

NOMBRE DEL TRABAJO:	
<ul style="list-style-type: none"> EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS SOLUCIONES DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE HOJAS DE FICUS CARICA Y ANNONA MURICATA EN RATAS ALBINAS. 	
ASESOR:	AUTORES:
<ul style="list-style-type: none"> Mg. Diaz Uribe, Julio Luis 	<ul style="list-style-type: none"> Bach. Rosales Huaman, Monica Soledad
RESUMEN DEL SOFTWARE DE DETECCIÓN DE SIMILITUDES	
<hr/>	
<p>RECuento DE PALABRAS</p> <p>8867 Words</p>	<p>RECuento DE CARACTERES</p> <p>48322 Characters</p>
<p>RECuento DE PÁGINAS</p> <p>58 Pages</p>	<p>TAMAÑO DEL ARCHIVO</p> <p>2.6MB</p>
<p>FECHA DE ENTREGA</p> <p>Feb 7, 2023 5:45 PM GMT-5</p>	<p>FECHA DEL INFORME</p> <p>Feb 7, 2023 5:46 PM GMT-5</p>
<hr/>	
<p>● 16% de similitud general</p> <p>El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base</p> <ul style="list-style-type: none"> 16% Base de datos de Internet 1% Base de datos de publicaciones 	
<p>● Excluir del Reporte de Similitud</p> <ul style="list-style-type: none"> Material bibliográfico Material citado Fuentes excluidas manualmente Material citado Coincidencia baja (menos de 10 palabras) Bloques de texto excluidos manualmente 	



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y
BIOQUIMICA**

**TESIS
EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LAS SOLUCIONES DE LOS
EXTRACTOS ETANÓLICOS DE HOJAS DE FICUS CARICA Y
ANNONA MURICATA EN RATAS ALBINAS**

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

AUTORES:

Bach. Rosales Huaman, Monica Soledad

ASESOR:

Mg. Diaz Uribe, Julio Luis

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Recursos Naturales: Fitoquímica

HUANCAYO – PERÚ

2023

DEDICATORIA

Al artífice y creador nuestro Dios que fue, es y será el centro de nuestra vida, quien me da fortaleza, paz y detalles de amor a diario dando seguridad a mis pasos en este camino.

A mis padres Raúl y Zenovia así también mi mamita Marcelina por ser ejemplo de sacrificio, valores morales, principios, amor y superación; quienes lo dieron todo por mi formación personal y superación profesional, a ellos toda mi admiración y todo mi amor.

A mi hermana Myriam por su amor incondicional y todo el esfuerzo, dedicación realizada en conjunto para culminar nuestra profesión, desde tu partida a la casa de Dios Padre prometí continuar el proyecto que juntas iniciamos; estoy segura que estás orgullosa de este logro, y sé que me acompañas espiritualmente en mi caminar.

A mis seres queridos (Simón, Soledad, Julio, madre Angelita, Bertha) que también partieron de este mundo dejando enseñanzas de vida.

A cada una de las personas que al ser parte de nuestra vida nos apoyaron espiritual y físicamente en todo momento, motivándonos a cumplir cada proyecto.

AGRADECIMIENTO

A la universidad Franklin Roosevelt, a través de la Escuela Profesional de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica quien me acogió con los brazos abiertos, brindándome la formación profesional, como el reforzamiento personal, para el logro de mis metas y proyectos.

A nuestros docentes quienes no sólo nos brindaron conocimientos, sino que velaron e hicieron seguimiento de nuestra formación profesional y en lo personal con su confianza, su amistad me permitió seguir la senda de superación cumpliendo cada meta trazada.

A los compañeros que se convirtieron en amigos con el transcurrir del tiempo, con quienes compartimos experiencias en las aulas de clase, formando un lazo especial que nos permitía apoyarnos unos a otros, lo cual hizo que a pesar de las adversidades, con unión y alegría cumplimos nuestro objetivo común de culminar nuestra carrera profesional.

PÁGINA DEL JURADO

PRESIDENTE:

Mg. Enrique Juan Solgorre Contreras

SECRETARIO:

Mg. Orlando Jesus Carbajal

VOCAL:

Mg. Julio Luis Diaz Uribe

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

DECLARACION JURADA SIMPLE

Yo, **Rosales Huaman Monica Soledad** de nacionalidad peruana, identificada con DNI N° 46198831 Tesista de la Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, Bachiller en Farmacia y Bioquímica, DECLARO BAJO JURAMENTO: QUE TODA LA INFORMACION PRESENTADA ES AUTENTIVA Y VERAZ, me afirmo y me ratifico en lo expresado en señal en lo cual firmo el presente documento a los 08 días del mes de octubre del 2023.



.....
Rosales Huaman, Monica Soledad

DNI: 46198831

Índice

RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
I. INTRODUCCIÓN	10
II. MÉTODO	17
2.1. Tipo y diseño de investigación	17
2.2. Operacionalización de variables	17
2.3. Población, muestra y muestreo (incluir criterios de selección)	17
2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad	18
2.5. Procedimiento	18
2.6. Método de análisis de datos	21
2.7. Aspectos éticos	22
III. RESULTADOS	23
IV. DISCUSION	25
V. CONCLUSIONES	30
VI. RECOMENDACIONES	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	38

RESUMEN

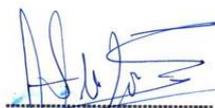
El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto antiinflamatorio de las soluciones de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* en ratas albinas. La metodología usada fue de una investigación experimental, cuantitativa, prospectiva de corte transversal. Las hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* fueron colectadas, seleccionadas, lavadas y desecadas para luego ser maceradas por separado. El extracto resultante fue usado para determinar los tipos de metabolitos secundarios mediante técnicas de coloración y precipitación. Se realizó un ensayo farmacológico en ratas albinas que fueron agrupadas y etiquetadas como grupo control, indometacina 10 mg/kg, extracto *Ficus carica* 400 mg/kg, extracto de *Annona muricata* y la mezcla de los extractos *Annona muricata* y *Ficus carica* 400 mg/kg. El método usado fue el de edema plantar inducido con formaldehído al 1 % y el volumen de inflamación fue medido con un pletismómetro. El extracto de las hojas de *Annona muricata* son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos. El extracto de las hojas de *Ficus carica* son las lactonas α β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides. El grupo experimental que menor inflamación presentó es el que recibió una mezcla de los extractos *Annona muricata* y *Ficus carica* a la dosis de 400 mg/kg con volúmenes de 1.12 y 0.99 ml después de 3 y 6 horas. El grupo que recibió 10 mg/kg de indometacina presentó volúmenes de 1.02 y 0.73 ml después de 3 y 6 horas. Se concluyó que las soluciones de los extractos de las hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* presentan efecto antiinflamatorio en ratas albinas.

Palabras clave: *Annona muricata*, *Ficus carica*, antiinflamatorio, extracto.

ABSTRACT

The objective of this research was to determine the anti-inflammatory effect of ethanolic extract solutions from the leaves of *Ficus carica* and *Annona muricata* in albino rats. The methodology used was experimental, quantitative and prospective with cross-sectional research. The leaves of *Ficus carica* and *Annona muricata* were collected, selected, washed, and dried before being separately macerated. The resulting extract was used to determine the types of secondary metabolites through staining and precipitation techniques. A pharmacological trial was conducted on albino rats, which were grouped and labeled as the control group, indomethacin 10 mg/kg, *Ficus carica* extract 400 mg/kg, *Annona muricata* extract, and a mixture of *Annona muricata* and *Ficus carica* extracts 400 mg/kg. The method used was 1% formaldehyde-induced plantar edema, and the inflammation volume was measured with a plethysmometer. The extract from the leaves of *Annona muricata* contains α , β -unsaturated lactones, phenolic compounds, flavonoids and tannins. The extract from the leaves of *Ficus carica* contains α β -unsaturated lactones, phenolic compounds, tannins, terpenes and alkaloids. The experimental group that showed the least inflammation was the one that received a mixture of *Annona muricata* and *Ficus carica* extracts at a dose of 400 mg/kg, with volumes of 1.12 and 0.99 ml after 3 and 6 hours. The group that received 10 mg/kg of indomethacin showed volumes of 1.02 and 0.73 ml after 3 and 6 hours. It was concluded that the solutions of the extracts from the leaves of *Ficus carica* and *Annona muricata* show an anti-inflammatory effect in albino rats.

Keywords: *Annona muricata*, *Ficus carica*, anti-inflammatory, extract.



.....
LIC. SILVIA MAYRA HUAYNATE LÓPEZ
Docente Traductor Inglés
CENTRO DE IDIOMAS

I. INTRODUCCIÓN

La inflamación es un mecanismo de defensa que tiene el propósito de neutralizar y destruir los agentes invasores y nocivos, limitar la propagación de agentes nocivos a otros tejidos y preparar cualquier tejido dañado para su reparación. (1) La inflamación torna crónica puede dar origen a enfermedades como artritis, arterioesclerosis y hasta cáncer.

(2)

La artritis es la inflamación de al menos una articulación capaz de producir dolor y rigidez. La prevalencia de esta enfermedad es de aproximadamente el 1 % en el mundo (3) pero en el Perú la prevalencia es del 0.5 %. (4) Además, un alto nivel de inflamación sostenida es un importante predictor de muerte prematura en pacientes con artritis reumatoide (5) y los pacientes con artritis reumatoide tienen un riesgo 1.5-2.0 veces mayor de desarrollar enfermedad coronaria en comparación con la población general (6,7), y de la misma manera al riesgo por la diabetes mellitus. (8)

El cáncer es la reproducción descontrolada de células anormales. El cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente en el mundo con 8.8 muertes y se considera que 1 de cada 6 muertes, es debido a esta enfermedad y el costo total atribuible a la enfermedad en el 2010 fue de 1,16 billones de dólares. (9) En el Perú se registraron 32 163 muertes en el año 2016 (10) y en el año 2018 se detectaron 11 865 nuevos casos de cáncer. (11)

La medicina tradicional herbaria es ampliamente usada por ser efectiva en muchos casos. (12) Pero el mal manejo de las plantas de uso medicinal puede tener efectos negativos sobre la salud de las personas que lo consumen o no presentar la actividad biológica esperada. (13) Por esta razón el uso tradicional de las plantas medicinales debe ser validado con la severidad del método científico.

En la actualidad existen varios medicamentos para tratar la inflamación (14) pero estos pueden ser costosos y poco accesibles para algunos grupos socioeconómicos. El presente trabajo pretende evidenciar el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos de las hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata*, esto podría dar origen a una alternativa terapéutica que posiblemente dé lugar a un fitofármaco desarrollado por otros investigadores interesados.

Los antecedentes de la presente investigación son

Mayhua D y Avendaño A (2018). En su tesis titulada “Efecto antiinflamatorio del extracto alcohólico de hojas de *Morus nigra* l en ratas albinas”. La especie botánica *Morus nigra*, de la familia *Moraceae*, usada en este estudio fue colectada en Lima. Las hojas seleccionadas y tratadas de esta especie secas y pulverizadas fueron maceradas con etanol 96°. El extracto obtenido fue usado para determinar el efecto antiinflamatorio por el método de edema plantar inducido con carragenina. Se usaron 25 ratas divididas en 5 grupos de 5. Estas etiquetados como: Control, Naproxeno 40 mg/kg, y los extractos a las dosis 250, 500 y 1000 mg/kg. Se midió la inflamación de los diferentes grupos por gravimetría. Los resultados del ensayo evidenciaron 0.66, 0.09, 0.53, 0.28 y 0.13 g para los grupos Control, Naproxeno 40 mg/kg, y los extractos a las dosis 250, 500 y 1000 mg/kg respectivamente. Los autores concluyeron que los extractos de las hojas de *Morus nigra* administrados por vía oral a las dosis de 500 y 1000 mg/kg presentaron efecto antiinflamatorio estadísticamente significativo respecto al control. (15)

Cho E (2017). En su investigación titulada “Anti-inflammatory effects of *Annona muricata* leaf ethanol extracts”. Este estudio se centró en las actividades antiinflamatorias de los extractos de etanol de hojas de *Annona muricata* (AME). La inflamación de los macrófagos fue inducida por el tratamiento con lipopolisacáridos (LPS), y se midieron varios factores mediados por la inflamación [citocinas y óxido nítrico (NO)]. El tratamiento con AME redujo significativamente el NO inducido por LPS, los niveles de citocinas [interleucina (IL) -6, factor de necrosis tumoral – α e IL – 1 β] y la expresión de NO sintasa inducible y ciclooxigenasa-2 de una manera dependiente de la dosis. Los estudios mecánicos mostraron que el tratamiento con AME inhibía la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno y el factor nuclear (NF) – κ B en los macrófagos tratados con LPS. A partir de estos resultados, el tratamiento con AME inhibe fuertemente la inflamación inducida por LPS mediante la inhibición de la activación de NF κ B, lo que sugiere que AME podría ser un candidato potencial para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria como fármaco nutraceutico. (16)

Ayun N *et al* (2020). Este estudio tiene como objetivo analizar el efecto del extracto etanol de hojas de guanábana sobre las características histopatológicas y la expresión de COX-2 y TNF α en tejido recto-anal. Usaron ratones de 20 semanas inducidos a inflamación por 3 veces con aceite de crotón al 6% a través del ano. Se administraron dosis de extracto de 100, 200 y 400 mg/kg y aspirina como control positivo por vía oral

durante 7 días. El examen histopatológico del tejido recto-anal de los ratones se evaluó contando la necrosis celular, la inflamación, la vasodilatación y el edema utilizando hematoxilina-eosina. Las células positivas que expresan COX-2 y TNF α se contaron en células epiteliales inflamatorias usando inmunohistoquímica. La administración del extracto en todas las dosis mostró diferentes niveles de inflamación, necrosis, vasodilatación y edema en la histopatología del tejido recto-anal estadísticamente significativo. Las tres dosis del extracto muestran efectos antiinflamatorios significativos en el tejido hemorroidal. Las dosis del extracto de 200, 400 mg/kg redujeron significativamente la COX-2 P <0,05 en comparación con los controles negativos, y las dosis del extracto de 100, 200 y 400 mg/Kg redujeron significativamente el TNF α P <0,05 en comparación con los controles negativos. Los autores concluyeron que del extracto puede reducir la inflamación y tiene potencial para ser desarrollado como un remedio natural para las hemorroides.(17)

Rezagholidzadeh *et al* (2022). El propósito de esta revisión es discutir los efectos antiinflamatorios de *F. carica* y *O. europaea* con énfasis en su impacto en las citocinas proinflamatorias fundamentales, incluidas IL-1, IL-6 y TNF- α . Materiales y Métodos: Para preparar la presente revisión, los sitios utilizados incluyeron Scopus, PubMed, Science Direct y Google Scholar y estudiaron artículos relevantes desde 2000 hasta 2021. Resultados: Como resultado, observamos que la mayoría de los compuestos en el higo y el olivo incluyendo polifenoles, flavonoides, etc., ejercen sus efectos antiinflamatorios a través de la inhibición o disminución de las citocinas proinflamatorias. Además, algunos antioxidantes naturales son comunes entre estas dos plantas. Conclusión: Sugerimos que consumir higos y aceitunas simultáneamente o solos puede ser útil en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Kurniawan *et al* (2020). El objetivo de este estudio fue determinar la presencia del efecto antiinflamatorio en los extractos de *Ficus carica* y *Ziziphus mauritania* y también crear una formulación de crema óptima para estos extractos. Este estudio utilizó 15 grupos de hebras de ratones BALB/c macho a los que se les administró el siguiente tratamiento: control normal, control negativo, control positivo, extracto de *Ziziphus mauritania* al 2,5%; extracto de *Ziziphus mauritania* 5%; extracto de *Ficus carica* 2,5%; extracto de *Ficus carica* 5%; extracto combinado 2,5%; extracto combinado 5%; crema *Ziziphus mauritania* 2,5%; crema *Ziziphus mauritania* 5%; crema de *Ficus carica* 2,5%; crema de *Ficus carica* 5%; crema combinada 2,5%; crema mixta 5%. La actividad antiinflamatoria se evaluó midiendo el grosor de la epidermis en el tejido cutáneo y la observación

descriptiva de células inflamatorias y expresión de COX-2. Anteriormente, a los ratones se les administró aceite de crotón en la espalda para inducir la inflamación. Después de 3 días de tratamiento con crema y extracto, los ratones se sacrificaron para obtener una dosificación histopatológica hecha de tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica COX-2. El resultado mostró extracto de *Ziziphus mauritania* de control de grupo 2,5%; extracto de *Ziziphus mauritania* 5%; extracto de higos 2,5%; extracto de higos 5%; extracto combinado 2,5%; extracto combinado 5%; crema *Ziziphus mauritania* 2,5%; crema *Ziziphus mauritania* 5%; crema de *Ficus carica* 2,5%; crema de *Ficus carica* 5%; crema combinada 2,5%; La combinación de crema al 5% tuvo la capacidad de reducir significativamente el grosor de la epidermis estadísticamente ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de control negativo. Por otro lado, en comparación con el grupo de control positivo, no hubo resultados significativos y el control positivo fue mejor en la reducción de la inflamación que el grupo de control. (18)

A. muricata es comúnmente conocida como guanábana, graviola, guanábana, paw-paw y sirsak, perteneciente a la familia *Annonaceae* que comprende aproximadamente 130 géneros y 2300 especies. (19). *A. muricata* es originaria de las zonas tropicales más cálidas de América del Sur y del Norte y ahora está ampliamente distribuida en las partes tropicales y subtropicales del mundo, incluidas la India, Malasia y Nigeria. *A. muricata* es un árbol erecto de hoja perenne, terrestre, que alcanza los 5–8 m de altura y presenta una copa abierta y redondeada con hojas grandes, brillantes y de color verde oscuro. Los frutos comestibles del árbol son grandes, en forma de corazón y de color verde, y el diámetro varía entre 15 y 20 cm. (20)

Esta especie tiene presencia en diversas partes del mundo y sus usos tradicionales pueden ser variables respecto a su ubicación geográfica. Es usada para tratar enfermedades dermatológicas en Filipinas. (21) Las hojas son usadas para relajar los nervios en Nigeria. (22) El extracto de las hojas hervidas es usado para tratar las palpitations cardiacas en las Islas Guayanas. (23) Es usado para tratar la diabetes en Brasil. (24) Los baños con las hojas son usados para tratar la sarna en Vanuatu. (25) Las decocciones o infusiones de las hojas, flores o frutos son usados para tratar el cáncer, enfermedades prostáticas, hipertensión, inflamación, gripe, artritis, asma, tos, diabetes y diarrea en Cuba. (26) La infusión de las hojas es usada para tratar el resfrío y la hipertensión en Trinidad. (27) En el Perú, en la provincia del Bolívar, la infusión de las hojas es usadas para tratar y prevenir el cáncer. (28) En el Valle de Chazuta, la infusión de las hojas es usadas como diuréticos. (29) En el bajo Quimiriki, es usado para tratar las parasitosis intestinales. (30)

Esta especie vegetal contiene varios alcaloides, entre los más relevantes se encuentran la anonaina, alcaloide quinolínico con actividad antidepresiva, antipalúdico y citotóxico; anonamina, alcaloide quinolínico con actividad citotóxica; asimilobina, alcaloide quinolínico con actividad antidepresiva y citotóxica y (R)-4'-O-metilcocaurina, alcaloides isoquinolínico con actividad citotóxica. (31)

Ficus carica es un árbol decíduo de 4–6 metros de altura, con numerosas ramas extendidas y un tronco que rara vez supera los 7 pies de diámetro. El látex de la planta es de color blanco lechoso y contiene principalmente ficina, es decir, enzima hidrolítica de naturaleza proteica. (32) El sistema de raíces en la planta es típicamente bajo y extendido. El nombre de la especie carica significa que tiene hojas parecidas a la papaya. Los higos son ramillas axilares en hojas, emparejadas o solitarias, y generalmente en forma de pera. El " higo " maduro tiene una cáscara dura (verde puro, verde con marrón, marrón o púrpura), que a menudo se agrieta sobre la maduración y expone la pulpa debajo. Se ven flores en receptáculos; surgen de las axilas de las hojas viejas. La parte superior del receptáculo está ocupada por flores femeninas y la parte inferior por flores masculinas. El receptáculo maduro, saikonium, contiene una gran cantidad de pequeñas semillas blanquecinas. Las semillas pueden ser grandes, medianas, pequeñas o diminutas y varían en número de 30 a 1600 por fruto. (33)

Ficus carica presenta múltiples usos tradicionales alrededor del mundo. El látex fresco es usado para tratar las verrugas en Turquía. (34) además, de que decocción de las hojas son usadas para tratar la diarrea también en Turquía. (35) Las hojas frescas son machacadas hasta lograr una pasta que es usada para tratar los forúnculos en Pakistán. (36) La infusión o decocción de las hojas son usadas como sedantes y para tratar las verrugas, tos e inflamación en Italia. (37) El látex y fruto son usados para tratar la constipación, dolor, inflamación, tumores, bronquitis, verrugas y picadura de insectos y la savia es usada para tatar las heridas, bronquitis, expectorante, picadura de insectos y como depurador digestivo en el norte de Irán. (38) A lo largo de todo el Perú se diferencian varios usos tradicionales como en la zona norte, la infusión de las hojas y tallos seca o frescas son usados para tratar la diabetes. (39) En el norte de los andes de Piura, es usada para tratar las hemorroides. (40) En Cajamarca, la savia del tallo es usada para tratar verrugas. (41) En Trujillo, la infusión de las hojas y fruto son usados para tratar la indigestión y estreñimiento.

Esta especie vegetal contiene varios compuestos fenólicos, entre los más relevantes se encuentran: 4',5'-dihidropsoraleno, umbeliferona, marmesina y bergapteno, cumarinas

con actividad fotosensibilizadora y citotóxica; Umbeliferona y escopoletina, cumarinas con actividad antineoplásica, antianémica y antioxidante; Rutina, flavonoide colorante y con actividad antineoplásica y Cianidin-3-O-glucósido y cianidin-3-O-ramnoglucósido, antocianinas con actividad antioxidante. (33)

El estudio se justifica en la validación del uso tradicional de las especies *Ficus carica* y *Annona muricata*. La medicina tradicional herbaria cuenta con un alto grado de aceptación en el mundo, la Organización Mundial de la (OMS) publicó que el 65% de la población mundial la practicaba en el año 1985. (42) Esta práctica no se limita a las zonas de mayor pobreza ya que al 2002 la OMS cuantificó que aproximadamente el 80% mundo la practica en atención primaria, tanto en países industrializados como los que se encuentran en vías de desarrollo. (43) Aunque gran parte de esta práctica no se encuentra validada científicamente, por esta razón es importante evidenciar el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata*. Considerando, que las plantas son fuente de gran parte de los medicamentos existentes. (44) Más del 50% de los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) tienen un origen directo o indirecto de los productos naturales y el 9 % de ellos tiene un origen vegetal desde el año 1981 hasta el 2014. (45)

La medicina tradicional herbaria propone a las especies *Ficus carica* y *Annona muricata* como plantas valiosas por la cantidad de usos tradicionales que tienen alrededor del mundo. (21–23,36–38) La validación de sus usos tradicionales podría originar una alternativa terapéutica y la asociación de dos plantas medicinales podría dar lugar a sinergia entre ellas y esto a su vez podría generar mayor efecto a menor dosis.

En este sentido, se formula la siguiente pregunta: ¿Cuál será el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* en ratas albinas? Y de la misma manera, los problemas específicos planteados son ¿Qué tipos de metabolitos presentan los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata*?, ¿Existirá efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* en ratas albinas?, ¿Existirá efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* en ratas albinas?, ¿Existirá efecto sinérgico antiinflamatorio entre las soluciones de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* en ratas albinas?

En este mismo sentido, se formula el objetivo general: Determinar el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* en ratas albinas, y los objetivos específicos son: Identificar que tipos de

metabolitos presentan los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata*, Evaluar el efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* en ratas albinas, Evaluar el efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* en ratas albinas. Evaluar el efecto sinérgico antiinflamatorio entre las soluciones de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* en ratas albinas. De la misma manera, la hipótesis es, la solución de los extractos etanólicos de hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* presenta efecto antiinflamatorio en ratas albinas.

II. MÉTODO

2.1. Tipo y diseño de investigación

La presente investigación es de tipo cuantitativa, ya que los resultados obtenidos de la ejecución del ensayo farmacológico que se planteará tienen un valor numérico. (46)

La investigación es aplicada, ya que la ejecución de esta investigación plantea la resolución de un problema concreto como lo es la inflamación. (46)

Esta fue una investigación prospectiva, ya que la obtención de los resultados se obtendrá del momento posterior a la formulación del proyecto y no de un evento pasado. (46)

Fue una investigación longitudinal, ya que la ejecución que la recolección de datos del experimento se desarrolló en dos momentos diferentes del estudio.

2.2. Operacionalización de variables

Variable independiente	Definición conceptual	Dimensiones	Instrumento
Extracto etanólico de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i>	Metabolitos secundarios presentes en los extractos etanólicos	Dosis	Ficha de observación
Variable dependiente	Definición conceptual	Dimensiones	Instrumento
Efecto antiinflamatorio	Inhibición de la inflamación inducida en ratas albinas	Volumen de inflamación	Ficha de observación

2.3. Población, muestra y muestreo (incluir criterios de selección)

2.3.1. Población

5 árboles de *Ficus carica* provenientes de Chosica-Lima, colectados en 200 m².

4 árboles de *Annona muricata* provenientes de Chosica-Lima, colectados en 150 m².

2.3.2. Muestra

500 g de hojas frescas de *Annona muricata*

500 g de hojas frescas de *Ficus carica*

Criterios de inclusión

Hojas frescas, enteras y adultas de *Annona muricata* y *Ficus carica*

Hojas libres de plagas y contaminación de *Annona muricata* y *Ficus carica*

Criterios de exclusión

Hojas en daño físico o químico

Hojas que presenten rasgos de oxidación o descomposición

3.3.3. Muestreo

La presente investigación usó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

2.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad

2.4.1. Técnicas

Macerado: Técnica de extracción con disolvente alcohólico que permitirá la lisis celular y su posterior disolución de la mayor parte de metabolitos secundarios solubles.

Inflamación inducida: Técnica que induce a la inflamación de los animales de experimentación con la administración subcutánea de formaldehído 1% para su posterior comparación de volumen de inflamación entre grupos experimentales y controles.

2.4.2. Instrumentos

Ficha de observación: Este instrumento es un documento que registra los resultados observados en el ensayo experimental de la presente investigación.

2.5. Procedimiento

2.5.1. Recolección y tratamiento postcosecha

Las hojas de *Annona muricata* (Guanábana) y *Ficus carica* (Higo) fueron colectadas el mes de octubre, época reproductiva, en el distrito de Chosica en la provincia de Lima. Las hojas fueron cortadas de las ramas más bajas de los árboles con ayuda de una tijera de jardín en horas de la mañana con ausencia total de lluvia. Las hojas frescas serán puestas en una caja de cartón agujereado. Luego las hojas fueron seleccionadas, eliminando así las hojas en proceso de descomposición o que no se encuentren completas. 241.4 g de hojas frescas de *Annona muricata* (Guanábana) y 260 g de hojas frescas de *Ficus carica*.

Las hojas seleccionadas fueron lavadas con abundante agua y posteriormente desinfectado al ser sumergido por 5 minutos en hipoclorito de sodio a la concentración 5 ppm. Luego las hojas serán escurridas durante 24 horas para posteriormente ser trozadas y bajo esta forma desecadas en una estufa a 40 °C. Cada 24 horas se realizaron determinaciones de pérdidas de peso por triplicado hasta obtener una masa constante a temperatura ambiente.

2.5.2 Molienda y extracción

Las hojas secas trozadas de *Annona muricata* (Guanábana) y *Ficus carica* (Higo) fueron trituradas con un pilón sobre un mortero de porcelana de color blanco hasta lograr un polvo fino. El peso resultante fue de 50.4 g y 71 g por parte de *Annona muricata* (Guanábana) y *Ficus carica* (Higo), respectivamente. El polvo seco de las hojas de *Annona muricata* (Guanábana) y *Ficus carica* (Higo) fueron puestos en un frasco de vidrio color topacio cada uno de ellos. En el mismo se vertió 350 ml de etanol para ser macerados durante una semana con agitación mecánica diaria. Los macerados luego serán concentrados por separado en un rotavapor hasta lograr un volumen aproximado a los 20 ml para luego ser concentrados a sequedad en placas Petri de vidrio con una estufa a 40 °C. Consiguiendo un peso de 8.6 g y 9.8 g de extracto de las hojas *Annona muricata* (Guanábana) y *Ficus carica* (Higo), respectivamente.

2.5.3. Tamizaje fitoquímico

Se rotularon 11 tubos de ensayo con numeración consecutiva del 1 al 11. Luego, se disolvieron 0.5 g en 10 ml de etanol. Se vertieron 0.5 ml de esta solución en cada uno de los tubos para posteriormente realizar un tamizaje fitoquímico en el siguiente orden (47).

Tabla 1. Diseño experimental del tamizaje fitoquímico

Tubo	Ensayo	Metabolito
1	Bornträger	Quinonas
2	FeCl ₃	Compuestos fenólicos
3	NaOH	Antocianinas
4	Shinoda	Flavonoides
5	Gelatina	Taninos
6	Liebermann	Terpenos
7	Wagner	Alcaloides
8	Mayer	Alcaloides
9	Drangendorff	Alcaloides
10	Baljet	Lactonas α,β -insaturadas
11	Espuma	Saponinas

2.5.4. Ensayo farmacológico

Ambientación de los animales de experimentación

Se adquirieron 30 ratas albinas de la raza Holtzman con pesos que oscilen entre los 100 – 150 g en el Bioterio del Instituto Nacional de Salud. Los animales de experimentación se ambientaron por 48 horas con libre acceso a agua y comida balanceada. Las ratas estuvieron expuestas a ciclos de 12 horas de luz y otras 12 horas en ausencia de luz. Los animales de experimentación estuvieron en un ambiente con 20 – 28 °C. (48)

Elaboración de las soluciones administradas

Para el grupo A: Se elaboró 10 ml de una solución del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* (Guanabana) al 6 % en agua destilada.

Para el grupo B: Se elaboró 10 ml de una solución del extracto etanólico de las hojas de *Ficus carica* (Higo) al 6 % en agua destilada.

Para el grupo C: Se elaboró 10 ml de una solución de los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* (Guanabana) y *Ficus carica* (Higo) al 6 % en agua destilada

Ensayo antiinflamatorio

Los animales de experimentación que formaron parte del estudio farmacológico tuvieron 12 horas de ayuno. Los animales de experimentación fueron divididos en 5 grupos de 6 ratas cada uno y se etiquetarán de la siguiente manera:

Tabla 2. Diseño del ensayo farmacológico

Código	Grupo	Dosis
1	Agua destilada	1 ml/100 g
2	Indometacina	10 mg/kg
3	A	400 mg/kg
4	B	400 mg/kg
5	C	400 mg/kg (1:1)

A: Extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata*; B: Extracto de las hojas de *Ficus carica* y C: Mezcla de los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica* en proporción 1:1

Fuente: Elaboración propia

Se administraron las sustancias experimentales y de referencia respectivas a los animales de experimentación de acuerdo con la distribución descrita en el cuadro anterior.

30 minutos después se administraron 0.1 ml de formaldehído al 1 % en la aponeurosis plantar de la pata derecha posterior de los todos los animales experimentación. Inmediatamente después de la inducción a la inflamación se determinará el volumen de esa pata con un pletismómetro. Luego se volverá a medir el volumen de la misma pata 3 horas después de la inducción. (48)

2.6. Método de análisis de datos

La presente investigación subió la información recolectada con la ficha de observación a una hoja de cálculo en el software Excel en su versión de acceso. Posteriormente fue procesado con el software SPSS versión 22 para hacer uso de estadística descriptiva para registrar los datos de tendencia central. Además, se hizo uso de estadística inferencial, para la determinación de la docimasia propuesta en la hipótesis. La estadística usada para tal fin será la prueba de Shapiro Wilk, Levene, Anova y Dunnet para determinar la normalidad de la distribución, homogeneidad de las varianzas, análisis de varianzas y comparaciones múltiples entre los grupos controles y los grupos experimentales.

2.7. Aspectos éticos

La presente investigación cumplió con las exigencias legales y normativa internacional para el trato de los animales de experimentación y la correcta recolección de especies vegetales.

III. RESULTADOS

3.1. Tamizaje fitoquímico

Los resultados del ensayo fitoquímico realizado en las hojas de *Annona muricata* (Guanabana) se muestran a detalle en la siguiente tabla.

Tabla 3. Resultados del tamizaje fitoquímico de las hojas de *Annona muricata*

Tubo	Ensayo	Metabolito	Resultado
1	Bornträger	Quinonas	-
2	FeCl ₃	Compuestos fenólicos	++
3	NaOH	Antocianinas	-
4	Shinoda	Flavonoides	+
5	Gelatina	Taninos	++
6	Liebermann	Terpenos	-
7	Wagner	Alcaloides	-
8	Mayer	Alcaloides	-
9	Drangendorff	Alcaloides	-
10	Baljet	Lactonas α,β -insaturadas	+++
11	Espuma	Saponinas	-

(-): Ausencia; (+): Leve; (++): Moderado; (+++): Abundante

La tabla anterior evidencia que los metabolitos secundarios mayoritarios que presenta el extracto de las hojas de *Annona muricata* (Guanábana) son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos.

Los resultados del ensayo fitoquímico realizado en las hojas de *Ficus carica* (Higo) se muestran a detalle en la siguiente tabla.

Tabla 4. Resultados del tamizaje fitoquímico de las hojas de *Ficus carica*.

Tubo	Ensayo	Metabolito	Resultado
1	Bornträger	Quinonas	-
2	FeCl ₃	Compuestos fenólicos	++
3	NaOH	Antocianinas	-
4	Shinoda	Flavonoides	-
5	Gelatina	Taninos	++
6	Liebermann	Terpenos	+
7	Wagner	Alcaloides	+
8	Mayer	Alcaloides	+
9	Drangendorff	Alcaloides	++
10	Baljet	Lactonas α,β -insaturadas	++
11	Espuma	Saponinas	-

La tabla anterior evidencia que los metabolitos secundarios mayoritarios que presenta el extracto de las hojas de *Ficus carica* (Higo) son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides.

3.2. Ensayo farmacológico.

En la siguiente tabla se muestra los volúmenes de la pata de los animales de experimentación en los dos momentos como resultados del ensayo farmacológico.

Tabla 5. Resultados del ensayo farmacológico

Grupos	Volumen 1	Volumen 2
Control	1.42	1.32
Indometacina	1.02	0.73
<i>Annona muricata</i>	1.32	1.13
<i>Ficus carica</i>	1.22	1.01
<i>Annona muricata</i> y <i>Ficus carica</i>	1.12	0.99

El cuadro anterior muestra que el volumen de inflamación que presentó el grupo control fue de 1.42 y 1.32 ml después de 3 y 6 horas de la inducción a la inflamación. El grupo experimental que menor inflamación presentó es el que recibió una mezcla de los extractos *Annona muricata* y *Ficus carica* a la dosis de 400 mg/kg con volúmenes de 1.12

y 0.99 ml después de 3 y 6 horas. El grupo que presentó menor inflamación fue el que recibió 10 mg/kg de indometacina con volúmenes de 1.02 y 0.73 ml después de 3 y 6 horas. Por otro lado, los grupos *Annona muricata* y *Ficus carica* presentaron 1.32 y 1.22 ml después de 3 horas y 1.13 y 1.01 después de 6 horas.

Distribución

Para determinar la prueba estadística necesaria para contrastar la hipótesis planteada en la presente investigación es necesario determinar la normalidad de la distribución de los resultados del ensayo farmacológico y para esto se realizó la prueba de Shapiro-Wilk como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6. Prueba de Shapiro-Wilk

	Grupo	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
Volumen1	Control	,869	6	,221
	Indometacina	,773	6	,033
	Annona	,818	6	,085
	Ficus	,818	6	,085
	Annona y Ficus	,683	6	,004
Volumen2	Control	,842	6	,135
	Indometacina	,763	6	,027
	Annona	,766	6	,029
	Ficus	,705	6	,007
	Annona y Ficus	,640	6	,001

La tabla anterior muestra que al menos uno de los grupos tiene un valor de significancia asintótica es menor al 0.05. Por lo tanto, los resultados del ensayo farmacológico presentan una distribución no normal.

Homogeneidad de varianzas

Para determinar la prueba estadística necesaria para contrastar la hipótesis planteada en la presente investigación es necesario determinar la homogeneidad de las varianzas de los resultados del ensayo farmacológico y para esto se realizó la prueba de Levene como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 7. Prueba de Levene

Prueba de homogeneidad de varianzas				
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Volumen 1	1,000	4	25	,426
Volumen 2	2,032	4	25	,121

La tabla anterior muestra el valor de significancia asintótica es mayor al 0.05. Por lo tanto, los resultados del ensayo farmacológico presentan homogeneidad en sus varianzas.

Comparaciones múltiples

Para determinar si las diferencias de los volúmenes de inflamación en el ensayo farmacológico son estadísticamente significativas se realizó la prueba T3 de Dunnett como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 8. Comparaciones múltiples por la prueba T3 de Dunnett.

Comparaciones múltiples							
Variable dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Volumen 1	Control	Indometacina	,40333*	,01370	,000	,3557	,4509
		Annona	,10667*	,01269	,000	,0626	,1507
		Ficus	,20667*	,01269	,000	,1626	,2507
		Annona y Ficus	,30000*	,01449	,000	,2494	,3506
Volumen 2	Control	Indometacina	,59500*	,01344	,000	,5484	,6416
		Annona	,19333*	,01358	,000	,1462	,2405
		Ficus	,31000*	,01274	,000	,2658	,3542
		Annona y Ficus	,33000*	,01011	,000	,2916	,3684

La tabla anterior muestra que todos los grupos presentan un valor de significancia asintótica bilateral menor al 0.05. Por lo tanto, existe una diferencia estadísticamente significativa entre cada uno de los grupos frente al grupo control. Entre los resultados se destaca el efecto antiinflamatorio estadísticamente significativo por parte del grupo al que se le administró la mezcla de los extractos de *Annona muricata* y *Ficus carica* a la dosis de 400 mg/kg. Seguido por los extractos de *Annona muricata* y *Ficus carica* por separado. A pesar de que hay un efecto antiinflamatorio estadísticamente significativo por parte de los grupos *Annona muricata* y *Ficus carica*. Es importante mencionar que este no es mayor al que presenta indometacina a la dosis de 10 mg/kg.

IV. DISCUSION

El extracto de las hojas de *Annona muricata* (Guanábana) son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos. Estos resultados tienen sustento con los estudios realizados por otros autores como Makuasa A y Ningsih P (2020) que evidenció la presencia y cuantificó los flavonoides totales en el extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata*, proveniente de Indonesia, mediante espectrofotometría ultravioleta (49). En ese mismo sentido, Alvarado P y Bautista A (2022) En una investigación evidenciaron la presencia de las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos en el extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata*, proveniente de Bagua, mediante técnicas de coloración y precipitación (50).

El extracto de las hojas de *Ficus carica* (Higo) son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides. De la misma manera, Belattar H *et al* (2021) En una investigación evidenciaron la presencia lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides en el extracto alcohólico de las hojas de *Ficus carica*, proveniente de Algeria, mediante técnicas de coloración y precipitación (51). De la misma manera Nirwana I *et al* (2018) publicaron la presencia lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides en el extracto alcohólico de las hojas de *Ficus carica*, proveniente de Indonesia, mediante técnicas de coloración y precipitación (52).

El grupo experimental que menor inflamación presentó es el que recibió una mezcla de los extractos *Annona muricata* y *Ficus carica* a la dosis de 400 mg/kg con volúmenes de 1.12 y 0.99 ml después de 3 y 6 horas. El grupo que presentó menor inflamación fue el que recibió 10 mg/kg de indometacina con volúmenes de 1.02 y 0.73 ml después de 3 y 6 horas. Por otro lado, los grupos *Annona muricata* y *Ficus carica* presentaron 1.32 y 1.22 ml después de 3 horas y 1.13 y 1.01 después de 6 horas. Otros autores han publicado el efecto antiinflamatorio *in vivo* e *in vitro* de los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica*. En este sentido, Cho E (2017). En sus estudios mostraron que el tratamiento con extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* presente efecto antiinflamatorio *in vitro* ya que inhibía la activación de la proteína quinasa activada por mitógeno y el factor nuclear (NF) κ B en los macrófagos tratados con LPS. (16) De la

misma manera, Ayun N *et al* (2020). Evidenciaron el efecto antiinflamatorio *in vitro* del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* a las dosis 100, 200 y 400 mg/kg ya que inhibe la expresión de la enzima ciclooxigenasa tipo 2 en hemorroides inducidas en ratas.(17) En este sentido, Kurniawan *et al* (2020). Evidenciaron la presencia del efecto antiinflamatorio en los extractos de *Ficus carica* extracto de higos 2,5%; extracto de higos 5%; extracto combinado 2,5%; extracto combinado con *Ziziphus mauritania* 5%. (18) Estos autores apoyan los resultados conseguidos en esta tesis. Ya en estos estudios se evidenciaron el efecto de los extractos de *Annona muricata* y *Ficus carica* solo y asociados con otra especie vegetal.

El efecto antiinflamatorio que evidencian los extractos etanólicos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica* pueden ser debido a la presencia del flavonoide quercetina y ácido clorogénico ya que inhiben la expresión del óxido nítrico sintasa *in vitro* (53) e inhiben a la enzima ciclooxigenasa tipo 2 y disminuyen la expresión de la interleucina 6. (54)

V. CONCLUSIONES

1. Las soluciones de los extractos de las hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* presentan efecto antiinflamatorio en ratas albinas
2. La solución de la mezcla de las hojas de *Ficus carica* y *Annona muricata* presentan efecto antiinflamatorio en ratas albinas
3. El extracto de las hojas de *Annona muricata* son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, flavonoides y taninos
4. El extracto de las hojas de *Ficus carica* son las lactonas α,β -insaturadas, compuestos fenólicos, taninos, terpenos y alcaloides.

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones para determinar el efecto antiinflamatorio de las fracciones y derivados los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica*.
- Realizar investigaciones para determinar el efecto antiinflamatorio de las mezclas de los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica* a diferentes proporciones y dosis.
- Realizar investigaciones químicas de los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica* para aislar compuestos con efecto antiinflamatorio
- Realizar investigaciones para determinar el efecto antiinflamatorio de las mezclas de los extractos de las hojas de *Annona muricata* y *Ficus carica* proveniente de otras partes del Perú.

REFERENCIAS

1. Bansik JL. Inflammation and immunity. In: Bansik JL, Copstead LEC, editors. *Pathophysiology*. 6th ed. St Louis: Elsevier; 2019. p. 158–93.
2. García Barreno P. Inflamación. *Rev R Acad Cienc Exact Fís Nat*. 2008;102(1):91–159.
3. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A synopsis. *American Journal of Managed Care*. 2014;20(7 SUPPL.):128–35.
4. Gamboa-Cardenas R, Medina M, Acevedo E, Pastor C, Cucho M, Gutierrez C. Prevalence of rheumatic diseases and disability in an urban marginal Latin American population. A community based study using the COPCORD model. *Arthritis Rheum*. 2007;9(Supplement):S344.
5. Chehata JC, Hassell SA, Clarke DL, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: Relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology*. 2001;40(4):447–52.
6. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):402–11.
7. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1608–12.
8. Peters MJL, Van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2009;61(11):1571–9.
9. OMS. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [cited 2020 Jan 21]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

10. Ramos W, DeLaCruz-Vargas J. Presentación del documento técnico “análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2018.” Rev Fac Med Hum. 2020;20(1):10–1.
11. INEN. Casos nuevos de cáncer registrados en INEN: Periodo 2009-2018 [Internet]. Instituto nacional de estadística e informática. 2019 [cited 2020 Jan 22]. p. 3. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>
12. Charly MM, Jean-Paul SI, Ngbolua KTN, Hippolyte SNT, Erick KN, Alifi PB, et al. Review of the Literature on Oral Cancer: Epidemiology, Management and Evidence-based Traditional Medicine Treatment. Annu Res Rev Biol. 2022 May 30;15–27.
13. Castellanos-Jiménez AK, Reynoso-Camacho R, Rocha-Guzmán NE, Corella-Madueño MA, de los Ríos EA, Salgado LM. Effect of herbal decoctions used in Mexican traditional medicine attenuate the adverse effects of a hypercaloric diet. Phytomedicine Plus. 2022 Feb 1;2(1).
14. Stevens CW. Brenner and Steven’s pharmacology. 6th ed. Ottawa: Elsevier; 2022. 611 p.
15. Mayhua D, Avendaño A. Efecto antiinflamatorio del extracto alcohólico de hojas de *Morus nigra* l en ratas albinas. Universidad inca garcilaso de la vega; 2018.
16. Cho EJ, Lee JH, Sung NY, Byun EH. Anti-inflammatory effects of *Annona muricata* leaf ethanol extracts. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition. 2017;46(6):681–7.
17. Ayun NQ, Kusmardi, Nurhuda, Elya B. Anti-inflammation of soursop leaves (*annona muricata* l.) against hemorrhoids in mice induced by croton oil. Pharmacognosy Journal. 2020 Jun 1;12(4):784–92.
18. Kurniawan MF, Irawan MI, Prakoso A, Sugihartini N. Anti-inflammatory activity effect of *ficus carica* and *ziziphus Mauritania* leaves. International Journal of Pharmaceutical Research. 2020 Jan 1;12(1):920–7.
19. Leboeuf M, Cavé A, Bhaumik PK, Mukherjee B, Mukherjee R. The phytochemistry of the annonaceae. Phytochemistry. 1980;21(12):2783–813.

20. De Souza EBR, Da Silva RR, Afonso S, Scarminio IS. Enhanced extraction yields and mobile phase separations by solvent mixtures for the analysis of metabolites in *Annona muricata* L. leaves. *J Sep Sci.* 2009;32(23–24):4176–85.
21. Tantiado RG. Survey on ethnopharmacology of medicinal plants in Iloilo, Philippines. *International Journal of Bio-Science and Bio-Technology.* 2012;4(4):11–26.
22. Siqueira MVBM, Marconi TG, Bonatelli ML, Zucchi MI, Veasey EA. Ethnobotanical potentials of common herbs in Nigeria: A case study of Enebu state. *Educational Research and Review.* 2006;1(1):16–22.
23. Austin DF, Bourne GR. Notes on Guyana's medical ethnobotany. *Econ Bot.* 1992;46(3):293–8.
24. Figueiredo GM, Leitão-Filho HF, Begossi A. Ethnobotany of Atlantic Forest Coastal Communities: II. Diversity of Plant Uses at Sepetiba Bay (SE Brazil). *Hum Ecol.* 1997;25(2):353–60.
25. Bradacs G, Heilmann J, Weckerle CS. Medicinal plant use in Vanuatu: A comparative ethnobotanical study of three islands. *J Ethnopharmacol.* 2011;137(1):434–48.
26. Heredia-Díaz Y, García-Díaz J, López-González T, Chil-Nuñez I, Arias-Ramos D, Escalona-Arranz JC, et al. An ethnobotanical survey of medicinal plants used by inhabitants of Holguín, Eastern region, Cuba. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat.* 2018;17(2):160–96.
27. Clement YN, Baksh-Comeau YS, Seaforth CE. An ethnobotanical survey of medicinal plants in Trinidad. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2015;11(1):1–28.
28. Monigatti M, Bussmann RW, Weckerle CS. Medicinal plant use in two Andean communities located at different altitudes in the Bolívar Province, Peru. *J Ethnopharmacol.* 2013;145(2):450–64.
29. Sanz-Biset J, Campos-de-la-Cruz J, Epiquién-Rivera M a., Cañigüeral S. A first survey on the medicinal plants of the Chazuta valley (Peruvian Amazon). *J Ethnopharmacol.* 2009;122(2):333–62.

30. Luziatelli G, Sørensen M, Theilade I, Mølgaard P. Asháninka medicinal plants: a case study from the native community of Bajo Quimiriki, Junín, Peru. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2010;6:21.
31. Coria-Téllez A V., Montalvo-González E, Yahia EM, Obledo-Vázquez EN. *Annona muricata*: A comprehensive review on its traditional medicinal uses, phytochemicals, pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity. *Arabian Journal of Chemistry.* 2018;11(5):662–91.
32. Devaraj KB, Kumar PR, Prakash V. Purification, characterization, and solvent-induced thermal stabilization of ficin from *Ficus carica*. *J Agric Food Chem.* 2008;56(23):11417–23.
33. Badgajar SB, Patel V V., Bandivdekar AH, Mahajan RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: A review. *Pharm Biol.* 2014;52(11):1487–503.
34. Ugulu I. Traditional ethnobotanical knowledge about medicinal plants used for external therapies in Alasehir , Turkey. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants.* 2011;1(2):101–6.
35. Senkardes I, Tuzlaci E. Some Ethnobotanical Notes from Gundogmus District (Antalya/Turkey). *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences.* 2014;4(2):1.
36. Abbasi AM, Khan MA, Shah MH, Shah MM, Pervez A, Ahmad M. Ethnobotanical appraisal and cultural values of medicinally important wild edible vegetables of Lesser Himalayas-Pakistan. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2013;9(1):1–13.
37. Loi MC, Maxia L, Maxia A. Ethnobotanical comparison between the villages of Escolca and Lotzorai Italy. *Journal of herbs spices and medicinal lants.* 2005;11(3):67–84.
38. Jalali H, Mozaffari Nejad AS, Ebadi AG, Laey G. Ethnobotany and folk pharmaceutical properties of major trees or shrubs in northeast of Iran. *Asian Journal of Chemistry.* 2009;21(7):5632–8.

39. Bussmann RW, Glenn A. Traditional knowledge for modern ailments - plants used for the treatment of diabetes and cancer in northern peru. *J Med Plant Res.* 2011;5(31):6916–69130.
40. De Feo V. Medicinal and magical plants in the northern Peruvian Andes. *Fitoterapia.* 1992;63(5):417–40.
41. García F. *Etnobotánica de cuatro comunidades del distrito de Huambos Cajamarca.* Universidad nacional agraria la molina; 2017.
42. Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS, Soejarto DD, Guo Z. Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ.* 1985;63(6):965–81.
43. OMS. *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005.* 1st ed. Ginebra: OMS; 2005.
44. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med.* 2006;27(1):1–93.
45. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629–61.
46. Hernandez R. *Metodología de la Investigación: Las rutas de la investigación cuantitativa, cualitativa y mixta.* 1st ed. México: Mc Graw hill; 2018. 387–410 p.
47. Lock O. *Investigacion fitoquimica: métodos en el estudio de productos naturales.* 3rd ed. Lima: Pontificia universidad catolica del Perú; 2016. 287 p.
48. Abbas MW, Hussain M, Akhtar S, Ismail T, Qamar M, Shafiq Z, et al. Bioactive Compounds, Antioxidant, Anti-Inflammatory, Anti-Cancer, and Toxicity Assessment of *Tribulus terrestris*—In Vitro and In Vivo Studies. *Antioxidants.* 2022 Jun 1;11(6).
49. A. Makuasa DA, Ningsih P. The Analysis of Total Flavonoid Levels In Young Leaves and Old Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) Using UV-Vis Sepctrofotometry Methods. *Journal of Applied Science, Engineering, Technology, and Education.* 2020 May 13;2(1):11–7.

50. Alvarado PN, Bautista A. Efecto citotóxico de la *Annona muricata* frente a la línea celular de adenocarcinoma gástrico [Medico cirujano]. [Lima]: Universidad científica del sur; 2022.
51. Belattar H, Himour S, Yahia A. Phytochemical screening and evaluation antimicrobial activity of the methanol extract of *Ficus carica*. *Revista Mexicana Ciencias Agrícolas*. 2021;12(1):1–9.
52. Nirwana I, Rianti D, Helal Soekartono R, Listyorini RD, Basuki DP. Antibacterial activity of fig leaf (*Ficus carica* Linn.) extract against *Enterococcus faecalis* and its cytotoxicity effects on fibroblast cells. *Vet World*. 2018 Mar 20;11(3):342–7.
53. Tian C, Liu X, Chang Y, Wang R, LV T, Cui C, et al. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. *South African Journal of Botany*. 2021;137:257–64.
54. Bisht A, Dickens M, Rutherford-Markwick K, Thota R, Mutukumira AN, Singh H. Chlorogenic acid potentiates the anti-inflammatory activity of curcumin in LPS-stimulated THP-1 cells. *Nutrients*. 2020 Sep 1;12(9):1–12.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	METODOLOGÍA
¿Cuál será el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos etanólicos de hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i> en ratas albinas?	Determinar el efecto antiinflamatorio de la solución de los extractos etanólicos de hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i> en ratas albinas	La solución de los extractos etanólicos de hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i> presenta efecto antiinflamatorio en ratas albinas.	Variable independiente: Extracto etanólico de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i>	Dosis	Población: 5 árboles de <i>Ficus carica</i> provenientes de Chosica-Lima, colectados en 200 m ² . 4 árboles de <i>Annona muricata</i> provenientes de Chosica-Lima, colectados en 150 m ² . Muestra: 500 g de hojas frescas de <i>Annona muricata</i> 500 g de hojas frescas de <i>Ficus carica</i> Diseño: Experimental, cuantitativo, longitudinal Técnica de recolección de datos: Paquete estadístico:
	Objetivos específicos Identificar que tipos de metabolitos presentan los extractos etanólicos de hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i> Evaluar el efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de <i>Ficus carica</i> en ratas albinas Evaluar el efecto antiinflamatorio de la solución del extracto etanólico de las hojas de <i>Annona muricata</i> en ratas albinas Evaluar el efecto sinérgico antiinflamatorio entre las soluciones de los extractos etanólicos de hojas de <i>Ficus carica</i> y <i>Annona muricata</i> en ratas albinas		Variable dependiente: Efecto antiinflamatorio	Volumen de inflamación	

ANEXO 2: CERTIFICADO DE SALUD DE LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS
COORDINACIÓN DE BIOTERIO

CERTIFICADO SANITARIO N° 147- 2022

Producto	: Rata albina	Lote N°	: R - 12- 2022
Especie	: <i>Rattus norvegicus</i>	Cantidad	: 30
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2 meses
Peso	: 100 a 150 gr.	Sexo	: macho
Boleta de Venta	: B002-0003538	Destino	: Rosales Huamán, Mónica
Fecha	: 27-12-2022		

El Médico Veterinario, que suscribe, **Jorge Ruiz Alarcón** Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.

*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.

Chorrillos, 27 de diciembre del 2022

(Fecha de emisión del certificado)

M.V. Jorge Ruiz Alarcón.
C.M.V.P. 5052

NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.

ANEXO 3: CERTIFICACION BOTANICA DE *ANNONA MURICATA*

Hamilton W. Beltrán S.
Consultor Botánico
Calle Natalio Sánchez 251- Jesús María
hamiltonbeltran@yahoo.com

CERTIFICACION BOTANICA

El Biólogo colegiado, certifica que la planta conocida como "GUANABANA" Proporcionada por la Srta. MONICA SOLEDAD ROSALES HUAMAN, Tesista de la Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, ha sido estudiada científicamente y determinada como *Annona muricata* y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist 1981, se ubica en las siguientes categorías:

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Subclase: Magnoliidae
Orden: Magnoliales
Familia: Annonaceae
Género: *Annona*
Especie: *Annona muricata* L

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

Lima, 30 enero 2023


Biólogo. Hamilton Beltrán

Hamilton Wilmer Beltrán Santiago
Biólogo - Botánico
C.R.P. 2719

ANEXO 4: CERTIFICACION BOTANICA DE *FICUS CARICA*

Hamilton W. Beltrán S.
Consultor Botánico
Calle Natalio Sánchez 251- Jesús María
hamiltonbeltran@yahoo.com

CERTIFICACION BOTANICA

El Biólogo colegiado, certifica que la planta conocida como "HIGO" proporcionada por la Srta. MONICA SOLEDAD ROSALES HUAMAN, Tesista de la Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt, ha sido estudiada científicamente y determinada como *Ficus carica* y de acuerdo al Sistema de Clasificación de Cronquist 1981, se ubica en las siguientes categorías:

Reino: Plantae
División: Magnoliophyta
Clase: Magnoliopsida
Subclase: Hamamelidae
Orden: Urticales
Familia: Moraceae
Género: *Ficus*
Especie: *Ficus carica* L.

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

Lima, 30 enero 2023


Biólogo. Hamilton Beltrán

Hamilton Wilmer Beltrán Santiago
Biólogo - Botánico
CRP 2719

Evidencia fotográfica



Figura 1. Recolección de las hojas de *Annona muricata*



Figura 2. Recolección de las hojas de *Ficus carica*.



Figura 3. Selección de las hojas de *Ficus carica*



Figura 4. Lavado de las hojas de *Ficus carica*



Figura 5. Selección de las hojas de *Annona muricata*



Figura 6. Lavado de las hojas de *Annona muricata*

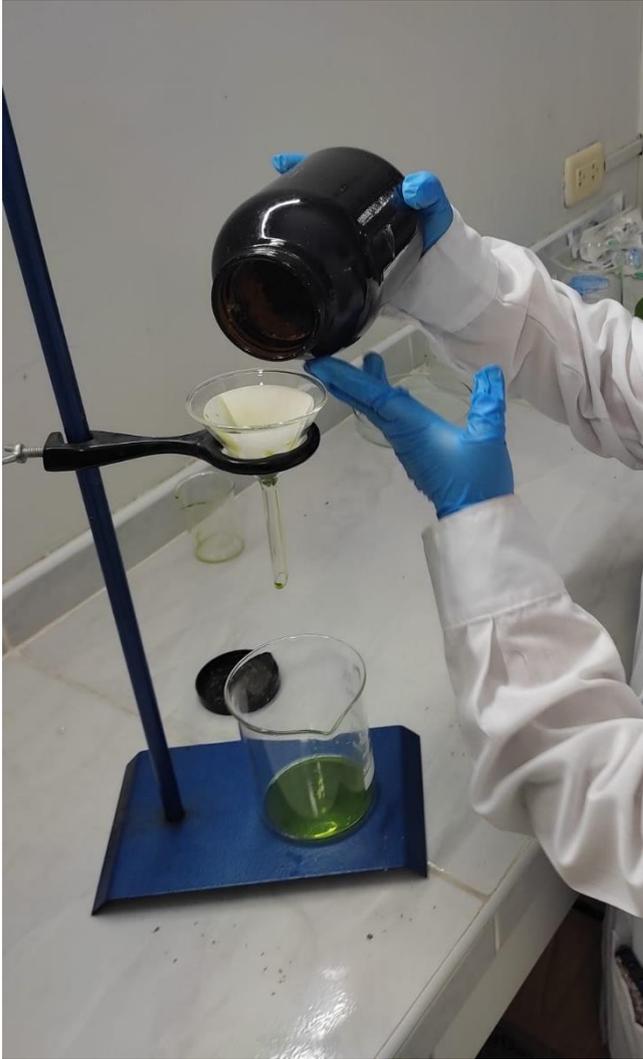


Figura 7. Filtrado del macerado de las hojas de *Ficus carica*

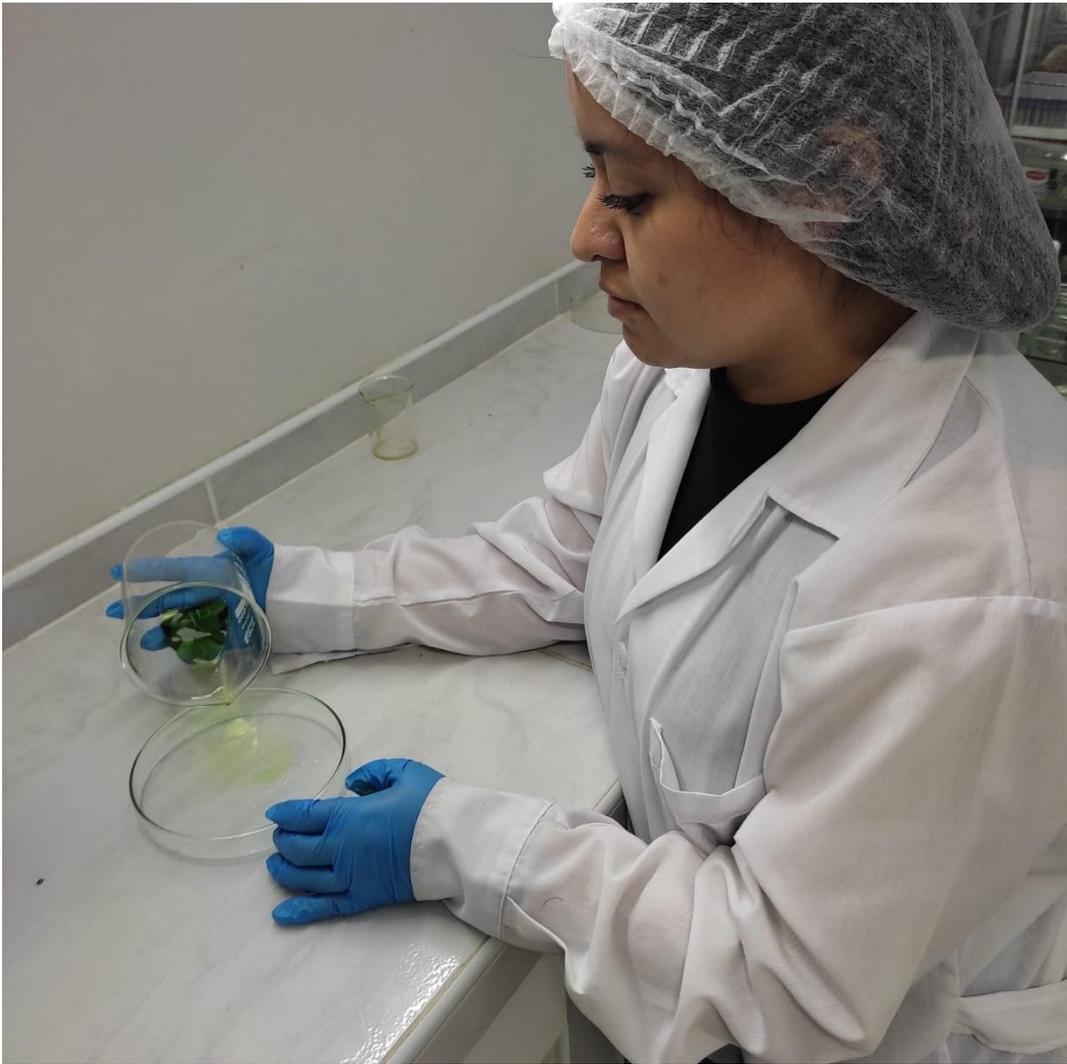


Figura 8. Concentración del los macerados



Figura 9. Deseado de los extractos etanólicos



Figura 10. Elaboración de las soluciones de administración oral para el ensayo farmacológico



Figura 11. Elaboración de las soluciones de los extractos

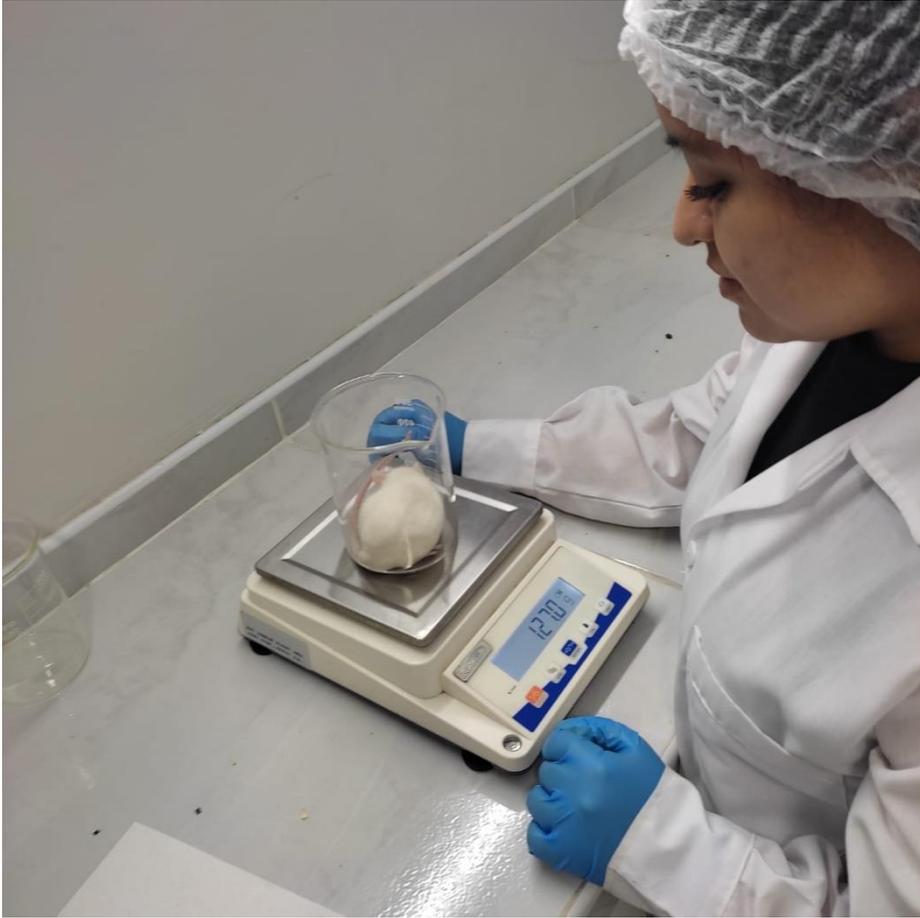


Figura 12. Pesado de los animales de experimentación

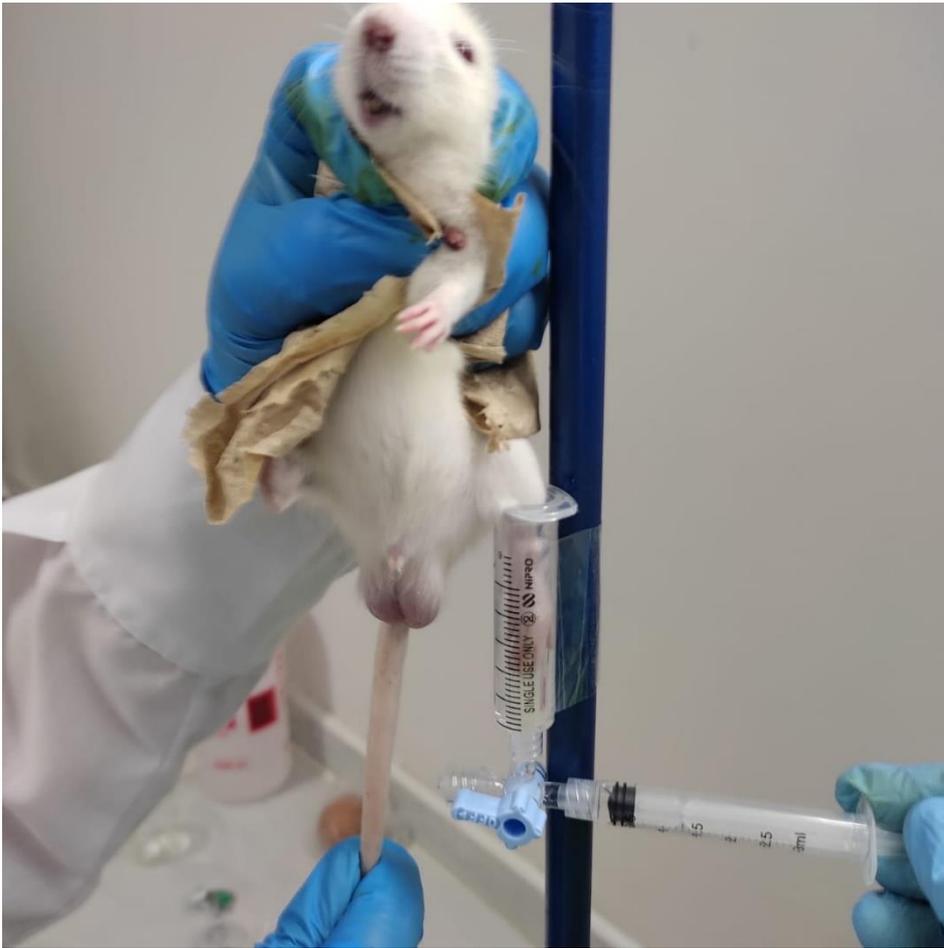


Figura 13. Medida del volumen de inflamación

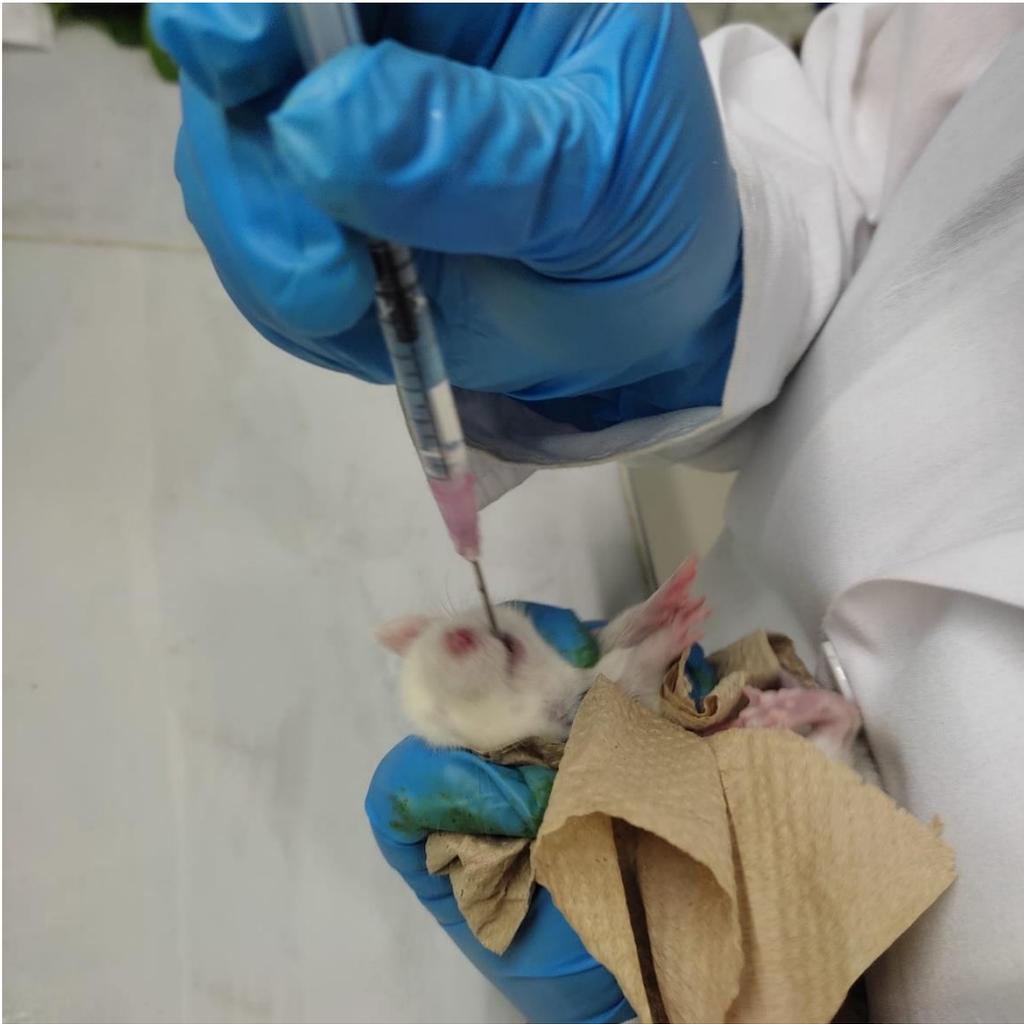


Figura 14. Administración oral de las soluciones



Figura 15. Administración oral de la solución con extracto etanólico



Figura 16. Inducción de edema plantar

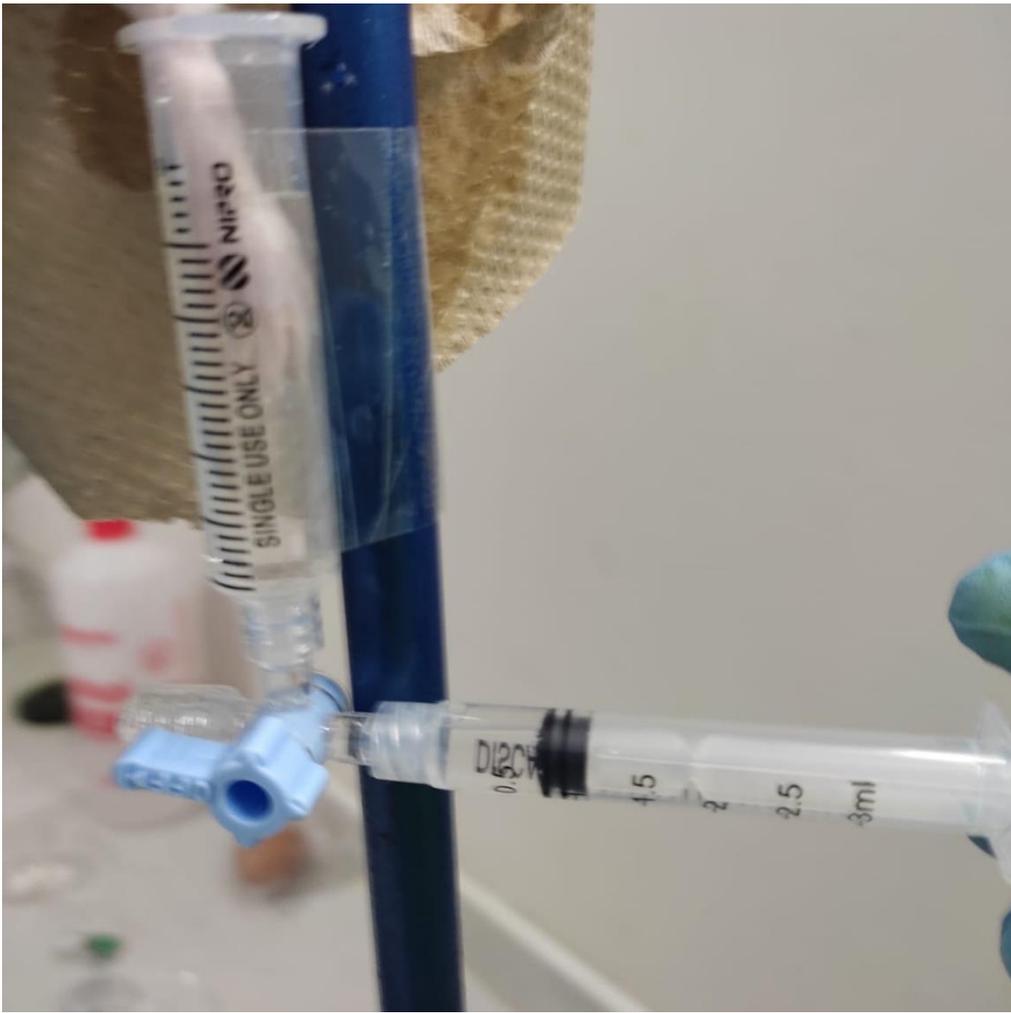


Figura 17. Medida de inflamación del edema plantar



Figura 18. Reactivos del tamizaje fitoquímico

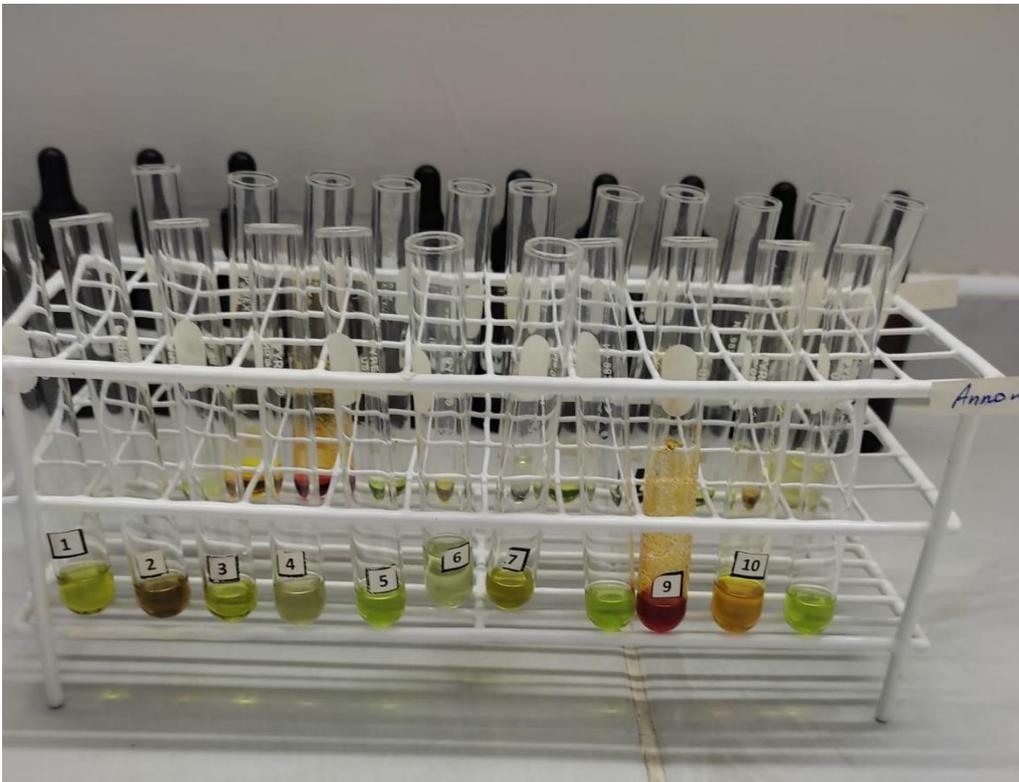


Figura 19. Resultado del tamizaje fitoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata*.

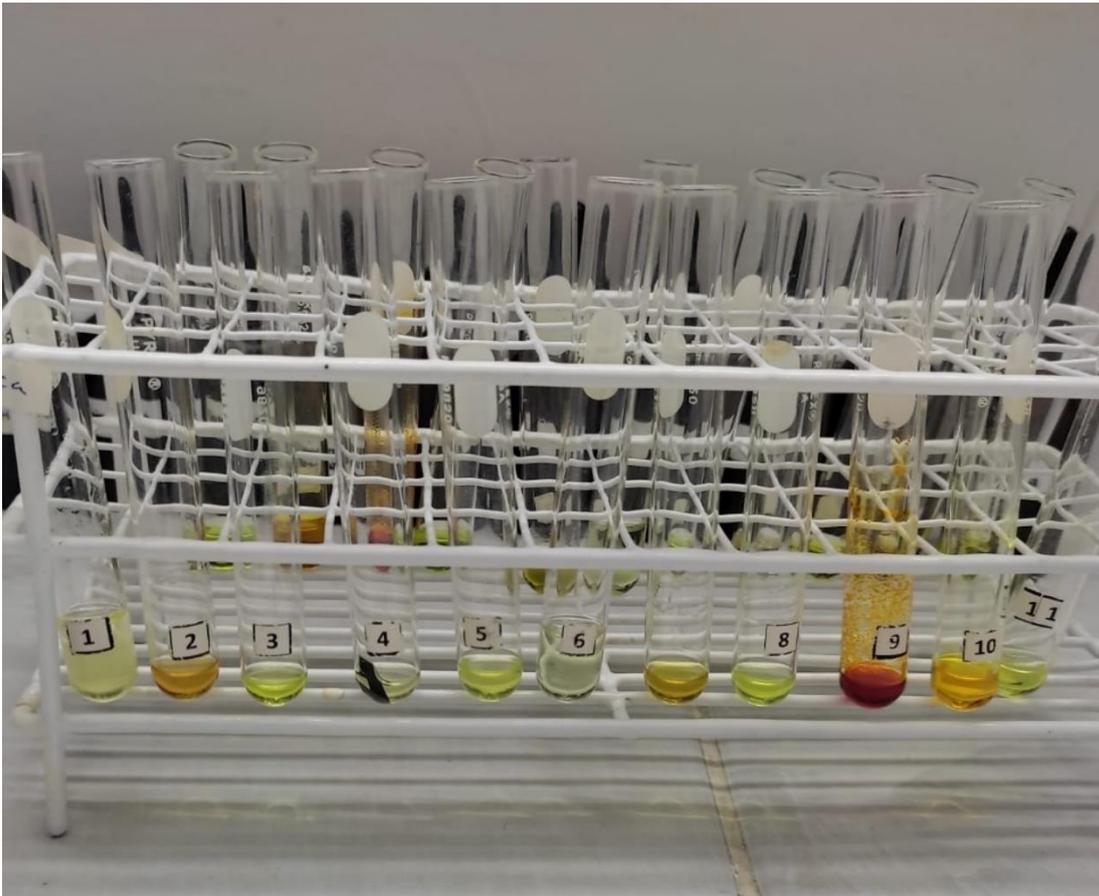


Figura 20. Resultado del tamizaje fitoquímico de las hojas de *Ficus carica*.

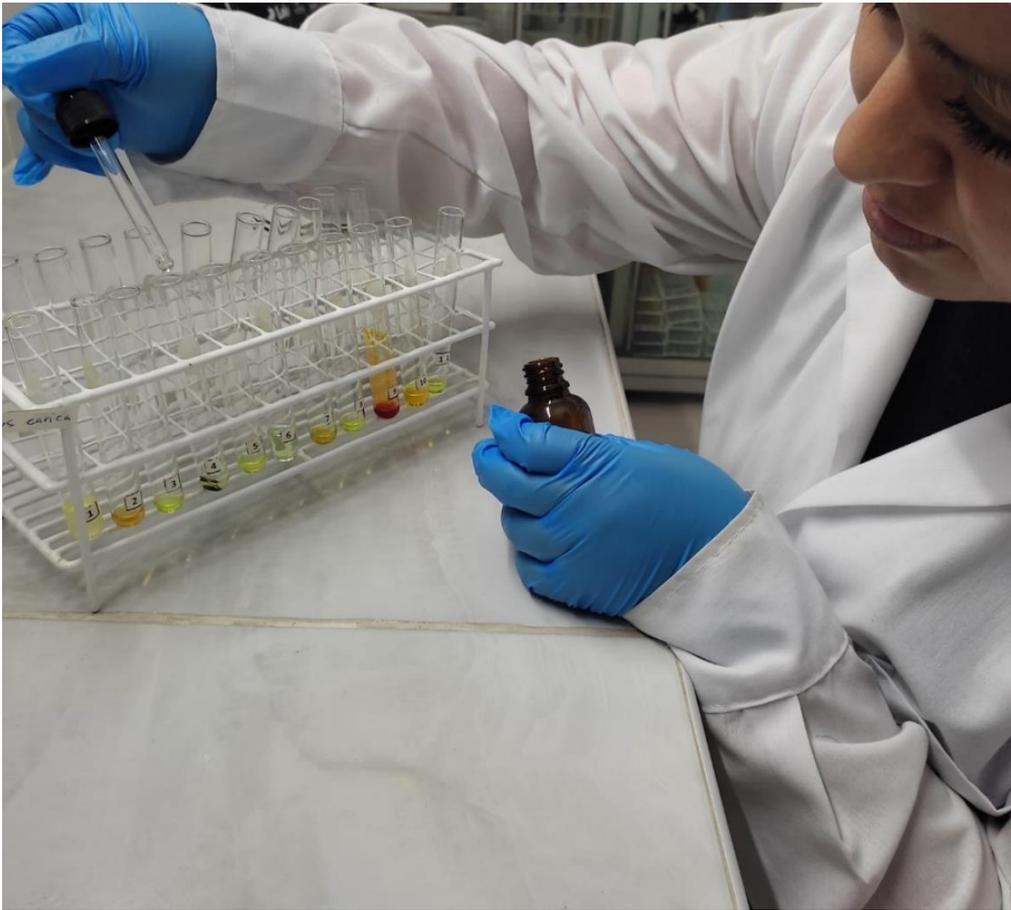


Figura 21. Tamizaje fitoquímico