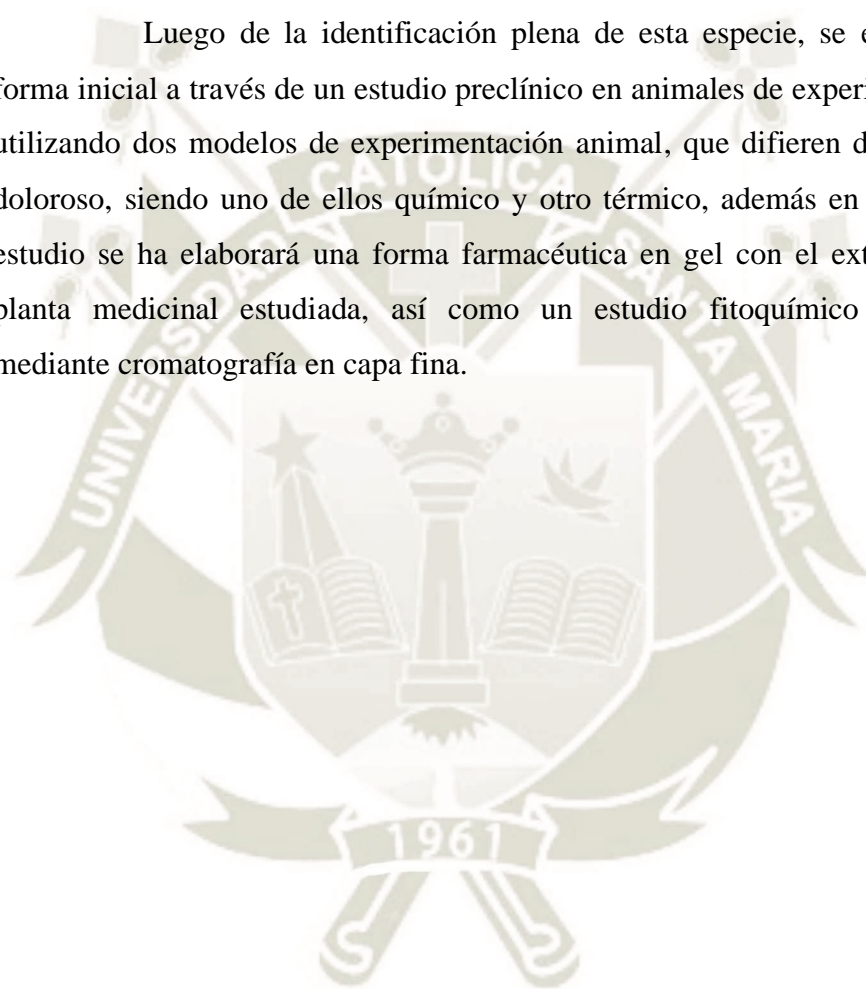
El dolor nociceptivo procede del estímulo de mecanorreceptores o nociceptores, y se conduce por medio de nervios periféricos aferentes procedentes de estructuras somáticas o viscerales. El dolor nociceptivo en general está bien localizado y refleja una lesión subyacente. El dolor neuropático se produce inicialmente por una lesión o irritación neural, pero persiste mucho después de que desaparezca el proceso lesivo(1).

Como se describe existe diferentes tipos de dolor, incluso existen otras clasificaciones como el dolor crónico y el dolor agudo, sin embargo, la manifestación o sensación dolorosa para la población resulta ser la misma, y ante esta sintomatología, recurre a la automedicación, es decir, al consumo de medicamentos, además de ello recurren a la administración de terapias provenientes de la naturaleza como son las plantas medicinales.

Años de tradición han forjado un conocimiento tradicional sobre el uso de plantas medicinales para tratar procesos dolorosos, generalmente mediante compresas, solas o asociadas a otras plantas. En este contexto se ubica la planta medicinal bajo estudio del presente trabajo de investigación, y es la *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) planta andina perteneciente a la familia de las Solanáceas, se trata de un arbusto de hasta dos metros, también conocido como “ñuñunquia” (2), y se distribuye en nuestra región desde los 2500 a 4000 metros de altitud, por los pobladores es muy utilizada en compresas para aliviar

el componente doloroso de las articulaciones y que pese a ello no presenta estudios preclínicos y mucho menos clínicos sobre esta probable actividad, es razón por la cual la presente investigación evalúa una de estas plantas que tienen acceso en nuestra localidad y sobre la cual la población indican un conocimiento etnobotánico que no ha sido evaluado bajo una metodología de investigación.

Luego de la identificación plena de esta especie, se evaluará en forma inicial a través de un estudio preclínico en animales de experimentación, utilizando dos modelos de experimentación animal, que difieren del estímulo doloroso, siendo uno de ellos químico y otro térmico, además en el presente estudio se ha elaborado una forma farmacéutica en gel con el extracto de la planta medicinal estudiada, así como un estudio fitoquímico preliminar mediante cromatografía en capa fina.



## OBJETIVOS

### Objetivo general

- ▶ Evaluar la actividad analgésica local preclínica de los extractos y el gel de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) en animales de experimentación.

### Objetivos Específicos

- ▶ Obtener extractos con diferentes métodos de extracción a partir de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).
- ▶ Identificar metabolitos secundarios luego del análisis mediante cromatografía en capa fina aplicado a los extractos de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).
- ▶ Relacionar la actividad analgésica de los extractos Soxhlet y percolación de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) que presente mayor actividad analgésica local preclínica en animales de experimentación.
- ▶ Comparar la actividad analgésica del extracto y los geles al 10 y 20% de las hojas del *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) con una forma farmacéutica comercial.

## HIPÓTESIS

Si la población señala propiedades analgésicas a los emplastos de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) es probable que los extractos de esta droga muestren actividad analgésica preclínica en animales de experimentación.



## CAPÍTULO I

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1. SOLANUM NITIDUM

##### 1.1.1. Nombres vulgares

Nuñumaya, Nuñumia, ñuñunquia, huaych'ja. (2) ;Uyunya. (3)  
;Tacachilla, ampucassa, huiscacassa, illauru, cahuincho (4).

##### 1.1.2. Nombre científico

*Solanum nitidum* R&P (3) (2) (4).

##### 1.1.3. Descripción botánica

Arbusto que alcanza 2 m de alto con una cobertura de unos 80 cm. Tallo leñoso con ramificación simpódica, y entrenudos irregulares, donde se insertan las ramas (2). Hojas alternas, limbo lanceolado, de borde entero, con una nervadura

central pronunciada y nervaduras marginales poco visibles. Inflorescencia cimosa. Flores hermafroditas, moradas, cáliz formado por 5 sépalos soldados; corola de 5 pétalos de los cuales 2 son soldados y 3 se encuentran libres (2).

#### 1.1.4. Taxonomía vegetal

La identificación botánica del ejemplar bajo estudio, así como su ubicación taxonómica se realizó en la Universidad Nacional de San Agustín, y se describe la información descrita mediante la constancia N° 83-2019-HUSA, la misma que figura en los anexos de la presente.

- ▶ División: Magnoliophyta
- ▶ Clase: Magnoliopsida
- ▶ Subclase: Asteridae
- ▶ Orden: Solanales
- ▶ Familia: Solanaceae
- ▶ Subfamilia: Solanoideae
- ▶ Género: *Solanum*
- ▶ Especie: *Solanum nitidum* R&P

#### 1.1.5. Parte utilizada

Hojas (3).

#### 1.1.6. Composición química

No se reporta para la especie; pero se conoce que el género *Solanum* presenta alcaloides (2).

### 1.1.7. Usos medicinales

Se atribuyen propiedades analgésicas a la infusión de sus hojas (2). Heridas, apretar el fruto y colocar encima de las heridas. Moler las hojas echar sal y orines y colocar en la herida. Resfrió (3), Hervir la planta y bañarse con esa agua luego abrigarse. Dolor de estómago, tomar infusión de las hojas. “Mal aire”, hervir ramas y bañarse (3).

Para el reumatismo se utiliza de distintas formas: Emplasto (con franela negra) de: waycha o muña, (Nuñumia), ruda, limón, ortiga macho y altamisa (todos molidos y cocidos). Lavado y emplasto de ñuñumia. (5). Frotación con macerado (en alcohol) con: markhu, santa maría, ajenojo, yawarch'onqa, ortiga roja, ñuñumia, sasawi, manzanilla, ruda, eucalipto, chiri-chiri, retama, mutuy, alqo kiska, k'ita, tarwi, ortiga y salvia (de todas las flores y hojas). Después tapar con manta negra (5).

### 1.1.8. Otros usos

Tinte, rojo anaranjado de los frutos maduros. Agroforestería, para protección de suelos y canales (4).



Fig.Nº 1: Planta *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

## 1.2. RECEPTORES SENSORIALES

Los sucesos en los mundos externo e interno primero deben traducirse en señales que nuestros sistemas nerviosos puedan procesar. A pesar de la amplia variedad de tipos de información a percibir y ante los cuales responder, un pequeño grupo de principios comunes subyace a todo proceso sensitivo o sensorial (6).

Además, si bien el cuerpo humano contiene un número muy grande de diferentes receptores sensoriales, éstos tienen en común muchas características funcionales. El proceso de percepción esencialmente implica la toma de muestras de pequeñas cantidades de energía del ambiente por los receptores sensoriales y su uso para la generación de series de potenciales de acción en los nervios sensitivos (6). El patrón de los potenciales de acción sensoriales, junto con la naturaleza específica del receptor y sus vías neurológicas en el cerebro, proveen una representación interna de un componente específico del mundo externo. La amplia variedad de funciones sensoriales especializadas es producto de adaptaciones estructurales y fisiológicas, las cuales se ajustan a un receptor particular en cuanto a su función en el organismo (6). Por último, el proceso de la percepción es una porción de uno más complejo, donde la información sensorial se integra con la antes aprendida y otros estímulos correspondientes, que nos permiten reflexionar en cuanto a la calidad, intensidad e importancia de lo que se percibe (6).

### 1.2.1. Mecanorreceptores cutáneos

Los receptores sensoriales pueden ser terminaciones dendríticas especializadas de fibras nerviosas aferentes, y a menudo se relacionan con células no neurales que los rodean, lo que forma un órgano de sentido. El tacto y la presión son detectados mediante cuatro tipos de mecanorreceptores. Los corpúsculos de Meissner son dendritas encapsuladas en tejido conjuntivo, y muestran respuesta a cambios de la textura y vibraciones lentas (7). Las células de Merkel son terminaciones dendríticas expandidas, y muestran respuesta a presión y tacto sostenidos. Los corpúsculos de Ruffini son terminaciones dendríticas agrandadas con cápsulas alargadas, y muestran respuesta a presión sostenida. Los corpúsculos de Pacini constan de terminaciones dendríticas no mielinizadas de una fibra nerviosa sensorial, encapsuladas por láminas concéntricas de tejido conjuntivo que dan al órgano el

aspecto de una cebolla perla; estos receptores muestran respuesta a presión profunda y vibración rápida (7).

### **1.2.2. Nociceptores y termorreceptores**

Las sensaciones de dolor y temperatura surgen a partir de dendritas no mielinizadas de neuronas sensoriales ubicadas alrededor de folículos pilosos en toda la piel glabra y pilosa, así como en tejido profundo. Los impulsos provenientes de nociceptores (dolor) son transmitidos por medio de dos tipos de fibra. Un sistema comprende fibras A $\delta$  con mielinización delgada que conducen a tasas de 12 a 30 ms (7). El otro consta de fibras C no mielinizadas que conducen a tasas bajas de 0.5 a 2 ms. Los termorreceptores también abarcan los dos tipos de fibra que siguen: los receptores de frío están en terminaciones dendríticas de fibras A $\delta$  y fibras C, mientras que los receptores de calor están en fibras C. Los nociceptores mecánicos muestran respuesta a la presión fuerte (7). Los nociceptores térmicos son activados por temperatura de la piel de más de 45 °C o por frío intenso. Los nociceptores químicamente sensibles muestran respuesta a diversos agentes, como la bradicinina, histamina, acidez alta e irritantes ambientales. Los nociceptores polimodales muestran respuesta a combinaciones de estos estímulos (7).

### **1.2.3. Vías de proyección del dolor**

A los médicos se les dificulta mucho localizar el origen del dolor de un paciente, porque viaja por rutas muy diversas y complejas, y porque la sensación puede originarse en cualquier lugar a lo largo de esas rutas. Las señales de dolor alcanzan el encéfalo por dos rutas principales, pero hay varias subrutas dentro de ellas (8):

Las señales de dolor de la cabeza viajan al tallo encefálico por los cuatro pares craneales, sobre todo el nervio trigémino (V), pero también por el facial (VII), el glosofaríngeo (IX) y el vago (X). Las fibras del trigémino entran en la protuberancia y descienden para hacer sinapsis en el bulbo raquídeo (8). Las fibras de dolor de los otros tres pares craneales también terminan en este punto. Las neuronas de segundo orden surgen en el bulbo y ascienden al tálamo, que retransmite

el mensaje a la corteza cerebral. Un poco más adelante se estudia la retransmisión del tálamo a la corteza (8).

Las señales de dolor del cuello hacia abajo viajan por tres de las vías ascendentes de la médula espinal: la vía espinotalámica, la espinoreticular y el fascículo grácil. La vía espinotalámica es la ruta de dolor más importante y lleva la mayor parte de las señales somáticas de éste que llegan a la corteza cerebral; de esta forma crea la conciencia del dolor (8). La vía espinoreticular lleva las señales de dolor a la formación reticular del tallo encefálico, de donde se retransmiten al hipotálamo y al sistema límbico. Estas señales de dolor activan las reacciones viscerales, emocionales y conductuales ante el dolor, como náusea, miedo y algunas respuestas reflejas. Sólo hasta hace poco se reconoció que el fascículo grácil es una ruta de dolor; lleva señales de dolor visceral al tálamo (como el dolor de estómago o de la expulsión de un cálculo renal) (8).

Cuando el tálamo recibe señales de dolor de las fuentes anteriores, retransmite la mayor parte de ellas a través de neuronas de tercer orden a su destino final en la circunvolución poscentral del cerebro (8). El lugar exacto de la circunvolución en el que se recibe el dolor depende del origen de éste. La mayor parte de esta circunvolución es somatosensitiva: recibe señales de dolor somático y de otros sentidos. Sin embargo, una región profunda de la circunvolución dentro de la cisura de Silvio del encéfalo es el área viscerosensitiva, que recibe las señales viscerales comunicadas por el fascículo grácil (8).

#### **1.2.4. Sensaciones dolorosas**

El dolor es indispensable para la supervivencia. Cumple una función protectora al señalar la presencia de condiciones nocivas, lesivas para los tejidos. Desde el punto de vista médico, la descripción subjetiva y la indicación de la localización del dolor pueden ayudar a señalar la causa de base de la enfermedad (9).

El dolor es una sensación que experimentamos cuando nos hacemos daño o cuando experimentamos una enfermedad orgánica. Es una experiencia desagradable, que asociamos con una lesión tisular (10). En la actualidad un elevado número de pruebas sugieren que el dolor es transmitido por una serie específica de fibras nerviosas aferentes y no es simplemente la consecuencia de la estimulación

masiva de las fibras aferentes en general. Sin embargo, el dolor puede originarse espontáneamente sin causa orgánica y evidente, o como respuesta a una lesión previa ya curada. Este tipo de dolor con frecuencia tiene su origen en el propio SNC. Aunque obviamente no se asocia con una lesión tisular, el dolor de origen central no es real para el paciente (10).

A diferencia de la mayor parte de otras modalidades sensoriales, el dolor se acompaña casi invariablemente de una reacción emocional de algún tipo, como miedo o ansiedad. Si es intenso, el dolor desencadena respuestas autónomas como la inflamación y un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (10).

Los nociceptores (de nocere = dañar), los receptores del dolor, son terminaciones nerviosas libres que se localizan en todos los tejidos del organismo, excepto en el encéfalo. Los estímulos intensos de tipo térmico, mecánico o químico pueden activar nociceptores. La irritación o la lesión tisular liberan sustancias químicas, como prostaglandinas, cininas e iones potasio (K<sup>+</sup>), que estimulan los nociceptores (9). El dolor puede persistir aun después de la desaparición del estímulo que lo causó, debido a la persistencia de los mediadores químicos del dolor, porque los nociceptores muestran muy escasa adaptación. Las condiciones que provocan dolor son: distensión (estiramiento) excesiva de una estructura, contracciones musculares prolongadas, espasmos musculares o isquemia (flujo sanguíneo insuficiente a un órgano (9)).

#### **1.2.5. Clasificación del dolor**

Existen dos tipos de dolor: rápido y lento. La percepción del dolor rápido es muy rápida, generalmente, dentro de los 0,1 segundos después de la aplicación de un estímulo, porque los impulsos nerviosos se propagan a lo largo de fibras mielínicas A de diámetro medio (11). Este tipo de dolor también se conoce como agudo, penetrante o punzante. El dolor que se siente por una punción con aguja o un corte con un cuchillo es dolor rápido. Este tipo de dolor no se percibe en los tejidos más profundos del organismo. En cambio, la percepción del dolor lento comienza un segundo o después de la aplicación del estímulo. Luego, aumenta de intensidad en forma gradual durante varios segundos o minutos (11). Los impulsos del dolor lento son conducidos por fibras amielínicas C de pequeño diámetro. Este tipo de dolor, que

puede ser muy intenso, también se conoce como crónico, urente, sordo o pulsátil. Puede generarse en la piel y en tejidos más profundos o en órganos internos. Un ejemplo lo constituye el dolor de muelas (11). Se puede percibir de manera óptima la diferencia de comienzo de estos dos tipos de dolor cuando se lesiona una parte del cuerpo alejada del cerebro, ya que la distancia de conducción es larga. Cuando un individuo se golpea un dedo del pie, percibe primero la sensación de dolor rápido y después, la sensación sorda, diferida, de dolor lento (11).

El dolor provocado por la estimulación de los receptores de la piel se denomina dolor somático superficial; la estimulación de receptores de músculos esqueléticos, articulaciones, tendones y fascias provoca dolor somático profundo (11). El dolor visceral se debe a la estimulación de nociceptores de los órganos viscerales. Si la estimulación es difusa (abarca grandes áreas), el dolor visceral puede ser intenso. La estimulación difusa de los nociceptores viscerales podría obedecer a distensión o a isquemia de un órgano interno. Por ejemplo, un cálculo renal o biliar podría producir dolor intenso, por obstrucción y distensión del uréter o de un conducto biliar (11).

#### **1.2.6. Hiperalgnesia y alodinia**

El dolor suele acompañarse de hiperalgnesia y alodinia. La hiperalgnesia es una respuesta acentuada a un estímulo nocivo, y la alodinia es una sensación de dolor en respuesta a un estímulo normalmente inocuo. Un ejemplo de este último es la sensación de dolor por una ducha con agua tibia cuando la piel está lesionada por una quemadura solar (12).

La hiperalgnesia y la alodinia significan un aumento de la sensibilidad de las fibras aferentes nociceptivas. Las células lesionadas también liberan sustancias químicas como  $K^+$  que directamente despolarizan terminaciones nerviosas y vuelven más reactivos a los nociceptores (sensibilización). Las células lesionadas también liberan bradicinina y sustancia C, lo cual sensibiliza más las terminales nociceptivas (12). La histamina es liberada por las células cebadas, la serotonina (5-HT) de las plaquetas y las prostaglandinas por las membranas celulares, todas las cuales contribuyen al proceso inflamatorio y activan o sensibilizan a los nociceptores. Algunas sustancias liberadas ejercen su acción liberando otra (por ejemplo, la

bradicinina activa las terminaciones nerviosas A $\delta$  y se incrementa la síntesis y la liberación de prostaglandinas). La prostaglandina E<sub>2</sub> (un metabolito del ácido araquidónico producido por la acción de la ciclooxygenasa) es liberada por las células lesionadas y origina hiperalgesia. Es por esto que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la ciclooxygenasa) alivian el dolor (12).

Además de la sensibilización de las terminaciones nerviosas por mediadores químicos, ocurren otros cambios diversos en la periferia y el SNC que pueden contribuir al dolor crónico. El factor de crecimiento nervioso, liberado por la lesión de los tejidos es captado por las terminaciones nerviosas y transportado en dirección retrógrada a los cuerpos de las células en los ganglios de la raíz dorsal donde puede alterar la expresión génica (12). El transporte es facilitado por la activación de los receptores TrkA en las terminaciones nerviosas. En los ganglios de la raíz dorsal, el factor de crecimiento nervioso aumenta la producción de sustancia P y convierte las neuronas no nociceptivas en neuronas nociceptivas (un cambio fenotípico). El factor de crecimiento nervioso también influye en la expresión de un conducto del sodio resistente a la tetrodotoxina en los ganglios de la raíz dorsal, aumentando más la actividad (12).

Las fibras nerviosas lesionadas experimentan formación de brotes, de manera que las fibras de receptores al tacto forman sinapsis en las neuronas del asta dorsal de la médula que normalmente reciben sólo impulsos nociceptivos. Esto explica por qué estímulos inocuos pueden desencadenar dolor después de la lesión (12). La liberación combinada de sustancia P y glutamato por las aferentes nociceptivas en la médula espinal produce la activación excesiva de receptores de NMDA (de N-metil-D-aspartato) en las neuronas medulares, un fenómeno llamado “finalización” que da por resultado un aumento de la actividad en las vías de transmisión del dolor (12). Otro cambio en la médula espinal se debe a la activación de la microglía cerca de las terminaciones nerviosas aferentes en la médula espinal mediante la liberación de transmisores de los aferentes sensitivos. Esto, a su vez, da por resultado la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que modulan el procesamiento del dolor al afectar la liberación presináptica de neurotransmisores y la excitabilidad postsináptica (12).

### 1.2.7. Terapia del dolor

En sentido estricto, la terapia del dolor es una actividad típicamente sintomática, es decir, que se encarga de controlar el síntoma, pero sin eliminar la causa que lo provoca. Tal definición es aún superficial, en cuanto a que con bastante frecuencia la cura de la afección provoca dolor tiene en sí un carácter antálgico (13). Por ejemplo, un tumor que invade un tejido puede provocar dolor y su remoción es tanto curativo como antálgica. Sin embargo, muchos tumores no pueden curarse ni resecarse, por lo cual la terapia del dolor en este caso se reduce a una intervención que tiene como único objetivo lograr que el paciente transcurra el tiempo que le reste de vida en las mejores condiciones posibles (13). De manera característica, tal situación la representan los pacientes terminales con cáncer, para quienes no existe ninguna cura, pero que requieren intervenciones que mejoren la calidad de sus vidas. La terapia del dolor entra entonces en esa rama de la medicina que se encuentra bajo nombre de cura paliativa, es decir, aquellas intervenciones médicas o quirúrgicas que tienen por finalidad de no curar, porque no hay cura, sino de erradicar los síntomas incómodos, como son el dolor, la disfagia, la disnea y muchos otros (13).

En general, la terapia del dolor se basa en cuatro tipos de tratamientos: farmacológicos, físicos, quirúrgicos y psicológicos (13).

Los tratamientos farmacológicos son representados claramente por aquellos fármacos que se han desarrollado con base en la identificación de los neurotransmisores y los receptores que median o inhiben la información del dolor. Por ejemplo, fármacos que bloquean los receptores NMDA (de N-metil-D-aspartato), responsables de terminar o que simulan la acción inhibitoria de los opioides endógenos tienen acción analgésica (13). El desarrollo de nuevos fármacos se basa en el estudio de neurotransmisores y de sus receptores a diferentes niveles del sistema nervioso central, por ejemplo, la sinapsis del asta posterior entre la fibra aferente primaria o de primer orden y la neurona sensitiva secundaria (13).

Los tratamientos físicos son múltiples, pero vale la pena recordar que la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, que tiene la finalidad de activar fibra de diámetro grande ( $A\beta$ ), las cuales a su vez inhiben la transmisión del dolor a través de la teoría de la compuerta (13).

Por lo que se refiere a los tratamientos quirúrgicos, existen diferentes métodos que se basan en lesionar las vías del dolor o en la estimulación de las vías inhibitoras. Por ejemplo, la cordotomía es una intervención que consiste en seccionar la parte anterolateral de la medula espinal, mientras que la estimulación cerebral profunda de la sustancia gris periacueductal, a través de un conjunto de electrodos, tiene la finalidad de inhibir las señales nociceptivas que provienen de un órgano (13).

En fin, las intervenciones psicológicas tienen la finalidad de potencia o reducir aquellos factores psicológicos que interfieren con el dolor. Por ejemplo, la reducción de la ansiedad y de la depresión puede favorecer la reducción del dolor. Más en general, se puede decir que el psicólogo trata de actuar sobre el componente emocional del dolor, tratando de reducir la connotación negativa típica de la experiencia dolorosa (13).

### **1.3. DICLOFENACO**

El diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético, se encuentra entre los AINES más utilizados en Europa. El diclofenaco es analgésico, antipirético y actúa como antiinflamatorio. Su potencia es mucho mayor que la de otros AINES. Aunque no se desarrolló para ser un fármaco selectivo para la COX-2, la selectividad del diclofenaco para ésta se asemeja a la del celecoxib (14). El diclofenaco fue el producto de diseño racional de fármacos basado en las estructuras de la fenilbutazona, ácido mefenámico, e indometacina. La adición de dos grupos cloro en la posición orto del anillo fenilo bloquea el anillo en torsión máxima que parece estar relacionada con la potencia aumentada.

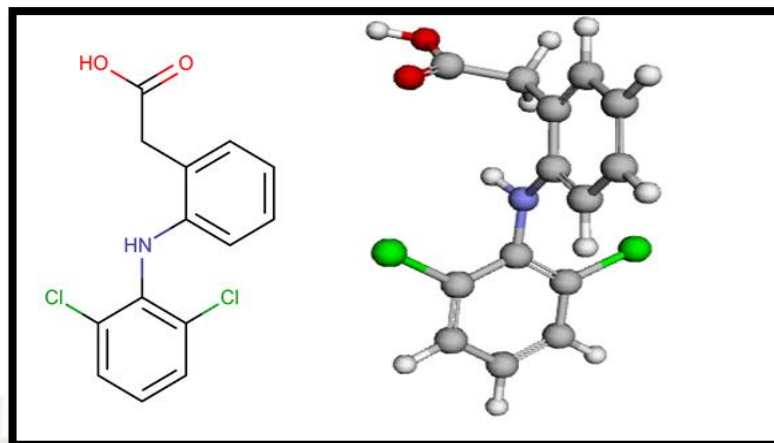


Fig. N° 2: Estructuras químicas del diclofenaco

### 1.3.1. Farmacocinética

- ▶ Absorción: Se somete a metabolismo de primer paso en el hígado dando como biodisponibilidad del 50%. El gel tópico se absorbe a través de la piel es proporcional al tamaño del área afectada y depende tanto del total de la dosis aplicada (15).
- ▶ Distribución: ~1.4 L/kg. Atraviesa la placenta (15).
- ▶ Unión a proteínas plasmáticas: >99% (15). Principalmente albúmina y en aplicación tópica de diclofenaco en gel las concentraciones plasmáticas máximas son aproximadamente 100 veces menores que tras la administración oral de la misma cantidad de diclofenaco (16).
- ▶ Metabolismo y excreción: Se metaboliza en el hígado (principalmente por CYP2C9) en varios metabolitos; el 65% es excretado por la orina; 35% por la bilis (14) (15).
- ▶ Tiempo de vida media: 2 hrs (17).

### 1.3.2. Farmacodinamia

Los AINES derivados del ácido acético incluyen los ácidos indolacéticos (indometacina, sulindaco y etodolaco) y ácidos fenilacéticos (diclofenaco y ketorolaco, un derivado del ácido fenilacético sustituido). Además de inhibir la ciclooxigenasa, la mayor parte de los AINES de ácido acético estimula la

incorporación de ácido araquidónico, lo que disminuye la disponibilidad de sustrato para la ciclooxigenasa (18).

El diclofenaco también reduce la concentración intracelular de ácido araquidónico, al alterar el transporte celular de ácidos grasos; es un antiinflamatorio más potente que la indometacina y naproxeno, y suele prescribirse en el tratamiento del dolor relacionado con cálculos renales (18).

Su actividad sobre el dolor se explica porque justamente la inhibición de prostaglandinas sintetetas y posiblemente la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias bloquea la generación de impulsos dolorosos y sensibiliza los receptores del dolor a la estimulación mecánica, térmica o química. Otros nuevos mecanismos de acción pueden incluir la inhibición de la sustancia P(16).

### 1.3.3. Dosificación

- ▶ *Vía oral*: iniciar con tabletas 50 a 100 mg vía oral por día, empezando al inicio de los síntomas, aumento gradual si es necesario (dosis máxima diaria 200 mg) (tabletas con protección entérica, y de liberación rápida) (19).
- ▶ *Vía oral (suspensión)*: En niños a partir de 5 años de edad la dosis es de 0.5 mg a 2 mg/kg de peso corporal al día, y según la gravedad que revista la afección (19).
- ▶ *Vía parenteral*: Iniciar con 75 mg vía i.m. 1 a 2 veces al día por 3 días, continuar con diclofenaco vía oral (19).
- ▶ *Vía tópico*: Adultos aplicar el gel de diclofenaco 1% sobre el área afectada de 2 a 4 veces al día, con un suave masaje sobre la piel; la cantidad necesaria depende del tamaño del área afectada por el dolor. Niños no está recomendado no hay suficientes datos sobre su seguridad y eficacia. La duración de tratamiento va a depender de la afección a tratar y de la respuesta que se obtenga (16).

#### 1.3.4.Indicaciones

El diclofenaco tiene propiedades analgésicas. Se toma para aliviar el dolor leve a moderado dolor de cabeza, dolor menstrual, y dolor después de la cirugía menor (20). Cuando se administra regularmente durante un largo período, que tiene un efecto antiinflamatorio y se utiliza para aliviar el dolor y la rigidez asociada con la artritis reumatoide y la osteoartritis avanzada. También se puede prescribir a los ataques agudos de gota de tratar, y se da como gotas para los ojos para aliviar la inflamación de los ojos (20).

Para el tratamiento a corto plazo del dolor debido a torceduras menores, esguinces y hematomas existe un gel tópico a 1%, una solución tópica y un medicamento transdérmico (14). Una formulación de gel a 3% está indicada para el tratamiento tópico de la queratosis actínica (14).

Gel tópico 1%: alivio del dolor de la osteoartritis en las articulaciones y reumatismo localizado y zonas con dolor por ejemplo, tobillo, codo, pie, mano, rodilla, muñeca (16).

#### 1.3.5.Reacciones adversas

En general, los derivados del ácido acético, tienen como Rams más frecuentes los síntomas gastrointestinales: anorexia, náuseas, dolor abdominal. En ocasiones también se ha observado irritación intestinal e incluso úlcera gástrica. En la vía tópica el gel 1% generalmente es bien tolerado, sin embargo pueden presentarse efectos locales no deseados como reacciones alérgicas cutáneas de tipo prurito o eritema (21).

#### 1.3.6.Recomendaciones

- ▶ *Insuficiencia renal:* Utilizar con precaución en la insuficiencia renal crónica, puede empeorar la función renal. Utilizar dosis bajas y vigilar con frecuencia (16).
- ▶ *Insuficiencia hepática:* Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad significativa (cirrosis) (16).

- ▶ *Cardiovascular:* Puede causar la retención de líquidos y descompensación en pacientes con hipertensión y falla cardíaca. Puede causar hipertensión o disminuir la eficacia de los antihipertensivos (16).
- ▶ *En el embarazo:* categoría D en el 3er trimestre. Puede prolongar el embarazo y el aumento del riesgo de defectos septales cardíacos, la incidencia de distocias, y tiempo de distribución. Puede causar el cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar. No usar, especialmente en 3er trimestre (16).

### 1.3.7.Principales interacciones

- ▶ Vía oral el uso con alcohol, bisfosfonatos, corticosteroides, anticoagulantes, y otros AINES aumenta riesgo de sangrado GI (22).
- ▶ La ciclosporina y los AINES aumentan el riesgo de nefrotoxicidad (23).
- ▶ Vía tópica no se ha descrito interacciones con otros fármacos luego de la administración tópica del diclofenaco (16).

## CAPÍTULO II

### 2. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1. MATERIALES

##### 2.1.1. Materiales de laboratorio

##### 2.1.1.1 Equipos de laboratorio

- ▶ Agitador magnético
- ▶ Balanza analítica
- ▶ Balanza de precisión
- ▶ Cocina eléctrica
- ▶ Equipo Soxhlet
- ▶ Espectrofotómetro UV
- ▶ Estufa de desecación
- ▶ Frigorífico de conservación
- ▶ Mechero Bunsen

##### 2.1.1.2 Material de vidrio

- ▶ Cuba cromatográfica

- ▶ Matraces
- ▶ Pipetas graduadas
- ▶ Probetas graduadas
- ▶ Tubos de ensayo
- ▶ Varillas de agitación
- ▶ Vasos de precipitados
- ▶ Equipo de extracción Soxhlet

### 2.1.1.3 Reactivos utilizados en cromatografía

- ▶ Acetato de etilo
- ▶ Ácido acético
- ▶ Ácido clorhídrico
- ▶ Ácido fórmico
- ▶ Ácido sulfúrico
- ▶ Agua destilada
- ▶ Alcohol etílico
- ▶ Cloroformo
- ▶ Cloruro de aluminio
- ▶ Cloruro férrico
- ▶ Etanol
- ▶ Metanol
- ▶ Reactivo Dragendorff
- ▶ Reactivo Liebermann Burchard
- ▶ Tolueno

#### **2.1.1.4 Reactivos utilizados en farmacotecnia**

- ▶ Agua destilada
- ▶ Carbopol Ultrez 21
- ▶ Metilparabeno
- ▶ Propilenglicol
- ▶ Propilparabeno
- ▶ Trietanolamina
- ▶ Tween 20

#### **2.1.1.5 Reactivos utilizados en la evaluación antálgica**

- ▶ Suero fisiológico
- ▶ Formaldehído

#### **2.1.1.6 Otros materiales**

- ▶ Bombilla Incandescente de 60 Watts
- ▶ Cámara fotográfica
- ▶ Cepo de inmovilización para ratas
- ▶ Espátulas
- ▶ Frascos de vidrio ámbar
- ▶ Gorro de laboratorio
- ▶ Guantes de examen
- ▶ Jaulas transparentes para ratas
- ▶ Jeringa de insulina
- ▶ Jeringa hipodérmica de 3ml
- ▶ Mascarilla
- ▶ Papel filtro
- ▶ Pinzas de acero

- ▶ Pissetas
- ▶ Placas de sílica gel
- ▶ Plumón marcador
- ▶ Rejilla de asbesto
- ▶ Soporte universal

#### 2.1.1.7 Material vegetal

- ▶ *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

#### 2.1.1.8 Material animal

- ▶ *Rattus rattus* o ratas albinas.

#### 2.1.1.9 Material Farmacológico

- ▶ Gel de Diclofenaco al 1%, Laboratorios Farminindustria.

### 2.2. MÉTODOS

#### 2.2.1. Planteamiento Metodológico

##### 2.2.1.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo Experimental. La investigación experimental se presenta mediante la manipulación de una variable experimental no comprobada, en condiciones rigurosamente controladas, con el fin de describir de qué modo o por qué causa se produce una situación o acontecimiento particular (25). Un experimento es una pregunta a la naturaleza. En los diseños experimentales, el investigador no sólo se encuentra en condiciones prácticas de llevar a cabo un experimento, sino que conoce también, en buena medida, la naturaleza del fenómeno que investiga (25). Rudolf Carnap afirmó que “el método experimental es especialmente fecundo en campos en los cuales hay conceptos cuantitativos que es posible medir exactamente” (25).

### 2.2.1.2 Diseño

Corresponde la presente investigación al diseño experimental verdadero y dentro de este al tipo de diseño con medición posterior y grupo control (26).

En la primera parte de la evaluación preliminar se utilizó dos extractos como tratamientos en presencia de un grupo control utilizando dos métodos térmico y químico y en la segunda parte se utilizó aquel extracto que presentó mayor eficacia en la primera parte y dos geles preparados a partir del extracto de mayor eficacia además de un grupo control.

## 2.2.2. Acondicionamiento de la especie bajo estudio

### 2.2.2.1 Recolección

La planta medicinal conocida como *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) fue recolectada en la provincia de Arequipa, distrito de Chiguata, departamento de Arequipa, ubicada a una altitud de 3310 msnm, específicamente en la zona conocida como Mosocupio, a 50 minutos en auto desde el centro de la ciudad. Se recolectaron aproximadamente 15 kilos de hoja.



Fig.Nº 3: Recolección de planta *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

#### 2.2.2.2 Selección

De los ejemplares de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) se seleccionaron solamente las hojas, ya que esta es la parte con uso terapéutico. Se excluyó todo material vegetal que este en mal estado, sea con restos de tierra, excremento, polvo, etc., y que presente signos de infección o parasitismo.



Fig.Nº 4: Selección de la hojas del *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

#### 2.2.2.3 Estabilización

La estabilización se llevó a cabo con el objetivo de generar desnaturalización enzimática, las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) se introdujeron a estufa caliente entre 95-100°C durante 2 minutos.

#### 2.2.2.4 Dsecación

Las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) fueron desecadas con la intención de facilitar la conservación y trituración previas a la extracción, se utilizó la estufa de desecación y se sometió a la fuente de calor con una temperatura de 40°C, proceso que tomo aproximadamente 6 horas.



Fig.Nº 5: Dsecación de las hojas del *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

#### 2.2.2.5 Trituración

Las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) fueron trituradas, con el objetivo de favorecer la extracción con disolventes, para ello se trituró mediante mortero de porcelana hasta un grado de trituración semi fino.

### 2.2.3.Método de extracción y concentración del extracto

#### 2.2.3.1 Extracción continua Soxhlet

El método utilizado fue el de extracción con disolventes, y dentro de estos como submétodo la extracción continua utilizando equipo de destilación Soxhlet.

#### Fundamento

Es un sistema de extracción sólido-líquido en el que la extracción se realiza en un aparato que consta de un matraz de fondo plano (A), un cuerpo extractor (B) y un refrigerante (C). En el cuerpo extractor se coloca el disolvente orgánico y la droga, generalmente envuelta en un material poroso que permita el contacto con el disolvente. En el matraz de fondo plano se coloca el disolvente orgánico, se lleva a ebullición y los vapores del disolvente ascienden por el tubo lateral (D) y llegan al refrigerante donde condensan y caen sobre la droga situada en

el cuerpo extractor. Cuando el cuerpo extractor se lleva de líquido extractivo, este se vacía por el sifón lateral interno (E) y desemboca en el matraz inferior (A). El disolvente orgánico (que para nuestra investigación será alcohol etílico) se va reciclando durante el proceso mientras que los principios activos se van concentrando en el matraz inferior (27).

### Modo de operación

Se trabajó la extracción con 15 g de hojas acondicionadas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia), esta cantidad de droga se empaquetó en papel filtro, asegurándose con un pabito de algodón, lo que se introdujo en el cuerpo extractor. Posteriormente en el matraz de fondo plano se agregó 150 mL de alcohol etílico de 96°. Con estos ingredientes se armó el equipo y se inició el proceso de extracción hasta agotamiento total de la droga.



Fig. N°6: Extracción de los extractos mediante equipo Soxhlet.

### 2.2.3.2 Extracción continua Percolación

El segundo método utilizado fue el de extracción con disolventes, y dentro de estos como submétodo la extracción continua utilizando percolador.

#### **Fundamento**

Es un procedimiento que se realiza a temperatura ambiente. La droga se coloca en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna, atraviesa toda la zona donde se encuentra la droga con los principios activos, los va extrayendo, y por la parte inferior, se recogen líquidos extractivos que contienen los principios activos. La percolación puede llegar a conseguir extracciones prácticamente completas de la droga, pero con un elevado consumo del disolvente (27).

#### **Modo de operación**

Para este método de trabajo con 60 gramos de hojas acondicionadas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) la que se colocó en el percolador, este equipo fue confeccionado utilizando una botella de vidrio al que se retiró su base. Luego de fijar un algodón en el cuello de la botella como medio de filtro se colocó la droga. Sobre esta un papel filtro cortado en círculo y perlas de vidrio. Armado el equipo se procedió a dejar caer el disolvente que también fue alcohol etílico de 96°, estableciendo una velocidad siempre más lenta que el goteo del propio percolador. La extracción al ser continua también fue hasta agotamiento total de la droga.

### 2.2.3.3 Concentración de los extractos

#### **Método**

Para concentrar los extractos se utilizó el método de secado al vacío utilizando un equipo evaporador rotativo o rotavapor.

### **Fundamento**

El evaporador rotativo o rotavapor es el equipo más utilizado en el laboratorio para la evaporación de disolventes de una disolución. El evaporador rotativo consta de un matraz de fondo redondo que está sumergido en un baño termostático y que gira alrededor de su eje para que la disolución que está en su interior se caliente de forma homogénea (28). El giro lo proporciona un motor eléctrico que hace girar un tubo de vidrio al que se acopla un matraz de fondo redondo. Gracias al calentamiento sobre el baño termostático se evapora la sustancia líquida más volátil y, la menos volátil permanece en el matraz (28).

El equipo también tiene un condensador que utiliza normalmente como refrigerante el agua y que produce la condensación de ese vapor. El líquido condensado en el condensador es recogido en un colector, que es otro matraz de fondo redondo que está situado debajo del condensador (28).

### **Procedimiento**

Las soluciones extractivas de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) provenientes tanto de la extracción con equipo Soxhlet y con percolador, fueron introducidas al rotavapor, fijándose la temperatura a 40°C. Se eliminó parcialmente los disolventes, aproximadamente hasta una tercera parte de la cantidad inicial introducida.

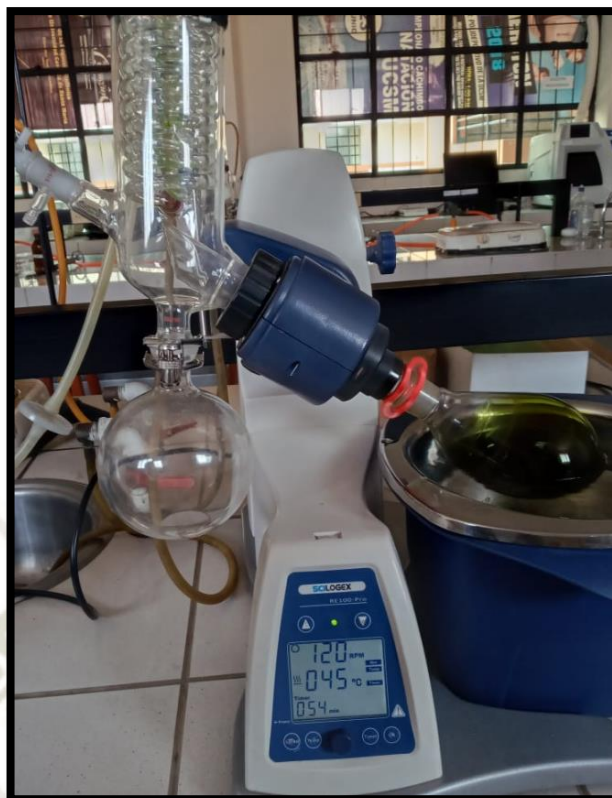


Fig.Nº 7: Eliminación de los disolventes mediante equipo rotavapor.

#### 2.2.4.Método de análisis fitoquímico

El análisis fitoquímico preliminar del extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) fue mediante cromatografía en capa fina.

##### 2.2.4.1 Cromatografía en capa fina

###### Fundamento

En la actualidad este método es empleado en la separación de mezclas de toda clase de productos naturales y está reconocido como técnica analítica importante en las modernas farmacopeas. Las principales ventajas sobre la cromatografía de papel (CP) son la versatilidad, velocidad y la sensibilidad (29). La primera se debe a la posibilidad de empleo de un variado número de absorbentes (celulosa, óxido de aluminio, celita, hidróxido cálcico, poliamida), aunque es el sílica gel el que se

emplea mayoritariamente. La mayor velocidad es debida a la naturaleza compacta del soporte cuando se embebe. Por última, la sensibilidad es tal que, si se desea, se pueden separar cantidades del orden de microgramos (29).

#### **2.2.4.2 Absorbentes**

##### **Fundamento**

Los dos adsorbentes (fase estacionaria) más ampliamente utilizados son la gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) y la alúmina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), ambas de carácter polar. La alúmina anhidra es el más activo de los dos, es decir, es el que retiene con más fuerza a los compuestos; por ello se utiliza para separar compuestos relativamente apolares (hidrocarburos, haluros de alquilo, éteres, aldehidos y cetonas). La gel de sílice, por el contrario, se utiliza para separar sustancias más polares (alcoholes, aminas, ácidos carboxílicos). El proceso de adsorción se debe a interacciones intermoleculares de tipo dipolo-dipolo o enlaces de hidrógeno entre el soluto y el adsorbente. El adsorbente interacciona con las sustancias mediante interacción dipolo-dipolo o mediante enlace de hidrógeno si lo presentan (29).

#### **2.2.4.3 Factor de referencia**

##### **Fundamento**

La relación entre las distancias recorridas por el soluto y por el eluyente desde el origen de la placa se conoce como  $R_f$ , y tiene un valor constante para cada compuesto en unas condiciones cromatográficas determinadas (adsorbente, disolvente, tamaño de la cubeta, temperatura, etc.). Debido a que es prácticamente imposible reproducir exactamente las condiciones experimentales, la comparación de una muestra con otra debe realizarse eluyendo ambas en la misma placa (29) .

Para calcular el  $R_f$  se aplica la siguiente expresión:

$R_f = \text{distancia recorrida por el compuesto (X)} / \text{distancia recorrida por el eluyente (Y)}$

La distancia recorrida por el compuesto se mide desde el centro de la mancha. Si ésta es excesivamente grande se obtendrá un valor erróneo del  $R_f$ .

#### 2.2.4.4 Fases móviles

**TABLA 1: MEZCLAS DE FASES MÓVILES PARA LA IDENTIFICACIÓN FITOQUÍMICA  
PRELIMINAR**

Disolventes	Reacciones de identificación				
	General	Terpenos	Flavonoides	Taninos y polifenoles	Alcaloides
Acetato de etilo	97	5	100		
Acido fórmico			11		
Ácido acético			11		70
Agua	10		26	30	20
Metanol	20			70	10
Tolueno		95			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

#### 2.2.4.5 Reactivos reveladores

##### 2.2.4.5.1 Identificación general

###### Reactivo de vainillina-ácido sulfúrico

Sol. a: solución etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5 %.

Sol. b: solución etanólica de vainillina al 1%.

*Procedimiento:* Aspersar con (a) y luego con (b). Calentar 5-10 min. a 110°C (30).

Evaluar la placa en luz UV 254 nm y en el visible.

*Detección:* aceites esenciales, terpenoides, derivados de fenilpropano, fenoles, etc (31).

#### 2.2.4.5.2 Terpenos

##### **Reactivo de Liebermann Burchard**

Mezclar 5 ml de ácido acético y 5ml de ácido sulfúrico concentrado. Esta mezcla se agrega con cuidado y enfriando a 50 ml de etanol (preparar poco antes de su uso).

*Procedimiento:* La placa rociada es calentada a 110°C por 10 minutos e inspeccionar a luz UV 254 nm. El reactivo es estable durante un día.

*Detección:* Triterpenos y esteroides (verde), esteroles (púrpura rojizo a azul verdoso), y saponinas (rosa o rojo oscuro).

#### 2.2.4.5.3 Flavonoides

##### **Reactivo de cloruro de aluminio**

Solución etanólica de cloruro de aluminio al 1%.

*Procedimiento:* Rocíar sobre la placa la solución de cloruro de aluminio al 1% en etanol.

*Detección:* La aparición de una mancha fluorescente amarilla bajo luz UV es indicativa de flavonoides (31).

#### 2.2.4.5.4 Taninos y polifenoles

##### **Reactivo de cloruro férrico**

Solución etanólica de cloruro de férrico al 1%.

*Procedimiento:* Rocíar sobre la placa la solución de cloruro férrico al 1% en etanol, recientemente preparado y dejar secar.

*Detección:* Si los fenoles están presentes producen una coloración marrón (31).

#### 2.2.4.5.5 Alcaloides

##### Reactivo de Dragendorff

Sol a: Disolver 0.85 g de nitrato básico de bismuto en 10 ml de ácido acético y 40 ml de agua tibia, si es necesario filtrar.

Solución b: Disolver 8 g de yoduro de potasio en 30 ml de agua destilada.

Solución Stock: Mezclar (a) y (b) (1:1)

Solución reactiva final: 1ml de la solución stock es mezclado con 2 ml de ácido acético y 10 ml de agua tibia.

*Procedimiento:* El reactivo recientemente preparado se aplica sobre la placa pulverizándola y luego dejándola secar.

*Detección:* Detecta alcaloides y compuestos nitrogenados heterocíclicos debido a la presencia de unas manchas rojo a naranja fondo amarillo. Las coloraciones no son estables.

#### 2.2.5. ELABORACIÓN DE UN GEL CON EXTRACTOS

Se elaboró con el extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) geles que incorporen a dicho extracto- que fue el obtenido con equipo Soxhlet -para ello se utilizó la fórmula del gel de carbopol, utilizando carbopol ultrez 21, siendo la formula general la siguiente:

Carbopol Ultrez 21	1 g
Propilenglicol	5 %
Trietolamida	cs pH 7
Metilparabeno,propilparabeno	cs
Agua destilada csp	100 g

Para la elaboración se siguió el siguiente procedimiento.

- ▶ Se calentó el agua destilada a 50-60°C.
- ▶ Posteriormente se disolvió los conservantes y luego el humectante.
- ▶ Se disolvió el carbopol Ultrez 21.

- ▶ Finalmente se alcalinizó hasta el pH indicado.

## 2.2.6. EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE LA ACTIVIDAD ANALGÉSICA

### 2.2.6.1 Método térmico: Foco calorífico

El método que se empleó es el descrito por D'Amour y Smith, que consiste en exponer la porción más baja de la cola del animal al calor emanado por un foco o bombilla incandescente de 60 Watts (32).

#### **Fundamento**

Este método fue uno de los primeros en implementarse y el estímulo algésico es el foco calorífico, que emana un estímulo térmico a través de radiación. A la media hora de administración del fármaco, se dirige un foco calorífico a la cola del animal, observándose el tiempo de resistencia al calor, considerando que este ha terminado cuando la rata está inquieta y mueve la cola (33).

#### **Procedimiento**

- ▶ En primer lugar, se encendió la bombilla incandescente, 5 minutos antes de iniciar con la experimentación.
- ▶ Posteriormente cada animal fue introducido a un cepo de acrílico con la finalidad de inmovilizarlo.
- ▶ Uno a uno la cola de cada animal se aproximó a la fuente de calor observándose y tomándose registro del tiempo desde que el animal es colocado cerca de la fuente de calor hasta que retira su cola en señal de dolor.



Fig.Nº 8: Aplicando el metodo termico (foco calorifico).

### **Método químico: Test de formalina**

Se realizó de acuerdo a lo descrito por Hunskaar y Hole, con algunas modificaciones. Una hora después de la administración del extracto, se inyectó formalina al 4% (50µL SC) en la superficie plantar de la pata izquierda del animal. De inmediato se introdujo al animal en un recipiente transparente para observar su comportamiento.

La actividad analgésica se determinó midiendo tiempo de lamidos durante las dos fases: 0-5 minutos (fase I) y 10-30 minutos (fase II) (34).

### **Fundamento**

Entre los modelos de dolor localizado tenemos el test de la formalina que está entre los modelos agudos y los crónicos. En este test, la primera fase del mismo reflejaría un dolor nociceptivo debido a la irritación química de la formalina subcutánea y su segunda fase reflejaría un dolor de origen inflamatorio (35). Tiene la ventaja de que en este modelo se producen una serie de signos que son contabilizables y son una medida del dolor que puede ser aliviado por la acción de los analgésicos. Se puede valorar desde un parámetro postural que comprende diferentes posiciones protectoras de la extremidad afecta, pasando por un trabajo activo para aliviarlo como puede ser el lamido de la zona afecta o un parámetro reflejo como son las sacudidas de la extremidad (35).



Fig N° 9: Aplicando metodo quimico (Test de formalina).

### **Procedimiento**

- ▶ Para la evaluación de la actividad analgésica según este método se tuvo que acondicionar cajones organizadores de polivinilo, ello con el objetivo de facilitar la observación conductual del animal.
- ▶ Los animales estuvieron en cautiverio en dichas cajas una semana antes de la experimentación.
- ▶ Posteriormente a cada animal a observar se le aplicó el tratamiento correspondiente, luego de 60 minutos se inyecta por vía SC la solución de formalina en la pata izquierda trasera del animal (en la evaluación preliminar, ya que en la final fue en la pata trasera derecha).
- ▶ Luego de la administración de formalina inmediatamente se colocó al animal en la caja para observación y se registró los tiempos totales de lamidos en dos fases. La primera fase de 0 a 5 minutos después de la administración de la formalina, y la segunda fase de 10 a 30 minutos posteriores a la administración de formalina.

### 2.2.6.2 Grupos experimentales

Debido a que se obtuvo dos tipos de extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia), según el método de extracción, y no contando con antecedentes que definan cual de dichos extractos tiene una eficacia analgésica preclínica es que fue necesario realizar un estudio preliminar para definir que extracto es el que tiene eficacia y ser precisamente este con el que se elabore un gel y se evalúe frente a un control positivo, ya que de otro modo conllevaría a conformar más grupos experimentales, más aun que en la prueba final se evaluó dos concentraciones del extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) incorporados a una base de gel de carbopol ultrez 21.

#### 2.2.6.2.1 Grupos experimentales preliminares

Mediante la evaluación preliminar se evaluó tanto el extracto por percolación y Soxhlet de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia), en presencia de un grupo control. Para el método térmico y químico se conformaron los siguientes grupos experimentales.

- ▶ Grupo control: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará suero fisiológico.
- ▶ Grupo Extracto Soxhlet: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará mediante toques extracto etanólico obtenido mediante extracción con Soxhlet.
- ▶ Grupo Extracto Percolación: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará mediante toques extracto hidroalcohólico obtenido por percolación.

#### 2.2.6.2.2 Grupos experimentales finales

Mediante la evaluación final se evaluó al extracto de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) de mayor actividad analgésica en la evaluación preliminar que fue el obtenido por equipo Soxhlet, el mismo que fue incorporado en una base gel de carbopol a dos concentraciones, además del grupo control positivo que consistió en un gel de diclofenaco adquirido en un establecimiento farmacéutico,

y el grupo control de rigor. Para el método térmico y químico se conformaron los siguientes grupos experimentales.

- ▶ Grupo control negativo: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará suero fisiológico mediante toques.
- ▶ Grupo Extracto Preliminar: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará el extracto de mayor eficacia de la etapa preliminar mediante toques.
- ▶ Grupo Gel 10%: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará un gel con 10% del extracto según método de extracción de mayor eficacia en la prueba preliminar.
- ▶ Grupo Gel 20%: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará un gel con 20% del extracto según método de extracción de mayor eficacia en la prueba preliminar.
- ▶ Grupo control positivo: Con 5 ratas de laboratorio (*Rattus norvegicus*) a los que se les administrará una especialidad farmacéutica en gel con actividad analgésica (Diclofenaco).

## 2.2.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

### 2.2.7.1 Estadística descriptiva

La estadística descriptiva permite describir las características relevantes de un conjunto de datos (36). Este conjunto de datos en nuestra investigación son los grupos experimentales.

- ▶ Media
- ▶ Desviación estándar
- ▶ Máximo
- ▶ Mínimo

### 2.2.7.2 Estadísticos de inferencia

La inferencia estadística intenta tomar decisiones basadas en la aceptación o el rechazo de ciertas relaciones que se toman como hipótesis. Esta toma de decisiones va acompañada de un margen de error, cuya probabilidad está determinada (36). En nuestra investigación tenemos que confirmar o rechazar nuestra hipótesis de investigación.

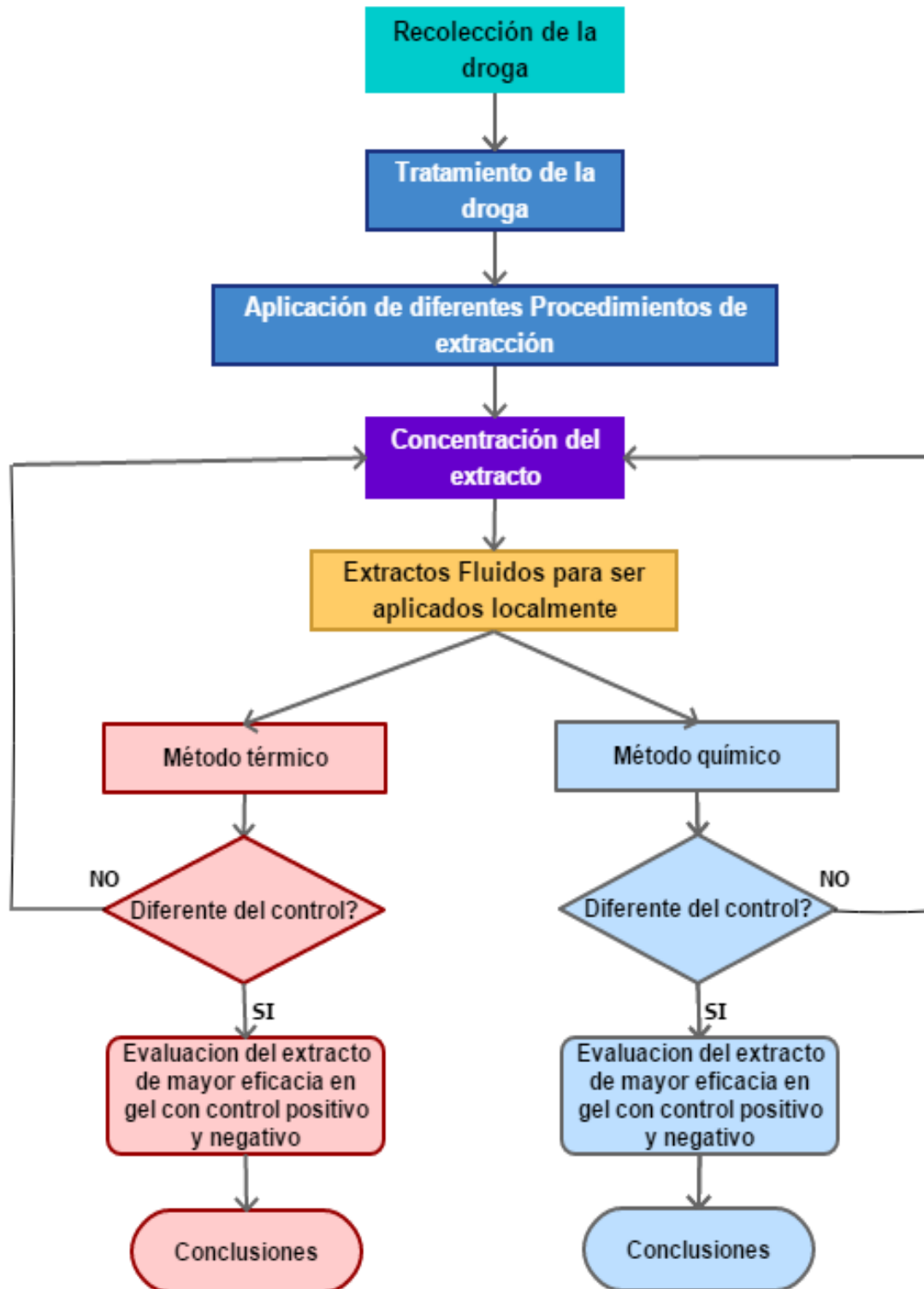
- ▶ **Análisis de varianza:** Cuando se quieren comparar grupos formados en una variable considerada la dependiente, numérica y agrupada, según las categorías de otra variable considerada la independiente, categórica y de agrupamiento, pero que tiene más de dos categorías, se utiliza el análisis de varianza (*Oneway*) (37). El estadístico *t* de diferencia de medias está diseñado para comparar dos medias porque opera con diferencias, y las diferencias aceptan sólo dos términos, de dos grupos. Al existir tres grupos (*a*, *b* y *c*) se podrían hacer múltiples comparaciones (*a* con *b*, *a* con *c* y *b* con *c*) pero el error que se asume al hacer un contraste de hipótesis, se acumularía con los tres contrastes (37). Si el número de grupos es mayor, el error acumulado sería mayor. La comparación entre más de dos grupos se realiza utilizando los estadísticos de cada grupo y de la muestra total. El procedimiento, indicado como análisis de varianza, quiere decir comparar si existe diferencia significativa entre los grupos, a través de sus medias, por descomposición de la varianza (37). Es una

técnica estadística específica de diseños experimentales, pero su inclusión obedece más al interés de desarrollar el significado de *descomposición de la varianza* por ser la base de conceptos de muestreo e intervenir en las Técnicas Multivariable (37).

- ▶ Test de Tukey: HSD de Tukey (Diferencia Honestamente Significativa). Propuesto por Tukey en 1953, es una derivación del procedimiento de Student-Newman-Keuls que goza de gran aceptación por ser uno de los más potentes de todos los existentes (38). Esta prueba permite comparar todos los posibles pares de medias correspondientes a las condiciones/grupos (39). La fórmula para calcular Tukey HSD es:

$$HSD = \alpha.05 \sqrt{\frac{MS_{dentro\ de\ los\ grupos}}{n}}$$

### 2.2.7.3 Esquema de trabajo



## CAPÍTULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. EXTRACCIÓN DE LAS HOJAS DE SOLANUM NITIDUM R&P

Las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) se extrajeron mediante dos métodos, el método con equipo Soxhlet y mediante percolación, en ambos casos se utilizó como disolvente el alcohol etílico de 96°. Los datos de extracción son los siguientes:

**TABLA 2: PARÁMETROS UTILIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DE EXTRACTO DE NUÑUMIA OBTENIDO POR METODO SOXHLET**

Descripción (Promedio)	Soxhlet
Gramos de hojas de Nuñumia	15.4
mL de disolvente Inicial	150
mL de disolvente Final	45.2
Concentración	33%

En la tabla 2 se describen los parámetros utilizados para la obtención de extractos de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenidos por equipo Soxhlet, en el cual se utilizó menor cantidad de hojas de Nuñumia, debido a la capacidad del equipo y reciclaje del disolvente, luego de ello se llevó a evaporación utilizando un equipo de rotavapor que permite la evaporación rápida del disolvente obteniéndose una concentración de un extracto fluido al 33%.

**TABLA 3: PARÁMETROS UTILIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DE EXTRACTO DE NUÑUMIA OBTENIDO POR METODO PERCOLACIÓN**

Descripción (Promedio)	Percolación
<b>Gramos de hojas de Nuñumia</b>	45.7
<b>mL de disolvente Inicial</b>	480
<b>mL de disolvente Final</b>	139.3
<b>Concentración</b>	33%

En la tabla 3 se describen los parámetros utilizados para la obtención de extractos de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenidos por Percolación en el cual se evidencia una mayor cantidad de gramos de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) siendo mayor, debido a la capacidad del recipiente percolador y no realizándose un reciclaje del disolvente es por ello que la cantidad final del disolvente es mucho mayor en comparación al método Soxhlet, sin embargo para realizar una comparación en condiciones similares, ambos líquidos extractivos se concentraron a la misma concentración que fue de 33%

### **3.2. EVALUACIÓN FITOQUÍMICA PRELIMINAR DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P**

La evaluación fitoquímica preliminar al extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) se realizó mediante cromatografía en capa fina al extracto obtenido en equipo Soxhlet, ya que fue el que mostro mayor eficacia en la evaluación preliminar. Se realizaron reacciones de identificación: general, terpenos, flavonoides, taninos y polifenoles y alcaloides.

## REACCIÓN GENERAL

El resultado para la reacción general se muestra en la figura n°10, esta reacción se llevó a cabo utilizando como disolventes el acetato de etilo, agua y metanol en las proporciones de 97, 10 y 20 partes respectivamente; el reactivo revelador fue el de vainillina-ácido sulfúrico. El cromatofolio cuya foto se presente fue observado bajo luz UV a 254 nm, observándose como resultados manchas de color morado, verde y azules correspondientes a terpenos.

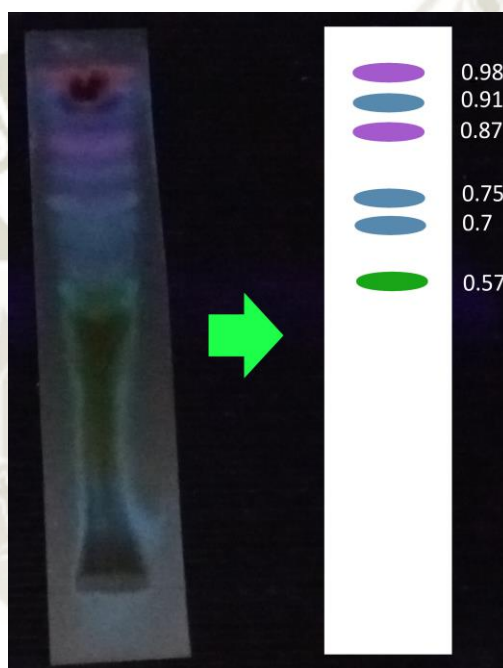


Fig.N°10:Cromatografía de reaccion general.

## IDENTIFICACIÓN DE TERPENOS

El resultado para la reacción de terpenos se muestra en la figura n°11, esta reacción se llevó a cabo utilizando como disolventes el acetato de etilo y tolueno en las proporciones de 5 y 95 partes respectivamente; el reactivo revelador fue el de Liebermann Burchard. El cromatofolio cuya foto se presente fue observado bajo luz UV a 254 nm, observándose manchas de color verde correspondientes para triterpenos y esteroides; así como también manchas rojas oscuras, correspondientes para saponinas.

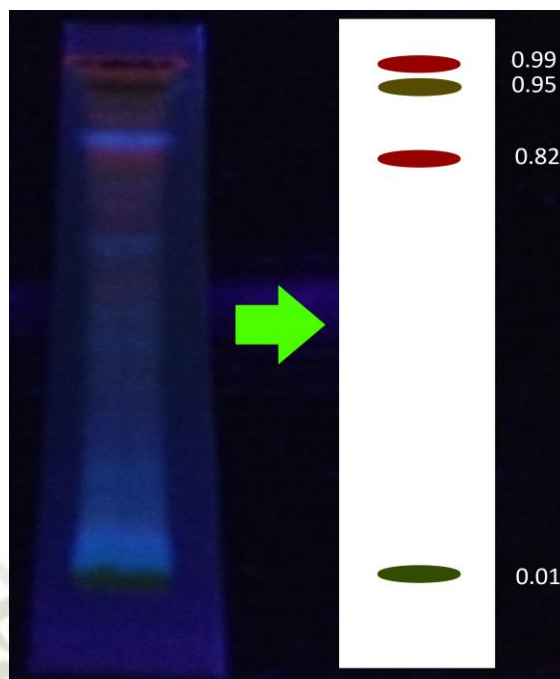


Fig.Nº11: Cromatografía de reacción para terpenos.

### IDENTIFICACIÓN DE TANINOS

El resultado para la reacción de taninos y polifenoles se muestra en la figura nº12, esta reacción se llevó a cabo utilizando como disolventes agua y metanol en las proporciones de 30 y 70 partes respectivamente; el reactivo revelador fue la solución etanólica de cloruro férrico. El cromatofolio cuya foto se presente fue observado bajo luz visible, observándose una mancha color azul oscuro correspondiente para taninos y polifenoles.

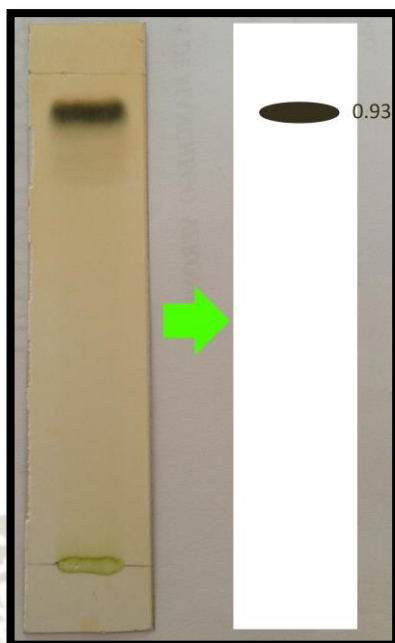


Fig.N°12:Cromatografía de reaccion para taninos.

RESULTADO DE CROMATOGRFÍA	
METABOLITOS SECUNDARIOS	RESULTADO
Alcaloides	negativo
Terpenos	positivo
Triterpenos	positivo
Esteroides	positivo
Saponinas	positivo
Taninos y polifenoles	positivo

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

### 3.3. ELABORACIÓN DE GELES CON EXTRACTO DE SOLANUM NITIDUM R&P

Tal como se mencionó en el capítulo anterior los geles con extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) fueron elaborados sobre una base de carbopol, utilizando carbopol Ultrez 21, esta forma farmacéutica fue elaborada con el extracto obtenido con equipo Soxhlet ya que fue este el que mostro mayor eficacia preliminar. A continuación, las formulaciones ensayadas.

**TABLA 4: FORMULACIONES ENSAYO DE GELES CON EXTRACTO DE NUÑUMIA**

Ingrediente	Formula1	Fórmula 2	Fórmula 3	Unidad
<b>Carbopol Ultrez 21</b>	0.8	1	1.2	g
<b>Tween 20</b>	5	10	20	g
<b>Extracto de Nuñumia</b>	20	20	20	g
<b>Propilenglicol</b>	5	5	5	g
<b>Metilparabeno</b>	0.08	0.08	0.08	g
<b>Propilparabeno</b>	0.02	0.02	0.02	g
<b>Trietanolamina cs</b>	pH 7	pH 7	pH 7	--
<b>Agua destilada csp</b>	100	100	100	g

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La descripción de las formulaciones de geles con extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) se presenta en la tabla 4, en la cual se realizan 3 ensayos para poder obtener una formula final ,esto se llevó a cabo utilizando ingredientes con cantidades fijas y variables, los ingredientes con cantidades fijas son aquellos cuyas concentraciones se mantienen en las tres formulaciones ensayadas, ya que a esas concentraciones son necesarias dadas sus propiedades que ejercen en la forma farmacéuticas, estos son: el propio extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) el propilenglicol, metilparabeno, y el propilparabeno. Los ingredientes con cantidades variables son el Carbopol Ultrez 21, el Tween 20 y el agua destilada. El Carbopol se probó en cantidades variables y crecientes, con la finalidad de observar que concentración muestra como resultado final un gel con una consistencia aceptable. El Tween 20, también fue en cantidades constantes y crecientes, se

introdujo este ingrediente como codisolvente del extracto de hojas de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

Al final de los ensayos en cuanto consistencia final, la fórmula 3 tuvo mejor consistencia, por lo que la concentración final de Carbopol Ultrez 21 fue de 1.2%, en cuanto al Tween en las tres concentraciones permitió disolver bien el extracto de hojas de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) en el gel, por lo que se optó con la concentración menor de 5%. Por los que las formulaciones finales de los geles al 10 y 20% fue como sigue.

**TABLA 5: FORMULACIONES FINALES DE GELES CON EXTRACTO DE HOJAS DE  
NUÑUMIA AL 10 Y 20%**

Ingrediente	Fórmula Final	Fórmula Final	Unidad
	10%	20%	
<b>Carbopol Ultrez 21</b>	1.2	1.2	g
<b>Tween 20</b>	5	5	g
<b>Extracto de Nuñumia</b>	10	20	g
<b>Propilenglicol</b>	5	5	g
<b>Metilparabeno</b>	0.08	0.08	g
<b>Propilparabeno</b>	0.02	0.02	g
<b>Trietanolamina cs</b>	pH 7	pH 7	--
<b>Agua destilada csp</b>	100	100	g

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA



Fig.Nº13: Gel con extracto de las hojas del *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia)

### 3.4. EVALUACIÓN PRELIMINAR DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P

La evaluación preliminar, se realizó con la finalidad de evaluar los extractos puros de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenidos por Soxhlet y Percolación, frente a un grupo control, y determinar cuál de los dos tiene más eficacia analgésica a través de dos modelos experimentales con animales que tienen como inductores del dolor un estímulo químico y otro térmico.

#### 3.4.1. Método Químico

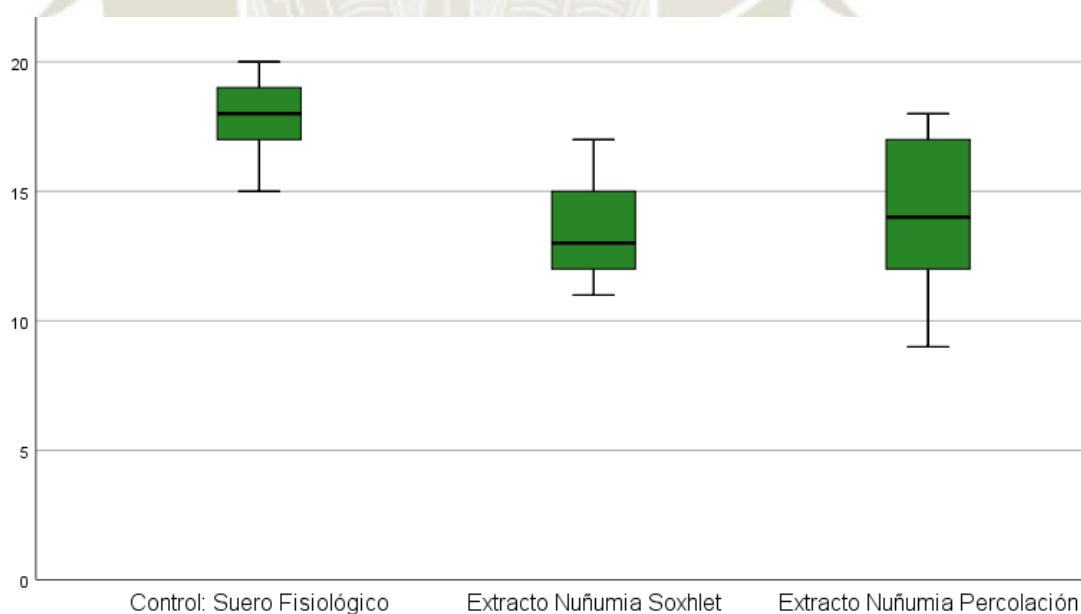
El método químico presenta un agente químico como inductor del dolor y fue una solución de formalina 4% inyectada por vía SC 50 $\mu$ L en la pata trasera del animal, previo a ello se le sumergió la pata trasera del animal en el extracto obtenido, aplicando así una cantidad suficiente como para cubrir el área a evaluar, provocando una analgesia es así que el animal desarrolla conductas estereotipadas que demuestran el dolor percibido, en el presente estudio se midió el tiempo total durante el cual el animal se lame la pata intervenida con formalina. Esta respuesta provocada por el dolor surge después del tratamiento en dos fases, la primera fase ocurre en los primeros minutos, luego de esta fase se presenta una interfase de inactividad que puede durar de 5-10 minutos para luego dar lugar a la segunda fase o fase crónica que dura de 10 a 30 minutos. Es por ello que se ha dividido el periodo de observación para este método en dos fases.

**TABLA 6: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, PRIMERA FASE (0-5 MIN): TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	17,80	1,924	15	20
<b>Extracto Nuñumia Soxhlet</b>	5	13,60	2,408	11	17
<b>Extracto Nuñumia Percolación</b>	5	14,00	3,674	9	18

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La tabla 6 contiene los resultados preliminares del método químico en su primera fase (0-5 minutos) se observa la media del tiempo total de lamidos en segundos, presentando un mayor tiempo el control con 17.8 seg, seguido del grupo que recibió como tratamiento tópico el extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido por percolación con 14 seg, finalmente el obtenido con Soxhlet con 13.6 seg.



**TABLA 7: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, PRIMERA FASE (0-5 MIN): ANÁLISIS DE  
VARIANZA AL TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	53,733	2	26,867	3,504	,063
<b>Dentro de grupos</b>	92,000	12	7,667		
<b>Total</b>	145,733	14			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La estadística inferencial mediante el Análisis de varianza para la comparación de grupos a un nivel de confianza del 95%, contenido en la Tabla 7, presenta una significancia de 0.063, que es mayor al permitido por lo tanto no habría diferencias significativas del tiempo de lamido en segundos para la primera fase según el método químico en la etapa preliminar.

**TABLA 8: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, PRIMERA FASE (0-5 MIN): TEST DE TUKEY  
TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
<b>Extracto Nuñumia Soxhlet</b>	5	13,60
<b>Extracto Nuñumia Percolación</b>	5	14,00
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	17,80
<b>Sig.</b>		,080

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

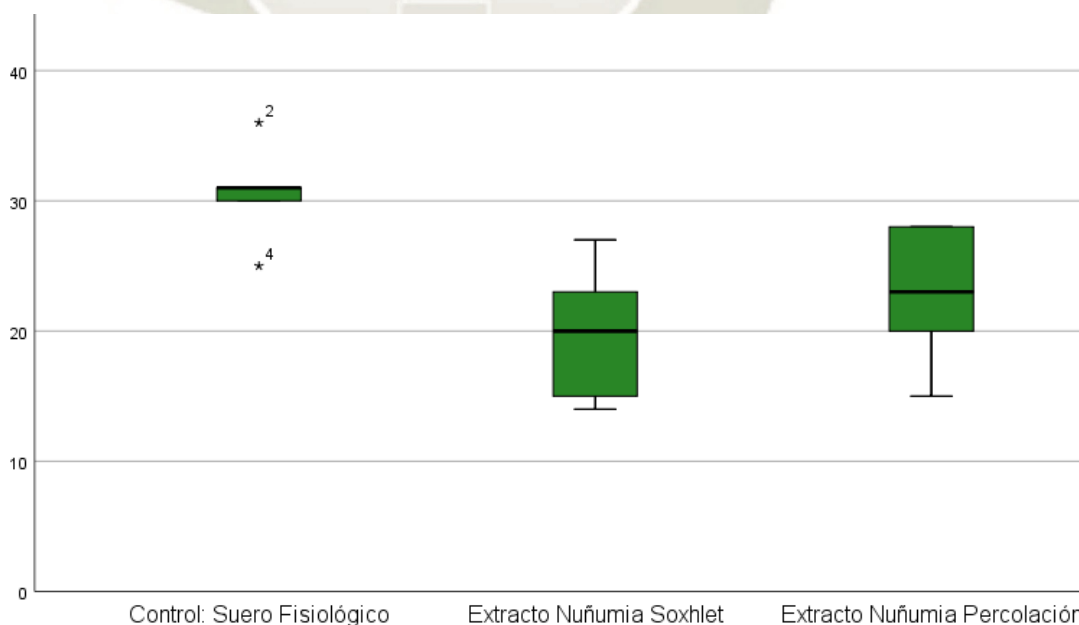
El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 8, no hace más que confirmar los resultados del análisis de varianza ya que todos los grupos son similares entre sí, incluyendo al grupo control, por lo que en esta etapa ningún extracto presenta eficacia analgésica.

**TABLA 9: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): TIEMPO  
TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	30,60	3,912	25	36
<b>Extracto Nuñumia Soxhlet</b>	5	19,80	5,450	14	27
<b>Extracto Nuñumia Percolación</b>	5	22,80	5,541	15	28

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La tabla 9 contiene los resultados preliminares del método químico en su segunda fase (10-30 minutos) se observa la media del tiempo total de lamidos en segundos, presentando un mayor tiempo el control con 30.6 seg, seguido del grupo que recibió como tratamiento tópico el extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido por percolación con 22.8 seg, finalmente el obtenido con Soxhlet con 19.8 seg.



**TABLA 10: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): ANÁLISIS DE VARIANZA TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	310,800	2	155,400	6,159	,014
<b>Dentro de grupos</b>	302,800	12	25,233		
<b>Total</b>	613,600	14			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La estadística inferencial mediante el Análisis de varianza para la comparación de grupos a un nivel de confianza del 95%, contenido en la Tabla 10, presenta una significancia de 0.014, que es menor al permitido por lo tanto si habría diferencias significativas del tiempo de lamido en segundos para la segunda fase según el método químico en la etapa preliminar.

**TABLA 11: MÉTODO QUÍMICO PRELIMINAR, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): TEST DE TUKEY TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
<b>Extracto Nuñumia Soxhlet</b>	5	19,80	
<b>Extracto Nuñumia Percolación</b>	5	22,80	22,80
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5		30,60
<b>Sig.</b>		,624	,072

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 11, correspondiente para la segunda fase del método químico en su etapa preliminar, señala como grupo de tratamiento más eficaz en cuanto analgesia local, al grupo que recibió extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante Soxhlet ya que sus resultados presentan diferencias significativas respecto del control: suero fisiológico, el cuanto al grupo que recibió al extracto obtenido mediante percolación se aprecia que este si bien es cierto presenta similitudes con el grupo extracto (Nuñumia)

Soxhlet, también comparte similitudes estadísticas con el grupo control, por lo que en cuanto este método este extracto no presenta eficacia.

### 3.4.2.Método Térmico

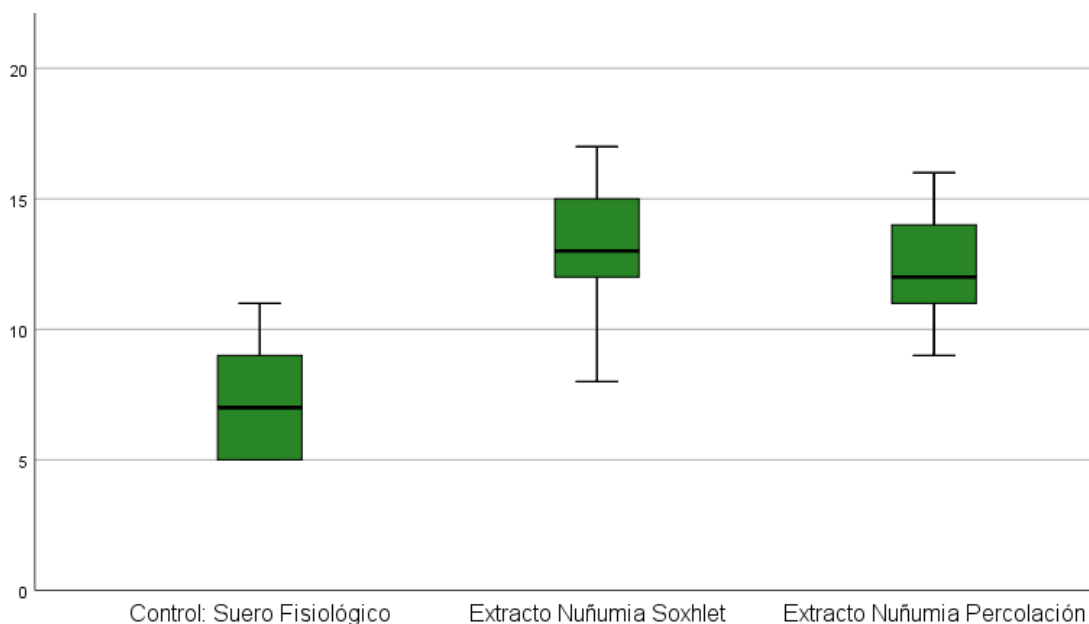
El método térmico consistió en exponer la cola del animal de experimentación a una fuente de calor de intensidad constante, y medir el tiempo de latencia de retirada de la cola, que es el periodo desde el tiempo 0 o tiempo en que el animal es expuesto a la fuente de calor inicialmente hasta que el animal retira o aleja la cola de la fuente de calor. La fuente de calor constante fue mediante una bombilla incandescente de 60 Watts. Previo a ello se le sumergió la cola de la rata en el extracto de la hojas *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) causando así una analgesia.

La tabla 12 contiene los resultados preliminares del tiempo de latencia de retirada de la cola para el método térmico medido en segundos, se observa que el grupo con mayor latencia es el grupo que recibió extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante Soxhlet con 13 seg, seguido por el grupo que recibió el extracto obtenido por percolación con 12.4 seg, finalmente el control con 7.4 seg.

**TABLA 12: MÉTODO TÉRMICO PRELIMINAR: TIEMPO DE LATENCIA DE RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	7,40	2,608	5	11
<b>Extracto Nuñumia Soxhlet</b>	5	13,00	3,391	8	17
<b>Extracto Nuñumia Percolación</b>	5	12,40	2,702	9	16
<b>Total</b>	15	10,93	3,751	5	17

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA



**TABLA 13: MÉTODO TÉRMICO PRELIMINAR: ANÁLISIS DE VARIANZA TIEMPO DE LATENCIA DE RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	94,533	2	47,267	5,539	,020
<b>Dentro de grupos</b>	102,400	12	8,533		
<b>Total</b>	196,933	14			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La estadística inferencial de este caso mediante el Análisis de varianza para la comparación de grupos a un nivel de confianza del 95%, contenido en la Tabla 13, presenta una significancia de 0.020, que es menor al permitido por lo tanto existen diferencias significativas del tiempo de latencia de retirada de la cola medida en segundos entre los distintos grupos de tratamiento.

**TABLA 14: MÉTODO TÉRMICO PRELIMINAR: TEST DE TUKEY TIEMPO DE LATENCIA DE  
RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

Grupos Preliminares	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Control: Suero Fisiológico	5	7,40	
Extracto Nuñumia Percolación	5		12,40
Extracto Nuñumia Soxhlet	5		13,00
<b>Sig.</b>		1,000	,944

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 14, correspondiente para el método térmico en la etapa preliminar, señala como grupos de tratamiento más eficaces en cuanto analgesia local, a ambos grupos experimentales es decir a los que recibieron extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante Soxhlet y percolación, ya que ambos presentan diferencias estadísticamente significativas del grupo control que recibió solo suero fisiológico.

Debido a que el extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante Soxhlet mostro eficacia en ambos métodos fue este extracto y no el obtenido por percolación el que finalmente se destinó para ser evaluado en la etapa final, además de ser incorporado en el gel de Carbopol Ultrez 21, y ser sometido a la prueba fitoquímica preliminar mediante cromatografía en capa delgada.

### 3.5. EVALUACIÓN FINAL DE LOS EXTRACTOS DE SOLANUM NITIDUM R&P

La evaluación final fue con el extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) obtenido mediante Soxhlet, por su eficacia preliminar frente al grupo control que recibió solamente suero fisiológico. Este extracto fue también incorporado en gel de Carbopol Ultrez 21, en dos concentraciones al 10 y 20%. Esta evaluación final considero un control positivo como fue el diclofenaco al 1%.

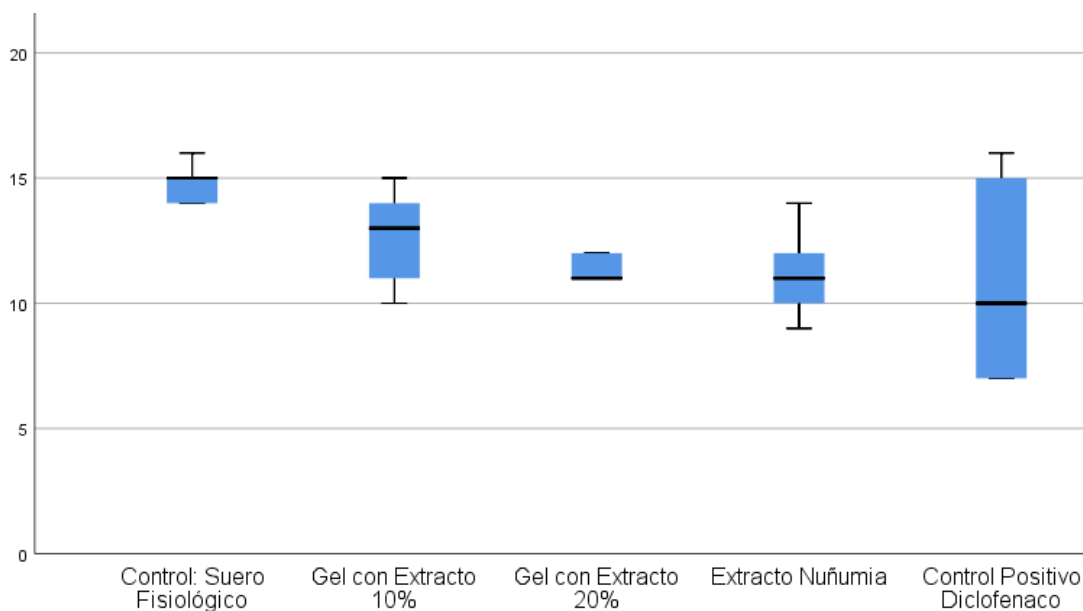
#### 3.5.1. Método Químico

En cuanto a los resultados mostrados en la tabla 15 del método químico en su primera fase de la evaluación final ,se observa que el grupo experimental tratado con extracto de Nuñumia obtenido mediante Soxhlet obtuvo un tiempo menor de lamidos en segundos a diferencia del grupo control (suero fisiológico ) que mostro un mayor tiempo de lamidos medidos en segundos.

**TABLA 15: MÉTODO QUÍMICO FINAL, PRIMERA FASE (0-5 MIN): TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Finales	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	14,80	,837	14	16
<b>Gel con Extracto 10%</b>	5	12,60	2,074	10	15
<b>Gel con Extracto 20%</b>	5	11,40	,548	11	12
<b>Extracto Nuñumia</b>	5	11,20	1,924	9	14
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>	5	11,00	4,301	7	16

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA



**TABLA 16: MÉTODO QUÍMICO FINAL, PRIMERA FASE (0-5 MIN): ANÁLISIS DE VARIANZA TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	50,000	4	12,500	2,273	,097
<b>Dentro de grupos</b>	110,000	20	5,500		
<b>Total</b>	160,000	24			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La estadística inferencial mediante el Análisis de varianza bajo el mismo nivel de confianza que la etapa preliminar cuyos resultados están contenidos en la Tabla 16, presenta una significancia de 0.097, que es mayor al permitido por lo tanto no existen diferencias significativas entre los tiempos totales de tratamiento entre los cinco grupos experimentales.

El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 17, correspondiente para la primera fase del método químico en su etapa final, confirma el análisis de varianza anterior, observándose en esta tabla que todos los grupos no presentan diferencias significativas respecto del control, es decir, en esta fase ningún grupo presenta eficacia analgésica.

**TABLA 17: MÉTODO QUÍMICO FINAL, PRIMERA FASE (0-5 MIN): TEST DE TUKEY  
TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Finales	N	Subconjunto para alfa = 0.05
		1
Control Positivo Diclofenaco	5	11,00
Extracto Nuñumia	5	11,20
Gel con Extracto 20%	5	11,40
Gel con Extracto 10%	5	12,60
Control: Suero Fisiológico	5	14,80
Sig.		,116

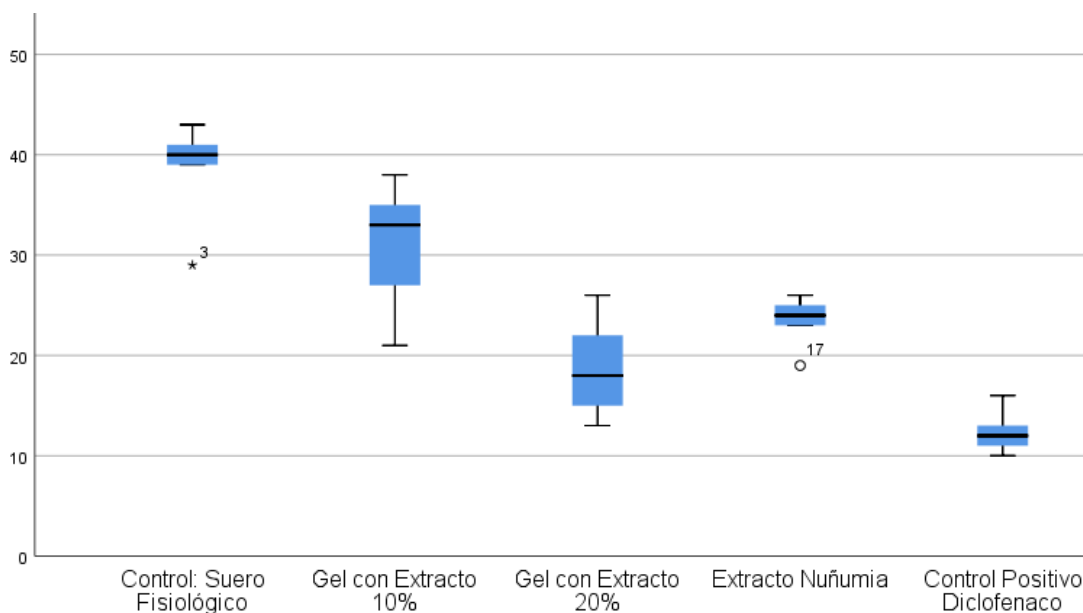
FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

Los resultados del método químico en su segunda fase (10-30 minutos) de la evaluación final están contenidos en la tabla 18, se observa que el grupo experimental de menor tiempo total de lamidos medidos en segundos fue el grupo tratado con gel con extracto de Nuñumia al 20% con 18.8 seg, y el grupo con mayor tiempo total de lamidos fue el grupo tratado con suero fisiológico o grupo control con 38.4 seg.

**TABLA 18: MÉTODO QUÍMICO FINAL, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): TIEMPO TOTAL  
DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Finales	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
Control: Suero Fisiológico	5	38,40	5,459	29	43
Gel con Extracto 10%	5	30,80	6,797	21	38
Gel con Extracto 20%	5	18,80	5,263	13	26
Extracto Nuñumia	5	23,40	2,702	19	26
Control Positivo Diclofenaco	5	12,40	2,302	10	16

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA



**TABLA 19: MÉTODO QUÍMICO FINAL, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): ANÁLISIS DE VARIANZA TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	2063,360	4	515,840	22,177	,000
<b>Dentro de grupos</b>	465,200	20	23,260		
<b>Total</b>	2528,560	24			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

La estadística inferencial para esta segunda fase mediante el Análisis de varianza bajo el mismo nivel de confianza que la etapa preliminar cuyos resultados están contenidos en la Tabla 19, presenta una significancia de 0.000, que es menor al permitido por lo tanto existen diferencias significativas entre los tiempos totales de tratamiento entre los cinco grupos experimentales.

El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 20, correspondiente para la segunda fase del método químico en su etapa final, indica como grupo con mayor eficacia analgésica al grupo que recibió gel con extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20% ya que mantiene similitudes estadísticamente significativas con el grupo que recibió diclofenaco en gel al 1%, siendo este último grupo con mayor eficacia, sin embargo este grupo (diclofenaco en gel 1%) también es estadísticamente similar al grupo que recibió al extracto puro de *Solanum nitidum*

R&P (Nuñumia), que tiene una eficacia intermedia, y que a su vez tiene similitudes con el grupo tratado con gel con extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 10% ,este grupo experimental que no tendría eficacia ya que mantiene similitudes con el grupo control. En conclusión, los grupos que presentaron mayor eficacia son el grupo tratado con gel con extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20%, y el grupo que recibió el extracto puro de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

**TABLA 20: MÉTODO QUÍMICO FINAL, SEGUNDA FASE (10-30 MIN): TEST DE TUKEY**  
**TIEMPO TOTAL DE LAMIDOS EN SEG.**

Grupos Finales	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>	5	12,40			
<b>Gel con Extracto 20%</b>	5	18,80	18,80		
<b>Extracto (Nuñumia)</b>	5		23,40	23,40	
<b>Gel con Extracto 10%</b>	5			30,80	30,80
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5				38,40
<b>Sig.</b>		,259	,569	,149	,132

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

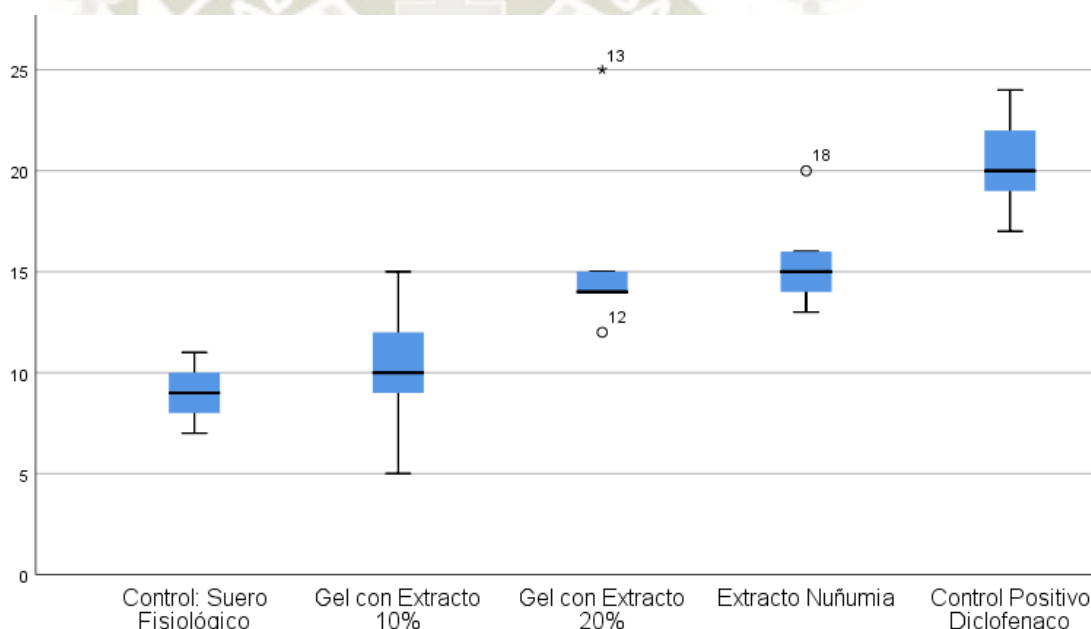
### 3.5.2.Método Térmico

Los resultados del método térmico que mide el tiempo de latencia de retirada de la cola del animal de experimentación se encuentran contenidos en la tabla 21, se observa que el grupo experimental de mayor tiempo de latencia de retirada de la cola medido en segundos corresponde al grupo tratado con gel con extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20% con 16 seg, y el grupo con menor tiempo de latencia de retirada de la cola corresponde al grupo tratado con suero fisiológico o grupo control con 10.8 seg.

**TABLA 21: MÉTODO TÉRMICO FINAL: TIEMPO DE LATENCIA DE RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

Grupos Finales	N	Media	Desv. Desviación	Mínimo	Máximo
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	9,00	1,581	7	11
<b>Gel con Extracto 10%</b>	5	10,20	3,701	5	15
<b>Gel con Extracto 20%</b>	5	16,00	5,148	12	25
<b>Extracto Nuñumia</b>	5	15,60	2,702	13	20
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>	5	20,40	2,702	17	24

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA



La estadística inferencial para el método térmico que consiste en exponer la cola del animal a una fuente de calor proveniente de radiación calorífica de una bombilla incandescente de 60 Watts mediante el Análisis de varianza bajo el mismo nivel de confianza anteriores cuyos resultados están contenidos en la Tabla 22, presenta una significancia de 0.000, que es menor al permitido por lo tanto existen diferencias significativas entre los tiempos de latencia de retirada de la cola entre los cinco grupos experimentales.

**TABLA 22: MÉTODO TÉRMICO FINAL: ANÁLISIS DE VARIANZA TIEMPO DE LATENCIA DE RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Entre grupos</b>	433,360	4	108,340	9,454	,000
<b>Dentro de grupos</b>	229,200	20	11,460		
<b>Total</b>	662,560	24			

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

**TABLA 23: MÉTODO TÉRMICO FINAL: TEST DE TUKEY TIEMPO DE LATENCIA DE RETIRADA DE LA COLA EN SEG.**

Grupos Finales	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
<b>Control: Suero Fisiológico</b>	5	9,00		
<b>Gel con Extracto 10%</b>	5	10,20	10,20	
<b>Extracto Nuñumia</b>	5		15,60	15,60
<b>Gel con Extracto 20%</b>	5		16,00	16,00
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>	5			20,40
<b>Sig.</b>		,979	,088	,205

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

El Test de Tukey o prueba HSD contenido en la tabla 23, correspondiente al método térmico de la etapa final, que mide el tiempo de latencia de retirada de la cola en segundos, indica como grupo con mayor eficacia analgésica local al grupo que recibió gel con extracto de hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20% y al grupo que recibió el extracto de hojas de Nuñumia ya que mantiene similitudes estadísticamente significativas con el grupo que recibió diclofenaco en gel al 1%, sin embargo esta eficacia no es absoluta ya que a su vez estos grupos muestran una eficacia intermedia, ya que se diferencian del grupo control. En cuanto al grupo que recibió gel con extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 10% no presenta eficacia ya que mantiene similitudes con el grupo control.

## DISCUSIÓN

El sufrimiento es el estado en el que se experimenta dolor, angustia o adversidades. Los aspectos físicos y psicológicos constituyen una parte activa del sufrimiento, y el dolor en sí mismo puede ser solo un componente menor. En algunos casos, el dolor puede ser una expresión del sufrimiento, como el descrito en los trastornos somatomorfos (13).

Cual sea la base o alcance del dolor la población hace uso de recursos terapéuticos como las plantas medicinales para aliviar el componente doloroso de la enfermedad. El objetivo de este estudio cuyos resultados discutimos fue precisamente evaluar la actividad analgésica de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) mediante dos modelos experimentales que utilizan animales.

La evaluación fue realizada utilizando extractos en primer lugar en una fase de investigación preliminar, en dicha fase se observó en el modelo químico con la administración de formalina, como extracto de Soxhlet y Percolación – según el análisis estadístico – no mostro diferencia significativa, sin embargo, esta actividad analgésica se observó en la segunda fase del método, es decir, dentro de los 10-30 minutos de observación pos administración del agente inductor de dolor. Al parecer las plantas medicinales como *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) intervendría sobre todo en esta segunda fase, lo que hace suponer que su mecanismo de acción estaría ligado a la interrupción de mediadores de inflamación, a diferencia de la primera fase en donde se observa sobre todo en plantas que contienen sustancias que bloquean canales de sodio como la coca, este resultado se apoya en lo observado en la investigación Evaluación de la toxicidad aguda y el efecto analgésico de los extractos de la sumidad florida de *Coreopsis fasciculata* (puki) en animales de experimentación (40), en donde bajo el mismo test se observa efecto analgésico también en la segunda fase, cabe aclarar que en dicha investigación el periodo de observación fue entre los 15-30 minutos, y el extracto utilizado fue obtenido mediante Soxhlet.

Esta actividad en fase dos, probablemente se circunscriba a plantas cuyos extractos se administran tópicamente, ya que en el estudio Evaluación del efecto

antiinflamatorio y analgésico del extracto de *Culcitium canescens* (Humb & Bonpl) “vira vira” en animales de experimentación (41), se administró los extractos de esta especie por vía oral, observándose actividad distinta al grupo control en ambas fases. En todo caso como final a esta discusión inicial está claramente demostrado que el disolvente más utilizado con efectos observables es el alcohol etílico, bajo extracción continua quedando variable entre percolación y Soxhlet.

En tanto en el segundo método utilizado como es el térmico en el que se utilizó foco calorífico, se observó que ambos extractos obtenidos por los dos métodos continuos (Soxhlet y percolación) muestran efectos, lo que relaciona con lo antes comentado, en nuestro caso se trabajó en fase final con el extracto obtenido por Soxhlet, porque mostro efecto en ambos modelos experimentales en la etapa preliminar.

Para la etapa final bajo el método químico con formalina, la eficacia observada similar al grupo tratado con diclofenaco fue para el grupo que recibió al gel con extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) al 20% cuya eficacia es similar al grupo que recibió dicho extracto, en todos los casos incluida la especialidad farmacéutica la eficacia fue en segunda fase, confirmando de esta manera la acotación anterior ya que la segunda fase se ha mencionado que: parece ser dependiente de la combinación de una reacción inflamatoria del tejido periférico y de cambios funcionales en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, la cual llega a estar sensibilizada ante estímulos nociceptivos (42). Se ha comprobado que las respuestas conductuales son inhibidas por la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales interfieren con la producción de prostaglandinas, así como por inhibidores de otros mediadores inflamatorios (bradicinina, serotonina, histamina, ATP) (42); lo que en efecto se observó con el diclofenaco administrado de lo que podemos afirmar que al menos preclínicamente el extracto estudiado es probable que presente un mecanismo de acción similar.

En el caso del método térmico con foco calorífico la eficacia fue similar al método químico en segunda fase, esto es también compartiendo dicha eficacia no muy clara ya que si bien es cierto es similar al diclofenaco, constituye un compartimento estadístico intermedio, ello muy probablemente se deba a que el gel de diclofenaco es un principio activo y que el extracto es una mezcla de sustancias

activas en concentraciones bajas, no solo por la presencia del disolvente sino porque es sabido que las plantas medicinales tienen sustancias activas en concentraciones bajas. Llama la atención también que el extracto administrado tal cual, tenga una eficacia similar al extracto contenido en una forma farmacéutica en gel al 20% de riqueza; esta equipotencia probablemente se debe a que la baja concentración (20%) de extracto en el gel, es compensada por la forma farmacéutica que permite mayor tiempo de contacto tratamiento-zona de administración, no ocurre lo mismo con el extracto de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) aplicado directamente porque en dicho caso tal como se observó dicho tratamiento se volatiliza rápidamente y se adsorbe poca cantidad en la piel de la pata.

Finalmente, la explicación a esta actividad preclínica estaría justificada a través de la cromatografía en capa fina en la que se detectó sustancias como triterpenos, esteroides, saponinas y taninos. La actividad de los terpenos como sustancias analgésicas o como moduladoras de otros activos es conocida, incluso en el propio cannabis se reconoce su actividad, en efecto, se afirma que con relación a los terpenos de la planta del cannabis (aunque no son exclusivos de ella), también se va conociendo cada vez más su importancia, no solo en la modulación de los efectos del cannabis sino también por sus propiedades terapéuticas intrínsecas (43). En investigación preclínica, por ejemplo, el mirceno se ha comportado como analgésico y sedante y el beta-cariofileno es un analgésico antiinflamatorio (43). Aunque no existen estudios disponibles que establezcan a determinados activos de tipo triterpénico, esteróidico y saponósidos como sustancias analgésicas no puede pasar desapercibida la actividad antiinflamatoria de muchas de estas sustancias, refiriéndose sobre esta última, existen datos muy sólidos sobre la eficacia clínica de extracto y principios de drogas como la semilla del castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*) o la raíz de bupleuro, o “saiko” en la terminología japonesa (*Bupleurum falcatum*), de la que se aíslan los epoxioleananos conocidos como saikosaponinas (29).

Por tanto luego del análisis e interpretación de datos mediante el análisis estadístico permite concluir que el método de extracción obtenido mediante equipo Soxhlet en forma de gel al 20% es más eficaz.

Finalmente se puede establecer que los extractos de especies vegetales poseen actividad analgésica, el estudio realizado permitió conocer el efecto analgésico de una planta presente en los ecosistemas de nuestra región, contribuyendo al aumento del conocimiento de la misma.



## CONCLUSIONES

### Primera

Se evaluó y se demostró la actividad analgésica local preclínica de los extractos y el gel de las hojas *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) en animales de experimentación, utilizando dos métodos de experimentación, uno químico y otro térmico.

### Segunda

Se obtuvieron dos extractos a partir de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia), utilizando dos métodos, uno mediante equipo Soxhlet y otro por percolación, en ambos casos el disolvente utilizado fue el alcohol etílico 96°.

### Tercera

Los metabolitos secundarios detectados mediante cromatografía en capa fina fueron en la reacción general: terpenos; en la reacción para terpenos se detectó: triterpenos, esteroides y saponinas; y finalmente la reacción para taninos dio positivo.

### Cuarta

En la evaluación preliminar se relacionó la actividad analgésica local de los extractos de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia), obteniéndose una mayor actividad analgésica en el extracto obtenido mediante Soxhlet en relación al extracto obtenido por percolación y esto demostrado mediante el análisis estadístico inferencial .

### Quinta

En la evaluación final se comparó la actividad analgésica del extracto obtenido mediante Soxhlet , los geles al 10 y 20 % y una forma farmacéutica ,demostrándose una mayor eficacia al extracto y al grupo que recibió el gel del 20% esto mediante el análisis estadístico inferencial.

## SUGERENCIAS

### Primera

Evaluar la actividad analgésica preclínica local de los extractos de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) y preparar otras formas farmacéuticas como lociones en spray o cremas.

### Segunda

Evaluar la actividad analgésica preclínica local de los extractos de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia) a través de otros modelos de experimentación animal con la finalidad de acumular estudios confirmatorios de dicha actividad.

### Tercera

Evaluar la actividad analgésica preclínica por vía sistémica de los extractos de las hojas de *Solanum nitidum* R&P (Nuñumia).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

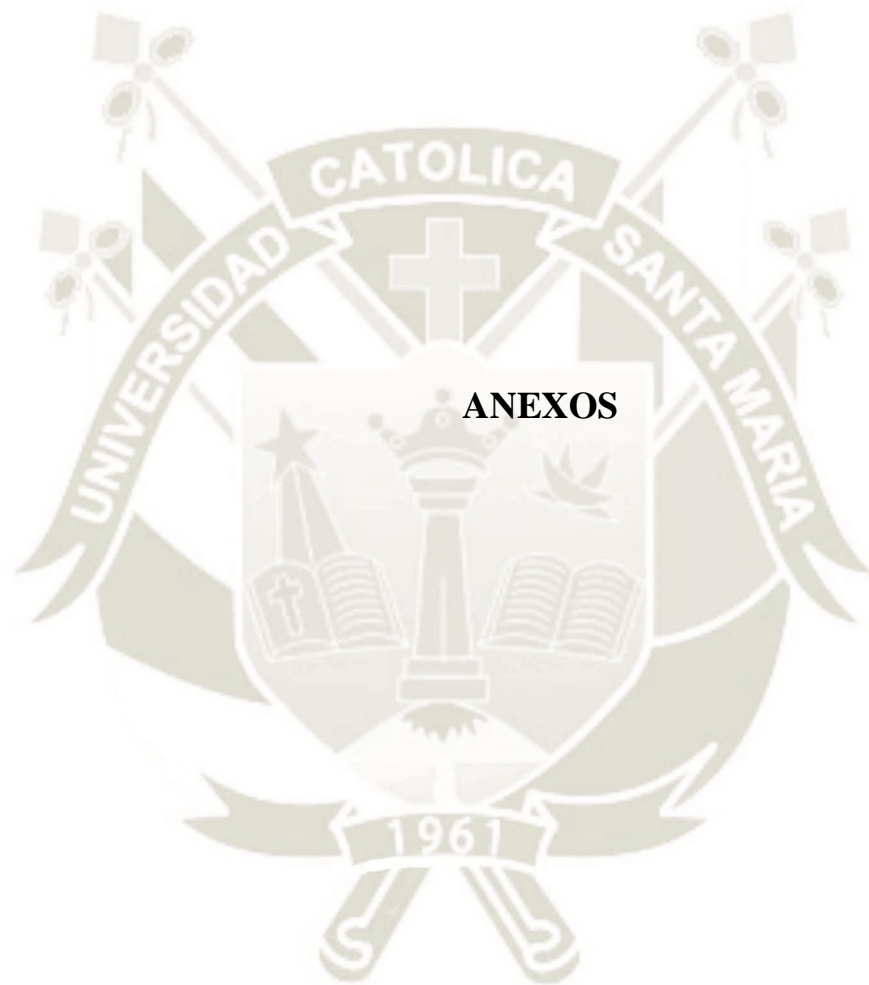
1. Alonso Ruiz A. Monografías SER Técnicas de Diagnóstico y Tratamiento en Reumatología. Primera ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2004.
2. Sotta Apaza N. Plantas Medicinales y Aromáticas de la Región Arequipa. Primera ed. Arequipa: Cordaid; 2000.
3. Asociación Especializada para el desarrollo. Estudios de la biodiversidad Cuenca del Cotahuasi: La Unión Arequipa Flora Medicinal. Primera ed. La Unión: Asociación Especializada para el desarrollo; 1998.
4. Brack Egg A. Diccionario Enciclopédico de Plantas Útiles del Perú. Primera ed. Cusco: Centro de Estudios Regionales Andinos Bartolomé de Las Casas; 1999.
5. Roersch C. Plantas Medicinales del sur andino del Perú. Primera ed. Cusco: Editora BUHO; 1994.
6. Rhoades RA, Bell DR. Fisiología Médica Fundamentos de Medicina Clínica. Quinta ed. México: Editorial Wolters Kluwer; 2018.
7. Raff H, Levitzky M. Fisiología Médica Un enfoque por aparatos o sistemas. Primera ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2013.
8. Saladin KS. Anatomía y Fisiología La unidad entre Forma y Función. Sexta ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2013.
9. Patton KT, Thibodeau GA. Anatomía y Fisiología. Octava ed. Barcelona: Editorial Elsevier España S.L.; 2013.
10. Pocock G, Richards CD. Fisiología Humana La base de la medicina. Segunda ed. Barcelona: Editorial Masson S.A.; 2005.
11. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. Treceava ed. Madrid: Médica Panamericana; 2010.
12. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong Fisiología Médica. Veinticuatro ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2013.
13. Conti F. Fisiología Médica. Primera ed. Madrid: Editorial McGraw-Hill

- Interamericana de España S.L.; 2011.
14. Brunton LL. Googman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Décimotercera ed. Brunton LL, editor. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2018.
  15. Hazard Vallerand A, A. SC. Davi's Drug Guide for Nurses. Sixteenth ed. Quiring C, editor. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2019.
  16. Smith HS, Pappagallo M. Essential Pain Pharmacology The Prescriber's Guide. Firts ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012.
  17. Rang H, J. R, Flower R, G. H. Rang y Dale Farmacología. Octava ed. Barcelona: Elsevier España S.L.U.; 2016.
  18. Golan D, Tashjian A, Armstrong E, Armstrong A. Principios de Farmacología Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. Tercera ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
  19. Tiziani A. Harvard Fármacos en Enfermería. Cuarta ed. Martínez Moreno M, editor. México: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2011.
  20. British Medical Association. New Guide to Medicines & Drugs. Ninth ed. O'Shaughnessy K, editor.: Dorling Kindersley; 2015.
  21. Del Río J. Farmacología Básica. Primera ed. Del Río J, editor. Madrid: Editorial Madrid S.A.; 1996.
  22. Flórez J. Farmacología Humana. Sexta ed. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2014.
  23. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología Básica y Clínica. Doceava ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V.; 2013.
  24. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Googman & Gilman Manual de Farmacología y Terapéutica. Segunda ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2015.
  25. Baena Paz G. Metodología de la Investigación Serie integral por competencias. Primera ed. México: Grupo Editorial Patria; 2014.

26. Bernal Torres CA. Metodología de la investigación administración, economía, humanidades y ciencias sociales. Tercera ed. Bogotá: Editorial Pearson Educación; 2010.
27. Kuklinski C. Farmacognosia Estudio de las drogas y sustancias de origen natural. Primera ed. Barcelona: Omega; 2003.
28. Yaque Sánchez AdS. Operaciones auxiliares elementales en laboratorio y en procesos en la industria química y afines. Primera ed. Málaga: IC Editorial; 2013.
29. Villar del Fresno Á. Farmacognosia General. Primera ed. Villar del Fresno Á, editor. Madrid: Síntesis; 1999.
30. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica Métodos en el estudio de productos naturales. Segunda ed. Lima: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994.
31. Marcano D, Hasgawa M. Fitoquímica Orgánica. Segunda ed. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2002.
32. Cabrera Rodriguez MdC, Calle Vintimilla JE. Efecto analgésico del extracto etanólico de *Cyclosporum leptophyllum* (culantrillo). Tesis. Cuenca: Universidad de Cuenca, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2009.
33. Mendoza Muñoz M. Evaluación farmacológica de la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Jatropha gossypifolia* L. Tesis. Santa Clara: Universidad Central "Marta Abreu" De Las Villas, Facultad de Química - Farmacia; 2015.
34. Muñoz C, Vogel N, Aragón D, Ospina L. Efecto antinociceptivo de *Critonella acuminata*, *Physalis peruviana* y *Salvia rubescens*. Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas. 2009 Enero; 38(1).
35. Ortega A, Roca A, Micó JA. Modelos animales de dolor. Una visión crítica. Revista Sociedad Especializada del Dolor. 2002 Octubre-Noviembre; 9(7).
36. Vargas Sabadías A. Estadística Descriptiva e Inferencial. Primera ed. Murcia: Editorial Universidad de Castilla-La Mancha; 1995.

37. de la Puente Viedma C. Estadística descriptiva e inferencial y una introducción al método científico. Primera ed. Madrid: Editorial Complutense S.A.; 2009.
38. Rial Boubeta A, Varela Mallou J. Estadística Práctica para la Investigación en Ciencias de la Salud. Primera ed. Paz Otero P, editor. La Coruña: Editorial Netbiblo S.L.; 2008.
39. Gonzáles Betanzos F, Escoto Ponce de León MdC, Chávez López JK. Estadística aplicada en Psicología y Ciencias de la salud. Primera ed. México: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V.; 2017.
40. Aguilar Gonzáles P, Rosas Vilca J. Evaluación de la toxicidad aguda y el efecto analgésico de los extractos de la sumidad florida de *Coreopsis fasciculata* (puki) en animales de experimentación. Tesis de licenciatura. Arequipa: Universidad Católica de Santa María, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.
41. Carbajal Inca C, Ramirez Añasco I. Evaluación del efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto de *Culcitium canescens* (Humb & Bonpl) “vira vira” en animales de experimentación. Tesis de licenciatura. Arequipa: Universidad Católica de Santa María, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2018.
42. Cendán CM. Estudios Experimentales en dolor agudo e inflamatorio: el modelo de la administración intraplantar de formalina en el ratón. In Aportaciones de los estudios funcionales a la investigación Farmacológica Básica; 2010; Granada. p. 10.
43. Bouso JC. Cannabis Medicinal De droga prohibida a solución terapéutica. Primera ed.: Profit Editorial I., S.L.; 2019.
44. Grande Tovar CD. Manual de Prácticas de Química Orgánica Aplicada. Primera ed. Cali: Editorial Bonaventuriana; 2013.
45. Roca P, Oliver J, Rodríguez A. Bioquímica: Técnicas y métodos. Primera ed. Irurzun A, Feduchi E, editors. Madrid: Editorial Hélice; 2003.
46. Grossman SC, Porth C. Porth Fisiopatología Alteraciones de la Salud. Conceptos Básicos. Novena ed. Barcelona: Editorial Wolters Kluwer Health España S.A.; 2014.

47. Hall J. Guyton y Hall Tratado de fisiología médica. Décimotercera ed. Barcelona: Elsevier España; 2016.
48. Lozano MdC, Córdoba D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. Primera ed. Barcelona: Editorial Elsevier España S.L.; 2012.
49. Fernández Fernández S, Cordero Sánchez JM, Córdoba Largo A. Estadística Descriptiva. Segunda ed. Madrid: Editorial ESIC; 2002.
50. Suárez E, Suárez F, Suárez S. Manual de Farmacología Médica. Primera ed. Rosario: Corpus; 2006.
51. Aristil Chéry P. Manual de Farmacología Básica y Clínica. Primera ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A.; 2010.
52. Rosenfeld G, Loose DS. Farmacología. Sexta ed. México: Editorial Wolters Kluwer Health S.A.; 2015.



## ANEXO N°1: IDENTIFICACIÓN BOTÁNICA



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTÍN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**  
**DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE BIOLOGÍA**  
**HERBARIUM AREQVIPENSE (HUSA)**



### CONSTANCIA N° 83 -2019-HUSA

El Director del *Herbarium Arequipense* (HUSA) de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.


HACE CONSTAR:

Que la muestra fresca del espécimen presentada por **Candy Susan Huamani Velasquez y Elvia Belisa Rondon Palomino**, egresada de la Universidad Particular Católica de Santa María de Arequipa, Facultad de Ciencias Farmacéuticas Bioquímicas y Biotecnológicas, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, para la realización de un trabajo de investigación "**Estudio de la actividad analgésica local preclínico de los extractos y gel de *Solanum nitidum* R&P "nuñuma" en animales de experimentación. Arequipa 2019**". La muestra fue traída al Laboratorio de Botánica al estado fenológico fresco para su determinación en el *Herbarium Arequipense* (HUSA) y corresponde a la siguiente clasificación y especie.

**División:** Magnoliophyta  
**Clase:** Magnoliopsida  
**Subclase:** Asteridae  
**Orden:** Solanales  
**Familia:** Solanaceae  
**Subfamilia:** Solanoideae  
**Género:** *Solanum*  
**Especie:** *Solanum nitidum* R&P.

Se expide la presente a solicitud del interesado para los fines que se estimen convenientes.

Arequipa 06 de noviembre del 2019.

  
 Blgo. Leoncio Marino Herrera  
 DIRECTOR  
 Herbarium Arequipense (HUSA)



Avenida Daniel Alcides Carrión s/n cercado  
 Teléfono: (054) 237755 / 993659045  
 Apartado Postal: 0028  
 AREQUIPA - PERÚ

ANEXO N°2: MATRIZ DE DATOS

EVALUACIÓN PRELIMINAR: Método Químico

Grupos Experimentales		N° de Animales	Primera Fase (0-5 minutos)	Segunda Fase (10-30 minutos)
Grupos Preliminares	Control: Suero Fisiológico	1	18	30
		2	20	36
		3	17	31
		4	15	25
		5	19	31
		Total	N	5
	Extracto Nuñumia Soxhlet	1	12	20
		2	15	27
		3	11	15
		4	13	14
		5	17	23
		Total	N	5
	Extracto Nuñumia Percolación	1	9	15
		2	14	28
		3	17	23
4		12	20	
5		18	28	
Total		N	5	5

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

## EVALUACIÓN PRELIMINAR: Método Térmico

Grupos Experimentales		N° de Animales	Latencia de retirada de la cola
Control: Suero Fisiológico		1	7
		2	5
		3	9
		4	5
		5	11
	Total	5	5
Grupos Preliminares      Extracto Nuñumia Soxhlet		1	8
		2	12
		3	17
		4	15
		5	13
	Total	5	5
Extracto Nuñumia Percolación		1	14
		2	9
		3	11
		4	16
		5	12
	Total	5	5

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

**EVALUACIÓN FINAL: Método Químico**

Grupos Experimentales		N° de Animales	Primera Fase (0-5 minutos)	Segunda Fase (10-30 minutos)
<b>Control: Suero Fisiológico</b>		1	16	39
		2	14	43
		3	15	29
		4	14	40
		5	15	41
		Total	N	5
<b>Gel con Extracto 10%</b>		1	13	27
		2	10	21
		3	11	35
		4	14	33
		5	15	38
		Total	N	5
<b>Grupos Finales</b> <b>Gel con Extracto 20%</b>		1	12	13
		2	11	15
		3	11	18
		4	12	22
		5	11	26
		Total	N	5
<b>Extracto Nuñumia</b>		1	9	24
		2	12	19
		3	10	26
		4	11	23
		5	14	25
		Total	N	5
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>		1	7	16
		2	7	12
		3	10	10
		4	15	11
		5	16	13
		Total	N	5

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

## EVALUACIÓN FINAL: Método Térmico

Grupos Experimentales		N° de Animales	Latencia de retirada de la cola
<b>Control: Suero Fisiológico</b>		1	10
		2	8
		3	7
		4	9
		5	11
		<b>Total</b>	<b>5</b>
<b>Gel con Extracto 10%</b>		1	5
		2	9
		3	15
		4	10
		5	12
		<b>Total</b>	<b>5</b>
<b>Grupos Finales</b> <b>Gel con Extracto 20%</b>		1	14
		2	12
		3	25
		4	15
		5	14
		<b>Total</b>	<b>5</b>
<b>Extracto Nuñumia</b>		1	14
		2	15
		3	20
		4	13
		5	16
		<b>Total</b>	<b>5</b>
<b>Control Positivo Diclofenaco</b>		1	20
		2	17
		3	24
		4	22
		5	19
		<b>Total</b>	<b>5</b>

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA