



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas
cepa holtzman y el efecto analgésico en ratones albinos**

del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax)

Bruyns “Planta de la vida o lechero africano”

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

José MERINO CABALLERO

Herlinda Carmen HUAYLLACAYÁN SALAZAR

ASESOR

Mg. Francisco Javier María RAMÍREZ CRUZ

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Merino J, Huayllacayán H. Evaluación del efecto antiinflamatorio en ratas albinas cepa holtzman y el efecto analgésico en ratones albinos del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “Planta de la vida o lechero africano” [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	José Merino Caballero
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	45585836
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4342-0462
Datos de autor 2	
Nombres y apellidos	Herlinda Carmen Huayllacayán Salazar
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	46554598
URL de ORCID	No aplica
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Francisco Javier María Ramírez Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07409206
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-4126-4673
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Félix Hugo Milla Flores
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08070390
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09481617
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Sixto Antonio Gonzalez Elera
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08063663
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.1.1. Plantas medicinales con potencial farmacéutico y producto terapéutico: (estudios fitoquímicos, estudios toxicológicos, estudios farmacológicos, procesos de su industrialización).
Grupo de investigación	Investigación farmacológica y desarrollo de fitofármacos - PRECLIN
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Farmacología País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Calle: Jr. Puno N°1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2021-2023
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO EN RATAS ALBINAS
CEPA HOLTZMAN Y EL EFECTO ANALGÉSICO EN RATONES ALBINOS
DEL LÁTEX DE LA CORTEZA DE *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns
"PLANTA DE LA VIDA O LECHERO AFRICANO"**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**JOSÉ MERINO CABALLERO Y
HERLINDA CARMEN HUAYLLACAYÁN SALAZAR**

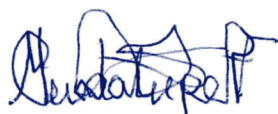
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

17 (DIECISIETE) Aprobado con mención honorosa

de conformidad con el Art. 14.º del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 21 de agosto de 2023.


Dr. Félix Hugo Mila Flores
Presidente


Mg. Mónica Guadalupe Retuerto Figueroa
Miembro


Mg. Sixto Antonio Gonzalez Elera
Miembro



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Francisco Javier Maria RAMIREZ CRUZ, identificado con DNI N°07409206 en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N°R.D.000754-2021-D-FFB de la tesis/trabajo de suficiencia profesional, cuyo título es: EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIINFLAMATORIO EN RATAS ALBINOS CEPA HOLTZMAN Y EL EFECTO ANALGÉSICO EN RATONES ALBINOS DEL LÁTEX DE LA CORTEZA DE *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns "PLANTA DE LA VIDA O LECHERO AFRICANO" presentado por el bachiller José MERINO CABALLERO y la bachiller Herlinda Carmen HUAYLLACAYÁN SALAZAR para optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 8 % de similitud, nivel PERMITIDO para continuar con los trámites correspondientes y para su publicación en el repositorio institucional.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, para la obtención del título profesional de Químico Farmacéutico.

Jardín Botánico, 06 de septiembre de 2023

Firma del asesor

DNI:07409206

Nombres y apellidos del asesor:

Francisco Javier Maria Ramirez Cruz



DEDICATORIA

A ti Dios por haberme dado la vida y por permitirme llegar hasta este punto de mi vida con mucha salud.

Justino y Victoria, mis adorados padres, por los valores que me han atribuido y por instruirme a ser perseverante y que en la vida nada es imposible.

Mis hermanos Silvia, Yeni, Deysi y Junior por su apoyo incondicional y por depositar toda la confianza en mí, por los momentos vividos y por ser mi modelo a seguir para alcanzar mis metas.

A mis tíos por haberme acompañado a lo largo de mi formación profesional en especial a mi tía Higinia que de cariño lo llamamos “Allica” quien no dudó en brindarme su apoyo incondicional

Finalmente, a mi cotesista José, quien me acompañó en este arduo trabajo que se pudo concretar con mucha satisfacción.

Bach. Herlinda Carmen Huayllacayán Salazar

DEDICATORIA:

A DIOS por guiar mis pasos a lo largo de esta dificultosa etapa universitaria, fueron momentos llenos de felicidad y tristezas, pero gracias a sus bendiciones siempre hemos salido adelante nunca me ha dejado solo todo se lo debo a él.

Desde lo profundo de mi corazón quiero agradecer a mis padres Marcial Merino Vargas y Ana María E. Caballero Vera que confiaron en mi hasta el último momento a pesar que casi todo el mundo ya me había perdido la fe.

A mi tío Juan Ticlla Vera y Susana Colqui Vera que me acogieron y apoyaron como si yo fuera su hijo durante mi secundaria en el colegio Francisco Bolognesi 6064 VES.

A mis hermanos Rosa Magali, Luis Orlando, Martha Janeth y Wilson Javier Merino Caballero por sus consejos y apoyo incondicional.

A mi tía Flor Petronila Caballero Vera y mi abuela Margarita Vera Reyes que acompañaron mi infancia y siempre estuvieron presente en las etapas más pero más difíciles vividas que muchas veces no quiero recordar y también por su apoyo.

A mi cotesista Carmen por todo su apoyo para que esta tesis sea una realidad.

A mí por siempre creer que hay un mundo mejor y todo que es posible en esta vida.

José Merino Caballero: 910902569

AGRADECIMIENTO

A nuestra alma máter Universidad Nacional Mayor de San Marcos que nos acogió durante nuestra formación profesional.

A nuestros docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UNMSM) quienes contribuyeron con nuestra formación científica, academia, ética y profesional.

A nuestro asesor Mg. Francisco Javier Ramírez Cruz por su motivación, paciencia, conocimiento, confianza y su apoyo incondicional que tuvo durante este proceso de investigación de nuestra tesis.

Al Centro de Control Analítico (CCA) y a los asistentes, principalmente a Fernanda Alvarado Y Angello del departamento de Farmacología de la facultad de farmacia y Bioquímica quienes apoyaron en este proceso de investigación.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	XV
ABSTRAC.....	XVI
I. INTRODUCCION	1
I.1. Planteamiento del problema	2
I.1.1. Formulación del problema.....	3
I.2. Objetivos.....	3
I.2.1. Objetivo general.....	3
I.2.2. Objetivos específicos.....	3
I.3. Importancia y alcance del estudio	4
I.4 Limitaciones.....	4
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
II.1. Marco teórico	4
II.2. Antecedentes del estudio	4
II.3. Bases teóricas	7
II.3.1. Descripción de <i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns.....	7
II.3.1.1. Taxonomía.....	7
II.3.1.2. Descripción morfológica	8
II.3.1.3. Ubicación geográfica.....	10
II.3.1.4. Composición química.....	10
II.3.1.5. Usos medicinales.....	13
II.3.2. Inflamación.....	13
II.3.2.1. Concepto.....	13
II.3.2.2. Signos clásicos de la inflamación	14
II.3.2.3. Fases del proceso inflamatorio.....	14
II.3.2.4. Causas de la inflamación.....	15
II.3.2.5. Fisiopatología de la inflamación.....	16
II.3.2.6. Mediadores de la inflamación	16
II.3.2.7. Inflamación aguda.....	20
II.3.2.8. Inflamación crónica.....	21
II.3.2.9. Antiinflamatorios	21
II.3.3. Dolor	22

II.3.3.1. Definición	22
II.3.3.2. Clasificación	23
II.3.3.3. Neuroanatomía	24
II.3.3.4. Neuroquímica	27
II.3.4. Toxicidad.....	30
II.3.4.1. Dosis letal media	30
III. HIPOTESIS Y VARIABLES	30
III.1. Hipótesis	30
III.2. Variables	30
III.3. Operacionalización de variables	31
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	31
IV.1. Lugar de estudio.....	31
IV.2. Diseño de investigación	32
IV.3. Población y muestra	32
IV.3.1. Población.....	32
IV.3.2. Muestra	32
IV.4. Materiales, equipos y reactivos.....	32
IV.4.1. Materiales de laboratorio.....	32
IV.4.2. Equipos de laboratorio	32
IV.4.3. Reactivos, material farmacológico y solventes.....	32
IV.5. Procedimiento.....	32
IV.5.1. Recolección de la especie y obtención del látex.....	32
IV.5.1.1. Recolección de la planta	32
IV.5.1.2. Preparación del látex	33
IV.5.2. Animales para la experimentación.....	33
IV.5.2.1. Aclimatación	33
IV.5.2.2. Ética experimental en el manejo animal.....	33
IV.5.3. “Investigación farmacognóstica”	33
IV.5.3.1. Marcha fitoquímica preliminar del látex	33
IV.5.4. Investigación farmacológica	33
IV.5.4.1. Evaluación de la efectividad antiinflamatoria	33
IV.5.4.2. Evaluación de la eficacia analgésica	34
IV.5.4.3. Determinación de la toxicidad aguda	35
IV.6. Examen estadístico	36
V. RESULTADOS	36

V.1. Análisis fitoquímico.....	36
V.1.1. Propiedades organolépticas	36
V.1.2. Marcha fitoquímica.....	37
V.2. Investigación farmacológica	38
V.2.1. Efectividad antiinflamatoria	38
V.2.1.1. Análisis estadístico de la prueba antiinflamatoria	43
V.2.2. Efectividad analgésica.....	46
V.2.2.1. Análisis estadístico.....	49
V.2.3. Toxicidad oral aguda	53
V.2.3.1. Test de Irwin.....	53
VI. DISCUSIÓN.....	56
VII. CONCLUSIONES	63
VIII. RECOMENDACIONES.....	64
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA	65
X. ANEXOS.....	72

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales alcaloides comerciales y sus efectos fisiológicos.

Tabla 2. Características principales de los AINES.

Tabla 3. Dosis recomendada de opioides.

Tabla 4. Categorías de peligro de toxicidad aguda de SGA, según OMS.

Tabla 5. Operacionalización de variables.

Tabla 6. Características organolépticas del látex.

Tabla 7. Resultados de la marcha fitoquímica.

Tabla 8. Promedio de los volúmenes desplazados por cada hora.

Tabla 9. Promedio de la variación de los volúmenes respecto del basal.

Tabla 10. Porcentaje del promedio de la actividad antiinflamatoria.

Tabla 11. Análisis estadístico de la variación del volumen desplazado respecto del basal.

Tabla 12. Comparación porcentual por cada hora de los grupos de experimentación.

Tabla 13. Comparaciones múltiples HSD Tukey para porcentaje de efecto antiinflamatorio.

Tabla 14. Promedio de tiempos de reacción de los grupos experimentales al dolor.

Tabla 15. Promedio del porcentaje de antinocicepción de cada grupo experimental.

Tabla 16. Promedio porcentual de antinocicepción por cada grupo experimental.

Tabla 17. Porcentaje del promedio de antinocicepción por cada grupo experimental.

Tabla 18. comparaciones múltiples de medianas para el porcentaje promedio de antinocicepción.

Tabla 19. Test de Irwin para la dosis 2000 mg/kg.

Tabla 20. Test de Irwin para la dosis 1500 mg/kg.

Tabla 21. Test de Irwin para la dosis 1000 mg/kg.

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Inflorescencia de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns.

Figura 2. Plantas del *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “Lechero Africano”.

Figura 3. Ubicación geográfica de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “Lechero A.”

Figura 4. Estructuras de compuestos terpénicos.

Figura 5. Núcleo de un flavonoide.

Figura 6: Respuesta ante un proceso inflamatorio.

Figura 7. Síntesis de metabolitos del ácido araquidónico.

Figura 8. Láminas de Rexed.

Figura 9. Vías nociceptivas ascendentes.

Figura 10. Mecanismo de inhibición de los Opiodes frente al dolor.

Figura 11: Eficacia antiinflamatoria de las dosis del látex y del patrón.

Figura 12: Curvas de eficacia antiinflamatoria del grupo control vs látex.

Figura 13. Curvas de la actividad antiinflamatoria del patrón vs los tres látex.

Figura 14. Representación en barras de la actividad antiinflamatoria comparado con todos los grupos experimentales por cada hora.

Figura 15. Representación de la actividad antiinflamatoria porcentual de las concentraciones del látex y grupo control.

Figura 16. Comparación de la actividad antiinflamatoria de las concentraciones del látex en relación al patrón positivo (Voltaren 50 mg/kg), referencia figura 15.

Figura 17. Gráfica de la actividad analgésica del patrón positivo vs las tres concentraciones del látex.

Figura 18. Representación gráfica del porcentaje de actividad analgésica de las concentraciones del látex y grupo control.

Figura 19. Comparación de la actividad analgésica de las concentraciones del látex con el patrón positivo (Voltaren 50 mg/kg), referencia figura 18.

Figura 21. Gráfica de las medianas para muestras independientes de 90 y 120 minutos.

Figura 22. Gráfica de las medianas para muestras independientes de 150 y 180 minutos.

Figura 23. análisis del efecto analgésico considerando las medianas para los grupos experimentales.

Figura 24. Gráfica del promedio de las medianas para muestras independientes.

INDICE DE ANEXOS

Anexo I. Definiciones de términos.

Anexo II. Certificación de la identificación de la planta.

Anexo III. Marcha fitoquímica del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Anexo IV. Análisis estadístico de la actividad antiinflamatoria del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Anexo V. Determinación de la actividad antiinflamatoria del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Anexo VI. Análisis estadístico de la actividad analgésica del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Anexo VII. Determinación de la actividad analgésica del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Anexo VIII. Determinación de la toxicidad aguda mediante la DL50 del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

ABREVIATURAS

DL50: Dosis Letal Media

OECD: Organización Económica de Cooperación y desarrollo

ANOVA: Análisis de Varianza

AINES: Antiinflamatorios no Esteroideos

AST: Aspartato Aminotransferasa

ALT: Alanina Aminotransferasa

UNU: Universidad Nacional de Ucayali

CCF: Cromatografía de Capa Fina

OMS: Organización Mundial de Salud

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación

TPC: Contenido Fenólico Total

TFC: Contenido Total de Flavonoides

APG: Angiospermas

PH: Potencial Hidrogeniones

PMA: Phorbol-12-myristate-13-acetate

COX: Enzimas Ciclooxygenasas

LPO: Lipooxygenasa

TLR: Receptores Toll

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ATP: Adenosín Trifosfato

IL: Interleucina

5-HT: 5- Hidroxitriptamina

AA: Acido Araquidónico

PG: Prostaglandina

LT: Leucotrieno

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

PAR: Receptores Activados por Proteasas

PAF: Factor Activador de Plaquetas

NO: Óxido Nítrico

EROS: Especies Reactivas de Oxígeno

SNC: Sistema Nervioso Central

VAS: Analogía Visual

IASP: Asociación internacional para el estudio del dolor

m/s: Minutos por segundo

TET: Tracto espinotalámico

TER: Tracto espinorreticular

TEM: Tracto Espinomesencéfalo

TCT: Tracto cortico-talámico

TCDPS: Tracto de la columna dorsal postsimpático.

mg/kg: Miligramos por kilogramo

INS: Instituto Nacional de Salud

p/v: Peso volumen.

CCA: Centro de Control Analítico

%MPE: Porcentaje de Máximo Efecto Posible

GL: Grados de libertad

RESUMEN

El presente estudio es una investigación experimental, prospectivo y transversal fue realizado en el laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM se compararon los efectos antiinflamatorio y analgésico del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” con los fármacos comerciales Diclofenaco (Voltaren®) y Tramadol (Tramal®), respectivamente. Para evaluar los efectos antiinflamatorios se utilizó el método de edema plantar inducido por λ -carragenina, con 30 ratas albinas (Holtzman) divididas en un grupo control negativo, tres grupos para diferentes dosis del látex (80 mg/kg; 26mg/kg y 13 mg/kg), y un grupo para el fármaco estándar (50 mg/kg); utilizando un pletismómetro digital PANLAB LE7500. La dosis con mayor eficacia antiinflamatoria fue la de 26 mg/kg. El efecto analgésico se evaluó mediante la prueba de la placa caliente en 30 ratones albinos, que se dividieron en un grupo de control, tres grupos para diferentes concentraciones del látex (80 mg/kg; 26 mg/kg y 13 mg/kg), y un grupo para el fármaco estándar (10 mg/kg). En las concentraciones de 80 mg/ kg y 26 mg/kg, el efecto analgésico fue más pronunciado. Finalmente, según las directrices de la OCDE 423: 2021, la DL50 oral para el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns se determinó en 2000 mg/kg, 1.500 mg/kg y 1000 mg/kg.

Los resultados de los análisis de significancia estadística mediante ANOVA revelaron que el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns tiene propiedades antiinflamatorias y analgésicas. En conclusión, se demostró que el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns tiene efecto antiinflamatorio, analgésico y ligeramente tóxico.

Palabras clave: *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, látex, carragenina, antiinflamatorio, analgésico, DL50.

ABSTRAC

The present study is an experimental, prospective and cross-sectional research was conducted in the Pharmacology laboratory of the Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the UNMSM, comparing the anti-inflammatory and analgesic effects of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “ African milkman” latex with the comercial drugs Diclofenac (Voltaren®) and Tramadol (Tramal®), respectively. To evaluate the anti-inflammatory effects, the λ -carrageenan-induced plantar edema method was used with 30 albino rats (Holtzman) divided into a negative control group, three groups for different doses of the latex (80 mg/kg; 26 mg/kg and 13 mg/kg), and one group for the standart drug (50 mg/kg); using a PANLAB LE7500 digital plethysmometer. The dose with the highest anti-inflammatory efficacy was 26 mg/kg. The analgesic effect was evaluated by the hot plate test in 30 albino mice, which were divided into a control group, three groups for different concentrations of the latex (80 mg/kg; 26 mg/ kg and 13 mg/kg), and one group for the standard drug (10 mg/kg). In the 80 mg/kg and 26 mg/kg concentrations, the analgesic effect was more pronounced. Finally, according to OECD guidelines 423: 2021, the oral LD50 for *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, latex was determined at 2000 mg/kg,1500 mg/kg and 1000 mg/kg.

The results of statistical significance análisis by ANOVA revealet that *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns latex has anti-inflammatory and analgesic properties. In conclusión, it was demonstrated that *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns latex has an anti-inflammatory, analgesic and slightly toxic effect.

Key words: *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, latex, carrageenan, anti-inflammatory, analgesic, LD50.

I. INTRODUCCION

La inflamación es una respuesta del sistema inmune ante un daño en el organismo¹, y el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial²; en consecuencia, la inflamación y el dolor son procesos fisiológicos comunes que deterioran la salud de las personas y se asocian a diversas enfermedades que afectan a la población en general. En consecuencia, el objetivo de este estudio es contribuir corroborando científicamente las propiedades antiinflamatorias y analgésicas descritas por la población de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, para que esta planta medicinal pueda ser utilizada como alternativa natural a los fármacos convencionales. Es bien sabido que la mayoría de los fármacos utilizados actualmente para el tratamiento de la inflamación y el dolor presentan importantes efectos adversos a nivel de los distintos sistemas corporales, por lo que es necesario investigar nuevas plantas medicinales que contengan metabolitos antiinflamatorios y analgésicos, ya que juegan un papel importante como fuente primaria de sustancias activas y su uso es actualmente prevalente en la población. Debido a su gran potencial farmacológico y económico, es crucial investigar y recomendar terapias alternativas para aliviar enfermedades mediante el uso de productos naturales.

Ciertamente, el conocimiento tradicional de las plantas medicinales se ha transmitido de generación en generación como resultado de la tradición global; es el primer eslabón que contribuye a la industria farmacéutica y proporciona información para llevar a cabo proyectos de investigación.

Esta información proporcionará apoyo científico al uso tradicional de este recurso natural como tratamiento alternativo para la Atención Primaria de Salud de poblaciones económicamente desfavorecidas. Determinar los efectos antiinflamatorios y analgésicos del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns conocida como “lechero africano o planta de la vida), fue el objetivo de este estudio.

I.1. Planteamiento del problema

La inflamación y el dolor están relacionados con muchas enfermedades directamente o indirectamente como un síntoma, por ello es muy común de padecerlo en algún momento de la vida. Los antiinflamatorios no esteroideos se utilizan mucho con este fin, y se calcula que 30 millones de personas en todo el mundo lo toman a diario. Pero también presentan reacciones adversas y son responsables de aproximadamente entre el 15 al 35 % de úlceras pépticas. Los eventos clínicos del tracto gastrointestinal superior pueden ocurrir en el 3% - 4,5% de los pacientes que toman AINES, y los eventos complicados se desarrollan en aproximadamente el 1,5%³; por otro lado, el empleo con mayor frecuencia de productos naturales ocurre en países de bajos recursos, especialmente en las zonas rurales; Dado que la mayoría de la población tiene un acceso limitado a los medicamentos convencionales, entre el 70 y 80 % de la población utiliza o ha utilizado productos naturales, botánicos o fitofármacos para su atención sanitaria primaria, ya sea solos o en combinación con medicamentos convencionales. Por otro lado, hay un incremento del consumo de tales productos, vendidos como suplementos dietarios en países desarrollados. Aproximadamente 4,5 millones de personas en el mundo usan la medicina tradicional herbaria como principal fuente de salud⁴

La planta *Synadenium grantii* Hook o *Synadenium umbellatum* Pax. Conocida popularmente como “planta de la vida o lechero africano” es reconocida en la medicina popular por sus múltiples beneficios terapéuticos como analgésico, antiinflamatorio, gastroprotector, antidiabético, enfermedades de Hansen, tripanosomiasis, leucemia, cáncer, etc. Actualmente hay una gran difusión de esta planta y se usa de manera indiscriminada sin considerar la toxicidad aguda que pueda presentar⁵

Costa L. *et al*⁶, evaluó la toxicidad aguda y reporta alteraciones bioquímicas en relación a Alanina Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST), debido a la toxicidad baja de esta planta; su uso popular en Brasil requiere un cuidado con el paciente, porque este estudio indicó una sensibilización potencial con efectos alérgicos asociados con el aumento de eosinófilos en estado puro y diluido del látex.

En otro estudio realizado con las hojas del extracto de *Synadenium grantii* Hook demostró que tiene baja toxicidad en dosis altas a corto plazo. El látex, por otro lado, puede causar cambios en los tejidos del hígado, los riñones y los pulmones. En caso de su uso prolongado son necesarios estudios adicionales para verificar el resultado de tales cambios histopatológicos⁷. La presente investigación pretende validar el conocimiento popular de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns o *Synadenium grantii* Hook como un antiinflamatorio y analgésico de manera científica; además poder evaluar la toxicidad / beneficio del látex; ya que, esta planta se está usando de manera indiscriminada para tratar diferentes enfermedades relacionadas con la inflamación como cáncer, prostatitis, gastritis, diabetes, artritis reumatoide, lupus, etc. Para poder validar su uso terapéutico o desaconsejarlo por sus efectos tóxicos.

I.1.1. Formulación del problema

¿El látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “planta de la vida o lechero africano” tendrá efecto antiinflamatorio en ratas Holtzman con edema plantar inducido por carragenina y efecto analgésico en ratones albinos según el método Hot Plate desarrollado en el laboratorio de farmacología-UNMSM?

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo general

Evaluar el efecto antiinflamatorio en ratas albinas cepa Holtzman, el efecto analgésico en ratones albinos y la toxicidad aguda DL50 del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns.

I.2.2. Objetivos específicos

- Determinar el estudio fitoquímico cualitativo del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns.
- Determinar el efecto antiinflamatorio del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns en ratas albinas cepa Holtzman con edema plantar inducido por carragenina, y evaluado mediante el pletismómetro en tiempos 0 h, 1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h y 7h.
- Determinar el efecto analgésico del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns en ratones albinos, según el modelo Hot Plate.
- Determinar la toxicidad aguda DL50 oral.

I.3. Importancia y alcance del estudio

La importancia de esta presente investigación es demostrar el efecto antiinflamatorio y analgésico del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, también conocida como “planta de la vida o lechero africano”, sobre la inflamación inducida por carragenina al 1 % y sobre el dolor según el modelo de la placa caliente. Esta investigación pretende contribuir al desarrollo de un tratamiento natural para las enfermedades inflamatorias y dolorosas. Con los resultados de esta investigación, será posible demostrar científicamente el uso tradicional del “lechero africano o planta de la vida” en el tratamiento de la inflamación y el dolor, como resultado con una reducida toxicidad y costo relativamente bajo en comparación con un medicamento convencional, luego de confirmar su acción farmacológica se podrá realizar una formulación farmacéutica con ensayos clínicos posteriores.

I.4 Limitaciones

- Escasa información bibliográfica o investigación de la actividad antiinflamatoria y analgésica de la planta de interés en Perú.
- Falta de estudios de la concentración y el peso del principio activo en el látex del Lechero Africano.
- El proyecto se limitó al análisis del látex de la planta de interés más no del extracto de la planta debido a la emergencia sanitaria por el COVID-.19 y estaba limitado el acceso a los laboratorios de la facultad de Farmacia y Bioquímica.
- El estudio solo propuso un modelo en la parte experimental tanto para actividad analgésico como para la actividad antiinflamatorio.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

II.2. Antecedentes del estudio

Se realizó una búsqueda exhaustiva de antecedentes evidenciándose escasa investigación científica, de la especie *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns o *Synadenium grantii* Hook y los estudios que existen lo detallamos a continuación.

Costa L. *et al.*⁶, evaluó el perfil fitoquímico, toxicidad y acción antiulcerosa del látex de la corteza del *Synadenium grantii* Hook. El estudio se apoyó en un análisis cualitativo de screening fitoquímico con reacciones químicas específicas para cada metabolito, para su identificación se realizó mediante cromatografía de gases acoplado a espectrofotometría de masas y se concluyó que presenta compuestos fenólicos, terpenos y ésteres de phorbol; por otro lado menciona que **18 gotas (0.7g)** del látex de *Synadenium grantii* Hook diluido en un litro de agua libre de sales, se usa principalmente al sur de Brasil para tratar alteraciones gástricas, finalmente aconseja tener cuidado con la concentración y la toxicidad que podría generar por el uso desmedido.

En la investigación de Borges R. *et al.*⁸ su objetivo era determinar las propiedades antinociceptivas y antiinflamatoria del extracto etanólico de las hojas de *Synadenium grantii* Hook, así como un posible mecanismo de acción de este extracto etanólico. Utilizando la prueba contorciones abdominales inducidas por ácido acético para la actividad antinociceptiva y para la actividad antiinflamatoria se usó el método de la prueba de peritonitis inducida por carragenina y se demostró que las hojas de *Synadenium grantii* Hook presenta una acción significativa como antinociceptiva y antiinflamatoria; por lo tanto se concluye que según los resultados obtenidos se puede justificar el uso medicinal de esta planta como antiinflamatorio y analgésico en la medicina alternativa.

Munhoz A. *et al.*⁹, en su investigación química y farmacológica del tallo de la corteza de *Synadenium grantii* Hook, comprobaron que el extracto de la corteza fue capaz de reducir el edema plantar de la rata inducido por carragenina tan eficazmente como el ibuprofeno, además mostró una alta actividad antioxidante sobre varios sistemas depuradores, como el ácido 2,2'-azino-bis (3-etilenbenzotiazolina-6-sulfónico) • +, 1-difenil-2-picrilhidrazil •, O₂ • - y ClOH ; concluyendo que el extracto crudo de corteza de *Synadenium grantii* Hook mostró importante actividades antioxidantes y antiinflamatorias, que se relacionaron con la presencia de metabolitos secundarios, terpenos y fenólicos.

Salazar A. *et al.*¹⁰, demuestra en sus estudios preclínicos con ratones, utilizando las hojas, la corteza y la raíz de *Jatropha curcas* L. (Euphorbiaceae) mostraron efectos dependientes de la dosis sobre la analgesia, la inflamación y

neurotoxicidad. Los efectos sobre a analgesia se evaluaron mediante la prueba de contorciones abdominales con ácido acético al 1,5 % y las manifestaciones neurológicas se evaluaron mediante la prueba de Irwin. Concluyendo que las fracciones solubles y no solubles del extracto etanolico de *Jatropha curcas* L. Presentaron efectos analgésicos y tóxicos a nivel del sistema nervioso central.

Klein T. *et al.*¹¹, en un estudio farmacobotánico de hojas y tallo de *Euphorbia umbellata*, realizó un estudio comparativo entre *Synadenium grantii* y *Synadenium umbellatum*, ambas muestras consideradas independientes por algunos sitios web científicos, botánicos demostraron las mismas características morfológicas y anatómicas. Por tanto, la descripción morfoanatómica corresponden a la misma especie, que a su vez pertenecen a *Euphorbia umbellata* según confirman los estudios farmacobotánicos y el taxónomo.

Araujo V. *et al.*¹², realizaron la clasificación taxonómica y descripción botánica de 36 especies (23 familias 33 géneros), entre ellas *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns o sinónimo *Synadenium grantii* Hook f. (planta de la vida o lechero africano), que pertenece a la familia Euphorbiaceae y es descrita como una especie de origen africano, con propiedades medicinales largamente reconocidas desde hace mucho tiempo a nivel mundial y en los jardines de Universidad Nacional de Ucayali (UNU) se cultiva como ornamental.

Zambrano *et al.*¹³, mediante el análisis en cromatografía de capa fina (CCF) del extracto permitió detectar principalmente la presencia de esteroides, triterpenos y polifenoles. El efecto antiinflamatorio que muestra el extracto desde la fase temprana (0-1h) se debe a la presencia de compuestos que inhiben la inflamación a nivel de los vasodilatadores y el efecto antiinflamatorio del extracto orgánico es dependiente de la dosis.

El trabajo de Oliveira T, *et al.*¹⁴, reporta que la planta de *E. umbellata* Pax (Bruyns) presenta en su composición compuestos polifenólicos y terpenos, de los cuales euphol es constituyente principal con efecto citotóxicos, antinociceptivos y antiinflamatorio. Además, el euphol inhibe el movimiento de los neutrófilos y modula el sistema del complemento que guarda relación con las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias.

El presente estudio realizado por, Siani A, Abreu L¹⁵, describe que el látex de la planta *E. umbellata* Pax, contiene ácidos grasos como grupos esterificantes que son responsables de la toxicidad leve y la presencia de los flavonoides están asociados a la actividad antiinflamatoria; Además afirma que las hojas y el látex contienen esteres de forbol y eufol asociados a la actividad anticancerígenas, antivirales VIH. En Brasil y otros países latinoamericanos lo utilizan de manera popular para diferentes enfermedades, tales como, dolores de artritis, antiinflamatorio, anticancerígenos, antivirales, etc.

El estudio realizado por Abd Elkarim *et al.*¹⁶, aisló un total de 14 compuestos de esta especie por primera vez, obtenidas a partir del extracto de metanol (MeE) de las partes aéreas de *Synadenium grantii* Hook f, (Euphorbiaceae) y los polifenoles más representativos fueron los flavonoides quercetin3-o-alfa-L-ramnoside y kaempferol3-o-B-D-glucosido. La cuantificación de contenido fenólico total (TPC) y el contenido total de flavonoides (TFC), se realizó mediante el método colorimétrico de Folin-Ciucalteu y la absorción usando espectrofotómetro Uv-Visible; Además, los compuestos examinados han mostrado actividad antioxidante con un valor prometedor como fuente de medicamento.

II.3. Bases teóricas

II.3.1. Descripción de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns

II.3.1.1. Taxonomía

Esta especie vegetal fue clasificada según la base de tópicos que sigue el sistema moderno de clasificación de las angiospermas (APG), publicada en 1998, revisada por APG IV el 2016. La muestra examinada se clasifica como perteneciente a los siguientes grupos taxonómicos:

División: Angiospermae

Clase: Equisetopsida

Subclase: Magnoliidae

Superorden: Rosanae

Orden: Malpighiales

Familia: Euphorbiaceae

Género: *Euphorbia*

Especie: *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns

Nombres populares: planta milagrosa, curalotodo, lechero africano, planta de la vida, planta de la resurrección, janaúba, etc.

La clasificación taxonómica fue realizada por el biólogo José Ricardo Campos De La Cruz.



Figura 1. Inflorescencia de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns

Fuente: Propia

II.3.1.2. Descripción morfológica

La familia de Euphorbiaceae cuenta con 290 género y aproximadamente con 7500 especies, en cuanto al género Euphorbia existen 19 especies¹⁷. La *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns es una planta que se desarrolla a plenitud en climas tropicales, requiere de abundante sol, suelos ricos en nutrientes y drenados ya que requiere agua suficiente para generar su látex; en climas fríos no se desarrolla adecuadamente, debido a que el frío congela la gran cantidad de látex que contiene impidiendo su circulación normal y por ende retrasando su crecimiento por falta de sabia bruta y elaborada, en un estado normal puede llegar a crecer hasta más de 5 m de altura con una frondosidad de unos 5m de radio de circunferencia¹⁸.

Tallos: El Lechero Africano, es un arbusto monoico con un tallo tubular cilíndrico, con abundantes yemas de donde brotan las ramas laterales con un ángulo de 45° respecto del tallo, en la etapa adulta el tallo tiene un aspecto escamoso, leñoso y con abundante resina¹⁹.

Hojas: las hojas tienen formas espatuladas oblanceolada, de color verde jade en el haz y ocasionalmente en el envés con manchas rojas cuando los suelos son ricos en nutrientes y amarillentas en suelos pobres, mide de 40 a 70 mm de largo y de 10 a 70 mm de ancho, es lisa de margen entera con ápice obtuso y textura gruesa que contiene látex en pocas cantidades; el peciolo mide unos 5 a 8 mm¹⁹.

La flor: la inflorescencia se genera en poca cantidad y tiene la forma de cimas axilares de 40 a 100 mm de largo, con brácteas color rojo oscuro de 5 a 6 mm de diámetro generalmente son bisexuales. Las flores estaminadas en grupos de 5 formadas por un estambre y sin la presencia de pétalos ni sépalos su ovario es trilocular pubescente; fruto trilobulado de unos 8 mm de largo que contiene semillas de 2,5 mm de largo¹⁹.

La raíz: no tiene una raíz principal sino contiene raíces secundarias es decir gran cantidad de raicillas ramificadas en forma de pelos absorbentes; en terrenos ricos de nutrientes se desarrollan al máximo en cambio en suelos de PH ácido y sin nutrientes se limitan en su crecimiento tanto de la raíz como de la planta¹⁹.



Figura 2. Plantas del *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “Lechero Africano”

Fuente: propia

II.3.1.3. Ubicación geográfica

Tienen una amplia distribución mundial pero en América del Sur fue introducido por los trotamundos originarios de África y Europa llegó principalmente a Brasil²⁰ denominándole Janaúba y lo utilizaban para tratar diversas dolencias, después ingresó al Perú por el Río Amazonas a finales del siglo XX; actualmente se le conoce como Lechero Africano o planta de la vida, por algunos pueblos oriundos de la selva peruana y es cultivada en Pucallpa, Contamana, Iquitos, Moyobamba, Huamanga, Huánuco¹⁹ y Huachipa.

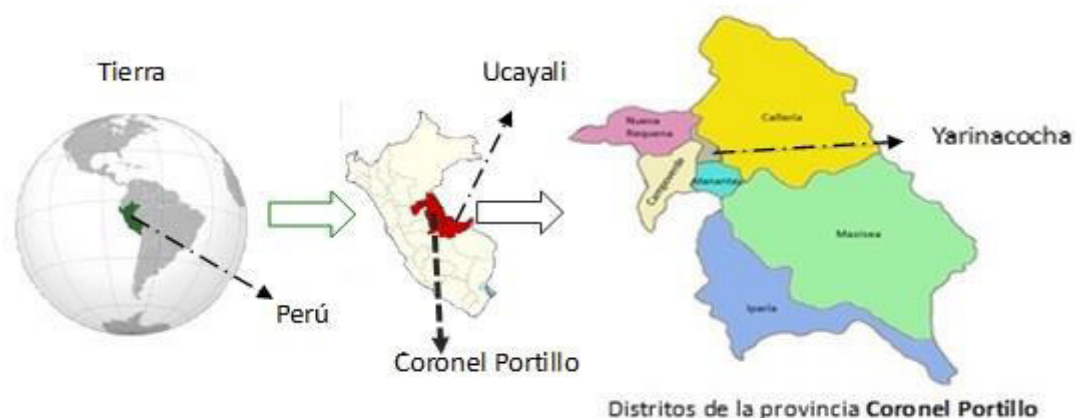


Figura 3. Ubicación geográfica de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyans “Lechero Africano”

Fuente: propia

II.3.1.4. Composición química

a) Compuestos Terpénicos

- **Esteres de phorbol:** es un compuesto orgánico de la familia del tigliane de diterpenos que tienen la capacidad de actuar en tumores benignos y malignos y atenuar la proliferación de las células oncogénicas; el éster más conocido del Phorbol es el (PMA) phorbol-12-myristate-13-acetate utilizado en la carcinogénesis²¹. Por cromatografía de gases y espectrometría de masas se ha demostrado la presencia de cuatro tipos de Phorbol el 12-desoxiforbol-13-(2-metilpropionate); forbol-12, 13, 20-triacetato; 3,4, 12,13-tetraacetilforbol-20-fenilacetato y el 4-desoxiforbol-12,13-ditiglato²².
- **Los triterpenos pentacíclicos:** es el primer reporte de identificación de los metabolitos el Friedelin, el 3 β - Friedelinol y Germanicol⁹

- **Los triterpenos tetracíclicos:** se reporta la identificación de dos tipos el euphol y el lanosterol^{9,23}

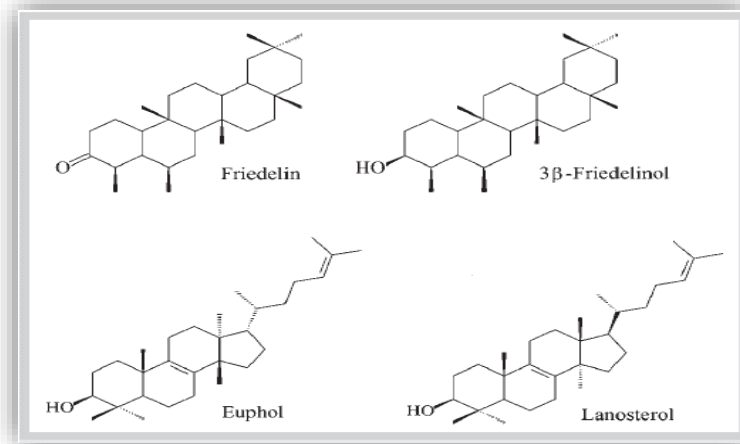


Figura 4. Estructuras de compuestos terpénicos

Fuente: Nvigo V. et al²³

- b) **Ethanolic:** es un éster derivado del Phorbol que tiene un efecto cardiovascular, controla la bradicardia a dosis bajas y reduce la presión arterial a través de la diuresis²⁴.
- c) **Compuestos fenólicos:** se reporta la presencia de taninos, cumarinas, flavonoides, flavonoles²⁵, etc.

Estructura química: se conoce como diez clases de flavonoides, todos contienen quince átomos de carbono en su núcleo básico (Fig. 4) y están acomodados bajo un sistema C₆-C₃-C₆, donde dos anillos aromáticos llamados A y B están unidos por una unidad de tres carbonos que pueden formar o no un tercer anillo, en caso de su existencia es llamado anillo C²⁶.

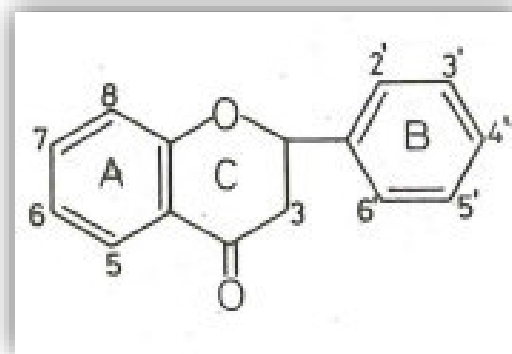


FIGURA 5. núcleo de un flavonoide

Fuente: Cartaya et al.²⁶

Los flavonoides se forman biogénicamente a través de la ruta de shikimato y acetato malónico. La chalcona es el flavonoide inicialmente formado y a partir de ello se forman las otras clases por modificaciones posteriores ya sea por metilaciones de grupo o-hidroxilos o glicosilaciones del grupo hidroxilo, dimerizaciones, etc^{26, 27}.

La acción farmacológica es extensa y variada, son bien conocidas sus actividades contra la fragilidad capilar, dilatadores de las coronarias, espasmolítica, antihepatotóxica y antiinflamatoria. Además, se destaca su actividad antimicrobiana de flavonoides prenilados y otros fenoles^{26, 28}.

d) Los alcaloides: los alcaloides, el mayor grupo de metabolitos secundarios, se encuentran en semillas, raíces, corteza y hojas en su forma libre, como glucósidos o formando sales con ácidos orgánicos²⁸.

A nivel de su estructura química, poseen estructuras muy variada por lo que se considera como grupos heterogéneos. Todos tienen C, H, N y algunos poseen oxígeno y poco azufre²⁸.

Tabla 1. Principales alcaloides comerciales y sus efectos fisiológicos.

Alcaloides	Acción fisiológica
Atropina	Antiespasmódico, estimulante, analgésico
Cocaína	Estimulante, anestésico local, sedante
Codeína	Analgésico, sedante, hipnótico
Emetina	Emético, expectorante, antipirético, amebicida
Escopolamina	Hipnótico, sedante
Esparteína	Estimulante cardíaco, diurético
Hiosciamina	Hipnótico, sedante cerebral, midriático
Morfina	Narcótico, sedante hipnótico, analgésico
Quinina	Tónico, emenagogo, antiséptico, antipirético.
efedrina	Vasoconstrictor, asma, insuficiencia circulatoria
Papaverina	Relajante muscular
Lobelina	Expectorante, emético, estimulante respiratorio
reserpina	Control de la presión alta de la sangre

Los alcaloides verdaderos se distinguen de los protoalcaloides y las aminas biológicas por la presencia de uno o más átomos de nitrógeno en su estructura cíclica, lo que es indicativo de su actividad farmacológica. Se cree que estos compuestos se biosintetizaron a partir de un aminoácido; ya que estos no poseen como precursores a un aminoácido²⁸.

- e) **Las antocianinas:** se describe la presencia de cuatro tipos de antocianinas que fueron aisladas de las hojas del Lechero Africano que a continuación mencionaremos la cianidina 3-o-(2''-(5''-(E-p-cumaroil)-beta-apiofuranosil)-beta-xilopiranosido)-5-o-beta-glucopiranosido; cianidina 3-o-(2''(5''-(E-p-cumaroil)-beta-apiofuranosil)-beta-xilopiranosido); cianidina 3-o-(2''-(5''-(E-caffeoyl)-beta-apiofuranosil)-beta-xilopiranosido) y cianidina 3-o-(2''-(5''-(E-feroyl)-beta-apiofuranosil)-beta-xilopiranosido)²⁹.
- f) **Los Bufadienolides:** son un grupo de sustancias químicas activas con actividad parecida a los glucosidos como digoxin y digitoxin. Además, han demostrado una actividad antiinflamatoria y antibacteriana³⁰.
- g) **Amino Butyric Gamma:** es un ácido con actividad sedativa y tiene una acción depresora a nivel del sistema nervioso central muy parecido a un ansiolítico.
- h) **Antraquinonas:** es uno de los metabolitos responsable de la toxicidad aguda del Lechero Africano y responsable del sabor astringente²⁵.

II.3.1.5. Usos medicinales

La especie *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns es utilizada en la medicina popular sus hojas o su látex diluido en agua para tratar diferentes enfermedades agudas, subagudas o crónicas como un antiinflamatorio, analgésico, anticancerígeno, para enfermedades cardiovasculares, problemas gastrointestinales, como un antibacteriano, etc^{17, 15}

II.3.2. Inflamación

II.3.2.1. Concepto

La inflamación es una respuesta biológica y defensiva del sistema inmunológico frente a las agresiones de los agentes nocivos (físicos, químicos, mecánicos, toxinas o microorganismos) tanto endógenos como exógenos donde participan los

tejidos vascularizados que transportan a los leucocitos y moléculas de defensa a los sitios de infección y lesión tisular para la destrucción, dilución o neutralización de los agentes nocivos. Es una respuesta protectora natural y esencial para la supervivencia. Se distingue por la producción de leucocitos, anticuerpos, fagocitos y proteínas del complemento. Dado que la mayoría de estos circulan en la sangre en estado quiescente, es sencillo reclutarlos en cualquier parte del organismo. Sin el proceso de inflamación, los tejidos lesionados podrían sufrir heridas supurativas permanentes y las heridas nunca cicatrizarían^{32, 33}.

II.3.2.2. Signos clásicos de la inflamación

La palabra inflamación deriva del latín inflamare, que significa “prender fuego”; por tanto, uno de sus signos es el calor (calentura), que consiste en el aumento de la temperatura debido a la dilatación vascular y el aumento del consumo de oxígeno; el rubor (enrojecimiento) por consecuencia del aumento de la irrigación y el flujo sanguíneo en la zona afectada, así como la aparición de edema (hinchazón) debido al incremento de la permeabilidad capilar del líquido en el tejido intersticial y finalmente el dolor generado por la liberación de prostaglandinas y la distensión de los tejidos^{33,34}

II.3.2.3. Fases del proceso inflamatorio

Identificación del agente perjudicial: Las células del sistema inmunitario como los centinelas, fagocitos, etc.

Reclutamiento de glóbulos blancos: Cuando el agente nocivo invade los tejidos, los leucocitos (monocitos, neutrófilos, linfocitos) y las proteínas plasmáticas son rápidamente reclutadas de la circulación sanguínea y transportados al lugar extravascular donde se encuentra el agente perjudicial.

Eliminación del agente nocivo: Los fagocitos son los principales responsables de ingerir y destruir microbios o células muertas.

Regulación de la respuesta: La cascada de defensa del huésped ha culminado con la reacción y retorna a su estado normal.

La reparación de tejidos dañados: Procesos biológicos donde el tejido lesionado es reemplazado por la regeneración de las células supervivientes y rellenas por tejido conjuntivo (cicatrización)³⁵.

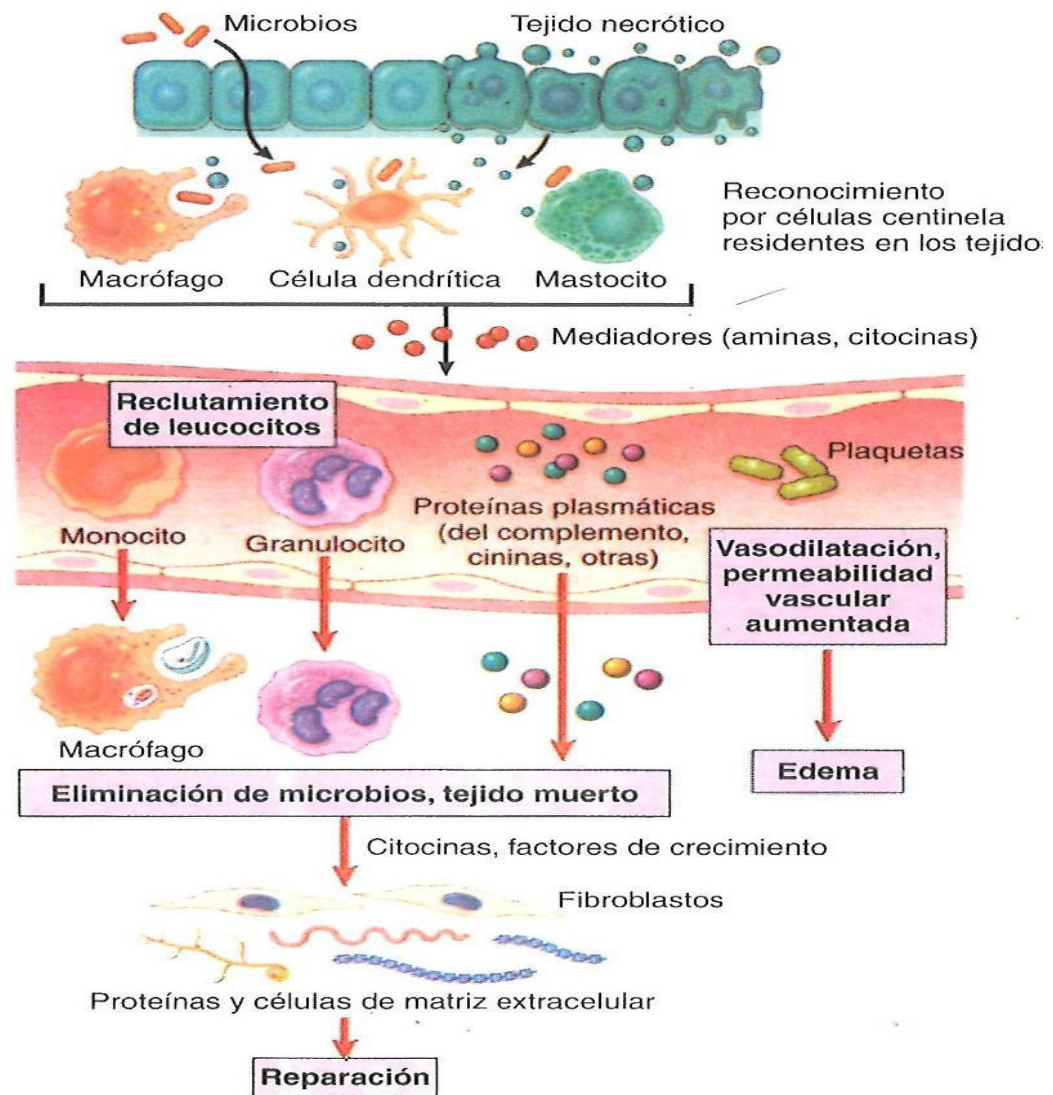


Figura 6: Respuesta ante un proceso inflamatorio.

Fuente: Robbins y Cotran³⁵

II.3.2.4. Causas de la inflamación

Son generadas por diferentes agentes perjudiciales:

Cuerpos extraños: Causan inflamación como las astillas, suciedad, suturas, etc.

Infecciones: Los microorganismos como bacterias, hongos, virus, parásitos y toxinas microbianas.

Necrosis tisular: Cuando hay muerte celular por traumatismo, isquemia, agresiones químicas o físicas se induce inflamación.

Reacciones inmunitarias: Denominada hipersensibilidad ocurre cuando el sistema inmunitario daña sus propios tejidos dando lugar a enfermedades autoinmunitarias se relacionan a una inflamación crónica³⁵.

II.3.2.5. Fisiopatología de la inflamación

El paso inicial de las reacciones inflamatorias es el reconocimiento de los agentes nocivos o las sustancias liberadas por las células dañadas; podemos decir que todas las células poseen receptores citosólicos, como los receptores de tipo NOD (NLR), que reconocen diversas moléculas liberadas o alteradas por el daño tisular. Estas moléculas pueden ser el resultado de ácido úrico (degradación del ADN), disminución de las concentraciones intracelulares de potasio (lesiones de la membrana plasmática), ATP (mitocondrias dañadas), ADN, etc. Estos receptores activan al inflamasoma (complejo multiproteico), que estimula a la producción de mediadores químicos como la interleucina 1(IL-1). La IL-1 responsable del reclutamiento de leucocitos para dar lugar a la inflamación. Las reacciones inflamatorias de los cristales de urato (gota), colesterol (ateroesclerosis), de los lípidos (la diabetes de tipo II y obesidad) y el depósito de amiloide en el cerebro (Alzheimer) también están asociadas al inflamasoma. finalmente, las proteínas circulantes son un componente del sistema del complemento que responde a los microorganismos y producen mediadores como la lectina de unión a manosa, que reconoce a los carbohidratos microbianos para su digestión y activa el sistema del complemento también participan otras proteínas como las colectina³⁶.

II.3.2.6. Mediadores de la inflamación

Se trata de sustancias responsables de iniciar y regular las respuestas inflamatorias. La histamina, la serotonina, las prostaglandinas, los leucotrienos, citocinas y productos de la activación del complemento son los más importantes. Los mediadores son liberados por células o generados por proteínas plasmáticas, la mayoría se degradan con rapidez tienen vida corta; un mediador puede estimular la liberación de más mediadores³⁷.

Aminas vasoactivas: serotonina 5-HT e histamina

Las dos aminas vasoactivas más destacadas son la histamina y la serotonina estos son las primeras en ser liberadas en la inflamación. Las fuentes más frecuentes de histamina son los mastocitos que se encuentran en el tejido conjuntivo, los basófilos y plaquetas. Los gránulos de los mastocitos son los responsables de almacenar la histamina para luego liberarla por degranulación como reacción a diferentes estímulos, como lesiones físicas (traumatismo), reacciones de hipersensibilidad (alergias), productos del complemento (C3a y C5a) denominados anafilotoxinas, los neuropéptidos (la sustancia P), las citocinas (IL-8, IL-1) y proteínas derivadas de leucocitos³⁷.

La histamina

En su mecanismo de acción se une a los receptores de las células endoteliales microvasculares ocasionando un efecto vasoactivo con el ensanchamiento de las arteriolas y el aumento de la permeabilidad en las vénulas³⁷.

La serotonina (5-hidroxitriptamina)

Su función principal es actuar como neurotransmisor en el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal; también tiene actividad vasoconstrictora y está presente en ciertas células neuroendocrinas y en las plaquetas como mediador vasoactivo³⁷.

Metabolitos del ácido araquidónico

El ácido araquidónico (AA) se adquiere de la dieta alimenticia o de su precursor (ácido linolénico). Los estímulos físicos, mecánicos y químicos, o la acción de otros mediadores (C5a), liberan ácido araquidónico activo de los fosfolípidos de membrana mediante la acción de fosfolipasas (fosfolipasa A2), este Ac. Araquidónico activo, mediante la acción de enzimas lipooxigenasas, genera leucotrienos y lipoxinas, que intervienen en el proceso inflamatorio.

Prostaglandinas (PG)

Las Prostaglandinas más importantes son: PGE2 (hiperalgesica), PGD2 (vasodilatación), PGF2a, PGI2; las cuales son producidas por los macrófagos, las células endoteliales, los mastocitos, etc. Participan en las respuestas inflamatorias vasculares y sistémicas. Se producen por la acción de dos enzimas las ciclooxigenasas, denominada COX-1 que es inespecífica en gran cantidad de los tejidos y la COX-2 confinada a células que participan en las reacciones inflamatorias a partir del Acido Araquidónico.

Leucotrienos

Los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son generados por los leucocitos y los mastocitos en respuesta a la acción de la lipooxigenasa estos generan broncoespasmo, vasoconstricción intensa y un incremento de la permeabilidad en las vénulas. La 5- lipooxigenasa convierte el Ac araquidónico en un precursor de los leucotrienos, como el LTB₄, un activador primario quimiotáctico y de los neutrófilos; estos son más potentes que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular.

Lipoxinas

Obtenidos a través de la vía de la lipooxigenasa a partir del Ac. Araquidónico, inhiben la inflamación a través de la quimiotaxia y la adhesión de los neutrófilos al endotelio³⁵.

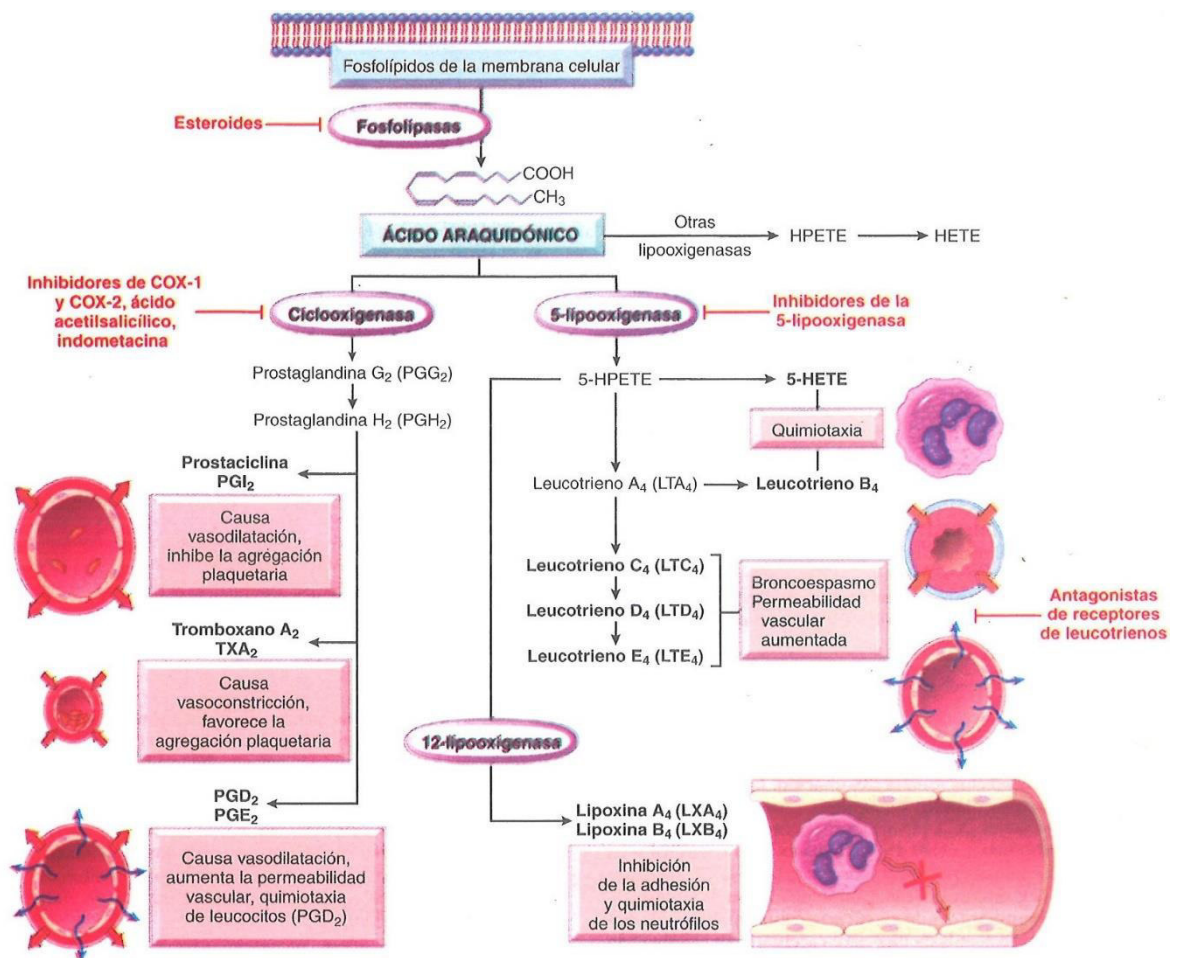


Figura 7. Síntesis de metabolitos del ácido araquidónico

Fuente: Robbins y cotran³⁵

Quimiocinas y citocinas

Las citocinas de composición proteica son generadas por los macrófagos, linfocitos, las células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo, que median y regulan las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales y sistémicas. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son producidas por las células epiteliales y los macrófagos respectivamente estos desempeñan funciones esenciales de reclutar y transportar a los leucocitos cuando son promovidos por productos bacterianos, lesión física, células muertas³⁸, etc.

El papel destacado de las citocinas en un proceso inflamatorio es: El TNF incrementa las reacciones de los neutrófilos contra las endotoxinas bacterianas y estimula la respuesta bactericida de los macrófagos, mientras que la IL-1 activa la generación de colágeno por los fibroblastos, estimula la proliferación de células sinoviales, favorece las respuestas a Th17 que induce la inflamación aguda³⁹.

Quimiocinas

Son grupo de proteínas pequeñas que actúan especialmente como quimiotácticas para tipos específicos de leucocitos⁴⁰. Se dividen en cuatro grupos notables:

Las quimiocinas C-C tienen los dos primeros residuos de cisteína posteriores a estas quimiocinas; estas quimiocinas atraen a eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos, pero son agentes quimiotácticos más débiles para los neutrófilos. Las quimiocinas C son considerablemente específicos de los linfocitos. Las quimiocinas C-X-C contienen un residuo de aminoácido que separa los dos primeros residuos de cisteína; un subgrupo de estas quimiocinas actúa principalmente sobre los neutrófilos y finalmente las quimiocinas CX3C (fractalquina) promueven la adhesión sólida de los linfocitos T y monocitos⁴⁰.

Sistema del complemento

Es un grupo de proteínas plasmáticas que participan en la inmunidad innata como adaptativa y actúan principalmente en defensa del organismo de las reacciones inflamatorias y de los microorganismos patógenos.

El plasma contiene proteínas del complemento en estado inactivo que, cuando se activan, generan una cascada enzimática proteolítica capaz de desintegrar a otras proteínas del complemento y experimentar una enorme amplificación al ser activadas^{39, 40}.

La vía clásica, la vía alternativa, la vía de la lectina son las tres vías de activación del complemento que pueden ocasionar que el componente C3 se fragmente en C3a y C3b por la actividad de la C3 convertasa. La C3b se une a los fragmentos generados previamente para formar C5 convertasa, liberando así el componente C5a y dejando el componente C5b unido a la superficie celular. Los C5a, C3a estimulan a los mastocitos para la secreción de histamina que ocasiona vasodilatación. El C5a es quimiotáctico para neutrófilos y activa a la vía de la lipooxigenasa generando mediadores como las lipoxinas y los leucotrienos del metabolismo del Acido araquidónico (AA) en neutrófilos⁴⁰.

Otros mediadores inflamatorios

Factor activador de plaquetas (PAF)

El PAF lo producen diferentes células como las plaquetas, los basófilos, neutrófilos, macrófagos, etc. El PAF es un mediador que deriva de los fosfolípidos y ejerce vasoconstricción, Broncoconstricción y diversos efectos inflamatorios.

- Productos de la coagulación
- Cininas
- Neuropeptidos⁴¹

II.3.2.7. Inflamación aguda

Es una reacción rápida, a menudo limitada que utiliza poco tiempo puede ser horas o pocos días y se fundamenta en tres fases principales:

Dilatación del calibre de los pequeños vasos incrementando el flujo sanguíneo

Cambios estructurales de la microvasculatura que permite un incremento de la permeabilidad permitiendo que las proteínas plasmáticas y los leucocitos abandonen la circulación³⁵.

Inmigración de los leucocitos desde la microcirculación a la zona afectada donde se activan y acumulan para eliminar el agente nocivo.

II.3.2.7.1. Destrucción microbiana intracelular

Las especies reactivas del nitrógeno, derivadas del óxido nítrico (NO), las especies reactivas del oxígeno (ERO), y las enzimas lisosómicas destruyen los residuos fagocitados para erradicar los microorganismos.

- Óxido nítrico
- Especies reactivas del oxígeno
- Enzimas y proteínas lisosómicas

II.3.2.7.2. Finalización de la inflamación aguda

Los mediadores inflamatorios tienen vida corta, se degradan luego de ser liberados y solo son producidos mientras el estímulo esté presente y si ya no hay agente nocivo el propio proceso estimula una serie de señales de detención como los cambios de metabolitos donde los leucotrienos son sustituidos por lipoxinas antiinflamatorias, la liberación de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- beta), finalmente los impulsos nerviosos de descarga inhiben la producción de TNF en los macrófagos poniendo fin de forma activa a la reacción y la inflamación termina. Los neutrófilos mueren por apoptosis varias horas después de salir del torrente circulatorio³⁵.

II.3.2.8. Inflamación crónica

Es una respuesta de duración permanente en el tiempo (semanas o meses) y se asocia a mayor grado de destrucción y cicatrización que causan agentes difíciles de erradicar como bacterias, hongo, autoantígenos, antígenos ambientales, etc. Que impiden que la inflamación, la lesión tisular y los intentos de reparación coexistan con el proceso de reparación. Se relaciona con la presencia de macrófagos, linfocitos, fibrosis y destrucción tisular; cuando no se soluciona una inflamación aguda puede evolucionar en una inflamación crónica, como es el caso de las infecciones pulmonares bacterianas que progresan hasta generar abscesos pulmonares crónicos³⁵.

II.3.2.9. Antiinflamatorios

Antiinflamatorio no esteroideo (AINEs)

Inhiben la acción de las ciclooxygenasas (COX -1 y COX -2) impidiendo la producción de diferentes mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y leucotrienos provenientes del ácido araquidónico que tiene como resultado disminuir la inflamación⁴¹.

Las reacciones adversas más conocidas de los AINES son daños al hígado y los riñones que están mediados por la producción de prostanoides.

Antiinflamatorios esteroideos (AIEs)

Su actividad antiinflamatoria está relacionada con su acción inmunosupresora sobre el ADN los más conocidos la dexametasona y betametasona⁴¹.

Diclofenaco.

Clasificado como un AINE este medicamento tiene actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica útil para el dolor de cálculos renales y problemas reumáticos⁴¹.

Farmacodinamia

Es un AINE selectivo para la COX-2, se potencia con la indometacina y deduce que podría reducir los niveles intracelulares del ácido araquidónico libre en los leucocitos⁴¹.

Farmacocinética

Tiene una absorción rápida vía oral pero solo se absorbe alrededor del 50% de la dosis por ello requiere una dosis repetida, no se acumula en el plasma, pero si penetra en placenta, también llega a la leche materna y con la presencia de alimentos retrasa su absorción finalmente el diclofenaco presenta una farmacocinética lineal con una vida media de 1.1 horas se excreta por vía fecal-biliar un 35% y renal (40-65%), en forma de metabolitos⁴¹.

Contraindicaciones

Ulceras pépticas en un 20 %, patologías cardiovasculares, insuficiencia renal o hepática, en mujeres embarazadas⁴¹, etc.

II.3.3. Dolor

II.3.3.1. Definición

La definición actual de dolor de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión real o potencial, o descrita en los términos de dicha lesión”⁴².

En esta definición el término **potencial** indica que, si el dolor se mantiene por tiempo prolongado, la permanencia de la noxa provocará un daño tisular efectivo⁴¹.

Esta definición aceptada universalmente considera que el dolor no es una experiencia puramente nociceptiva, sino que además influyen componentes emocionales y subjetivos inseparables de la sensación dolorosa⁴².

II.3.3.2. Clasificación

La clasificación del dolor basa en: duración, origen, localización, intensidad etc.⁴³

a. Según la duración:

Dolor agudo: es un fenómeno de corta duración generalmente asociado con daño tisular y desaparece a medida que la herida cicatriza y cuya duración es menor de tres meses^{44,45}.

Dolor crónico: persiste por más de 3 a 6 meses, se extiende más allá del periodo de cicatrización de la herida, generalmente es un dolor con características prolongadas que persiste aun después de la cicatrización de la lesión^{44, 45}.

b. Según su origen

Nociceptivo: surge del daño directo a estructuras somáticas y viscerales, activan los receptores ubicados en la piel, víscera, músculo y tejido conectivo. El dolor nociceptivo se puede dividir en somático y visceral^{45, 46}.

Neuropático: es el resultado de la estimulación directa del sistema nervioso, de una lesión del SNC o del sistema nervioso periférico o de ambos. Se caracteriza por ser punzante, puede ocurrir por compresión de estructuras nerviosas^{45, 46}.

c. Según la localización

El dolor nociceptivo puede clasificarse en:

Dolor somático: cuando se estimulan los receptores de la epidermis, el sistema musculoesquelético o los vasos sanguíneos. Se caracteriza por una excelente localización, aunque con frecuencia suele ser punzante, su tipo varía en cada paciente^{45, 46}.

Dolor visceral: es el resultado de órganos internos dañados o disfuncionales, aunque algunas vísceras, como el hígado y los pulmones, no causan molestias. A menudo se acompaña de síntomas vegetativos (náuseas, vómitos y sudoración)^{45,}

46

d. Según la intensidad:

Se considera leve si no interfiere con la capacidad de realizar las actividades cotidianas, media cuando dificulta estas actividades y severa cuando interfiere además con el descanso⁴⁵. La intensidad del dolor es una experiencia subjetiva, por lo que conviene utilizar métodos que permitan su visualización, como escalas numéricas o analogía visual (VAS). En el segundo caso, la intensidad del dolor la determina el paciente, en una línea recta de 0 a 10. El número 0 indica ausencia de la sensación del dolor y el 10 como el dolor más intenso experimentado por el paciente^{44, 45}.

II.3.3.3. Neuroanatomía

A) Sistema periférico

Nociceptores: una de las características esenciales de un nociceptor es su capacidad de diferenciar estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto se debe a que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, si bien es cierto, el valor absoluto de las intensidades nocivas varía entre los tejidos y depende del órgano inervado⁴⁷.

Tipos de nociceptor: en función de su localización⁴⁸, se distinguen tres categorías de nociceptores:

- I. Viscerales
- II. Musculares y articulares
- III. Cutáneos

I.1 Nociceptores Cutáneos

Según la velocidad de conducción de sus fibras aferentes, existen dos categorías principales de nociceptores cutáneos⁴⁷.

+ **Nociceptores A- δ** : Son las terminaciones sensoriales de fibras de mielina de pequeño diámetro y tienen una velocidad de conducción entre 5 y 30 m/s. Se localizan en las capas superficiales de la dermis y se extiende a la epidermis a través de ramificaciones. Responden favorablemente a punzones cutáneos, los pellizcos y las penetraciones de objetos puntiagudos^{47, 48}.

+ **Nociceptores C:** la velocidad de conducción de las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes amielínicas inferior a 1.5 m/s. Son extremos libres epidérmicos que responden a irritaciones mecánicas, térmicas y químicas. También son activadas por liberación de sustancias del daño tisular, como: histamina, bradicinina, acetilcolina e iones de K^+ . Se denomina “nociceptores polimodales” porque tienen la capacidad de responder a una amplia variedad de estímulos nocivos^{47,48}.

Los nociceptores silentes son una forma de nociceptores que están presentes en diversos tejidos y solo se activan durante una respuesta inflamatoria.

II.1 Nociceptores Musculares y Articulares

Son los extremos de las fibras A (denominadas fibras del grupo III a nivel muscular) y de las fibras c (denominadas fibras del grupo IV al mismo nivel). Las fibras del grupo III responden a diversas sustancias, como los iones de potasio, la bradiquinina y la serotonina, así como a contracciones musculares sostenidas. Las fibras del grupo IV, por su parte, responden a estímulos como la presión, el calor y la isquemia muscular. Es importante especificar que a nivel articular estos receptores nociceptivos se localizan en la capsula articular, en los ligamentos, en el periostio y en la grasa articular; pero no se localiza en el cartílago⁴⁸.

III.1 Nociceptores Viscerales

Son los nociceptores menos conocidos, debido a la dificultad en su estudio, se ha documentado su estudio en el corazón, los pulmones, las vías respiratorias, los testículos, el sistema biliar, el uréter y el útero. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas⁴⁸.

B) Vías centrales del dolor

A. Aferencias nociceptivas al SNC:

Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o raíces dorsales, llegan a la medula espinal a través de las raíces dorsales y terminan en la sustancia gris de las astas dorsales, esta vía corresponde a una neurona de primer orden y se denomina primera neurona sensorial^{49, 52}. La sustancia gris se diferencia en diez laminas o capas (capas de

Rexed)⁴⁹. Las fibras A- δ cutánea terminan en las láminas I y V, las fibras C terminan en la lámina II (sustancias gelatinosas), y en menor proporción en la lámina I y III. Los nociceptores musculares y articulares formas sinapsis en las láminas I, V y VI, mientras que los nociceptores viscerales de tipo C forman sinapsis en las láminas I, V y X.

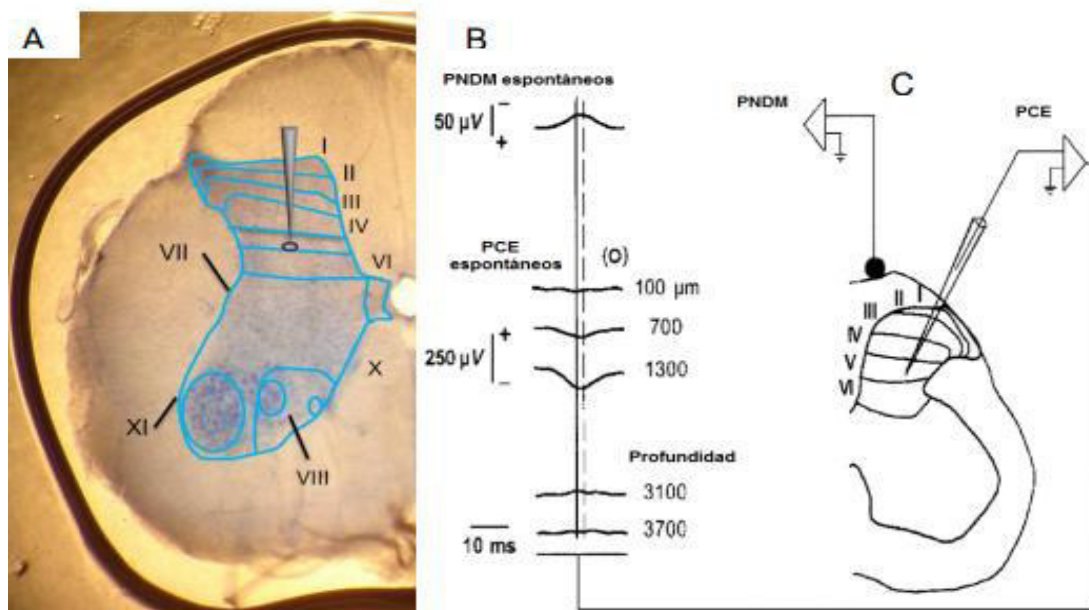


Figura 8. Láminas de Rexed

Fuente: Quechol P⁴⁹

B. Vías ascendentes:

Una gran cantidad de las neuronas nociceptivas de la medula espinal envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos. La mayor parte de la información se transmite a través de las vías cruzadas ascendentes en la región anterolateral de la medula espinal. Se han identificado cinco vías nociceptivas ascendentes^{47,50}:

- Tracto espinotalámico (TET)
- Tracto espinoreticular (TER)
- Tracto espinomesencefálico (TEM)
- Tracto cervicotalámico (TCT)
- Tracto de la columna dorsal postsináptico (TCDPS)

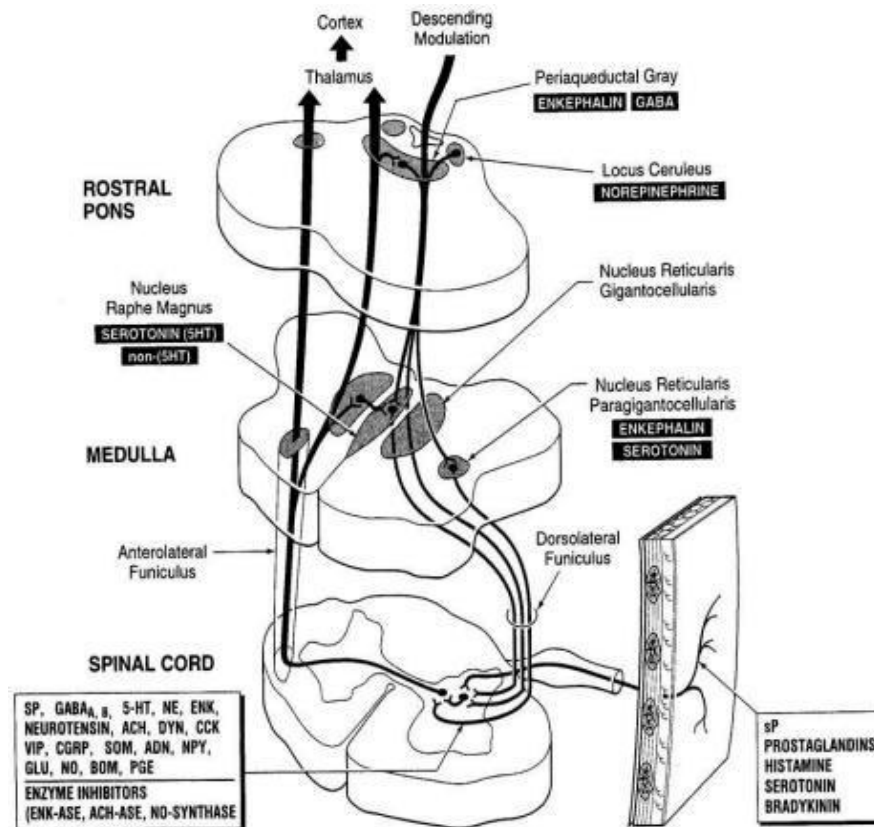


Figura 9. Vías nociceptivas ascendentes

Fuente: Prados et al.⁴⁷

Las láminas profundas de la asta posterior se proyectan principalmente al área reticular del mesencéfalo y otras regiones implicadas en las respuestas motoras y somatosensoriales⁴⁷.

C. Modulación inhibitoria de la nocicepción

Los mecanismos inhibitorios mejor identificados son los que se encuentran en la asta dorsal medular, establecido por neuronas intrínsecas espinales inhibitorios y por fibras descendentes de origen supraespinal⁴⁷.

II.3.3.4. Neuroquímica

Las terminaciones centrales de las fibras A y C emiten transmisores excitatorios (sustancias P, glutamato y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP), que estimulan la despolarización de las neuronas de segundo orden y transmiten información a los centros superiores⁵¹.

1. Tratamiento farmacológico del dolor

La solución óptima para aliviar el dolor sería eliminar la causa que lo provoca; sin embargo, esto no siempre es posible y a menudo es necesario un tratamiento sintomático. Para ello se utilizan principalmente los analgésicos, aunque también pueden emplearse coadyuvantes⁵¹.

+ Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos: Constituyen la primera línea en el tratamiento farmacológico de dolor, por ello son el grupo de fármacos más consumidos y se emplean solo o asociados a otros fármacos⁵¹.

Tabla 2. Principales características de los AINES⁵¹

Medicamento	Dosis recomendada	Vida media
Aceclofeno	100 mg/12 h	4 h
Ácido acetilsalicílico	500 mg/ 4 – 6 h	15 – 20 min (2-4 h)
Celecoxib	200 mg/ 24 h	8 – 12 h
Diclofenaco	50 mg/ 8 – 12 h	1 – 2 h
Ibuprofeno	400 mg/ 6 – 8 h	2 – 4 h
Indometacina	25 – 50 mg/ 8 – 12 h	4,5 h
Ketoprofeno	50 mg/ 6 – 12 h	2 h
Ketorolaco	10 mg/ 4 – 6 h	4 – 6 h
Meloxicam	7,5 – 15 mg/ 24 h	20 h
Naproxeno	250 mg/ 6 – 8 h	14 h
Piroxicam	20 mg/ 24 h	50 h

Los AINE son el tratamiento de elección para el dolor nociceptivo, especialmente cuando existe un componente inflamatorio⁵¹.

+ Opioides: Los receptores opioides están ampliamente dispersos por todo el sistema nervioso, y los efectos analgésicos de los Opiodes los convierten en los fármacos más eficaces. Se conocen tres receptores Opiodes principales: δ , κ , μ , y las sustancias se clasifican según su capacidad de unirse a estos receptores⁵¹.

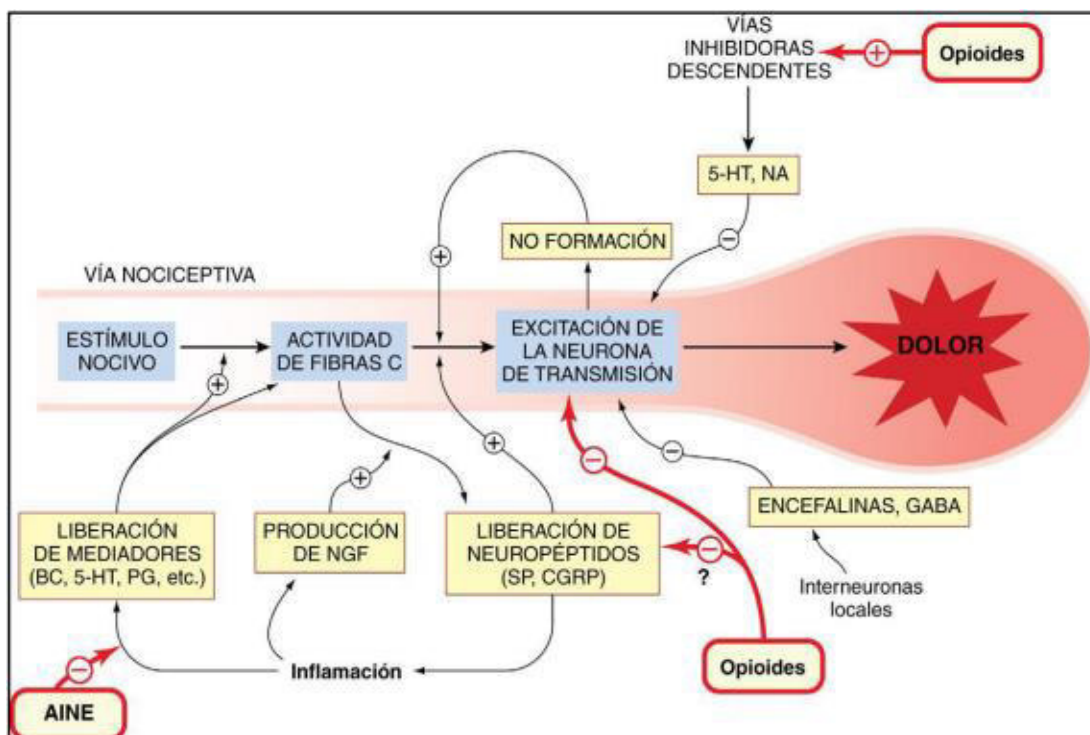


Figura 10. Mecanismo de inhibición de los Opiodes frente al dolor

Fuente: Ibarra E.⁵²

- **Opiodes menores:** Son los menos analgésicos, pero los más seguros, y se utilizan solos o en combinación con AINEs o paracetamol para tratar el dolor de intensidad moderada⁵¹.
- **Opiodes mayores:** se utilizan en tratamiento de dolores intensos, por ejemplo, los oncológicos⁵¹.

Tabla 3. Dosis recomendada de opioides

FÁRMACO	DOSIS ORAL	
	Recomendado	Máxima/ día
Codeína	30 mg/ 4 – 6 h	180 mg
Dihidrocodeína	30 mg/ 4 – 6 h	180 mg
Tramadol	50 – 100 mg / 6 – 8 h	400 mg
Tramadol retard	75/ 12 h o 125/ 24 h	400 mg

II.3.4. Toxicidad

II.3.4.1. Dosis letal media

La DL50 representa la toxicidad aguda o dosis media letal, que puede causar la mortalidad de hasta 50% de los animales cuando se administra por vía oral o por otra vía. El valor de la DL50 se expresa en miligramos por kilogramos de peso corporal animal (mg/kg)⁵³.

Tabla 4. Categorías de peligro de toxicidad aguda de SGA, según OMS.

Clase ⁵⁷	DL ₅₀ para la rata (mg/kg de peso corporal)	
	Oral	Dérmica
Ia Sumamente peligroso	< 5	< 50
Ib Muy peligroso	5 - 50	50 - 200
II Moderadamente peligroso	50 - 2000	200 - 2000
III Poco peligroso	Más de 2000	Más de 2000
U Poco probable de presentar un peligro agudo	5000 o más	

- Tes de Irwin

Es un procedimiento observacional sistémico, que se utiliza para determinar los signos de efectos adversos y neurotoxicidad, por la administración de la sustancia activa. Actualmente, la ICH recomienda este método para evaluar la seguridad farmacológica⁵⁴

III. HIPOTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

El látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “planta de la vida o lechero africano” tiene efectos antiinflamatorios en ratas Holtzman y analgésico en ratones albinos.

III.2. Variables

VI: El látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “planta de la vida o lechero africano”.

VD1: efecto antiinflamatorio en ratas con edema plantar inducido por carragenina al 1%.

VD2: Efecto analgésico en ratones según el método de Hot Plate.

III.3. Operacionalización de variables

Tabla 5. Operacionalización de variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD DE MEDIDA
Látex de <i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns	Variable independiente	Producto obtenido directamente del tallo de <i>Euphorbia umbellata</i> (Pax) Bruyns (lechero africano)	Líquido concentrado obtenido del tallo de la planta y diluido en agua purificada.	Látex	80 mg/kg 26 mg/kg 13 mg/kg	mg/kg de peso
Efecto antiinflamatorio	Variable dependiente	Medicamentos usados para prevenir o disminuir la inflamación de los tejidos.	La administración de carragenina en la zona subplantar produce el efecto inflamatorio. Esto se mide mediante un Pletismómetro digital, la expresión del edema se realiza midiendo los volúmenes normales e inflamados (ml) de la pata posterior derecha de las ratas, previamente marcadas.	Efecto	Porcentaje de inhibición de la inflamación.	Volumen del edema plantar post tratamiento (mL).
Efecto analgésico	Variable dependiente	Sustancias o fármacos que eliminan o disminuyen el dolor sin provocar alteraciones importantes de la conciencia	El estímulo térmico a través de una placa caliente produce el efecto doloroso en las patas del animal.	Efecto	-Tiempo en el que levante o se lame las patas. -Tiempo en el que se presenta cambios conductuales.	Tiempo en Segundos (s)

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Lugar de estudio

En el laboratorio de farmacología se realizaron los estudios experimentales y la marcha fitoquímica en CENPROFARMA (CCA) de la facultad de Farmacia y Bioquímica- UNMSM, ubicada en Cercado de Lima Jr. Puno 1002-Jardin Botánico- Lima-Perú.

IV.2. Diseño de investigación

Investigación experimental, prospectiva y transversal

IV.3. Población y muestra

IV.3.1. Población

La población global estará integrada por dos categorías los ratones albinos machos de 15 0 30 gramos y las ratas Holtzman machos de 200 a 240 gramos, procedentes del bioterio Instituto Nacional de Salud (INS).

IV.3.2. Muestra

Se trabajó con 30 ratas Holtzman machos (para el estudio del efecto antiinflamatorio) y 30 ratones albinos machos (para estudiar el efecto analgésico), para el estudio del efecto antiinflamatorio, se utilizaron 5 grupos con seis ratas cada uno; para la investigación del efecto analgésico, se utilizaron 5 grupos con 6 ratones cada uno y para la toxicidad con 12 ratones albinos dividido en 3 grupos de 4.

IV.4. Materiales, equipos y reactivos

IV.4.1. Materiales de laboratorio

Beacker de 250 mL y 500mL; baguetas; fiolas de 100mL; bolígrafo indeleble; cánula orogástrica metálica; cronómetro; jeringas descartables de 1 mL y 5mL; agujas descartables N° 27.

IV.4.2. Equipos de laboratorio

Pletismómetro digital LE7500 Panlab; Hot Plate LE 7406 Panlab; balanza analítica Mettler Toledo (sensibilidad: 0.01g).

IV.4.3. Reactivos, material farmacológico y solventes

Carragenina al 1% (p/v); Diclofenaco sódico (Novartis pharma-voltaren); agua destilada; suero fisiológico al 0.9% (p/v); látex del Lechero Africano a 80 mg/kg, 26 mg/kg y 13 mg/kg para la actividad antiinflamatoria y analgésica.

IV.5. Procedimiento

IV.5.1. Recolección de la especie y obtención del látex

IV.5.1.1. Recolección de la planta

La recolección de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyins “Planta de la vida o lechero africano” se realizó en el distrito de Yarinacocha, provincia de Coronel Portillo, en el departamento de Ucayali-Perú, cerca de la laguna Yarinacocha a 154 m de altitud. La recolección se realizó de forma manual en julio del 2021.

IV.5.1.2. Preparación del látex

El látex del “lechero africano” se obtuvo de manera directa de la corteza como primer paso se desinfectó con alcohol de 70° luego se realizó un corte transversal con gillette y la secreción del Látex se recepcionó en un beaker esteril finalmente se preparó tres concentraciones 1/100 (80mg/kg), 1/300 (26mg/kg), 1/600 (13mg/kg) diluyendo el Látex en agua destilada.

IV.5.2. Animales para la experimentación

IV.5.2.1. Aclimatación

Ambas especies fueron acondicionadas en el laboratorio de la facultad con una semana de anticipación a los experimentos, a una temperatura controlada entre 19 a 23 °C, con una humedad entre 30 a 75 %, con ciclos de oscuridad / luz de 12-12h, con una alimentación para roedores hasta un día antes del experimento y agua ad libitum.

IV.5.2.2. Ética experimental en el manejo animal

El presente trabajo de investigación respetó las consideraciones éticas para los animales establecidas por la comunidad científica investigadora como en el Instituto Nacional de Salud (INS)⁵⁰.

IV.5.3. Investigación farmacognóstica

IV.5.3.1. Marcha fitoquímica preliminar del látex

Muestra: látex de la corteza del “lechero africano” diluido en agua destilada.

Procedimiento: se realizó la marcha fitoquímica del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns utilizando la técnica por Lock O²⁸. La finalidad es identificar los metabolitos secundarios existentes en nuestra especie vegetal a través de diferentes ensayos cualitativos como: Cloruro férrico, Fehling, Liebermann- Burchard, Ninhidrina, Baljet, Bayer, Wagner, Dragendorff, etc.

IV.5.4. Investigación farmacológica

IV.5.4.1. Evaluación de la efectividad antiinflamatoria

Método: Edema plantar inducido por carragenina fue descrito por primera vez por el investigador Winter et al, y fue modificado posteriormente por Winter et al.⁵⁵

Fundamento del método: Se justifica en la inflamación del edema subplantar (pata trasera derecha de la rata) producida por la inyección de carragenano

(mucopolisacárido sulfatado extraído del alga marina *Chondrus crispus*) al 1% (p/v), que se mide con un pletismómetro PANLAB LE7500.

Procedimiento: El estudio se realizó con 30 ratas machos de cepa Holtzman separadas arbitrariamente en cinco grupos de seis (G5, G4, G3, G2 y G1).

- a) La medición basal del miembro posterior derecho (pata) de cada rata.
- b) Para inducir edema plantar, se administró a todas las ratas 0.1 mL de una suspensión de carragenina al 1%.
- c) Después de los 30 min administró por vía oral a G1: control negativo suero fisiológico al 0,9% a G2: control positivo diclofenaco (voltaren®) al 50 mg/kg y a los grupos G3, G4 y G5 el látex de la *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns en las siguientes concentraciones de 80 mg/kg, 26 mg/kg y 13 mg/kg respectivamente.
- d) Se midió en el pletismómetro digital PANLAB LE7500 en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas.
- e) Finalmente se calculó el porcentaje de la eficacia antiinflamatoria con la siguiente fórmula:

$$\% X = \{(\Delta B/B_0 - \Delta V/V_0) \times \Delta B/B_0\} \times 100$$

Donde:

$\Delta B/B_0$: Es el incremento del volumen del control debido a la inflamación referido al volumen inicial B_0 .

$\Delta V/V_0$: Es el incremento del volumen inflamado pero tratado con un agente antiinflamatorio.

IV.5.4.2. Evaluación de la eficacia analgésica

Método: La "Hot Plate" o prueba de la placa caliente descrita por D'Amour et al.⁵⁶.

Fundamento del método: Consiste en generar un estímulo térmico al colocar los ratones en una placa de aluminio con temperatura controlada (50°C +/- 0.5°C).

Procedimiento: El estudio se realizó con 30 ratones albinos machos divididos de manera aleatoria en cinco grupos de seis (G1, G2, G3, G4, G5).

- a) Se seleccionó a los ratones que soporten la temperatura de la placa caliente a 50°C +/- 0.5°C durante un tiempo inicial o tiempo de latencia entre 5 a 10 segundos.

b) Se administró por vía oral a cada grupo, G1: control negativo suero fisiológico al 0,9% a G2: control positivo tramadol (tramal®) de 10mg/kg de peso corporal y a los grupos G3, G4 y G5 el látex de la *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyans en las siguientes concentraciones de 80 mg/kg, 26 mg/kg y 13 mg/kg respectivamente.

c) Colocar los ratones en una placa de aluminio (50 °C +/- 0.5 °C) y el tiempo de reacción se anotó observando el lamido de las patas traseras o los movimientos de rotación a 0, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la administración oral de fármaco tramadol y látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyans. Es importante señalar que los roedores no permanecieron en la placa caliente más de 30 segundos (tiempo de corte) para minimizar el peligro de lesiones tisulares.

d) Un indicador del efecto analgésico fue el aumento del tiempo de latencia en relación con el tiempo basal para cada grupo.

e) De acuerdo con la siguiente fórmula, las duraciones de latencia se transformaron en % del efecto potencial máximo (MPE o % de antinocicepción).

$$\%MPE = 100 \times [(L2 - L1) / (T1 - L1)]$$

Donde:

L1: Latencia basal

L2: Latencia post droga

T1: Tiempo de corte

IV.5.4.3. Determinación de la toxicidad aguda

Método: toxicidad aguda DL50

Se aplicó el Test N° 423, método de la Organización para la Cooperación Económica y Desarrollo (OECD)⁵³. Siguiendo el procedimiento se trabajó para una dosis inicial de 2000 mg/ kg.

Fundamento del método: La prueba consiste en determinar el porcentaje de ratones que perecen tras la administración oral del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyans a través de tres concentraciones de dosis única 2000mg/kg, 1500 mg/ kg y 1000 mg/ kg, para determinar si estas dosis provocan la muerte de al menos el 50 por ciento de los animales tratados.

Procedimiento: Para evaluar la toxicidad aguda del extracto, se dividieron al azar 12 ratones albinos machos en tres grupos (G1, G2, G3) de cuatro ratones cada uno.

a) Se acondicionó a los ratones y se determinó su peso en ayunas.

b) Se administró el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns en sus concentraciones de 2000 mg/kg, 1500 mg/Kg y 100 mg/kg a los grupos G1, G2 y G3 respectivamente.

c) Los signos de los ratones albinos se evaluó cada 30 minutos durante las cuatro primeras horas, se mantuvo la observación constante hasta completar las 24 horas. La prueba se prolongó por un periodo de 14 días, dentro de este tiempo se observó cualquier efecto o mortalidad.

e) Las observaciones clínicas diarias del pelaje, ojos, secreciones, etc. Fueron anotados en el test de Irwin.

IV.6. Examen estadístico

Para la interpretación descriptiva de los datos y la creación de los gráficos correspondientes se utilizó el programa Excel del paquete office 2019 en Windows 10. Utilizando el ANOVA y la prueba de Tukey ($p < 0.05$), se desarrollaron las pruebas de significancia estadística.

V. RESULTADOS

V.1. Análisis fitoquímico

V.1.1. Propiedades organolépticas

Tabla 6. Características organolépticas del látex

Características organolépticas	Látex de <i>Euphorbia umbellata</i> (Pax)
Aspecto	Líquido lechoso
Color	Blanco
Olor	Sui géneris
Sabor	Astringente

V.1.2. Marcha fitoquímica

Tabla 7. Resultados de la marcha fitoquímica.

MARCHA FOTOQUÍMICA			
METABOLITO	ENSAYO	MÉTODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINA	Prueba Cualitativa	Cualitativo	-
ALCALOIDES	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	++
	Reacción de Mayer	Cualitativo	++
	Reacción de Wagner	Cualitativo	-
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	++
AMINOÁCIDOS	Reacción de Ninhidrina	Cualitativo	-
FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	Cualitativo	+
CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	-
ESTEROIDES	Reacción de Liebermann-Burchard	Cualitativo	++
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	-
TANINOS	Reacción con Cloruro Férrico	Cualitativo	++
TRITERPENOS	Reacción de Liebermann-Burchard	Cualitativo	++
AZÚCARES REDUCTORES	Reacción de Fehling	Cualitativo	+++
FENOLES	Reacción de Cloruro Férrico	Cualitativo	++

Leyenda:

Reacción muy evidente: +++

Reacción evidente: ++

Reacción poco evidente: +

No hubo reacción: (-)

V.2. Investigación farmacológica

V.2.1. Efectividad antiinflamatoria

Tabla 8. Promedio de los volúmenes desplazados por cada hora

Tratamiento	Lecturas de volúmenes (mL) desplazados						
	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	7 horas
Blanco	1.9483 ± 0.086	2.0633 ± 0.12591	2.1867 ± 0.093	2.2717 ± 0.069	2.3467 ± 0.073	2.4400 ± 0.061	2.4000 ± 0.032
Voltaren	1.9150 ± 0.024	1.7783 ± 0.050	1.7300 ± 0.052	1.6683 ± 0.062	1.7150 ± 0.043	1.8717 ± 0.045	1.9583 ± 0.058
Látex 80 mg/kg	1.8500 ± 0.084	1.9800 ± 0.078	1.9950 ± 0.077	1.9100 ± 0.147	1.8183 ± 0.092	1.6900 ± 0.089	1.7533 ± 0.077
Látex 26 mg/kg	1.8983 ± 0.109	1.9367 ± 0.143	2.0267 ± 0.090	1.9550 ± 0.088	± 0.094	1.7482 0.115	1.6650 ± 1.7000 ± 0.129
Látex 13 mg/kg	1.8167 ± 0.042	1.9733 ± 0.081	2.0583 ± 0.073	2.1250 ± 0.060	2.0550 ± 0.064	1.9517 ± 0.076	1.9967 ± 0.123

Tabla 9. Promedio de la variación de los volúmenes respecto del basal.

Tratamiento	Eficacia antiinflamatoria						
	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas	5 horas	6 horas	7 horas
Blanco	0.3883 ± 0.055	0.5033 ± 0.091	0.6267 ± 0.049	0.7117 ± 0.056	0.7867 ± 0.077	0.8800 ± 0.043	0.8400 ± 0.035
Voltaren	0.2667 ± 0.047	0.1300 ± 0.052	0.0817 ± 0.038	0.0200 ± 0.006	0.0967 ± 0.044	0.2233 ± 0.107	0.3100 ± 0.108
Látex 80 mg/kg	0.3117 ± 0.039	0.4417 ± 0.095	0.4567 ± 0.058	0.3717 ± 0.114	0.2800 ± 0.052	0.1517 ± 0.031	0.2150 ± 0.029
Látex 26 mg/kg	0.2717 ± 0.066	0.3100 ± 0.077	0.4000 ± 0.062	0.3283 ± 0.046	0.1217 ± 0.047	0.0383 ± 0.021	0.0733 ± 0.031
Látex 13 mg/kg	0.3167 ± 0.066	0.4733 ± 0.067	0.5583 ± 0.086	0.6250 ± 0.076	0.5550 ± 0.075	0.4517 ± 0.064	0.4967 ± 0.091

El resultado de los basales por grupos experimentales B: 1.5600, P: 1.6483, C₁: 1.5383, C₂: 1.6267, C₃: 1.5000.

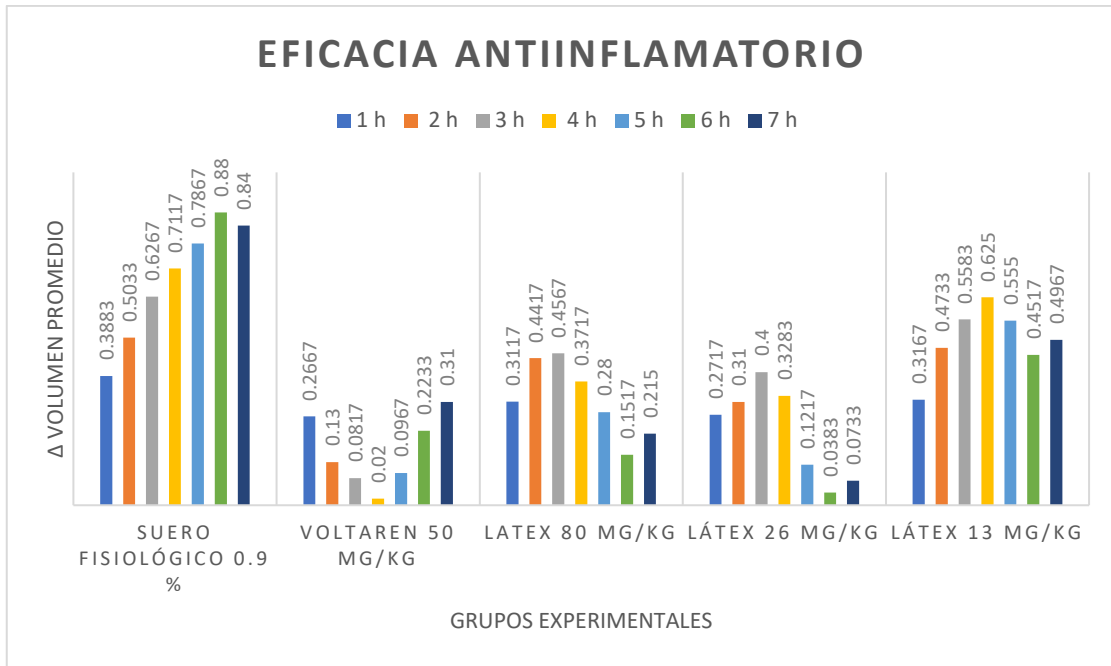


Figura 11: Eficacia antiinflamatoria de las dosis del látex y del patrón

Fuente: Elaboración propia

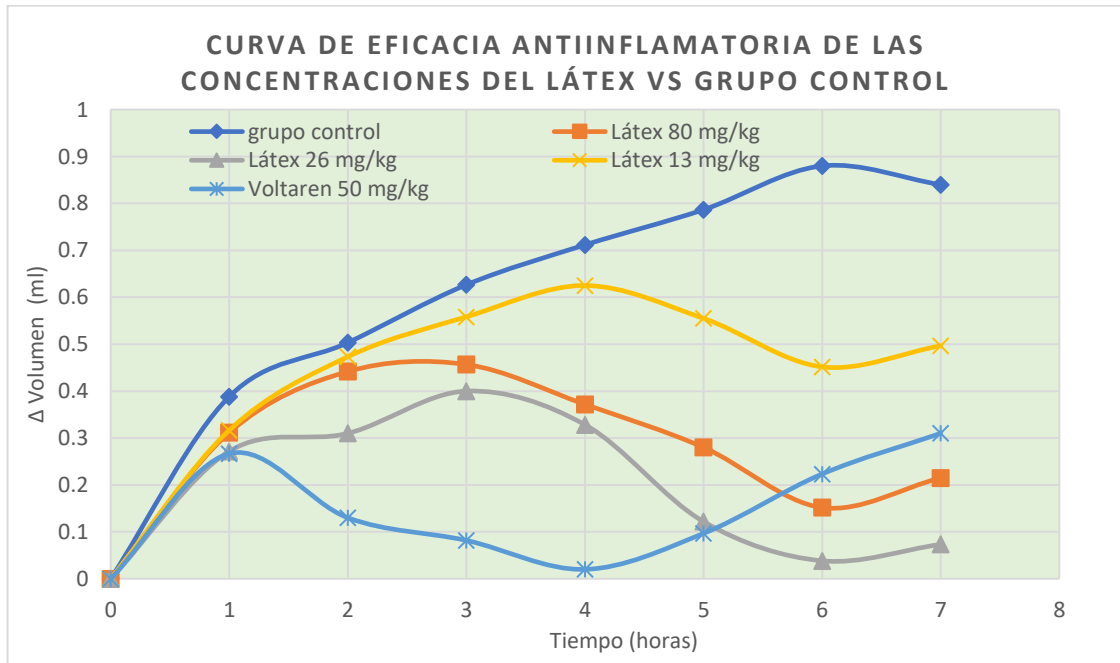


Figura 12: Curvas de eficacia antiinflamatoria del grupo control vs látex

Fuente: Elaboración propia

Tabla 10. Porcentaje del promedio de la actividad antiinflamatoria

Tratamiento	Promedio de la actividad antiinflamatoria							
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	Promedio
Suero fisiológico 0.9 %	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
PATRON (VOLTAREN) 50mg/kg	31.3	74.2	87.0	97.2	87.7	74.6	63.1	73.6
Látex 80mg/kg	19.7	12.3	27.1	47.8	64.4	82.8	74.4	46.9
Látex 26mg/kg	30.0	38.4	36.2	53.9	84.5	95.6	91.3	61.4
Látex 13mg/kg	18.5	6.0	10.9	12.2	29.4	48.7	40.9	23.8

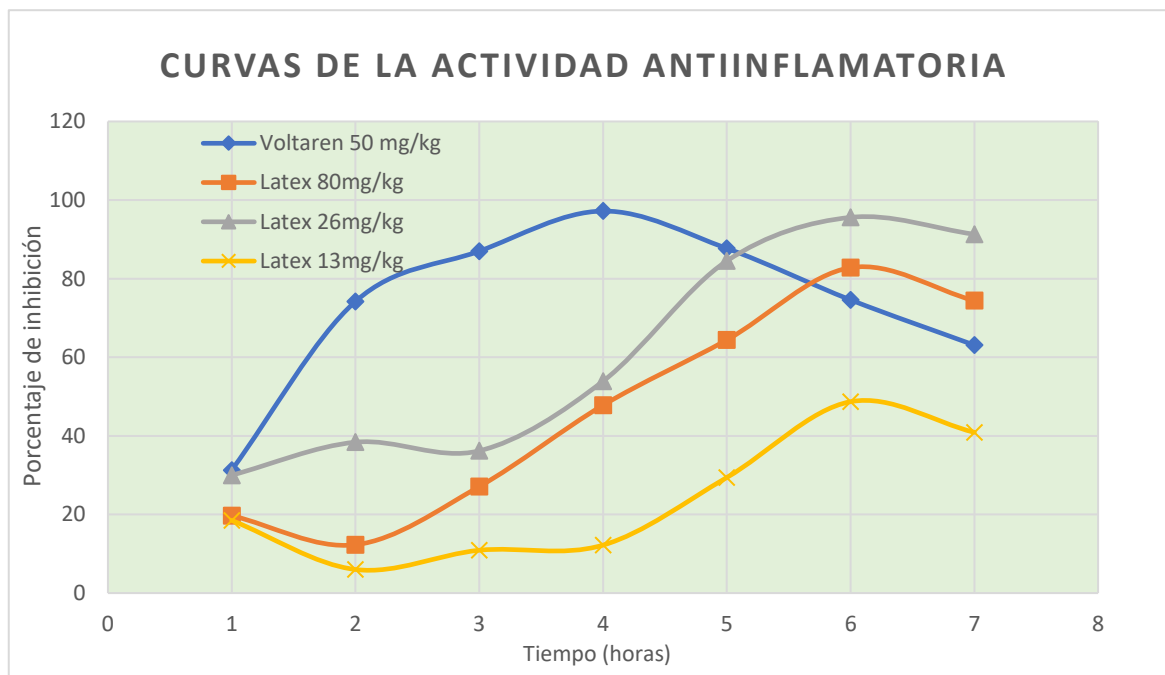


Figura 13. Curvas de la actividad antiinflamatoria del patrón vs las tres concentraciones del látex

Fuente: Elaboración propia

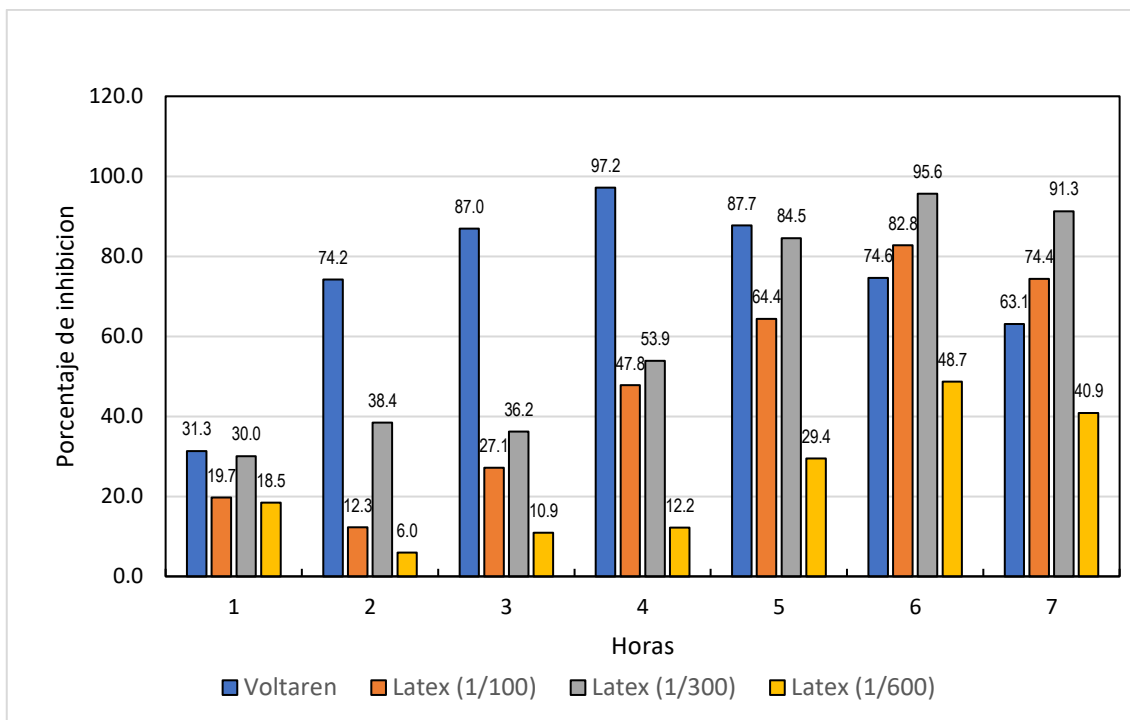


Figura 14. Representación en barras de la actividad antiinflamatoria comparado con todos los grupos experimentales por cada hora.

Fuente: Elaboración propia

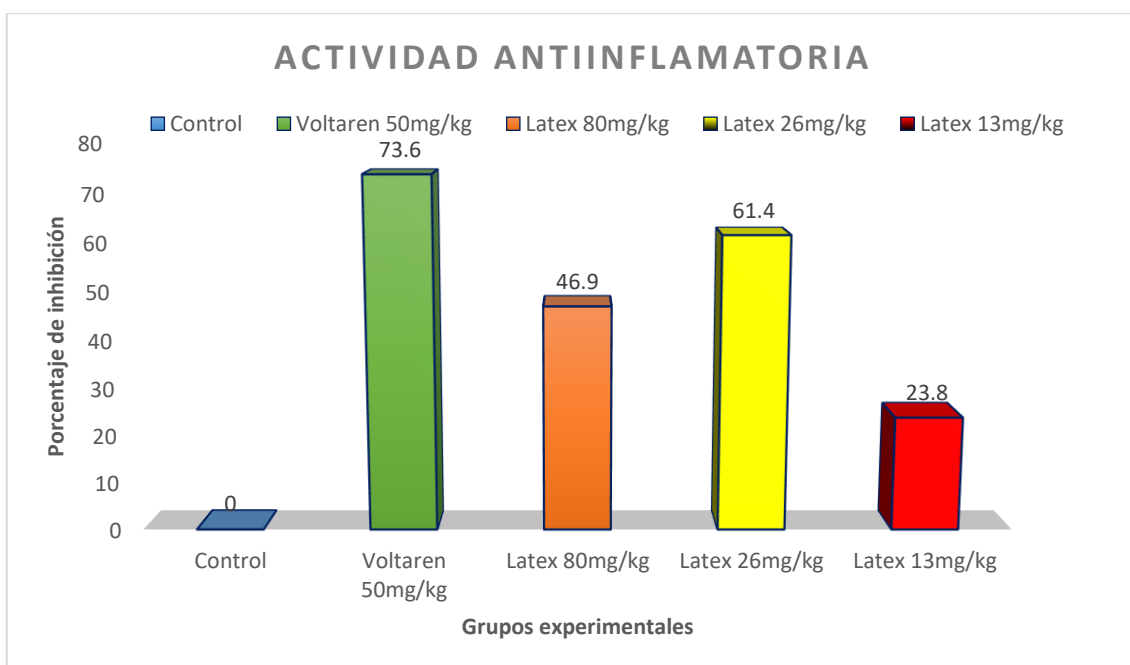


Figura 15. Representación de la actividad antiinflamatoria porcentual de las concentraciones del látex y grupo control

Fuente: Elaboración propia

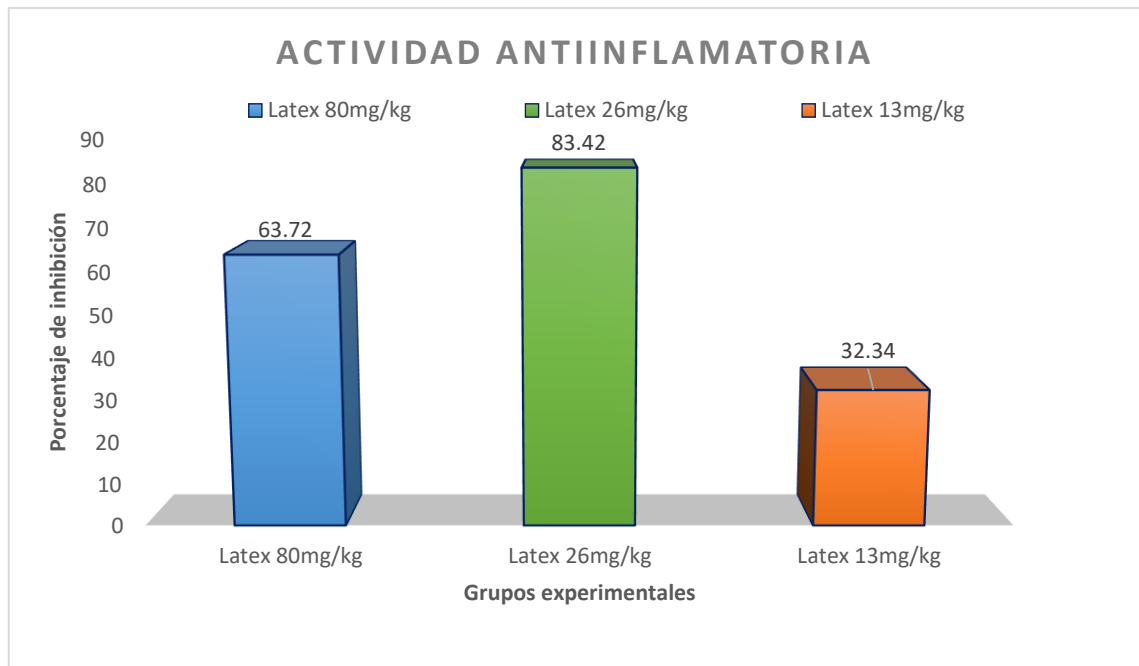


Figura 16. Comparación de la actividad antiinflamatoria de las concentraciones de látex en relación al patrón positivo (Voltaren 50 mg/kg), considerando como referencia la figura 15.

Fuente: Elaboración propia

V.2.1.1. Análisis estadístico de la prueba antiinflamatoria

Tabla 11. Análisis estadístico de la variación del volumen desplazado respecto del basal.

Tratamiento	Variación del volumen en mL											
	1 hora (*)			2 horas (*)			3 horas (*)			4 horas (**)		
	Media	IC 95%	s	Media	IC 95%	s	Media	IC 95%	s	Media	IC 95%	s
Blanco	0.3883	[0.3307 a 0.446]	2	0.5033	[0.4075 a 0.5992]	3	0.6267	[0.575 a 0.6784]	4	0.7117	[0.6525 a 0.7708]	3
Voltaren	0.2667	[0.2176 a 0.3157]	1	0.1300	[0.0753 a 0.1847]	1	0.0817	[0.0416 a 0.1217]	1	0.0200	[0.0134 a 0.0266]	1
Látex 80 mg/kg	0.3117	[0.2711 a 0.3523]	1,2	0.4417	[0.3416 a 0.5418]	2,3	0.4567	[0.396 a 0.5174]	2,3	0.3717	[0.2519 a 0.4914]	2
Látex 26 mg/kg	0.2717	[0.2026 a 0.3408]	1	0.3100	[0.2293 a 0.3907]	2	0.4000	[0.3346 a 0.4654]	2	0.3283	[0.2798 a 0.3768]	2
Látex 13 mg/kg	0.3167	[0.2478 a 0.3855]	1,2	0.4733	[0.4032 a 0.5435]	3	0.5583	[0.468 a 0.6487]	3,4	0.6250	[0.5451 a 0.7049]	3

Continuación.

Tratamiento	Variación del volumen en mL								
	5 horas (*)			6 horas (**)			7 horas (**)		
	Media	IC 95%	s	Media	IC 95%	S	Media	IC 95%	S
Blanco	0.7867	[0.7060 a 0.8673]	4	0.8800	[0.8350 a 0.9250]	4	0.8400	[0.8030 a 0.8770]	3
Voltaren	0.0967	[0.0508 a 0.1425]	1	0.2233	[0.1108 a 0.3359]	2	0.3100	[0.1966 a 0.4234]	2
Látex 80 mg/kg	0.2800	[0.2253 a 0.3347]	2	0.1517	[0.1195 a 0.1838]	2	0.2150	[0.1848 a 0.2452]	2
Látex 26 mg/kg	0.1217	[0.0723 a 0.1711]	1	0.0383	[0.0159 a 0.0608]	1	0.0733	[0.0404 a 0.1063]	1
Látex 13 mg/kg	0.5550	[0.4760 a 0.6340]	3	0.4517	[0.3842 a 0.5192]	3	0.4967	[0.4015 a 0.5919]	2

IC: Intervalo de confianza para la media al 95%; S: Subconjunto al que pertenece derivado de las comparaciones múltiples. (*) La media de los tratamientos fueron significativamente diferentes ($p < 0.05$) en el Análisis de Varianza, asumiendo varianzas iguales. Las comparaciones múltiples se realizaron con el estadístico HSD Tukey.

(**) La media de los tratamientos no fueron significativamente diferentes ($p > 0.05$) en el Análisis de Varianza, asumiendo varianzas diferentes. Las comparaciones múltiples se realizaron con el estadístico Games-Howell.

Tabla 12. Comparación porcentual por cada hora de los grupos de experimentación

Tiempo	Tratamientos			
	Voltaren (*)	Látex 80 mg/kg (*)	Látex 26 mg/kg (*)	Látex 13 mg/kg (*)
1 hora	31.3	19.7	30.0	18.5
2 horas	74.2	12.3	38.4	6.0
3 horas	87.0	27.1	36.2	10.9
4 horas	97.2	47.8	53.9	12.2
5 horas	87.7	64.4	84.5	29.4
6 horas	74.6	82.8	95.6	48.7
7 horas	63.1	74.4	91.3	40.9
Media	73.6	46.9	61.4	23.8
IC 95%	[53.5 a 93.7]	[21.1 a 72.8]	[35.2 a 87.6]	[8.7 a 38.8]
S	2	1, 2	2	1

IC: Intervalo de confianza para la media al 95%.

s: Subconjunto al que pertenece derivado de las comparaciones múltiples.

(*) La media de los tratamientos fueron significativamente diferentes ($p < 0.05$) en el Análisis de Varianza, asumiendo varianzas iguales. Las comparaciones múltiples se realizaron con el estadístico HSD Tukey.

Tabla 13. Comparaciones múltiples HSD Tukey para porcentaje de efecto antiinflamatorio

<i>Efecto antiinflamatorio</i>			
HSD Tukey ^a			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Látex 13 mg/kg	7	23,78483	
Látex 80 mg/kg	7	46,9248	46,9248
Látex 26 mg/kg	7		61,4193

Voltaren	7		73,5841
Sig.		,299	,191
Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.			
a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 7,000.			

Es significativo cuando $p > 0.05$ se considera que dichos grupos son semejantes o parecidos en su comportamiento.

N: número total de horas experimentales para todos los grupos

V.2.2. Efectividad analgésica

Tabla 14. Promedio de tiempos de reacción de los grupos experimentales al dolor

Tratamiento	Promedio del tiempo de reacción al dolor						
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	Promedio
Suero fisiológico 0.9 %	7.0667	7.4450	7.8000	7.7650	7.8617	8.0150	7.66
Patrón (Tramadol) 10mg/kg	8.4917	9.3483	9.7933	11.0317	13.4267	12.9467	10.84
Látex 80mg/kg	8.6083	9.2617	9.8250	10.9017	13.2567	12.4850	10.72
Látex 26mg/kg	7.5567	8.6317	7.8333	9.1583	9.6833	9.6083	8.75
Látex 13mg/kg	7.3250	7.5700	7.7983	8.2750	8.5183	8.0800	7.68

El tiempo de latencia fue 5 s y el valor máximo de tolerancia se considera 30 s para evitar daño tisular de los animales.

Tabla 15. Promedio del porcentaje de antinocicepción de cada grupo experimental

Tratamiento	Promedio de la actividad Analgésica						
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	Promedio
Suero fisiológico 0.9 %	-0.4893	1.1685	2.7240	2.5707	2.9942	3.6661	2.11
Patrón (Tramadol) 10mg/kg	7.3915	11.0800	12.9961	18.3280	28.6401	26.5734	17.50
Látex 80mg/kg	7.3486	10.1783	12.6182	17.2815	27.4814	24.1392	16.51
Látex 26mg/kg	5.2291	9.7685	6.3974	11.9924	14.2093	13.8926	10.25
Látex 13mg/kg	4.8668	5.8947	6.8527	8.8525	9.8734	8.0344	7.40

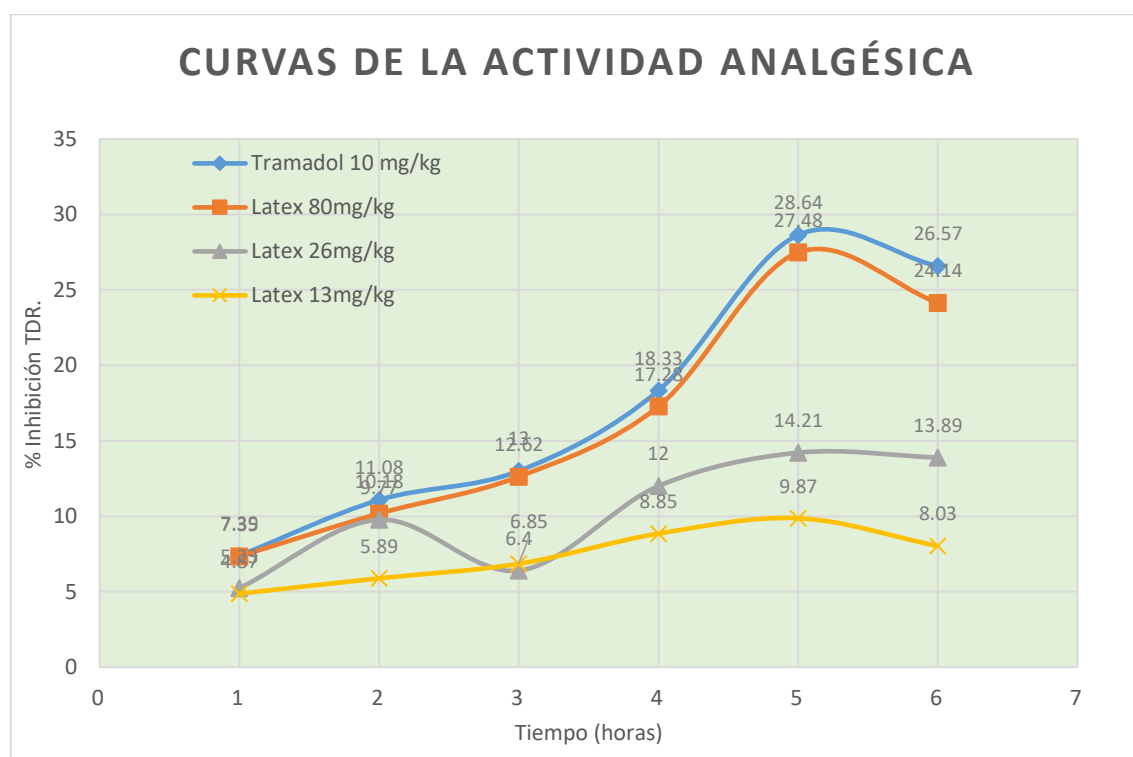


Figura 17. Gráfica de la actividad analgésica del patrón positivo vs las tres concentraciones del látex

Fuente: Elaboración propia

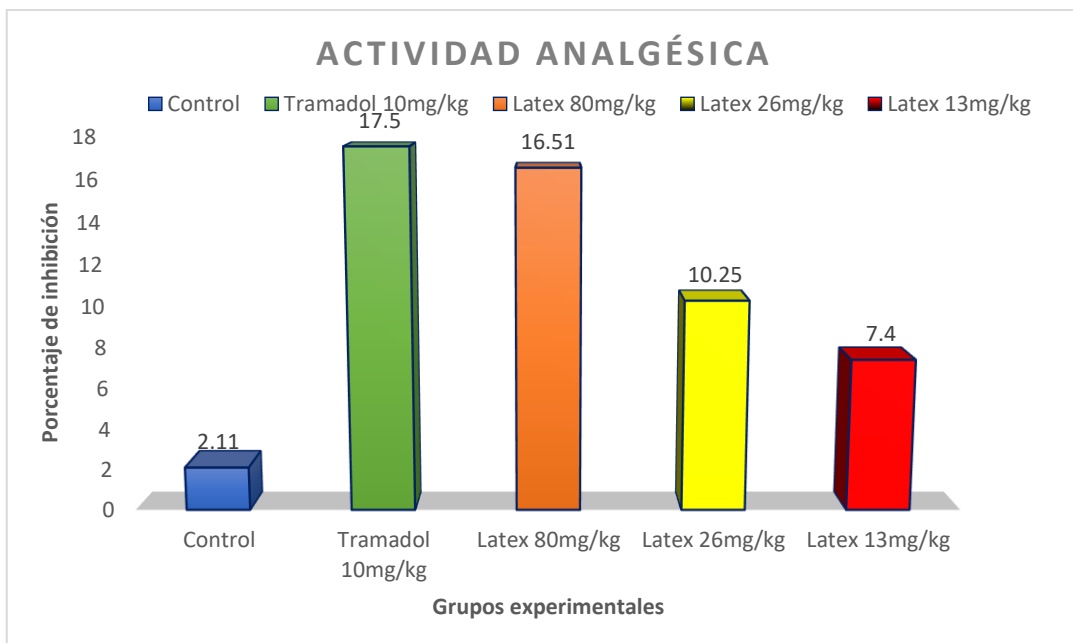


Figura 18. Representación gráfica del porcentaje de actividad analgésica de las concentraciones de látex y grupo control

Fuente: Elaboración propia

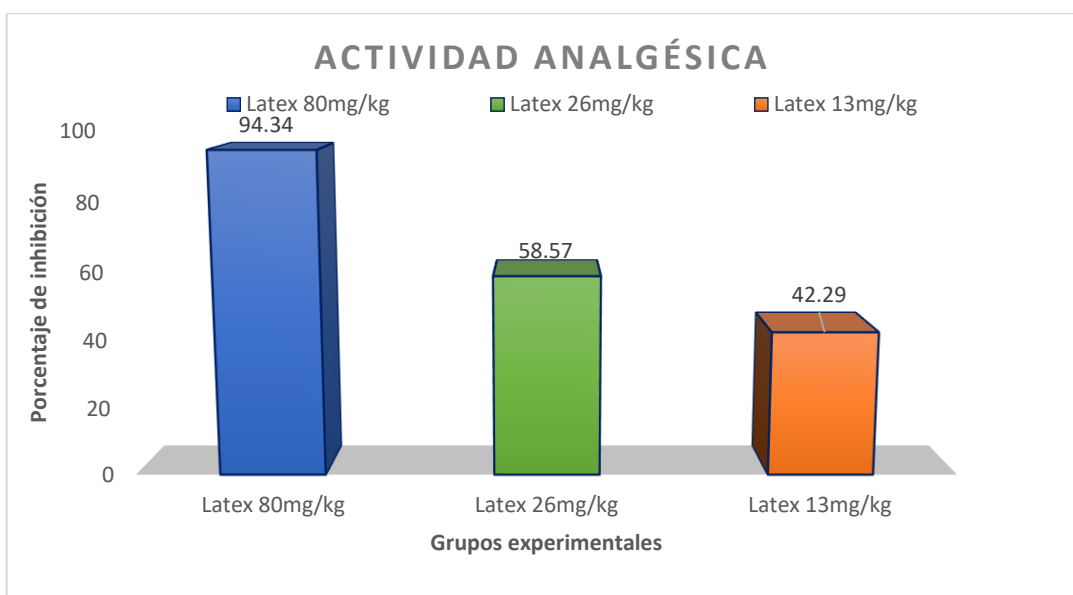


Figura 19. Comparación de la actividad analgésica de las concentraciones de látex con el patrón positivo (Voltaren 50 mg/kg), considerando como referencia la figura 18.

Fuente: Elaboración propia

V.2.2.1. Análisis estadístico

Tabla 16. Promedio porcentual de antinocicepción por cada grupo experimental

Tratamiento	Porcentaje de antinocicepción (%)								
	30 minutos (a)			60 minutos (a)			90 minutos (b)		
	Mediana	RIC	S	Mediana	RIC	s	Mediana	RIC	S
Tramadol 10 mg/kg	5.21	7.14	1	8.14	11.56	1	11.57	8.84	1
Látex 80 mg/kg	6.61	7.88	1	8.56	8.52	1	11.22	12.17	1,2,3
Látex 26 mg/kg	5.38	3.02	1	6.94	8.82	1	6.43	4.74	2,4
Látex 13 mg/kg	4.38	7.42	1	5.63	5.67	1	5.71	7.66	3,4

Tratamiento	Porcentaje de antinocicepción (%)								
	120 minutos (b)			150 minutos (b)			180 minutos (b)		
	Mediana	RIC	s	Mediana	RIC	s	Mediana	RIC	s
Tramadol 10 mg/kg	16.30	11.2 6	1,2	26.56	16.2 6	1	17.82	26.0 6	1,2
Látex 80 mg/kg	16.85	9.34	2,4	26.14	14.6 6	1	22.36	20.3 9	2,3
Látex 26 mg/kg	11.64	4.61	1,3 ,4	14.27	2.02	2	13.82	3.88	1,3
Látex 13 mg/kg	9.73	4.55	3	9.25	8.82	2	8.33	4.78	4

RIC: Rango intercuartílico, el rango intercuartílico es una medida de dispersión de un conjunto de datos que expresa la diferencia o la distancia entre el primer y el tercer cuartil; S: Subconjunto al que pertenece derivado de las comparaciones múltiples (tabla D).

(a) La mediana de los tratamientos no fueron significativamente diferentes ($p > 0.05$) en la prueba no paramétrica (tabla C).

(b) La mediana de los tratamientos fueron significativamente diferentes ($p < 0.05$) en la prueba no paramétrica. Las comparaciones múltiples se realizaron por parejas.

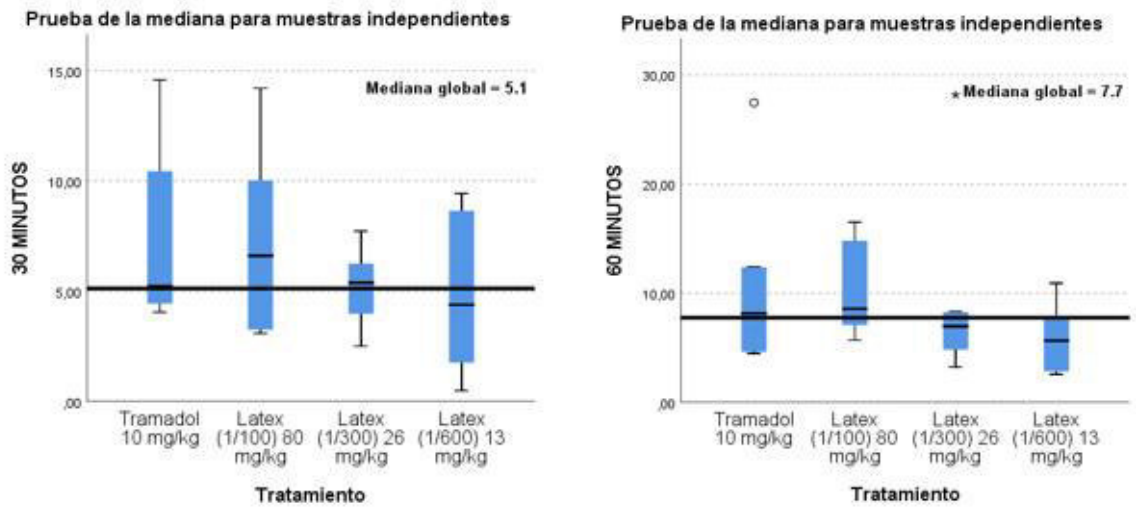


Figura 20. Gráfica de las medianas para muestras independientes de 30 y 60 minutos.

Fuente: Elaboración propia.

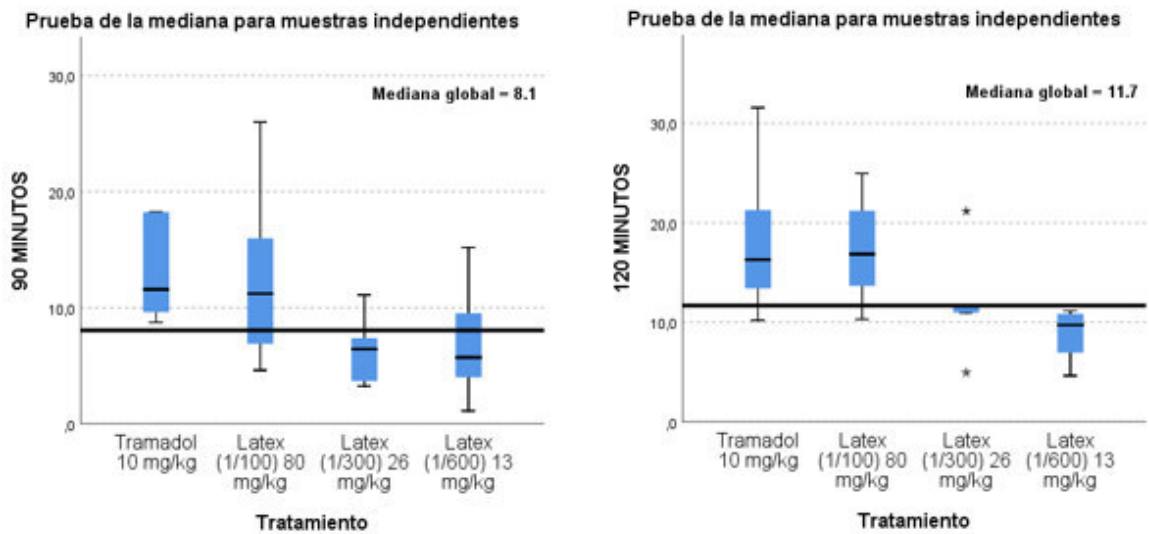


Figura 21. Gráfica de las medianas para muestras independientes de 90 y 120 minutos.

Fuente: Elaboración propia.

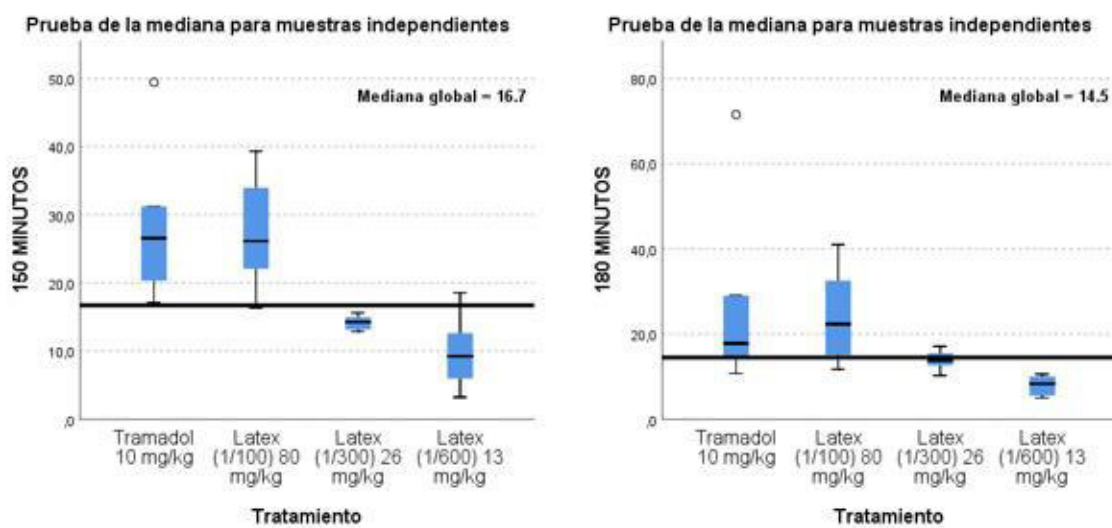


Figura 22. Gráfica de las medianas para muestras independientes de 150 y 180 minutos.

Fuente: Elaboración propia.

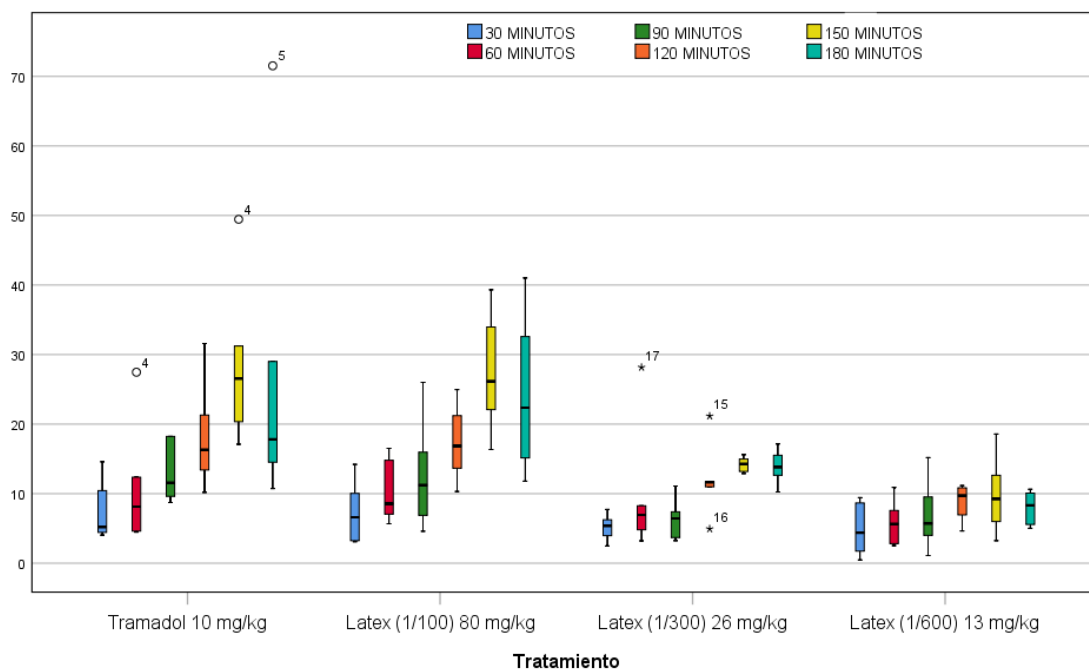


Figura 23. análisis del efecto analgésico considerando las medianas para los grupos experimentales.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 17. Porcentaje del promedio de antinocicepción por cada grupo experimental

Tiempo	Tratamiento			
	Tramadol 10 mg/kg (*)	Látex 80 mg/kg (*)	Látex 26 mg/kg (*)	Látex 13 mg/kg (*)
30 minutos	7.39	7.35	5.23	4.87
60 minutos	11.08	10.18	9.77	5.89
90 minutos	13.00	12.62	6.40	6.85
120 minutos	18.33	17.28	11.99	8.85
150 minutos	28.64	27.48	14.21	9.87
180 minutos	26.57	24.14	13.89	8.03
Mediana	15.66	14.95	10.88	7.44
RIC	16.9	15.5	7.9	3.5
s	1,2	1,4	2,3,4	3

RIC: Rango intercuartílico, el rango intercuartílico es una medida de dispersión de un conjunto de datos que expresa la diferencia o la distancia entre el primer y el tercer cuartil.

S: Subconjunto al que pertenece derivado de las comparaciones múltiples.

(*) La mediana de los tratamientos fueron significativamente diferentes ($p < 0.05$) en la prueba no paramétrica (tabla G). Las comparaciones múltiples se realizaron por parejas (tabla H)

Tabla. 18 comparaciones múltiples de medianas para el porcentaje promedio de antinocicepción

<i>Comparaciones por parejas de Tratamiento</i>			
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Látex 13 mg/kg-Latex 26 mg/kg	1,333	,248	1,000
Látex 13 mg/kg-Latex 80 mg/kg	5,333	,021	,126
Látex 13 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	5,333	,021	,126

Látex 26 mg/kg-Latex 80 mg/kg	1,333	,248	1,000
Látex 26 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	1,333	,248	1,000
Látex 80 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	,000	1,000	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.

Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

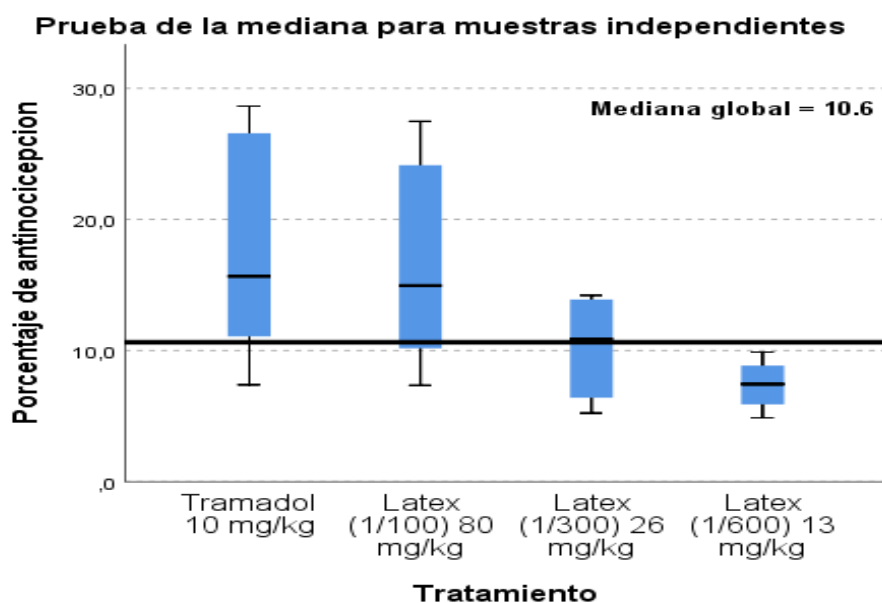


FIGURA 24. Gráfica del promedio de las medianas para muestras independientes

Fuente: propia

V.2.3. Toxicidad oral aguda

V.2.3.1. Test de Irwin

Tabla 19. Test de Irwin para la dosis 2000 mg/kg

		2000 mg/kg (1/4)											
N° Ratonos	Actividad	30 min	60 min	120 min	240 min	1 día	2 día	3 día	4 día	5 día	6 día	7 día	14 día
R1	Dolor	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV

	Excitación	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Grooming	2	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	RE	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	AM	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Cianosis	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
R2	Dolor	3	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Excitación	2	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Grooming	2	1	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	RE	0	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	AM	1	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Cianosis	2	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
R3	Dolor	1	2	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	3	3	2	1	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	3	3	4	4	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	4	3	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	3	2	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R4	Dolor	3	3	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Excitación	4	2	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Grooming	2	1	0	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	RE	3	1	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	AM	4	1	0 †	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV
	Cianosis	1	2	4	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV	SV

Escala numérica: 0 a 4, EN: Estado Normal, SV: Sin Vida (0 †), RE: Reacción Espontaneo, AM: Actividad Motora, Dolor (EN:0); Excitación (EN:2); Grooming (EN:2); RE (EN:4); AM (EN: 2); Cianosis (EN:0).

Tabla 20. Test de Irwin para la dosis 1500 mg/kg

1500 mg/kg (1/4.5)													
N° Ratones	Actividad	30 min	60 min	120 min	240 min	1 día	2 día	3 día	4 día	5 día	6 día	7 día	14 día
R1	Dolor	2	3	4	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	0	1	1	1	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	2	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	2	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	1	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R2	Dolor	2	3	4	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	1	0	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	2	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	2	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	1	0	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R3	Dolor	1	2	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	3	1	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	1	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	2	2	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN

	AM	2	1	1	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R4	Dolor	2	3	4	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	1	0	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	2	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	2	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	1	0	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN

Escala numérica: 0 a 4, EN: Estado Normal, SV: Sin Vida (0 †), RE: Reacción Espontaneo, AM: Actividad Motora, Dolor (EN:0); Excitación (EN:2); Grooming (EN:2); RE (EN:4); AM (EN: 2); Cianosis (EN:0).

Tabla 21. Test de Irwin para la dosis 1000 mg/kg

1000 mg/kg (1/8)													
N° R ratones	Actividad	30 min	60 min	120 min	240 min	1 día	2 día	3 día	4 día	5 día	6 día	7 día	14 día
R1	Dolor	0	1	2	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	3	3	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	2	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	4	4	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	3	3	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R2	Dolor	0	1	1	1	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	2	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	2	2	1	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	4	4	4	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	1	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R3	Dolor	1	2	1	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	0	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	1	1	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	2	3	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	2	1	3	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
R4	Dolor	1	1	1	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Excitación	2	1	0	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Grooming	1	0	1	1	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	RE	3	3	4	4	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	AM	2	1	2	2	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN
	Cianosis	0	0	0	0	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN	EN

Escala numérica: 0 a 4, EN: Estado Normal, SV: Sin Vida (0 †), RE: Reacción Espontaneo, AM: Actividad Motora, Dolor (EN:0); Excitación (EN:2); Grooming (EN:2); RE (EN:4); AM (EN: 2); Cianosis (EN:0).

VI. DISCUSIÓN

La especie *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns planta de la vida o lechero africano, es conocido en la medicina popular por sus múltiples beneficios terapéuticos como analgésico, antiinflamatorio, gastroprotector, antidiabético, enfermedades de Hansen, tripanosomiasis, leucemia, cáncer, etc⁵; Sin embargo, no existen pruebas científicas suficientes que respalden estas propiedades terapéuticas.

Para establecer nuestra metodología de trabajo, realizamos una revisión bibliográfica. Villena y Arroyo⁵⁸, determinaron el efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* en ratas con inducción de inflamación aguda y crónica, según el edema subplantar inducido por carragenina y Gonzales et al⁵⁹, determinaron la actividad antiinflamatoria de extractos y fracciones y *Calea prunifolia*, *Myrcianthes leucoxila*, *Physalis peruviana* y *Curatella americana*, según el modelo de edema plantar inducido por carragenina. Por otro lado, el estudio experimental de García et al⁶⁰, evaluaron el efecto analgésico del extracto de las hojas de *Ageratina glabrata* en dos modelos térmicos de dolor agudo; empleando el ensayo de placa caliente “Hot Plate” y la prueba de deslizamiento (retiro) de la cola “Tail-Flick”, en los ratones. En consecuencia, para determinar los efectos antiinflamatorio y analgésicos del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, se decidió utilizar el modelo edema subplantar inducido por carragenina y el método de la placa caliente.

La marcha fitoquímica realizada del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, evidenció la presencia de alcaloide, taninos, triterpenos, fenoles, azúcares reductores, flavonoides, esteroides y lactonas (Tabla 7), lo cual concuerda con lo reportado por León⁶¹, en la misma especie de *Synadenium grantii* Hook. F, corroborando la presencia de los mismos metabolitos. Además, es importante señalar que Chávez⁶² y Salazar et al⁶³ reportaron resultados parecidos en sus investigaciones, identificando la presencia de flavonoides, alcaloides, fenoles y taninos en otras especies del mismo género. En otro estudio realizado por Alvarez⁶⁴,³¹, también se menciona la presencia de alcaloide, flavonoides, taninos, triterpenos y cumarinas, en el género *Euphorbia*, los cuales tienen propiedades farmacológicas como el efecto analgésico, antiinflamatorio y antioxidante. Además, Lopez²⁷, con sus investigaciones en flavonoides manifiesta la actividad

farmacológica, destacando el efecto antioxidante y actividad sobre el sistema vascular; por otro lado, los flavonoides ejercen acción diurética y antiinflamatoria. También cabe destacar la presencia de los alcaloides, debido al amplio rango de efecto farmacológico que presenta, como analgésico, estimulante respiratorio, anestésico, sedante, etc. Como lo describe Lock²⁸, en su libro Investigación fitoquímica.

Doroteo⁶⁵, en sus investigaciones demuestra que los compuestos fenólicos tienen propiedades antiinflamatorias. A sí mismo, Enciso⁶⁶, afirma que los flavonoides son antiinflamatorios; porque inhibe la prostaglandina endoperóxido sintetasa, por otra parte, Velásquez⁶⁷, también manifiesta que los flavonoides modulan las funciones inmunitarias e inflamatorias de las células *in vivo e in vitro*. Del mismo modo, Jimenez⁶⁸, afirma que los flavonoides contribuyen al efecto antiinflamatorio inhibiendo la prostaglandina sintetasa y disminuyendo así el nivel de prostaglandina producida durante el proceso inflamatorio. Así mismo la literatura reporta que los terpenos tienen actividad antiinflamatoria y antioxidante según Lopez⁶⁹. De la bibliografía revisada atribuimos al éster de euhol, euphol y a los flavonoides la actividad inflamatoria. Por todo lo expuesto estos metabolitos secundarios son de mucho interés en la investigación de productos naturales por sus propiedades biológicas.

En las investigaciones Gonzáles et al⁵⁹. Determinaron el efecto antiinflamatorio utilizando el método del edema plantar posterior derecho inducido por carragenina, que se considera un modelo experimental de inflamación aguda. Asimismo, se sabe que la carragenina estimula la producción de prostaglandinas, las cuales provocan los procesos inflamatorios, vitalone⁷⁰ Además el proceso inflamatorio producido por carragenina inicia con la inducción y liberación de histamina, serotonina y quininas de fase temprana y la liberación de prostaglandinas, proteasas y lisosomas en la fase tardía, según Meshram⁷¹; siendo la respuesta máxima alrededor de 5 horas después de la inyección de carragenina Winyard⁷². Los resultados que se detallan en la (Tabla 9 y Figura 12) demuestran un aumento del volumen medio de edema en las patas de las ratas (inflamación), con un aumento significativo del volumen en el grupo control negativo a lo largo del experimento de siete horas. A partir de la primera hora, hubo una diferencia significativa en al menos uno de los grupos

experimentales, teniendo en el grupo control positivo (diclofenaco) un menor volumen medio de edema que el grupo de control negativo (suero fisiológico 0,9%), alcanzando su pico máximo, para el grupo control positivo, a la cuarta hora del experimento y para todos los grupos experimentales con látex de concentraciones 80 mg/kg; 26 mg/kg y 13 mg/kg, a la sexta hora del experimento.

Se realizó un análisis estadístico para todos los grupos experimentales por cada hora y se encontró los siguientes resultados. La primera hora, a través de las comparaciones múltiples, se pudo apreciar que los tratamientos se agrupan en dos subgrupos, el primero tiene el más bajo incremento de volumen: Voltaren y látex 26 mg/kg, cuyo volumen promedio de incremento es de 0,2667 y 0,2717 mL, respectivamente, seguido por el segundo subgrupo de látex 80 mg/kg, látex 13 mg/kg y blanco con 0,3117, 0,3167 y 0,3883 mL, respectivamente (Tabla 11).

A la segunda hora los promedios de incremento de volumen forman tres subgrupos, el subgrupo tratado con Voltaren es el que presenta menor variación de volumen que el resto con 0,1300 mL, seguido del segundo subgrupo de látex 26 mg/kg y látex 80 mg/kg con un promedio de incremento en volumen de 0,3100 y 0,4417 mL, respectivamente, en el último subgrupo cuya variación de volumen es el mayor de todos se encuentran el látex 13 mg/kg y el blanco (Tabla 11).

A la tercera se presentan cuatro subgrupos, lo que puede indicar que existe mayor diferencia entre los tratamientos, en el primero se encuentra Voltaren con 0,0817 mL quien sigue representando el incremento de volumen más bajo que todos, en el segundo subgrupo esta látex 26 mg/kg y látex 80 mg/kg cuyo volumen es de 0,400 y 0,4567 mL, sin embargo, dada la variabilidad presentada en este tiempo de evaluación, el grupo tratado con látex 26 mg/kg también pertenece al tercer subgrupo donde se encuentra látex 13 mg/kg con 0,5583 mL y este a su vez se encuentra en el cuarto subgrupo similar al blanco con 0,6267 mL (Tabla 11).

A la cuarta hora, solo se presentan 3 subgrupos, el primero con el incremento de volumen más bajo es el Voltaren con 0,0200 mL, en el segundo subgrupo se encuentra el látex 80 mg/kg y látex 26 mg/kg con 0,3717 y 0,3283 mL, respectivamente y el tercer subgrupo con el mayor incremento de volumen está formado por el látex 13 mg/kg y el blanco con 0,6250 y 0,7117 mL, respectivamente. (Tabla 11).

A la quinta hora después del tratamiento, se forman cuatro subgrupos bien diferenciados, el primero con el menor incremento de volumen es Voltaren con 0,0967 mL y látex 26 mg/kg con 0,1217 mL, seguido por el segundo subgrupo tratado con látex 80 mg/kg con 0,2800 mL, luego se encuentra el tercer subgrupo tratado con látex 13 mg/kg con 0,5550 mL y finalmente el Blanco con 0,7867 mL. (Tabla 11).

A la sexta hora, se presentan cuatro subgrupos, en el primero con el menor incremento de volumen ahora es solo látex 26 mg/kg con 0,0383 mL, en el segundo subgrupo se encuentra Voltaren y látex 80 mg/kg con 0,2233 y 0,1517, respectivamente, en el tercer subgrupo solo está el látex 13 mg/kg con 0,4517 mL y en el último subgrupo sigue el blanco con 0,8800 mL (Tabla 11).

En la última hora de evaluación, se presentan solo tres subgrupos, en el primero con el menor incremento promedio de volumen sigue estando látex 26 mg/kg con 0,0733 mL, en el segundo subgrupo están el Voltaren y el látex 80 mg/kg con 0,3100 y 0,2150 mL y en el tercer subgrupo con el mayor incremento promedio de volumen está el blanco con 0,8400 mL (Tabla 11).

De los datos se observa que desde la primera hora post-administración de los tratamientos el volumen promedio incrementado es diferente en todos los grupos experimentales por cada hora de medición; por tanto, aparentemente no hay actividad antiinflamatoria, pero en realidad este tipo de análisis no se ajusta a nuestra investigación; por ello nos resultó más ventajoso hacer un análisis comparativo de todos los grupos considerando el tiempo total de 7 horas. Por consiguiente, utilizamos las comparaciones múltiples y se obtuvo dos subgrupos diferenciados. En el primer subgrupo se encuentra el látex 13 mg/kg con un 23,8 % de promedio del porcentaje del efecto antiinflamatorio, dada la variabilidad de los datos, dentro del mismo grupo se encuentra también el látex 80 mg/kg con 46,9 %. En el segundo subgrupo con porcentajes promedios más altos ($p < 0.05$) que el primero, se encuentran el látex 26 mg/kg y Voltaren 50 mg/kg con 61,4 % y 73,6 %, respectivamente. Estos últimos resultados tienen una similitud significativa con mención a la actividad antiinflamatoria y el fundamento se debe a la presencia de flavonoides y terpenos en el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns que actúan a nivel de las ciclooxigenasas.

Para la prueba de analgesia, los grupos tratados con el estándar tramadol 10 mg/kg (Tramal®) y las concentraciones del látex (13 mg/kg, 26 mg/kg y 80 mg/kg) exhibieron mayor actividad analgésica en comparación con el grupo control; tramadol 17.5% y látex (16,51%; 10,25% y 7,4%), (Tabla 15 y Figura 17), con $p > 0.05$ indicando una diferencia significativa en comparación con el grupo positivo. Okuyama E, et al⁷³. En el trabajo de la efectividad analgésica de *culcitium canescens* se confirmó la presencia de sesquiterpenos y alcaloides los cuales podrían estar vinculados con nuestra efectividad analgésica, además los flavonoides también tienen dicha actividad y su mecanismo de acción estaría relacionado con la inhibición de la PGE2.

Se realizó un análisis de todos los grupos experimentales para cada hora y se encontró los siguientes resultados. A los 30 minutos luego de la administración del tratamiento, no se encontró diferencias significativas entre los promedios de todos los tratamientos, es decir el efecto anestésico es el mismo entre el tramadol y las tres dosis de látex, cuyo porcentaje promedio de antinocicepción se encuentra entre 4,38% y 6,61% (Tabla 16).

A los 60 minutos, de igual manera no se encuentran diferencias significativas entre los promedios de todos los tratamientos, es decir el efecto anestésico es el mismo entre el tramadol y las tres dosis de látex, cuyo porcentaje promedio de antinocicepción se encuentra entre 5,63% y 8,56% (Tabla 16).

A partir de los 90 minutos luego de la administración del tratamiento, si se encontró diferencias significativas entre los promedios de los tratamientos. El efecto analgésico del tramadol es semejante solo al del látex 80 mg/kg, cuyo porcentaje promedio de antinocicepción se encuentra entre 11,22% y 11,57%, sin embargo, dada la variabilidad de los resultados el efecto del tratamiento de látex 80 mg/kg es semejante al de las otras dosis del mismo (Tabla 16).

A los 120 minutos luego de la administración del tratamiento, el efecto analgésico del tramadol es semejante al del látex 80 mg/kg, donde el promedio de antinocicepción se encuentra entre 9,34% y 11,36%, y dada la variabilidad de los resultados del tratamiento con látex 26 mg/kg (mediana=4,61%) también es semejante al del tramadol, además el efecto analgésico del tratamiento látex 13

mg/kg (mediana 4,55%) solo es semejante al látex 26 mg/kg (mediana=4,61%), (Tabla 16).

A los 150 minutos luego de la administración del tratamiento, el efecto analgésico del tramadol es semejante solo al del látex 80 mg/kg, donde los porcentajes de antinocicepción se encuentran entre 26,14% y 26,56%, bastante cercanos. Además, el efecto analgésico del tratamiento látex 26 mg/kg es semejante al del látex 13 mg/kg cuyos porcentajes de antinocicepción son significativamente más bajo que el grupo anterior y se encuentran entre 9,25% y 14,27%, (Tabla 16).

A los 180 minutos luego de la administración del tratamiento, el efecto analgésico del tramadol es semejante al látex 80 mg/kg y látex 26 mg/kg, donde los porcentajes de antinocicepción se encuentran entre 13,82% y 22,36%. Además, el efecto analgésico del tratamiento látex 13 mg/kg es significativamente diferente a todos los tratamientos cuyos porcentajes de antinocicepción es de 8,33%. (Tabla 16).

De los datos se observó que desde el inicio hasta los 180 minutos de investigación no se puede hacer comparaciones para cada media hora; ya que no tienen una distribución normal; por eso se realizó una prueba no paramétrica: ANOVA de Kruskal-Wallis, donde se relaciona todos los grupos considerando el tiempo total de los 180 minutos. Con estas comparaciones múltiples se puede apreciar que el efecto anestésico del tramadol es semejante al del látex 80 mg/kg, donde los porcentajes promedios de antinocicepción están entre 14,95% y 15,66% y esto confirma la actividad analgésica muy similar del látex con el patrón.

La seguridad del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, se desarrolló mediante la prueba DL50 en tres grupos experimentales, para lo cual se ensayaron tres niveles de dosis única del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns a 2000 mg/kg, 1500 mg/kg y 1000 mg/kg. Se procedió a evaluar administrando el látex por vía intragástrica a las dosis mencionados anteriormente, la prueba se realizó en cuatro ratones hembras y la dosis evaluada para el primer grupo resultó ser tóxico, (Tabla 19); ya que el 75 % de los animales murieron; por tal motivo se experimentó en otros dos grupos a una dosis de 1500 mg/kg, (Tabla 20) y 1000 mg/kg, (Tabla 21) demostrando que en ambas dosis el 100 % de los animales sobrevivieron; Además los comportamientos y signos fueron monitoreados mediante el Test de Irwin, el primer grupo a dosis de 2000 mg/kg presentaron dolor a los dos minutos y murieron a los quince, veinte y treinta minutos por cianosis, mientras el segundo grupo a

dosis de 1500 mg/kg presentaron disminución de grooming y actividad espontánea; estos disminuyeron pasando una hora de haber iniciado la prueba y en las demás horas tuvo un comportamiento normal, mientras que el tercer grupo no presentaron comportamientos significativos; el comportamiento sintomatológico para ambos grupos experimentales permaneció normal hasta el día catorce. Debido a la presencia de mortalidad a dosis de 2000 mg/kg y ausencia de mortalidad a las dosis de 1500 mg/kg y 1000 mg/kg se puede afirmar que la DL50 oral para el látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, es inferior a 2000 mg/kg y por encima de 1000 mg/kg, clasificándose de acuerdo a la OMS en “ligeramente tóxico” (Tabla 3). Debido a los efectos adversos presentados por el látex, se revisó estudios sobre la toxicidad del mismo, de esta manera se corroboró la toxicidad ligera de la planta de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns, debido a la presencia de esteres de phorbol y glucósidos cianogénicos entre sus metabolitos, que son compuestos potencialmente tóxicos para una gran variedad de organismos vivos, la administración de la planta⁷⁴ plantea riesgos. Los esteres de phorbol son sustancias tóxicas que inducen la formación de tumores, y los glucósidos cianogénicos son sustancias que están presentes en diversos alimentos, pero cuando se ingieren en grandes cantidades pueden causar disnea grave, taquicardia e incluso mortalidad^{25,75}.

Por lo expuesto anteriormente y según la OECD Guía 23⁵³ y la OMS (Tabla 4) clasificamos al látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns en la Clase II asignándole un DL₅₀ entre 50 – 2000 mg/kg, acorde al Sistema Global Armonizado (SGA). Esta clase II lo atribuimos a la presencia de metabolitos secundarios los ácidos grasos como grupos esterificantes, taninos, esteroides y las antraquinonas.

VII. CONCLUSIONES

En el ensayo cualitativo del látex extraído de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” se identificaron azúcares reductores, alcaloides, lactonas, flavonoides, esteroides, taninos, triterpenos, fenoles.

La concentración de 26 mg/kg del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano o planta de la vida” fue la que presentó mayor actividad antiinflamatoria con 83.42 %.

La concentración de 80 mg/kg del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano o planta de la vida” fue la que presentó mayor actividad analgésica con 94.34 %.

El estudio de toxicidad aguda DL 50 del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” se evidencio que la concentración toxica en ratones se encuentra entre 1500 mg/kg a 2000 mg/kg por la cual es considerada moderadamente peligrosa y correspondería la categoría II según OMS.

VIII. RECOMENDACIONES

Realizar estudios del efecto antiinflamatorio con tiempo mayor a 7 horas porque la planta *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” presenta una actividad retardada ya que su efecto se evidencia a las 5 horas post tratamiento vía oral mientras que el diclofenaco tiene acción rápida y no permite hacer una comparación simultánea de su actividad antiinflamatoria.

Debido a la escasez de literatura científica, se recomienda ampliar los estudios de identificación y elucidación estructural de todo tipo de metabolitos secundarios en el látex de la *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”.

Realizar investigaciones cuantitativas sobre los metabolitos secundarios presentes en el látex de *Euphorbia umbellata* Pax (Bruyns).

Evaluar la actividad hipoglucemiante, antihipertensiva, antitumoral, antibacteriana, etc. Del látex de la corteza de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” debido a la escasa investigación científica.

Realizar estudios de toxicidad crónica con pruebas de laboratorio como histopatológicas, hematológicas, complementando con parámetros bioquímicos para determinar el efecto negativo de la *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano” sobre los principales órganos diana como riñón, hígado, cerebro, pulmón, etc.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez H, González K, Medina D. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. *Sociedad Latinoamericana de Fitoquímica*. 2011; **10**(3): 182-217.
2. Gonzales J. Analgesia Postoperatoria mediante infusión de anestésico local a través de un catéter interfacial en cirugía colorrectal laparoscópica. (Tesis doctoral). Universidad del País Vasco. 2016: 18-22.
3. Mantovani A. The inflammation-cancer connection. *The FEBS Journal*. 2018; **285**(1): 638-640.
4. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high – risk patient. *Gastroenterology*. 2001; **120**(3): 594-606.
5. Álvarez P. Decisiones en reacciones adversas a medicamentos, intoxicaciones y respuestas inesperadas de productos naturales como problemas de salud pública. *Rev. Perú Med Exp Salud Pública*. 2007; **24**(4): 405-426.
6. Costa L, David D, Pinto R, et al. Anti-ulcer activity of *Synadenium grantii* látex. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn*. 2012; **22**(5): 1070-1078.
7. Cunha L, Azeredo F, Mendoza A, et al. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009; **29**(2A): 403-411.
8. Borges R, Nascimento MV, de Carvalho AA, et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Activities of the Ethanolic Extract from *Synadenium umbellatum* Pax. (Euphorbiaceae) Leaves and Its Fractions. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; **2013**(1): 1-9.
9. Munhoz A, Minozzo B, Cruz L, et al. Chemical and Pharmacological investigation of the Stem Bark of *Synadenium grantii*. *Planta Med*. 2014; **80**(6): 458-464.
10. Salazar A, Goicochea S, Zavala E, et al. Acción Analgésica y Neurofarmacológica de las fracciones solubles y no solubles de extracto

- etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. *Acta med peruana*. 2014; **31**(4): 213-219.
11. Klein T, Silva R, Beltrame F, et al. Citotoxicidad del látex y estudio farmacobotánico de hojas y tallo de *Euphorbia umbellata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2015; **25**(4): 344-352.
 12. Araujo V, Velásquez F. Biodiversidad florística del Jardín Botánico de la Universidad Nacional de Ucayali. *Apunt cienc soc*. 2015; **05**(02): 257-265.
 13. Zambrano O, Carrasco A, Aguilar A, et al. Actividad antiinflamatoria, antioxidante y antimicrobiana del extracto orgánico de *Cnidocolos tehuacanensis* Breckon y su fraccionamiento químico. *Rev Mex Cienc Farm*. 2017; **48**(3): 56-66.
 14. Oliveira T, De Souza A, Días P, et al. Bioactive Secondary Plant Metabolites from *Euphorbia umbellata* (PAX) BRUYNS (Euphorbiaceae). *Chemistry y Biodiversity*. 2022; 19(12):2-5.
 15. Siani A, Abreu L. A comprehensive Review of Historical and Ethnobotanical Aspects, Chemical Constitutens and Biological Activities of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. *Pharmacognosy Reviews*. 2023; 17(32): 161-183.
 16. Abd Elkarim A, Abdelaziz S, Gouda H, et al. Phytochemical and Antioxidant evaluation of the Flavonoids and Tannins from *Synadenium grantii* Hook f, (Euphorbiaceae). *Pharmacognosy J*. 2020; **12**(6): 1421-1428.
 17. Docampo P, Cabrerizo S, Paladino N, et al. Eritrodermia secundaria productora de látex (*Synadenium grantii*). *Arch Argent Pediatr*. 2010; 108(6): 126-129.
 18. Carter S. Taxonomic Changes in Synadeium (Euphorbiaceae) From East África. *Kew Bulletin*. 1987; 42(3): 667-671.
 19. Grandez G. La Planta de la Vida *Synadenium grantii* Hook [Internet]. Lima: Editorial Altagraf. S.A. 2010 abril; [citado el 28 de sept. Del 2021]; p 25-34. Disponible desde: <https://kukuprojekt.files.wordpress.com/2014/08/libro-synadenium-grantii-hook.pdf>.
 20. Felipe J. Euphorbiaceae in Cancer: *Synadenium umbellatum* (Janauba) and *Euphorbia tirucalli* (Avelos). *Integrative Medical Oncology*. [Revista electrónica]. [Revisado 2022 agosto 13]. Disponible en: <http://www.integrativemedicaloncology.com>.

21. Campos A, Barbosa D, Costa V, et al. Antiproliferative Effect of *Synadenium grantii* Hook f. stems (Euphorbiaceae) and a Rare Phorbol Diterpene ester. *International Journal of Toxicology*. 2016; 35(6): 666-671.
22. Hassan E, Mohammed M, Mohamed S. Two New Phorbol-Type Diterpene Esters from *Synadenium grantii* Hook f. Leaves. *Rec Nat Prod*. 2012; 6(3): 255-262.
23. Nyigo V, Peter X, Mabiki F, et al. Isolation and identification of euphol and B-Sitosterol from the Dichloromethane extracts *Synadenium glaucescens*. *The Journal of Phytopharmacology*. 2016; 5(3): 100-104.
24. Jassbi A. Chemistry and biological activity of secondary metabolites in *Euphorbia* from Iran, *Phytochemistry*. 2006; 67(18): 1977-1984.
25. Oliveira T. Estudio Fitoquímico y Validación Antitumoral de Látex de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae). [Tesis para optar el grado de Magister en Ciencias Biomédicas aplicadas a la Farmacia]. Brasilia. Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2013.
26. Cartaya O, Reynaldo E. Flavonoides: características químicas y aplicaciones. *Cultivos Tropicales*. 2001; 22 (2): 5-14.
27. López T. Flavonoides. *OFFARM*. 2002; 21 (4): 108-113.
28. Lock O. Investigación Fitoquímica, Métodos en el estudio de productos naturales. 2° ed. Lima. PUCP Fondo Editorial. 1994: 114-117, 211-213.
29. Andersen M, Jordheim M, Byamukama R, et al. Anthocyanins with unusual furonose sugar (apiose) from leaves of *Synadenium grantii* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry*. 2010; 71(13): 1558-1563.
30. Rogedio A, Cardoso C, Fontanari, et al. Anti-asthmatic potential of a D-galactose-binding lectin from *Synadenium carinatum* latex. *Glycobiology*. 2007;17(8): 795-804.
31. Machado A, Nakashima T, Silva W. Krüger E. Contribución al estudio fitoquímico y citotóxico de *Synadenium carinatum* Boiss (Euphorbiaceae). REF – ISSN. [Revista electrónica]. [Citado 2022 agosto 13]. Disponible en: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/14932/9287>.

32. Gonzales M, Padrón A. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la medicina del siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd.* 2019; 18(1): 30-38.
33. Villalba E. Inflamación I. *Rev. Act. Clin. Med.* 2014; 43(): 2261-2265.
34. Cok J, Deem T. Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005; 77(4): 487-495.
35. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* 10 ed. Madrid: GEA Consultoría editorial S. L.; 2021.
36. García P. Inflamación. *Rev. E. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.* 2008; 102 (1): 91-159.
37. García A, Martínez J, Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: Fisiopatología y mediadores. *Medicina Intensiva.* 2000; 24(8): 353-360.
38. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2012; 23(4): 446-457.
39. Duarte J, Espinoza R, Sánchez G, et al. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009; 23(4): 2025-2033.
40. León M, Alvarado A, De Armas J, et al. Respuesta inflamatoria aguda: consideraciones bioquímicas y celulares. *Rev. Finlay.* 2016; 5(1): 2221-2434.
41. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapia.* 12ª ed. México D. F.: Mc Graw Hill; 2012: 959-1004.
42. IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain.* 1979; 6(3): 249-52.
43. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. *Dolor iatrogénico,* 2005; 28(3): 139-143.
44. Valentín Maganto V, Mingote Adán J, López Espino M. *Dolor asistencia clínica.* 2da Ed. España: Diaz de Santos; 2019.
45. Del Arco J. Fisiopatología, Clasificación y tratamiento farmacológico. *Farmacia Profesional.* 2015; 29(1): 36-43.
46. León M, Santa-Cruz J, Martínez-Rojas S, et al. Recomendaciones basadas en evidencias para el manejo del dolor oncológico. *Rev. Mex. Anestesiología.* 2019; 42(1): 45-55.

47. Prados J, Vásquez M. Bases Anatómicas del Dolor. Clínicas Urológicas de la Complutense. 1996; 4 (1): 13-34.
48. Pedrajas J, Molino A. Bases Neuromédicas del Dolor. Clínica y Salud. 2008; 19 (3): 277-293.
49. Quechol P. Neuronas de la asta dorsal de la medula espinal involucradas en la generación de potenciales espontáneos negativos que exhiben fásicas a estímulos táctiles. [Tesis para optar el grado de Maestro en Ciencias Fisiológicas]. México. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 2016.
50. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros R. Guía de manejo y cuidado de animales del laboratorio. Instituto Nacional de Salud. 2008: 33-45.
51. Del Arco J. Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. Farmacia Profesional. 2015; 29 (1): 36-43
52. Ibarra E. Una Nueva Definición del Dolor. Un imperativo de nuestros días. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2006; 13 (2): 65-72.
53. OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. Guidelines for testing of chemicals. Guideline N° 423: Acute Oral Toxicity- Acute Toxic. Class Method, Paris. 2001
54. Rux S, Sable E, Porsolt R. Primary observation (Irwin) test in rodents for assessing acute toxicity of a test agent and its effects on behavior and physiological function. 2005.
55. Winter, C.A., Risley, E.A., Nuss, G.W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962; **111**(1): 544–547.
56. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1941; **72**(1): 74-79.
57. OMS. Clasificación recomendada por la OMS de los plaguicidas por el peligro que presentan y directrices para la clasificación de 2019. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. 2020.
58. Villena C, Arroyo J. Efecto Antiinflamatorio del Extracto Hidroalcolico de *Oenothera rosea* (Yawar Socco) en ratas con Inducción a la Inflamación Aguda y Crónica. Ciencia e Investigación. 2012; 15 (1): 15-19.
59. Gonzales M, Ospina L, Rincón J. Actividad Antiinflamatorios de Extractos y Fracciones de *Myrcianthes leucoxila*, *Calea prunifolia*, *Curatella americana*

- y *Physalis peruviana* en los modelos Edema Auricular en TPA, Edema Plantar por Carragenina y Artritis Inducida por Colágeno. Biosalud. 2011; 10 (1): 9-18.
60. García G, Del Rio R, Guzmán M, et al. Estudios preliminares sobre el efecto analgésico del extracto de las hojas de *Ageratina glabrata* en dos modelos térmicos de dolor agudo. Rev Med Cienc Farm. 2011; 42 (1): 45-50.
61. León E. Efectividad del Látex de *Synadenium grantii* Hook. f. (Euphorbiaceae) en el tratamiento y curación de pacientes diagnosticados con Cáncer. [Tesis para optar el grado de Doctor en Salud Pública]. Lima. Universidad Nacional del Callao; 2013
62. Chávez J. Determinación y Cuantificación de Flavonoides Mediante Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) a partir de extracto polar ácido de *Euphorbia laurifolia juss ex lam* y su Actividad Tóxica. [Tesis para optar el título profesional de licenciado en Química]. Arequipa. Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa; 2018.
63. Salazar W, Cárdenas J, Núñez M, et al. Estudio Fitoquímico y de la Actividad Antihelmíntica de los extractos de *Euphorbia huanchahana* y *Baccharis salicifolia*. Rev Soc Quim Perú. 2007; 73 (3): 150-157.
64. Álvarez A. Caracterización Fitoquímica y Evaluación de Citotoxicidad de *Synadenium carinatum* Bois (Euphorbiaceae). [Tesis para optar el título de Maestro en Ciencias Farmacéuticas]. Curitiba. Universidad Federal de Paraná; 2008.
65. Doroteo V, Terry C, Vaisberg A, Rojas R. Compuestos fenólicos y actividad antioxidante, antielastasa, anticologenasa y fotoprotectora *in vitro* de *Myrciaria dubia* (camu camu) y *Caesalpinia spinosa* (tara). Rev. Soc. Quím. Perú. 2012; 78(4): 254-263.
66. Enciso E, Arroyo J. Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de *Jungia rugosa* Less (matico de puna) en modelo experimental en ratas. An. Fac. Med. 2011; 72(4): 231-237.
67. Velásquez S, Posada V. Actividad antiinflamatoria *in vitro* de los extractos y fracciones obtenidas de la corteza interna de *Tbebuia chrysantha* (JACQ.). (Tesis pregrado). Universidad Nacional de Pereira. Facultad de Tecnología Escuela de Química. Risaralda; 2013.

68. Jiménez P, Girbés T. Determinación del contenido total de polifenoles en alimentos con el reactivo de Folin-Ciocalteu. Prácticas de Fundamentos de Alimentación y Nutrición. (Tesis para la obtención de grado de Nutrición Humana y Dietética. Universidad de Valladolid Facultad de Medicina. Valladolid; 2013.
69. López N. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud. Nutr. Clin. Diet. Hosp. 2012; 32 (3): 81- 91
70. Vitalone H, Mercau G, Davolio S, Mercau J, Valdez J, Gómez S, et al. Acción de la carragenina e indometacina en el desarrollo y población de células cebadas en un fibrosarcoma murino. Rev. Esp. Patol. 2005; 38(2): 87-92.
71. Meshram R, Patil M. Demonstration of anti-inflammatory activity of alcoholic and hydroalcoholic extracts of *Tridax procumbens* using the rat paw edema assay. Biosci Biotech Res Comm. 2011; 4(1): 47-51.
72. Winyard P, Willoughby D. Inflammation Protocols, Carrageenan-induced Paw Edema in the Rat and Mouse. Humana Press Inc. New Jersey. 2003; 1(1): 115-121.
73. Okuyama E, Umeyama K, Ohmori S, Yamazaki M. Pharmacology active components from a peruvian medicinal plant, Huirá- Huirá. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1994; 42(10): 2183-6.
74. Do Nascimento J, De Sousa B, Souza R, Pineta W, Vallejo N. Evaluación del potencial citotóxico y mutagénico / genotóxico del látex del lechero africano (*Synadenium grantii* Hook. f., Euphorbiaceae). Rev. Pan Amaz Soude. 2018; 9(1): 1-7.
75. Bueso F, Sosa I, Chun R, Pineda R. Contenido y distribución de semillas de ésteres de phorbol en procedencia latinoamericanas de *Jatropha curcas* L. Potencial para bioplásticos y alimentos. Springerplus. 2016; 5(1): 445-450.

X. ANEXOS

Anexo I. Definiciones de términos

CARRAGENINA: Serie de polisacáridos extraídos de algas rojas de la familia Rhodophyceae que proceden de fuentes naturales. Son poligalactanos de elevado peso molecular que han sido parcialmente sulfatadas por sales de potasio, sodio, calcio y magnesio.

MARCHA FITOQUIMICA: Se encarga de realizar una serie de pasos con el fin de identificar ciertos metabolitos que están presentes en los productos naturales.

FLAVONOIDES: son compuestos orgánicos que están presentes por naturaleza en las plantas y son considerados compuestos fenólicos de bajo peso molecular.

ALCALOIDES: son metabolitos secundarios presentes en los vegetales y pueden ser sintetizados de manera natural y artificial. Químicamente de estructura compleja y en pequeñas dosis ejercen actividad farmacológica.

LÁTEX: Son sustancias constituidos por una compleja combinación de elementos como resinas, metabolitos entre otros que se obtienen de la planta.

TOXICIDAD: Capacidad de una sustancia que puede generar efectos perjudiciales en un ser vivo.

CIANOSIS: ocurre por una oxigenación deficiente, ocasionado por falta de circulación de la sangre, generando una coloración azul en la piel.

Anexo II. Certificación de la identificación de la planta



CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACION BOTÁNICA

JOSÉ RICARDO CAMPOS DE LA CRUZ, BIÓLOGO COLEGIADO - CBP N° 3796 - INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIÓN DE IDENTIFICACIÓN TAXONÓMICA DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA - RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0311-2013- MINAGRI-DGFFS-DGEFFS.

CERTIFICA.

Que, HUAYLLACAYÁN SALAZAR, Herlinda Carmen y MERINO CABALLERO, José, estudiantes de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, con fines de investigación han solicitado la identificación y certificación botánica de una planta conocida con el nombre vulgar de “lechero africano”, la muestra ha sido estudiada e identificada como: *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns. Según la base de Tropicos que sigue el Sistema moderno de clasificación de las angiospermas (APG), publicado en 1998 por el Grupo para la Filogenia de las Angiospermas, revisado por APG II (2003), APG III (2009) y APG IV (2016), este Sistema de clasificación considera a todas las plantas verdes en la Clase Equisetopsida (Chasse, MW y JL. Reavel. 2009), la muestra estudiada se ubica en las siguientes categorías taxonómicas.

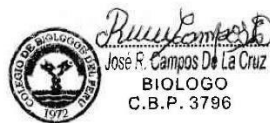
Reino: Plantae
División: Angiospermae
Clase: Equisetopsida
Subclase: Magnoliidae
Superorden: Rosanae
Orden: Malpighiales
Familia: Euphorbiaceae
Género: *Euphorbia*
Especie: *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns

Sinónimo: *Synadenium grantii* Hook. f.

Nombre vulgar: “lechero africano”, “planta de la vida”

Se expide la presente certificación con fines de investigación científica.

Lima, 02 de setiembre del 2021



JR. SANCHEZ SILVA N° 156- piso 2. Urb. Santa Luzmila. Lima 07
Emailjocamde@gmail.com; joricampos@yahoo.es

Anexo III. Marcha fitoquímica de látex de la *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns
"lechero africano"



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
CENPROFARMA
CENTRO DE CONTROL ANALÍTICO - CCA



REPORTE DE ANÁLISIS N° 00022.-CCA-2023

ORDEN DE ANÁLISIS : 0043/2022
SOLICITADO POR : HUAYLLACAYÁN SALAZAR HERLINDA CARMEN
MUESTRA : LÁTEX
FECHA DE RECEPCIÓN : Diciembre del 2021

MARCHA FITOQUÍMICA			
METABOLITO	ENSAYO	MÉTODOS	RESULTADOS
ANTOCIANINAS	Prueba Cualitativa	Cualitativo	-
ALCALOIDES	Reacción de Dragendorff	Cualitativo	++
	Reacción de Mayer	Cualitativo	++
	Reacción de Wagner	Cualitativo	-
LACTONAS	Reacción de Baljet	Cualitativo	++
AMINOÁCIDOS	Reacción de Ninhidrina	Cualitativo	-
FLAVONOIDES	Reacción de Shinoda	Cualitativo	+
CARDENÓLIDOS	Reacción de Kedde	Cualitativo	-
ESTEROIDES	Reacción de Liebermann – Burchard	Cualitativo	++
SAPONINAS	Reacción de espuma	Cualitativo	-
TANINOS	Reacción con cloruro férrico	Cualitativo	++
TRITERPENOS	Reacción de Liebermann – Burchard	Cualitativo	++
AZUCARES REDUCTORES	Reacción de fehling	Cualitativo	+++
FENOLES	Reacción de cloruro férrico	Cualitativo	++

Leyenda:

+++ : Reacción muy evidente
++ : Reacción evidente
+ : Reacción poco evidente
- : No hubo reacción

Lima, 11 de febrero de 2022



Q. F Paul Iván Gutierrez Elescano
Director del Centro de Control Analítico

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002 Jardín Botánico Lima 1 - Perú
☎ (511) 619-7000 anexo 4824 ✉ Ap. Postal 4559 - Lima 1
E-mail: cca.farmacia@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



Anexo IV. Análisis estadístico de la actividad antiinflamatoria del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”

Tabla A. Prueba de Normalidad para los tratamientos en cada hora de medición

<i>Pruebas de normalidad</i>							
	Tratamiento	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Una hora	Blanco	,249	6	,200 [*]	,848	6	,153
	Voltaren	,216	6	,200 [*]	,937	6	,636
	Látex 80 mg/kg	,285	6	,139	,898	6	,360
	Látex 26 mg/kg	,177	6	,200 [*]	,943	6	,683
	Látex 13mg/kg	,207	6	,200 [*]	,913	6	,454
Dos horas	Blanco	,219	6	,200 [*]	,878	6	,258
	Voltaren	,257	6	,200 [*]	,780	6	,039
	Látex 80 mg/kg	,165	6	,200 [*]	,944	6	,695
	Látex 26 mg/kg	,242	6	,200 [*]	,849	6	,156
	Látex 13mg/kg	,174	6	,200 [*]	,950	6	,738
Tres horas	Blanco	,201	6	,200 [*]	,971	6	,901
	Voltaren	,316	6	,062	,838	6	,125
	Látex 80 mg/kg	,258	6	,200 [*]	,834	6	,117
	Látex 26 mg/kg	,333	6	,036	,806	6	,066
	Látex 13mg/kg	,251	6	,200 [*]	,887	6	,300
Cuatro horas	Blanco	,154	6	,200 [*]	,944	6	,689
	Voltaren	,333	6	,036	,827	6	,101
	Látex 80 mg/kg	,172	6	,200 [*]	,972	6	,907
	Látex 26 mg/kg	,266	6	,200 [*]	,877	6	,256
	Látex 13mg/kg	,177	6	,200 [*]	,979	6	,949
Cinco horas	Blanco	,214	6	,200 [*]	,970	6	,896
	Voltaren	,277	6	,165	,887	6	,305
	Látex 80 mg/kg	,167	6	,200 [*]	,931	6	,590
	Látex 26 mg/kg	,177	6	,200 [*]	,975	6	,925
	Látex 13mg/kg	,203	6	,200 [*]	,958	6	,804
Seis horas	Blanco	,241	6	,200 [*]	,921	6	,516
	Voltaren	,200	6	,200 [*]	,964	6	,849
	Látex 80 mg/kg	,185	6	,200 [*]	,963	6	,846
	Látex 26 mg/kg	,318	6	,057	,824	6	,096
	Látex 13mg/kg	,241	6	,200 [*]	,887	6	,301
Siete horas	Blanco	,215	6	,200 [*]	,875	6	,248
	Voltaren	,224	6	,200 [*]	,863	6	,200
	Látex 80 mg/kg	,264	6	,200 [*]	,809	6	,070
	Látex 26 mg/kg	,251	6	,200 [*]	,893	6	,332

	Látex 13mg/kg	,310	6	,073	,842	6	,136
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera							
a. Corrección de significación de Lilliefors.							

Tabla B. Prueba de Homogeneidad de varianza para los tratamientos en cada hora de medición

<i>Prueba de homogeneidad de varianza</i>					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Una hora	Se basa en la media	,426	4	25	,789
	Se basa en la mediana	,431	4	25	,785
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,431	4	20,772	,784
	Se basa en la media recortada	,451	4	25	,771
Dos horas	Se basa en la media	,858	4	25	,502
	Se basa en la mediana	,752	4	25	,566
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,752	4	23,341	,567
	Se basa en la media recortada	,883	4	25	,489
Tres horas	Se basa en la media	1,324	4	25	,288
	Se basa en la mediana	,971	4	25	,441
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,971	4	21,204	,444
	Se basa en la media recortada	1,288	4	25	,301
Cuatro horas	Se basa en la media	3,476	4	25	,022
	Se basa en la mediana	3,235	4	25	,029
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	3,235	4	11,577	,053
	Se basa en la media recortada	3,369	4	25	,025
Cinco horas	Se basa en la media	,286	4	25	,885
	Se basa en la mediana	,280	4	25	,888
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,280	4	16,426	,887
	Se basa en la media recortada	,285	4	25	,885

Seis horas	Se basa en la media	3,722	4	25	,016
	Se basa en la mediana	3,633	4	25	,018
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	3,633	4	11,060	,040
	Se basa en la media recortada	3,731	4	25	,016
Siete horas	Se basa en la media	3,369	4	25	,025
	Se basa en la mediana	1,428	4	25	,254

Tabla C. Análisis de Varianza para los tiempos una, dos, tres y cinco horas

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Una hora	Entre grupos	,057	4	,014	4,656	,006
	Dentro de grupos	,077	25	,003		
	Total	,134	29			
Dos horas	Entre grupos	,569	4	,142	23,268	,000
	Dentro de grupos	,153	25	,006		
	Total	,721	29			
Tres horas	Entre grupos	1,068	4	,267	72,039	,000
	Dentro de grupos	,093	25	,004		
	Total	1,160	29			
Cinco horas	Entre grupos	2,114	4	,528	143,443	,000
	Dentro de grupos	,092	25	,004		
	Total	2,206	29			

Tabla D. Análisis de Varianza para los tiempos cuatro, seis y siete horas

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Cuatro horas	Entre grupos	1,785	4	,446	92,340	,000
	Dentro de grupos	,121	25	,005		
	Total	1,906	29			
Seis horas	Entre grupos	2,662	4	,666	176,308	,000
	Dentro de grupos	,094	25	,004		
	Total	2,757	29			

Siete horas	Entre grupos	2,107	4	,527	114,684	,000
	Dentro de grupos	,115	25	,005		
	Total	2,222	29			

TABLA E. Comparaciones múltiples de Tukey

Subconjuntos homogéneos

Una hora

HSD Tukey^a

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Voltaren	6	,26667	
Látex 26 mg/kg	6	,2717	
Látex 80 mg/kg	6	,3117	,3117
Látex 13 mg/kg	6	,3167	,3167
Blanco	6		,3883
Sig.		,533	,149

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

Dos horas

HSD Tukey^a

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Voltaren	6	,1300		
Látex 26 mg/kg	6		,3100	
Látex 80 mg/kg	6		,4417	,4417
Látex 13 mg/kg	6			,4733
Blanco	6			,5033
Sig.		1,000	,052	,654

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

Tres horas

HSD Tukey^a

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Voltaren	6	,0817			
Látex 26 mg/kg	6		,4000		
Látex 80 mg/kg	6		,4567	,4567	
Látex 13 mg/kg	6			,5583	,5583
Blanco	6				,6267
Sig.		1,000	,504	,055	,321

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

Cinco horas

HSD Tukey^a

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Voltaren	6	,0967			
Látex 26 mg/kg	6	,1217			
Látex 80 mg/kg	6		,2800		
Látex 13 mg/kg	6			,5550	
Blanco	6				,7867
Sig.		,951	1,000	1,000	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 6,000.

Tabla F. Comparaciones múltiples de Games-Howell para los tiempos 4, 6 y 7 horas, asumiendo varianzas diferentes.

Comparaciones múltiples							
Games-Howell							
Variable dependiente	(I) Tratamiento	(J) Tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Cuatro horas	Blanco	Voltaren (50 mg/kg)	,691667*	,0231541	,000	,599705	,783629
		Látex (80 mg/kg)	,340000*	,0519508	,002	,156278	,523722
		Látex (26 mg/kg)	,383333*	,0297583	,000	,284669	,481997
		Látex (13 mg/kg)	,0866667	,0386580	,246	-,042666	,216000
	Voltaren (50 mg/kg)	Blanco	-,6916667*	,0231541	,000	-,783629	-,599705
		Látex (80 mg/kg)	-,3516667*	,0466488	,003	-,538335	-,164998
		Látex (26 mg/kg)	-,3083333*	,0190467	,000	-,383630	-,233036
		Látex (13 mg/kg)	-,6050000*	,0311716	,000	-,729355	-,480645
	Látex (80mg/kg)	Blanco	-,3400000*	,0519508	,002	-,523722	-,156278
		Voltaren (50 mg/kg)	,3516667*	,0466488	,003	,164998	,538335
		Látex (26 mg/kg)	,0433333	,0502549	,902	-,139596	,226263
		Látex (13 mg/kg)	-,2533333*	,0559861	,010	-,442932	-,063735
	Látex (26 mg/kg)	Blanco	-,3833333*	,0297583	,000	-,481997	-,284669
		Voltaren (50 mg/kg)	,3083333*	,0190467	,000	,233036	,383630
		Látex (80 mg/kg)	-,0433333	,0502549	,902	-,226263	,139596
		Látex (13 mg/kg)	-,2966667*	,0363471	,000	-,421319	-,172014
	Látex (13 mg/kg)	Blanco	-,0866667	,0386580	,246	-,216000	,042666
		Voltaren (50 mg/kg)	,6050000*	,0311716	,000	,480645	,729355
		Látex (80 mg/kg)	,2533333*	,0559861	,010	,063735	,442932
		Látex (26 mg/kg)	,2966667*	,0363471	,000	,172014	,421319
Seis horas	Blanco	Voltaren (50 mg/kg)	,6566667*	,0471640	,000	,484679	,828654
		Látex (80 mg/kg)	,7283333*	,0215123	,000	,656071	,800596
		Látex (26 mg/kg)	,8416667*	,0195647	,000	,772565	,910769
		Látex (13 mg/kg)	,4283333*	,0315612	,000	,321450	,535216
		Blanco	-,6566667*	,0471640	,000	-,828654	-,484679

	Voltaren (50 mg/kg)	Látex (80 mg/kg)	,0716667	,0455400	,560	-,101045	,244378
		Látex (26 mg/kg)	,1850000*	,0446530	,039	,011117	,358883
		Látex (13 mg/kg)	-,2283333*	,0510610	,012	-,403773	-,052894
	Látex (80 mg/kg)	Blanco	-,7283333*	,0215123	,000	-,800596	-,656071
		Voltaren (50 mg/kg)	-,0716667	,0455400	,560	-,244378	,101045
		Látex (26 mg/kg)	,1133333*	,0152388	,000	,062016	,164650
	Látex (26 mg/kg)	Látex (13 mg/kg)	-,3000000*	,0290784	,000	-,403415	-,196585
		Blanco	-,8416667*	,0195647	,000	-,910769	-,772565
		Voltaren (50 mg/kg)	-,1850000*	,0446530	,039	-,358883	-,011117
	Látex (13 mg/kg)	Látex (80 mg/kg)	-,1133333*	,0152388	,000	-,164650	-,062016
		Látex (13 mg/kg)	-,4133333*	,0276687	,000	-,516610	-,310057
		Blanco	-,4283333*	,0315612	,000	-,535216	-,321450
	Látex (80 mg/kg)	Voltaren (50 mg/kg)	,2283333*	,0510610	,012	,052894	,403773
		Látex (80 mg/kg)	,3000000*	,0290784	,000	,196585	,403415
		Látex (26 mg/kg)	,4133333*	,0276687	,000	,310057	,516610
	Siete horas	Blanco	Voltaren	,5300000*	,0464040	,000	,356409
Látex (80 mg/kg)			,6250000*	,0185742	,000	,563406	,686594
Látex (26 mg/kg)			,7666667*	,0192642	,000	,703108	,830225
Látex (13 mg/kg)			,3433333*	,0397213	,001	,197908	,488759
Voltaren (50 mg/kg)		Blanco	-,5300000*	,0464040	,000	-,703591	-,356409
		Látex (80 mg/kg)	,0950000	,0456618	,339	-,079240	,269240
		Látex (26 mg/kg)	,2366667*	,0459468	,013	,062722	,410612
		Látex (13 mg/kg)	-,1866667	,0576002	,056	-,377338	,004004
Látex (80 mg/kg)		Blanco	-,6250000*	,0185742	,000	-,686594	-,563406
		Voltaren	-,0950000	,0456618	,339	-,269240	,079240
		Látex (26 mg/kg)	,1416667*	,0174005	,000	,084318	,199015
		Látex (13 mg/kg)	-,2816667*	,0388516	,002	-,427414	-,135919
Látex (26 mg/kg)		Blanco	-,7666667*	,0192642	,000	-,830225	-,703108
		Voltaren	-,2366667*	,0459468	,013	-,410612	-,062722
		Látex (80 mg/kg)	-,1416667*	,0174005	,000	-,199015	-,084318
		Látex (13 mg/kg)	-,4233333*	,0391862	,000	-,568892	-,277775
Látex (13 mg/kg)	Blanco	-,3433333*	,0397213	,001	-,488759	-,197908	
	Voltaren	,1866667	,0576002	,056	-,004004	,377338	
	Látex (80 mg/kg)	,2816667*	,0388516	,002	,135919	,427414	
	Látex (26 mg/kg)	,4233333*	,0391862	,000	,277775	,568892	
*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.							

Tabla G. Prueba de normalidad a los porcentajes del efecto antiinflamatorio

<i>Pruebas de normalidad</i>							
	Tratamiento	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Efecto	Voltaren (80 mg/kg)	,225	7	,200*	,893	7	,292
	Látex (80 mg/kg)	,189	7	,200*	,924	7	,503
	Látex (26 mg/kg)	,222	7	,200*	,855	7	,135
	Látex (13 mg/kg)	,200	7	,200*	,914	7	,427

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla H. Prueba de homogeneidad de varianzas a los porcentajes del efecto antiinflamatorio

<i>Prueba de homogeneidad de varianza</i>					
Efecto		Estadístico	gl1	gl2	Sig.
		de Levene			
	Se basa en la media	1,913	3	24	,154
	Se basa en la mediana	1,320	3	24	,291
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	1,320	3	22,433	,293
	Se basa en la media recortada	1,915	3	24	,154

Tabla I. Análisis de Varianza a los porcentajes del efecto antiinflamatorio

<i>ANOVA</i>					
Efecto					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	9626,006	3	3208,669	5,537	,005
Dentro de grupos	13907,273	24	579,470		
Total	23533,280	27			

Anexo V. Determinación de la actividad antiinflamatoria del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns "lechero africano"



Anexo VI. Análisis estadístico de la actividad analgésica del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns “lechero africano”

Tabla A. Pruebas de normalidad para los tratamientos en todos los tiempos

<i>Pruebas de normalidad</i>							
	Tratamiento	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
30 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,305	6	,086	,805	6	,065
	Látex 80 mg/kg	,282	6	,146	,853	6	,166
	Látex 26 mg/kg	,130	6	,200 [*]	,994	6	,997
	Látex 13 mg/kg	,186	6	,200 [*]	,932	6	,593
60 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,281	6	,152	,776	6	,035
	Látex 80 mg/kg	,301	6	,094	,868	6	,219
	Látex 26 mg/kg	,397	6	,004	,692	6	,005
	Látex 13 mg/kg	,204	6	,200 [*]	,912	6	,452
90 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,258	6	,200 [*]	,830	6	,107
	Látex 80 mg/kg	,250	6	,200 [*]	,896	6	,349
	Látex 26 mg/kg	,195	6	,200 [*]	,921	6	,512
	Látex 13 mg/kg	,204	6	,200 [*]	,946	6	,707
120 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,201	6	,200 [*]	,916	6	,475
	Látex 80 mg/kg	,147	6	,200 [*]	,990	6	,988
	Látex 26 mg/kg	,356	6	,017	,838	6	,124
	Látex 13 mg/kg	,271	6	,191	,869	6	,222
150 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,242	6	,200 [*]	,881	6	,274
	Látex 80 mg/kg	,212	6	,200 [*]	,972	6	,908
	Látex 26 mg/kg	,168	6	,200 [*]	,962	6	,835
	Látex 13 mg/kg	,148	6	,200 [*]	,975	6	,924
180 MINUTOS	Tramadol 10 mg/kg	,296	6	,108	,734	6	,014
	Látex 80 mg/kg	,151	6	,200 [*]	,957	6	,798
	Látex 26 mg/kg	,139	6	,200 [*]	,992	6	,994
	Látex 13 mg/kg	,240	6	,200 [*]	,885	6	,295
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.							
a. Corrección de significación de Lilliefors							

Tabla B. Pruebas de homogeneidad de varianza para los tratamientos en todos los tiempos

<i>Prueba de homogeneidad de varianza</i>					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
30 MINUTOS	Se basa en la media	2,858	3	20	,063
	Se basa en la mediana	1,328	3	20	,293
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	1,328	3	11,054	,315
	Se basa en la media recortada	2,629	3	20	,078
60 MINUTOS	Se basa en la media	,943	3	20	,438
	Se basa en la mediana	,311	3	20	,817
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,311	3	11,980	,817
	Se basa en la media recortada	,676	3	20	,577
90 MINUTOS	Se basa en la media	2,704	3	20	,073
	Se basa en la mediana	2,227	3	20	,116
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	2,227	3	14,899	,127
	Se basa en la media recortada	2,674	3	20	,075
120 MINUTOS	Se basa en la media	1,073	3	20	,383
	Se basa en la mediana	,815	3	20	,501
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	,815	3	13,905	,507
	Se basa en la media recortada	,985	3	20	,420
150 MINUTOS	Se basa en la media	3,329	3	20	,040
	Se basa en la mediana	2,851	3	20	,063
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	2,851	3	11,423	,084
	Se basa en la media recortada	3,298	3	20	,042
180 MINUTOS	Se basa en la media	3,861	3	20	,025
	Se basa en la mediana	1,671	3	20	,205
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	1,671	3	5,998	,271
	Se basa en la media recortada	3,310	3	20	,041

Tabla C. Pruebas no paramétricas: ANOVA de Kruskal-Wallis y comparación de medianas entre grupos

<i>Resumen de contrastes de hipótesis</i>				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las medianas de 30 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	1,000	Conserve la hipótesis nula.
2	La distribución de 30 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,599	Conserve la hipótesis nula.
3	Las medianas de 60 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,261	Conserve la hipótesis nula.
4	La distribución de 60 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,256	Conserve la hipótesis nula.
5	Las medianas de 90 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,025	Rechace la hipótesis nula.
6	La distribución de 90 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,048	Rechace la hipótesis nula.
7	Las medianas de 120 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,007	Rechace la hipótesis nula.
8	La distribución de 120 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,016	Rechace la hipótesis nula.
9	Las medianas de 150 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,001	Rechace la hipótesis nula.
10	La distribución de 150 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,001	Rechace la hipótesis nula.
11	Las medianas de 180 MINUTOS son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,007	Rechace la hipótesis nula.
12	La distribución de 180 MINUTOS es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,002	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.

Tabla D. Comparaciones múltiples

<i>Comparaciones por parejas de Tratamiento – 90 minutos</i>					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Látex 26 mg/kg-Látex 13 mg/kg	-,833	4,082	-,204	,838	1,000
Látex 26 mg/kg-Látex 80 mg/kg	6,833	4,082	1,674	,094	,565
Látex 26 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	9,667	4,082	2,368	,018	,107
Látex 13 mg/kg-Látex 80 mg/kg	6,000	4,082	1,470	,142	,850
Látex 13 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	8,833	4,082	2,164	,030	,183
Látex 80 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	2,833	4,082	,694	,488	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

<i>Comparaciones por parejas de Tratamiento – 120 minutos</i>					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Látex 13 mg/kg-Látex 26 mg/kg	5,667	4,082	1,388	,165	,991
Látex 13 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	11,000	4,082	2,694	,007	,042
Látex 13 mg/kg-Látex 80 mg/kg	11,333	4,082	2,776	,006	,033
Látex 26 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	5,333	4,082	1,306	,191	1,000
Látex 26 mg/kg-Látex 80 mg/kg	5,667	4,082	1,388	,165	,991
Tramadol 10 mg/kg-Látex 80 mg/kg	-,333	4,082	-,082	,935	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

<i>Comparaciones por parejas de Tratamiento – 150 minutos</i>					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Látex 13 mg/kg-Látex 26 mg/kg	3,667	4,082	,898	,369	1,000
Látex 13 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	13,500	4,082	3,307	,001	,006
Látex 13 mg/kg-Látex 80 mg/kg	13,500	4,082	3,307	,001	,006
Látex 26 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	9,833	4,082	2,409	,016	,096
Látex 26 mg/kg-Látex 80 mg/kg	9,833	4,082	2,409	,016	,096
Tramadol 10 mg/kg-Látex 80 mg/kg	,000	4,082	,000	1,000	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

<i>Comparaciones por parejas de Tratamiento – 180 minutos</i>					
Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. Estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Látex 13 mg/kg-Látex 26 mg/kg	8,333	4,082	2,041	,041	,247
Látex 13 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	13,000	4,082	3,184	,001	,009
Látex 13 mg/kg-Látex 80 mg/kg	14,000	4,082	3,429	,001	,004
Látex 26 mg/kg-Tramadol 10 mg/kg	4,667	4,082	1,143	,253	1,000
Látex 26 mg/kg-Látex 80 mg/kg	5,667	4,082	1,388	,165	,991
Tramadol 10 mg/kg-Látex 80 mg/kg	-1,000	4,082	-,245	,806	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son iguales.
Se visualizan las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es de ,05.

a. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección Bonferroni para varias pruebas.

Tabla E. Prueba de normalidad de los promedios de porcentajes de antinocicepción

<i>Pruebas de normalidad</i>							
	Tratamiento	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Porcentaje de antinocicepción	Tramadol 10 mg/kg	,200	6	,200*	,921	6	,514
	Látex 80 mg/kg	,187	6	,200*	,937	6	,639
	Látex 26 mg/kg	,178	6	,200*	,902	6	,387
	Látex 13 mg/kg	,133	6	,200*	,980	6	,950

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.
a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla F. Prueba de homogeneidad de varianzas de los promedios de porcentajes de antinocicepción

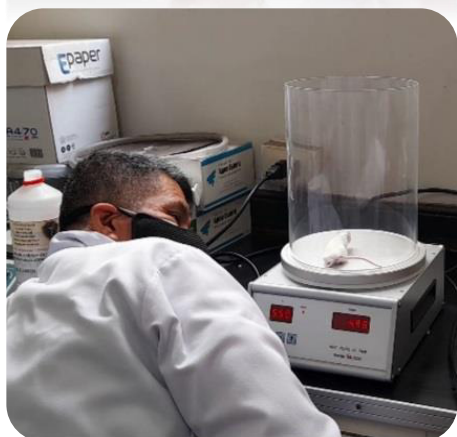
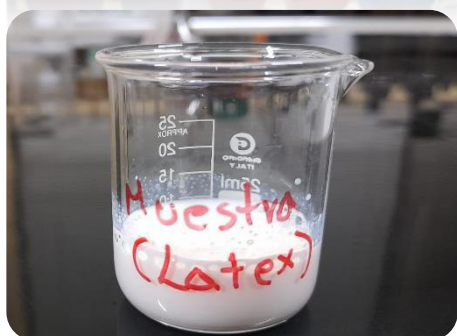
<i>Prueba de homogeneidad de varianza</i>					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Porcentaje de antinocicepción	Se basa en la media	5,183	3	20	,008
	Se basa en la mediana	4,211	3	20	,018
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	4,211	3	12,090	,030
	Se basa en la media recortada	5,180	3	20	,008

Tabla G. Prueba no paramétrica. Comparación de medianas para el porcentaje promedio de antinocicepción

<i>Resumen de contrastes de hipótesis</i>				
	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Porcentaje de antinocicepción son las mismas entre categorías de Tratamiento.	Prueba de la mediana para muestras independientes	,025	Rechace la hipótesis nula.
2	La distribución de Porcentaje de antinocicepción es la misma entre categorías de Tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,029	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de ,050.

Anexo VII. Determinación de la actividad analgésica del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns "lechero africano"



Anexo VIII. Determinación de la toxicidad aguda mediante la DL50 del látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns "lechero africano"

