Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de Rumex crispus L. "romaza" en ratas con inducción aguda y crónica de inflamación

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Farmacología con mención en Farmacología Experimental

AUTOR

Danny Roosvell CÓRDOVA DE LA CRUZ

ASESOR

Dr. Jorge Luis ARROYO ACEVEDO

Lima, Perú

2025



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

Córdova D. Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de Rumex crispus L. “romaza” en ratas con inducción aguda y crónica de inflamación [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Danny Roosvell Córdova De La Cruz
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70821943
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0002-6940-4295
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Jorge Luis Arroyo Acevedo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	06785241
URL de ORCID	http://orcid.org/0000-0002-7695-1908
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09597625
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Hugo Jesús Justil Guerrero
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40452674
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Oscar Herrera Calderón

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	44789288
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.1.1. Plantas medicinales con potencial farmacéutico y productos naturales terapéuticos: (estudios fitoquímicos, estudios toxicológicos, estudios farmacológicos, procesos no industriales)
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia. Lima Distrito: Lima Jirón Huanta 1182 Latitud: -12.0556133 Longitud: -77.0235747 Edificio: Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga País: Perú Departamento: Ayacucho Provincia: Huamanga Distrito: Ayacucho Av. Independencia s/n Ciudad Universitaria Latitud: -13.1480911 Longitud: -74.2214047
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Febrero 2024 - mayo 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Química medicinal http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.06 Toxicología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.07

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MAGÍSTER EN FARMACOLOGÍA CON MENCIÓN EN FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL

Siendo las **14:00 hrs. del 09 de junio de 2025** se reunieron en el auditorio de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado de tesis, presidido por el Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa e integrado por los siguientes miembros: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (asesor), Dr. Hugo Jesús Justil Guerrero y el Dr. Oscar Herrera Calderón; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L. "romaza" en ratas con inducción aguda y crónica de inflamación,** presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica **Danny Roosvell Córdova De La Cruz.**

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Grado Académico de **Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.** Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando .

A continuación el Jurado de la tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

17 (Diecisiete) – B – Muy Bueno

Luego el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al Bachiller en Farmacia y Bioquímica **Danny Roosvell Córdova De La Cruz,** el Grado Académico de **Magíster en Farmacología con Mención en Farmacología Experimental.**

Siendo las 15:20 hrs. se levanta la sesión.

Se extiende el acta en Lima, a las 15:30 hrs. del 09 de junio del 2025.

Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa (P. P. T.P.)
Presidente

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (P.P. T.C.)
Miembro - Asesor

Dr. Hugo Jesús Justil Guerrero (P. Asoc, T.C.)
Miembro

Dr. Oscar Herrera Calderón (P. Asoc, T.C.)
Miembro

Observaciones:

.....

.....

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE
SAN MARCOS
Universidad del Perú, Decana de América

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo, en mi condición de asesor acreditado con el Dictamen N° 00088/FFB-UPG/2022 de la tesis, cuyo título es**: Efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L. "romaza" en ratas con inducción aguda y crónica de inflamación,** presentado por el Bach. **Danny Roosvell Córdova De la Cruz,** optar el Grado Académico de Magister en Farmacología con mención en Farmacología experimental, 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 la plataforma PIDS, el documento evaluado cuenta con el **13**% 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, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Lima, 19 de mayo del 2025

Firma del Asesor _____

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo

DNI: 06785241

DEDICATORIA

La presente investigación va dedicada primeramente a Dios y la Virgen de Cocharcas, por darme la oportunidad de continuar con mis estudios de posgrado, por no abandonarme, cuidarme día a día y por poner en mi trayecto a personas maravillosas que contribuyeron en la finalización de esta investigación.

A mis papás Roberto Córdova y Vilma De La Cruz, por ser mi soporte y apoyo del día a día, que sin su apoyo incondicional no habría tenido el impulso suficiente para continuar, a ellos que desde pequeño me enseñaron a no rendirme y luchar por lo que uno quiere.

A mis hermanos Jeffer y Jhomar que son parte fundamental para sobresalir y no quedar atrás en esta larga trayectoria que toca caminar paso a paso, pero con firmeza.

A mi abuelo querido Alejandro De la Cruz (QEPD) que desde el cielo vela y guía cada uno de mis pasos, por enseñarme el valor de la vida y el valor de la enseñanza con el ejemplo.

A mis queridos familiares Rigoberto, Sunilda y Melanie, que siendo mis segundos padres y hermana estuvieron en cada momento de mi vida universitaria, hablándome, orientándome y motivándome a culminar esta investigación.

A Mi profesor de pregrado José Manuel Diez Macavilca (QEPD) que me impulso a seguir y no detenerme por ningún motivo.

A todas las personas que estuvieron a mi lado brindándome el apoyo para culminar de manera satisfactoria con mi Maestría en Farmacología.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos por abrirme las puertas y darme la oportunidad de estudiar la maestría que tanto añoraba.

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica por permitirme utilizar sus equipos y reactivos que fueron necesarios para mi trabajo de investigación.

A mi Asesor, maestro y amigo Dr. José Luis Arroyo Acevedo que con su experticia me brindo tantos conocimientos y guio cada uno de los procesos de la investigación, teniéndome tanta paciencia.

A mis docentes de la maestría en Farmacología con mención en Farmacología experimental que fueron parte para el nacimiento de ideas del trabajo de investigación y que al fin se pudo concretar.

RESUMEN

Las afecciones inflamatorias son las principales causas de morbilidad en todo el mundo, y su tratamiento continúa siendo un reto debido a la ineficacia y seguridad de los fármacos existentes. El género *Rumex* ha mostrado una serie de cualidades gracias a sus componentes bioactivos que pueden frenar el proceso inflamatorio. El presente estudio se basa en demostrar el efecto antiinflamatorio de emulsiones dérmicas elaboradas a partir de compuestos fenólicos con la finalidad de clarificar el conocimiento de la inflamación en la piel, siguiendo objetivos como aislar los compuestos fenólicos presentes en la especie *Rumex crispus* L. seguidamente elaborar emulsiones a tres concentraciones y evaluar el efecto antiinflamatorio agudo y crónico en modelos experimentales validados. La metodología para la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo se basó en la producción de edema subplantar en ratas por la administración de carragenina y la evaluación antinflamatoria crónica siguió el método de granuloma inducido por carragenina e inyección de 20 mL de aire, se realizó tinción de tejidos con hematoxilina y eosina. Se demostró el efecto antiinflamatorio agudo de las tres concentraciones de emulsiones siendo estas 23,76%; 41,47% y 47,47% ($p<0.0001$) respectivamente también se cuantificaron marcadores biológicos de la inflamación crónica en muestras de exudado y de sangre; mostrando datos relevantes con respecto a elevación lactato deshidrogenasa, elevación de proteínas totales, aumento del recuento de leucocitos, aumento de niveles de PCR superiores a 1 mg/dL y la reducción significativa de marcadores con tratamientos de celecoxib 20 mg/kg y *Rumex crispus* 400 mg/kg.

Palabras clave: *Rumex crispus* L., compuestos fenólicos, efecto antiinflamatorio.

ABSTRACT

Inflammatory conditions are the leading causes of morbidity worldwide, and their treatment remains a challenge due to the ineffectiveness and safety of existing drugs. The *Rumex* genus has demonstrated several qualities thanks to its bioactive components that can slow the inflammatory process. This study aims to demonstrate the anti-inflammatory effect of dermal emulsions made from phenolic compounds. This aims to clarify our understanding of inflammation in the skin, pursuing objectives such as isolating the phenolic compounds present in the Rumex crispus L. species, then developing emulsions at three concentrations and evaluating the acute and chronic anti-inflammatory effect in validated experimental models. The methodology for evaluating the acute anti-inflammatory effect was based on the production of subplantar edema in rats by the administration of carrageenan, while the chronic anti-inflammatory evaluation followed the carrageenan-induced granuloma method and injection of 20 mL of air. Tissue staining was performed with hematoxylin and eosin. The acute anti-inflammatory effect of the three emulsion concentrations was demonstrated, being 23.76%; 41.47% and 47.47% ($p<0.0001$) respectively. Biological markers of chronic injury were also quantified in exudate and blood samples; showing relevant data regarding elevated lactate dehydrogenase, elevated total proteins, increased leukocyte count, increased CRP levels greater than 1 mg/dL and the significant reduction of markers with treatments of celecoxib 20 mg/kg and *Rumex crispus* 400 mg/kg.

Keywords: Rumex crispus L., phenolic compounds, anti-inflammatory effect.

INDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
INDICE	vi
INDICE DE TABLAS	vii
INDICE DE FIGURAS	viii
INDICE DE ANEXOS	x
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes del problema	4
2.2. Bases teóricas	7
CAPITULO III. METODOLOGÍA	20
3.1. Tipo de investigación	20
3.2. Consideraciones éticas	20
3.3. Diseño metodológico	21
3.4. Unidad de análisis	21
3.5. Población de estudio	21
3.6. Muestra o tamaño de muestra	22
3.7. Criterios de selección	22
3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información de datos	22
3.9. Procesamiento de datos	28
CAPITULO IV. RESULTADOS	29
CAPITULO V. DISCUSIÓN	47
CAPITULO VI. CONCLUSIONES	57
CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
CAPITULO VIII. ANEXOS	67

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Taxonomía especie vegetal *Rumex crispus* L.	7
Tabla 2	Características y diferencias entre inflamación aguda y crónica	16
Tabla 3	Efectos adversos comunes de los antinflamatorios no esteroideos	18
Tabla 4	Composición de la formulación de la emulsión de *Rumex crispus* L.	24
Tabla 5	Diseño experimental de los tratamientos por grupo en la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo de las emulsiones de *Rumex crispus* L.	26
Tabla 6	Diseño experimental de la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.	27
Tabla 7	Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico.	29
Tabla 8	Promedio de volúmenes de desplazamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus L.*	30
Tabla 9	Promedios de las variaciones de volúmenes en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. con respecto al tratamiento basal.	30
Tabla 10	Porcentajes de los promedios del efecto antinflamatorio agudo *de Rumex crispus* L., tratamientos y controles.	33
Tabla 11	Diferencias de las medias y error estándar respecto a los parámetros en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.	35
Tabla 12	Lectura del estudio histopatológico de tejidos extraídos de los animales de experimentación con tratamientos en la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.	44

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Comparación entre la inflamación aguda, subaguda y crónica	17
Figura 2	Esquema de la inflamación aguda del edema de la pata inducido por carragenina	19
Figura 3	Curvas espectrales del barrido de la fracción aislada de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.	29
Figura 4	Variación de los volúmenes después de la administración los tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo las emulsiones de *Rumex crispus* L.	31
Figura 5	Curvas de los volúmenes de inflamación con respecto al tiempo en la evaluación antiinflamatoria aguda de las los tratamientos y los grupos controles.	32
Figura 6	Curvas de variación de los volúmenes promedios en la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.	33
Figura 7	Representación de los porcentajes del efecto antinflamatorio agudo de los tratamientos control y emulsiones de *Rumex crispus* L.	34
Figura 8	Cuantificación Lactato deshidrogenasa (LDH) del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.	36
Figura 9	Cuantificación Proteínas totales del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.	37
Figura 10	Cuantificación albumina del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.	38
Figura 11	Recuento de Leucocitos del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.	39

Figura 12 Cuantificación Lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles. 40
Figura 13 Cuantificación Proteínas totales en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles. 41
Figura 14 Cuantificación albumina de la sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles. 42
Figura 15 Proteína C reactiva (PCR) de la sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles. 43
Figura 16 Diferencias del estudio histopatológico de tejidos extraídos de los animales de experimentación con tratamientos en la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 44
Figura 17 Estudios histopatológicos con tinción hematoxilina y eosina de tejidos en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus L.* 46

ÍNDICE DEANEXOS

		Pág.
Anexo 1	Recolección de la muestra vegetal distrito de Huertas, Provincia de Jauja, Departamento de Junín.	67
Anexo 2	Secado de la muestra vegetal y selección para posterior identificación taxonómica.	67
Anexo 3	Constancia de clasificación taxonómica e identificación de la muestra vegetal.	68
Anexo 4	Hojas desecadas y trituradas para posterior maceración con etanol.	69
Anexo 5	Concentración del extracto hidroalcohólico de *Rumex crispus* L.	69
Anexo 6	Aislamiento de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.	70
Anexo 7	Reacciones químicas cualitativas de reconocimiento en compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.	70
Anexo 8	Cromatografía en capa fina de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L	71
Anexo 9	Elaboración de emulsiones dérmicas de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus L.*	71
Anexo 10	Obtención de tres concentraciones de emulsiones dérmicas de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus L.*	72
Anexo 11	Certificado de registro de evaluación y aprobación del comité de ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.	73
Anexo 12	Preparación de los animales de experimentación para la evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos a tres diferentes concentraciones de *Rumex crispus* L..	74
Anexo 13	Tratamientos en la evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.	74
Anexo 14	Evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos a tres diferentes concentraciones de *Rumex crispus* L.	75

Anexo 15 Inyección de la bolsa de aire a los grupos de animales de experimentación Evaluación efecto antinflamatorio crónico de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. 76
Anexo 16 Evaluación efecto antinflamatorio crónico de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. 77
Anexo 17 Obtención de las muestras de tejido de los animales de experimentación en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico por efecto de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. 78
Anexo 18 Análisis de varianza con respecto a los volúmenes de inflamación en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 79
Anexo 19 Prueba de HSD de Tukey con respecto a los volúmenes en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 79
Anexo 20 Análisis de varianza con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus.* 79
Anexo 21 Prueba de comparaciones múltiples HSD de Tukey con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus.* 80
Anexo 22 Prueba de comparaciones múltiples Bonferroni con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus.* 80
Anexo 23 Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación con grupo control Betametasona 0,05% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus.* 80
Anexo 24 Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación con grupo control Ketoprofeno 3% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* 81

Anexo 25 Análisis de varianza del porcentaje de efecto antinflamatorio de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 81
Anexo 26 Prueba de comparaciones múltiples HSD de Tukey con respecto porcentaje de efecto antinflamatorio de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 81
Anexo 27 Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a los porcentajes de efecto antinflamatorio con grupo control Betametasona 0,05% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 82
Anexo 28 Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a los porcentajes de efecto antiinflamatorio con grupo control Ketoprofeno 3% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. 82
Anexo 29 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 82
Anexo 30 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de proteínas totales del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 83
Anexo 31 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de albumina del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 83
Anexo 32 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey del recuento de leucocitos del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 83
Anexo 33 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 84
Anexo 34 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Anexo 35 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de proteínas totales en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 84
Anexo 36 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de albumina en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 85
Anexo 37 Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de Proteína C Reactiva (PCR) en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L. 85

CAPITULO I. INTRODUCCIÒN

Las afecciones inflamatorias son las principales causas de morbilidad en todo el mundo, y su tratamiento continúa siendo un reto debido a la ineficacia y seguridad de los fármacos existentes. Numerosos fármacos comunes para el control de afecciones inflamatorias, tales como glucocorticoides y antiinflamatorios no esteroidales, presentan efectos secundarios y complicaciones: vómitos, náuseas, diarrea, úlcera estomacal y trastornos renales, que se intensifican particularmente con su uso extendido. Por estas restricciones, la detección de nuevos compuestos que combatan el desarrollo de procesos inflamatorios es una exigencia esencial en la medicina contemporánea. Por otra parte, la inflamación se define como un proceso de adaptación a los estímulos nocivos a los que el cuerpo humano está constantemente expuesto. Desde la respuesta inflamatoria local hasta una inflamación sistémica en toda regla, se produce una amplia y compleja secuencia de eventos. Puede producirse una inmunosupresión y catabolismo persistentes, hasta que finalmente se establezca una falla orgánica múltiple [1].

El presente estudio se basa en clarificar el conocimiento de la inflamación en la piel. Diversas patologías dan lugar a inflamación en la piel; la degradación de la piel suele estar vinculada a procesos inflamatorios provocados por lesiones leves, como las llagas, o lesiones extensas como la dermatitis atópica, el acné vulgar o la psoriasis. Esto provoca la emisión de mediadores químicos, citoquinas, prostaglandinas y lípidos bioactivos que regulan la reacción dolorosa e inflamatoria provocada por la lesión en la célula. Adicionalmente, ocurre la activación de las neuronas aferentes primarias, la sensibilización de receptores como los potencial-transitorios sensibles a temperatura, sensibles a irritantes del entorno como el dolor, el estiramiento frío, los canales sensibles a ácidos, los receptores de bradiquinina, los receptores de adenosina y citoquinas [2].

La inflamación sistémica se distingue por el incremento en la cantidad de citocinas inflamatorias en la sangre, además del incremento en la infiltración de macrófagos en tejidos periféricos. Este panorama inflamatorio no provoca daño o disminución de la función en el tejido infiltrado, característica que distingue a un estado de inflamación sistémica de nivel inferior. La inflamación sistémica de grado bajo tiene un fuerte vínculo con la aparición de afecciones cardiometabólicas en el individuo obeso, razón por la cual este estado de disfunción inmunológica también ha sido denominado metainflamación [3].

Investigaciones precedentes han mostrado notables resultados es el caso del efecto antiinflamatorio de la especie *Rumex patienta* L. en él se realizaron estudios farmacológicos en animales de experimentación como modelo, se utilizaron algunos reactivos como: carragenina, histamina, dextrano para inducir el edema en una zona localizada, en el estudio se encontró que, posee efecto antiinflamatorio, de igual modo se realizaron estudios de toxicidad aguda, los resultados demostraron que hasta una dosis de 300 mg/kg por vía oral, el extracto no era toxico [4].

Las investigaciones de las propiedades a nivel tópico de los extractos de cloroformo y acetato de etilo de las raíces de *Rumex nepalensis* en un modelo de inflamación aguda en ratones, este estudio demostró reducción significativa del edema auricular inducido y en este estudio se asumió que el efecto antiinflamatorio de las raíces de *Rumex nepalensis* estaba mediado básicamente por inhibición de las COX por antraquinonas y derivados de naftaleno [5].

En años recientes, se ha observado un aumento en el uso de las plantas medicinales como terapia complementaria, lo que ha significado un resurgimiento de la medicina tradicional, complementada con la fitoterapia. Esto se debe a la necesidad de descubrir nuevos fármacos que tengan el efecto terapéutico esperado, principalmente para resolver los diversos problemas de salud presentes hasta el momento. Es notable la cantidad de estudios científicos enfocados en la identificación de plantas con propiedades antiinflamatorias, principalmente a causa de la disminución de la efectividad de las alternativas de tratamiento farmacológicas actuales y sus efectos secundarios [6].

En aras de ofrecer una respuesta rápida a este problema de salud, la búsqueda de una planta medicinal y de preparados de hierbas que ayuden a tratar esta enfermedad se considera cada vez más relevantes en todo el mundo, debido a su tradición a lo largo del tiempo. Las plantas medicinales y alimenticias, así como sus fracciones bioactivas, han sido utilizadas por diversas culturas humanas desde la antigüedad. Estas plantas se componen de isoprenoides, alcaloides, compuestos sulfatados, péptidos y polisacáridos que son responsables de diversas actividades biológicas como anticancerígeno, antioxidante, antifúngico, antibacteriano, antidisentérico, propiedades antiinflamatorias, antiulcerosas, antihipertensivas y anticoagulantes. El género *Rumex* incluye hierbas comestibles y medicinales pertenecientes a la familia del trigo sarraceno (Polygonaceae), que consta de unas 200 especies ricas en fenilpropanoides y antraquinonas. Algunas

especies de *Rumex* han mostrado efectos beneficiosos para la salud y se han utilizado como alimentos tradicionales y remedios a base de hierbas. aunque se ha documentado una información limitada sobre sus propiedades biológicas específicas [7-8].

En investigaciones de evaluación para identificar inhibidores de la ciclooxigenasa provenientes de plantas medicinales empleadas en el tratamiento de la inflamación, se evidenció que un conjunto de plantas medicinales puede llegar a inhibir de manera selecta la acción de las enzimas ciclooxigenasas de ambos tipos (COX-1 O COX-2) [9].

Objetivo general

Demostrar el efecto antiinflamatorio de la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L. a concentraciones de 1%, 2% y 4% en ratas con inducción de proceso inflamatorio agudo y crónico.

Objetivos específicos

1) Aislar los compuestos fenólicos de las hojas de a partir del extracto hidroalcohólico de *Rumex crispus* L.
2) Elaborar emulsiones dérmicas de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L.
3) Determinar el efecto antiinflamatorio de las diferentes concentraciones de emulsiones dérmicas conteniendo compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. en el proceso inflamatorio agudo.
4) Determinar y comparar marcadores biológicos de inflamación y observar cambios histológicos en ratas con proceso inflamatorio crónico por efecto de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del problema

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Pan Y et al., en el 2020, en el estudio titulado "Anti-inflammatory effects of Beopje curly dock (*Rumex crispus* L.) in LPS-induced RAW 264.7 cells and its active compounds", el cual se desarrolló con la necesidad de evaluar los efectos de los extractos sobre lipopolisacaridos, utilizaron un método denominado Griess, un ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas para detectar los niveles de citosina inflamatoria el descenso de los niveles de citosinas inflamatorias en células RAW 264.7 el estudio concluye que los niveles de citosinas de IL-6, IL-10. IL1β fue alto en LPS grupo estimulado que disminuye significativamente después del tratamiento con *Rumex crispus* [10].

Park E et al., en el 2018 investigaron la "*Rumex crispus* and Cordyceps militaris Mixture Ameliorates Production of Pro-Inflammatory Cytokines Induced by Lipopolysaccharide in C57BL/6 Mice Splenocytes" inducido por lipopolisacaridos, este estudio refiere que mejoro la producción de citosinas inflamatorias, inducido en un modelo de esplenocitos en ratón. Sin embargo, los niveles de citosinas inflamatorias en ausencia de tratamiento, la mezcla de ambas plantas suprimió significativamente ARNm de IL-1β e IL-6 y los genes relacionados con la inflamación inducible como son óxido nítrico sintasa (NOS) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) concluyeron que el tratamiento de la mezcla de *Rumex crispus* L. y Cordyceps militaris a esplenocitos inducidos por lipopolisacaridos mejoro la inducción de pro in citocinas inflamatorias, genes relacionados con la inflamación y producción de óxido nítrico en estos resultados se indicaron que el crisofanol y cordicepina promueven las actividades antiinflamatorias y respuesta de las células inmunes [11].

Eom T. y et al., en un estudio evaluaron la "In Vitro Antioxidant, Antiinflammation, and Anticancer Activities and Anthraquinone Content from *Rumex crispus* Root Extract and Fractions", en este estudio, diferentes tipos de fraccionamiento de solvente (n-hexano, diclorometano, acetato de etilo, n-butanol y fracciones acuosas) de un extracto de etanólico a base de raíces de *Rumex crispus* se evaluó la presencia y composición de compuestos de antraquinona y antioxidantes comprobando cosas como la actividad de captación de radicales libres, además, la actividad antiinflamatoria se midió mediante óxido nítrico actividad de eliminación y producción de citosinas inflamatorias, para dicha

evaluación de los extractos y fracciones de *Rumex* crispus, se midieron las citotoxicidades en células macrófagos de monocitos leucémicos de ratón (RAW 264.7) con esta investigación se infiere que el extracto posee un alto contenido de polifenoles y contenido de flavonoides y las pruebas antiinflamatorias revelaron que la alta actividad antioxidante correlacionado con efectos inhibitorios sobre la producción de Óxido nítrico y que el extracto redujo la secreción de citocinas pro inflamatorias de una manera dependiente a la concentración [12].

Federaev P et al., en el 2019 realizaron un "In Vitro Antioxidant, Antiinflammation, and Anticancer Activities and Anthraquinone Content from *Rumex* crispus Root Extract and Fractions", el estudio investigo la acumulación de compuestos fenólicos, las muestras estudiadas se examinaron para establecer el total de catequinas, proantocianidinas y fenoles totales. Este análisis determina que las áreas de la raíz más próximas al tallo presentaban una actividad más elevada, también menciona que ambas especies tienen tendencia similitud a la acumulación de sustancias biológicamente activas que está determinada en parte por la homogeneidad del lugar de crecimiento y condiciones climáticas similares [13].

Mulisa E. et al., en 2015 en la Revista BMC Medicina Complementaria y Alternativa realizaron un estudio "Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the rhizomes of *Rumex abyssinicus* J. (Polygonaceae) in mice" con el propósito de investigar la actividad cicatrizante de heridas y otras enfermedades que involucran inflamación a partir de la preparación de un extracto metanolico de los rizomas de la especie vegetal *Rumex crispus*, se formularon dos ungüentos al 5% y 10% p/p con una base de ungüento simple, la valoración de la actividad cicatrizante se realizó con modelos de escisión e incisión, se tomaron en cuenta parámetros como tiempo de epitelización, contracción de la herida. La evaluación antinflamatoria se desarrolló con la administración de carragenina que indujo a la inflación de la pata trasera y fue contrarrestado con la administración por vía oral del extracto metanolico de las raíces de *Rumex* crispus disuelta en carboximetilcelulosa al 1% a tres diferentes dosis 250, 500 y 750 mg/Kg. Los datos muestran que las heridas tratadas con los ungüentos al 5% y 10% presentaban actividad cicatrizante significativa para ambos modelos y en relación a la evaluación antinflamatoria las dosis de 500 mg/Kg y 750mg/kg inhibieron significativamente el edema luego de dos horas de la administración de carragenina. Estos datos demuestran

que las raíces de *Rumex abyssinicus* facilitan la cicatrización de heridas. Los resultados de la investigación demuestran de manera detallada que el extracto hidroalcohólico de rizomas de *Rumex abyssinicus* facilitó la cicatrización de heridas aumentando la contracción de la herida, resistencia a la rotura de tejido reparado y aumento de hidroxiprolina [14].

Süleyman *et al*. evaluaron en su estudio titulado "Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. roots" el desarrollo de la investigación se llevó a cabo utilizando métodos de inducción a la inflamación haciendo uso de reactivos como carragenina, histamina, dextrano, formaldehído y serotonina, realizando pruebas de inflamación con granuloma por pellets de algodón y ensayos conocidos como Kabak en animales de experimentación. Los investigadores determinaron que los compuestos que contiene el extracto de *Rumex patienta* tiene actividad antiinflamatoria, mientras que los estudios de toxicidad aguda mostraron que el extracto puede llegar a ser toxico a una dosis de 3 mg/kg por vía oral [15].

Minh TN *et al*., en el 2019 en su investigación titulada "Antioxidant, Xanthine Oxidase, α-Amylase and α-Glucosidase Inhibitory Activities of Bioactive Compounds from *Rumex crispus* L. Root" con el objetivo de evaluar propiedades antigotosas y antidiabéticas se propusieron aislar e identificar sustancias activas de las raíces de *Rumex crispus* a partir de una solución preparada con acetato de etilo; las técnicas de identificación de componentes que se relocalizaron fueron por "espectrofotometría, cromatografía de gases – espectrometría de masas" (GC -MS), "análisis de difracción de rayos X y resonancia magnética nuclear" (RMN), la técnica para evaluar la propiedad antigotosa fue por inhibición *in vitro* sobre la xantina oxidasa responsable de la hiperuricemia y factor predisponente para la enfermedad de la gota y otras enfermedades relacionadas con estrés oxidativo, por otra parte para la evaluación del efecto antidiabético se realizó la técnica de reducción y/o eliminación *in vitro* de alfa-amilasa y alfa-glucosidasa, responsables de formación de glucosa en la sangre; los resultados muestran es aislamiento y reconocimiento de crisofanol y fisciona. En los bioensayos como la actividad antigotosa y en comparación con un control positivo como el alopurinol ambos compuestos mostraron inhibición de xantina oxidasa (CI50 = 36,4 y 45,0 ug/mL respectivamente) y el efecto antidiabético también mostro resultados positivos frente a la inhibición de α-glucosidasa con valores de IC = 20.1 y 18,9 ug/mL [16].

2.1.2. Antecedentes nacionales.

Al presente no se encontró este tipo de información.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Taxonomía de la especie de *Rumex crispus*

Tabla 1. Taxonomía especie vegetal *Rumex crispus* L. [17].

Categoría	Clasificación
DIVISIÓN	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	POLIGONALES
FAMILIA	POLYGONACEAE
GÉNERO	Rumex
ESPECIE	*Rumex crispus* L.
Nombre vulgar	"romasa", "lengua de vaca"

Referencia: Anexo 3

2.2.2. Descripción botánica

El muelle rizado como se le conoce, (*Rumex crispus* L.) se distribuye ampliamente en países como Corea, China, Cáucaso, Kazajstán, Rusia, Japón, Europa y América del Norte. Es una hierba robusta y perenne, crece hasta 100 cm de altura, con raíz recta, los tallos erectos tienen surcos poco profundos, por lo general son no ramificado y glabras. Prefiere un clima fresco y húmedo, generalmente crece en playas de ríos crudos, humedales al borde de acequias y altitudes de 30 a 2500 metros [18].

Rumex crispus es considerada como maleza que se desarrolla en climas húmedos, se caracteriza por crecer en zonas pantanosas y humedales. Las hojas tienen apariencia de densas agrupaciones, alargadas que asemejan a una lengua, por ello muchos la conocen como lengua de vaca. Las hojas de las partes superiores son de tamaño más reducido, sus flores presentan colores como rosa o verdes y se encuentran en racimos, dispuestas en panículas estrechas y alargadas, su raíz se ha estudiado y contiene varios minerales y sustancias acticas como quinonas, taninos, antraquinonas y glucósidos [19].

La vitamina A y el tanino son presente en las hojas del *Rumex* crispus. Los estudios han demostrado que contiene (vitamina A) que aumenta la producción de IL-1 y otras sustancias inflamatorias como las citocinas de macrófagos murinos que son mediadores de la inflamación muy importantes, y el tanino reduce eficazmente el proceso de inflamación.

"Las raíces de *Rumex crispus* L. contienen emodina, crisofanol, crisofanina, etc Estos ingredientes son conocidos por tener propiedades antiinflamatorias, antiinflamatorias antibacteriano, antitusivo, antitumoral y reductor de la presión arterial efectos. El muelle rizado se utiliza principalmente. para aliviar la cistitis, la enfermedad de la vesícula biliar, el trastorno de la secreción biliar, enfermedad del bazo, enfermedad de la piel y enfermedad de los ganglios linfáticos. También puede utilizarse como tratamiento adyuvante para diversos tumores y cánceres. Se informa que la base rizada tiene analgésicos, protección hepática, inhibidores su diferenciación de adipocitos e inhibe la oxidación de lípidos, además más, la actividad de eliminación de DPPH del extracto no purificado es aproximadamente la mitad de la capacidad de eliminación de α-tocoferol. Además, *Rumex crispus* L. también ejerce excelentes efectos antibacterianos y antiinflamatorios." [20-21].

2.2.3. Usos tradicionales

El uso más habitual de esta especie tiene relación con sus componentes aéreos, tales como las hojas y las raíces de la planta. Se utilizan como tratamiento tradicional para algunos trastornos y condiciones de salud como infecciones, diarrea, estreñimiento, diabetes leve, inflamación, ictericia, además de ser utilizadas como antihipertensivos, diuréticos y analgésicos, y en situaciones de piel, hígado y alteraciones que impactan la vesícula biliar. "El género *Rumex* ha captado el interés de numerosos científicos debido a sus fitoconstituyentes y características medicinales." Los extractos y compuestos aislados de estas plantas han probado tener múltiples funciones, entre ellas actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antitumorales, antibacterianas, antivirales y antifúngicas [22].

En Europa, principalmente *Rumex acetosa*, *Rumex acetosella* (hoja, partes aéreas, semillas), *Rumex. alpinus* (raíz), *Rumex. confertus* (semilla), *Rumex crispus* (raíces, semillas) y *Rumex obtusifolius* (partes aéreas) se utilizan para el tratamiento de diferentes

enfermedades [23]. Estas plantas se aplican en Hungría y en Rumania para el estreñimiento, diarrea, trastornos renales, hinchazones, llagas, erupciones y heridas, tiña y como astringente.

2.2.4. Composición química

En investigaciones estudiaron las características de extracción del sólido soluble de *Rumex crispus* como metodología de investigación de los efectos de las condiciones experimentales sobre la tasa de extracción; relación de extracción, composición de extractantes, tiempo de extracción y pH del extractante, etc. La composición aproximada de los compuestos de *Rumex crispus* fue 2,58% de lípidos crudos 5,59% crudos proteína, 7,39% de ceniza bruta; 6,13% de humedad y 78,31% de carbohidratos, respectivamente. La turbidez del extracto por agua destilada fue mayor y la vez aumentó con la temperatura de extracción y el tiempo que se realizó la extracción y, donde como la turbidez no aumentó por el etanol y metanol en 20 veces la relación de extracción. Se detectaron dieciocho aminoácidos libres en extractos con agua destilada, extractante de metanol y etanol, respectivamente, y sus contenidos fueron del orden de ácido glutámico, prolina, ácido aminobutírico, alanina. La tasa de extracción del sólido soluble de *Rumex crispus* fue del orden de agua destilada, metanol, etanol dentro relación de extracción experimental. En la extracción con agua destilada, el contenido de sólido soluble fue inversamente proporcional al pH del extractante [24-25].

2.2.5. Compuestos fenólicos

Los fenólicos son los metabolitos secundarios más frecuentes y abundantes en las plantas y exhiben una extensa variedad de actividades biológicas diferentes. En años recientes, han obtenido una creciente atención. Los compuestos fenólicos son moléculas bioactivas naturales que poseen uno o varios grupos hidroxilo (-OH) vinculados a un anillo aromático, que predominan en plantas y poseen características antioxidantes y otras bioactividades fascinantes. Son un aporte significativo de antioxidantes en la alimentación humana y tienen el potencial de favorecer la salud al neutralizar los radicales libres. [26].

En los años recientes, se han identificado varias actividades biológicas de los compuestos fenólicos. Los compuestos que combaten varias enfermedades y trastornos han recibido un enfoque especial. Los beneficios de los compuestos fenólicos para la salud. Incluyen

propiedades anticancerígenas, antitrombóticas, antiúlceras, antiarterogénicas, antialérgicas, antiinflamatorias, antioxidantes, compuestos inmunomoduladores, antimicrobianos, protectores cardíacos y analgésicos. Varios estudios han estado identificando posibles compuestos activos, además de explorar las causas subyacentes. sistemas para evitar e incluso contrarrestar la aparición de daños provocados por enfermedades. No obstante, aún se requieren investigaciones sobre los mecanismos de acción de estos compuestos fenólicos activos, los efectos in vivo, la biodisponibilidad y la bioeficacia [27].

2.2.6. Compuestos fenólicos identificados en las plantas.

La familia de compuestos fenólicos abarca más de 8000 moléculas y la lista continúa en aumento. Principalmente, los compuestos fenólicos se clasifican según su estructura química, tales como ácidos fenólicos, flavonoides, taninos, fenólicos, lignanos y estilbenos fenólicos. Se ha encontrado que los compuestos fenólicos cuentan con dos estructuras esenciales: la estructura del anillo C6 - C3 - C6, que incluye flavonoides, ácidos fenólicos parciales y taninos condensados, y la estructura C6-C1, que en su mayoría abarca ácidos fenólicos parciales y taninos hidrolizados [28].

2.2.6.1. Rol biológico de los compuestos fenólicos.

Desde una perspectiva ecológica, promueven la interacción entre plantas y animales, desempeñando funciones fisiológicas vinculadas con la adaptación al estrés del entorno. Funcionan como transmisores químicos que controlan la interacción entre plantas y microorganismos con propósitos nutricionales: y como agentes alelopáticos que estimulan la rivalidad entre especies vegetales por el espacio vital. Con el tiempo, contribuyen a la degradación de la materia orgánica y a la retención de minerales en los terrenos, influyendo en el grado de interacción en los ecosistemas. Desde el punto de vista humano, las sustancias fenólicas en la alimentación funcionan como antioxidantes, anticancerígenos y protectores del corazón [29].

2.2.7. Flavonoides

Los flavonoides vienen a ser compuestos polifenólicos que tienen un esqueleto de difenilpropano (C6-C3-C6). Las diferencias particulares en cada conjunto de estructuras derivan de la diferenciación en el número y disposición de los grupos hidroxilo, así también como de la naturaleza y extensión de alquilación y/o glicosilación de estos grupos. El grado de hidroxilación de los flavonoides es determinante de su tendencia a la degradación en el colon y sus productos de degradación producidos por la microflora colónica. Si bien la ausencia del grupo hidroxilo en la molécula previene la degradación de la estructura del anillo, el grado de hidroxilación, como la 5,7-dihidroxilación o la 4-hidroxilación, aumenta la tendencia a la degradación. La ausencia del grupo metilo grupo en la molécula provoca la disminución de la tendencia a degradación [30].

Los flavonoides que existen en los alimentos suelen estar glicosilados. El azúcar ligado suele ser glucosa o ramnosa, pero también puede ser galactosa, arabinosa, xilosa, ácido glucurónico u otros azúcares [31]. El número de azúcares es más comúnmente uno, pero puede ser dos o tres, y hay varias posiciones posibles de sustitución en el polifenol. Los azúcares pueden ser sustituidos posteriormente. Las características químicas, físicas y biológicas de los flavonoides son afectadas por la glicosilación [32].

En microorganismos, plantas y animales, los flavonoides desempeñan diversas funciones biológicas. Desde hace mucho se conoce que se sintetizan en sitios determinados y son los encargados del color y el aroma de las flores. En el fruto, captan la atención de los polinizadores y, por fin, de su propagación, lo que favorece el crecimiento y desarrollo de las plántulas, además de la germinación de semillas y esporas. Los flavonoides protegen a las plantas de diferentes tipos de estrés biótico y abiótico y funcionan como filtros UV, moléculas que eliminan selenio, compuestos alopáticos, fitoalexinas, desintoxicantes y compuestos antimicrobianos defensivos y Actualmente se sabe que aproximadamente 6000 flavonoides contribuyen al color de frutas, verduras, hierbas y plantas medicinales [33-34].

2.2.7.1. Clasificación de los flavonoides

Los flavonoides se pueden dividir en muchos subgrupos en función del grado de saturación y oxidación del anillo C, así como del carbono del anillo C, que une al anillo B, “flavonoides que el anillo B se une con la posición 3 de las isoflavonas del anillo C

aquellos en los que el anillo B se agrupa en la posición 4, mientras que aquellos en los que el anillo B se agrupa en la posición 2 se pueden dividir además en varios subgrupos en función de las características estructurales del anillo C flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanoles, flavanoles, catequinas, antocianinas y chalconas son estos subgrupos" [35].

2.2.8. Flavonoles

Los flavonoles representan flavonoides que poseen un grupo cetona. Son elementos fundamentales de las proantocianinas. Son abundantes en varias frutas y vegetales. El kaempferol, la quercetina, la miricetina y la fisetina son los flavonoles más investigados. Las fuentes abundantes de flavonoles incluyen cebollas, col roja, lechuga, tomates, manzanas, uvas y bayas. Además de las frutas y vegetales, también son esenciales el té y el vino tinto. Se ha evidenciado que el consumo de flavonoles está vinculado con una variedad de ventajas para la salud, incluyendo el potencial antioxidante y la disminución del riesgo de patologías vasculares [36].

2.2.9. Flavanonas

Otra clase importante que se encuentra típicamente en todos los cítricos, como limones, uvas y naranjas, son las flavanonas. algunso ejemplos de esta clase de flavonoides son el eriodictiol, la naringenina y la hesperitina. Su capacidad para eliminar los radicales libres se asocia con numerosos beneficios para la salud. Estas sustancias son responsables del intenso sabor de la carne de caza y de la cáscara de los cítricos. efectos como antioxidantes, agentes antiinflamatorios, reductores de lípidos en sangre y reductores del colesterol [31].

2.2.10. Antocianinas

Las antocianinas son compuestos químicos que producen el color en plantas, flores y frutas. Las antocianinas más investigadas incluyen la cianidina, la delfinidina, la malvidina, la pelargonidina y la peonidina. Dominan las capas celulares externas de varias frutas, tales como arándanos rojos, grosellas negras, uvas rojas, uvas merlot, frambuesas, fresas, arándanos azules, mirtilos y moras. El color de la antocianina, sumado a sus ventajas para la salud, permite su empleo en la industria de la alimentación en múltiples usos. Este depende también de la metilación o acilación en los grupos hidroxilo de los anillos A y B [33].

2.2.11. Actividad antiinflamatoria de los flavonoides

La ciclooxigenasa “COX” es una enzima endógena que cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. La enzima existe en dos isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-1 es una enzima constitutiva y es responsable del suministro de prostaglandinas que mantienen la integridad de la mucosa del estómago y proporciona una homeostasis vascular adecuada mientras que la COX-2 es una enzima inducible y se expresa sólo después un estímulo inflamatorio. La función de la COX-2 es sintetizar prostaglandinas para la inducción de la inflamación y dolor. Las investigaciones llevadas a cabo a través de técnicas in silico investigan las formas de unión de los flavonoides con la COX-2. Algunos flavonoles y flavonas que poseen un doble enlace 2,3 pueden funcionar como inhibidores preferenciales de la COX-2. Estos hallazgos revelaron interacciones entre el flavonol, la flavona y la flavanona, así como diferentes tipos de isoflavonas. Este hallazgo propició la creación de inhibidores selectivos de la COX-2, una categoría de sustancias con eficaz actividad antiinflamatoria y escasos efectos secundarios gastrointestinales. Los flavonoides disponibles comercialmente como silbinina, galangina, escopoletina, hesperitina, genisteína, daidzeína; también se evaluaron la actividad inhibidora de la COX de esculatina, taxifolina, naringenina y celecoxib. Los flavonoides seleccionados mostraron una energía de enlace más alta. Los resultados del acoplamiento mostraron que todos los seleccionados Los flavonoides contribuyeron a una mayor actividad inhibidora de la aldosa reductasa debido a sus parámetros estructurales. Por lo tanto, estudios más profundos podrían desarrollar inhibidores potentes de la aldosa reductasa [37].

2.2.12. Inflamación

La inflamación es una reacción local del tejido ante una lesión, trauma, infección o irritantes, inicialmente mediada por el sistema inmunológico innato; se trata de una respuesta defensiva orientada a eliminar o restringir la difusión de estímulos perjudiciales. La etapa aguda de la inflamación se distingue por la inflamación, el dolor, el enrojecimiento y la temperatura, debido al proceso inmunológico que involucra el incremento del flujo sanguíneo, la permeabilidad vascular, la acumulación de líquidos, la infiltración leucocitaria, la sensibilización de las fibras nerviosas y la generación de mediadores inflamatorios. En cambio, la etapa crónica se desarrolla cuando la inflamación se extiende y la respuesta general se altera, lo que resulta en una homeostasis

inadecuada y facilita el surgimiento de enfermedades como la autoinmunidad, la artritis y el cáncer [38].

Considerado uno de los primeros procesos involucrados en el comienzo de la inflamación sistémica de grado bajo, la inflamación se produce en el tejido adiposo blanco o visceral. Como resultado del desequilibrio entre el consumo y la emisión de energía, los adipocitos suelen acumular grandes volúmenes de ácidos grasos en su interior, lo que provoca procesos de expansión del tejido adiposo blanco como la hiperplasia y la hipertrofia adipocitaria (incremento en número y tamaño, respectivamente). Como reacción a las alteraciones en la distancia entre la fracción vascular-estromal del tejido adiposo visceral, ciertos adipocitos situados en áreas distantes de los vasos sanguíneos experimentan hipoxia y luego necrosis [39]. Después son rodeados por células fagocíticas que comienzan un proceso inflamatorio dirigido a la eliminación de dichas células. En cambio, el alto contenido de ácidos grasos almacenados en estas células tiene la capacidad de intensificar procesos oxidativos como la lipoperoxidación, que implica la oxidación de moléculas lipídicas en el interior del adipocito. La lipoperoxidación se produce durante la hiperplasia/hipertrofia adipocitaria, lo que conduce a un contexto de estrés oxidativo celular, marcado por un incremento significativo en los niveles de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, como el ion superóxido (O2) y el óxido nítrico (NO), en correspondencia. Como resultado de este estallido oxidativo, un gran número de células inmunológicas son reclutadas desde el tejido adiposo desde la periferia, dando inicio a un proceso inflamatorio a nivel local que se distingue por el incremento en los niveles de TNF-α y leptina, además de una reducción en IL-10 y adiponectina. En contraposición, bajo situaciones de tensión como la hipoxia y la hiperoxidación de ácidos grasos, los adipocitos exhiben cambios funcionales [40].

2.2.12.1. Inflamación aguda

La inflamación aguda se refiere a la reacción inicial (generalmente inmediata) de un tejido ante una lesión. Es general y puede ser causado por cualquier lesión, a excepción de una que resulte inmediatamente mortal [41]. El daño agudo puede ser vista como la primera defensa frente a una lesión y se distingue por alteraciones en la microcirculación: expulsión de líquido y traslado de leucocitos desde los vasos sanguíneos hacia el área afectada. La inflamación aguda generalmente es breve, ocurre antes de que se establezca la respuesta del sistema inmunológico y su meta principal es erradicar el agente dañino

[41]. En términos clínicos, la inflamación aguda se distingue por 5 signos cardinales: rubor (coloración roja), calor (incremento de la temperatura), tumor (inflamación), dolor (dolor) y función laesa (disminución de la función). El rubor y la temperatura se originan por el incremento del flujo sanguíneo hacia la zona inflamada; el daño es resultado de la acumulación de líquido; el dolor es resultado de la emisión de sustancias químicas que estimulan las terminaciones nerviosas; y la disminución de la función es resultado de una mezcla de elementos [42].

La elevación de la temperatura en la piel inflamada ocurre cuando una gran cantidad de sangre llega a la temperatura corporal central en la piel, generalmente más fría. Cuando la degeneración ocurre internamente, donde normalmente el tejido se encuentra a temperatura corporal central, no se registra un incremento en la temperatura [42].

2.2.12.2. Inflamación crónica

La degradación crónica se distingue por un infiltrado de células inflamatorias mayoritariamente mononucleares con escasez de neutrófilos. Frecuentemente, el daño crónico surge durante la transición de la lesión aguda a la regeneración de los tejidos. La degeneración crónica puede volver a manifestarse en respuesta a determinados tipos de agresiones. Específicamente, las infecciones virales (junto con ciertos tipos particulares de infecciones bacterianas) suelen provocar una respuesta inflamatoria crónica con una inflamación aguda mínima [44].

La inflamación crónica generalmente es más prolongada que la inflamación aguda, pudiendo perdurar semanas, meses o incluso años. Diversos tipos de reacciones crónicas inflamatorias pueden distinguirse por la predominancia de células T, células B, células plasmáticas o macrófagos. En ciertas personas, los polimorfismos genéticos en mediadores inflamatorios o receptores celulares pueden propiciar una intensa reacción inflamatoria crónica que causa daño tisular. La inflamación crónica generalmente surge como una reacción fisiológica a distintas clases de infección o daño, pero también puede ser un proceso patológico primario que provoca daño tisular en el marco de una enfermedad autoinmune [44-45].

Tabla 2. Características y diferencias entre inflamación aguda y crónica [43].

CARACTERÍSTICAS	AGUDA	CRONICA
Lesión	Infarto Factores infecciosos: virus, bacterias Factores no infecciosos Toxinas, congelación, quemaduras, traumatismos, lesiones físicas, radiación.	Infecciones virales Infecciones crónicas Lesión persistente Enfermedades autoinmunes
Naturaleza de la respuesta	Fisiológico	Patológico
Sistema inmunológico involucrado	Sistema inmunológico innato	Sistema inmunitario adaptativo
Células predominantes	Neutrófilos (Infección) Eosinófilos (Alergia)d Mastocitos (Alergia)	Linfocito T Células mononucleares Monocitos, macrófagos, células plasmáticas
Daño tisular	Autolimitado (Erupción, pus, formación de abscesos)	Progresivo (Erupción, fibrosis, destrucción de tejido granular)
Cambios vasculares	Vasodilatación	No presenta
Fibrosis	Generalmente leve	A menudo grave
Comienzo	Rápido (minutos u horas)	Lento (días o meses)
Duración	Horas o días	Semanas a años
Eicosanoides	Si	Si
Prostaglandinas y tromboxanos	Si	Si
Tipo de inflamación	Exudativo	Proliferativo
Destrucción de tejido por células inflamatorias	No	Si

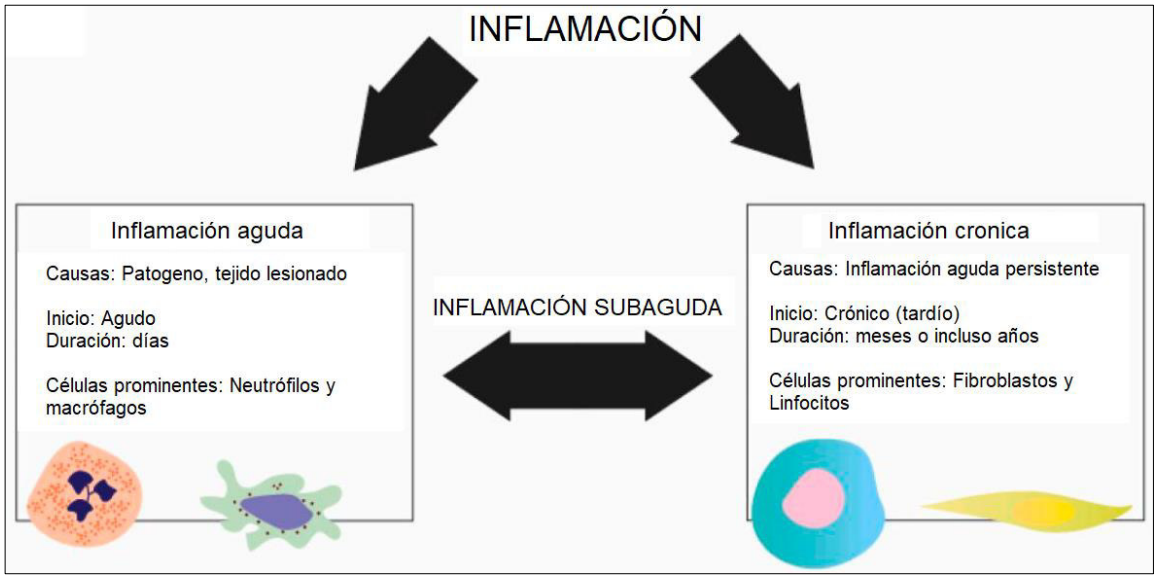


Figura 1. Comparación entre la inflamación aguda, subaguda y crónica [45].

2.2.13. Antiinflamatorios

Los objetivos principales en el tratamiento de pacientes con inflamación son dos: en primer lugar, aliviar los síntomas y mantener la función, que a menudo son las manifestaciones constantes más relevantes del paciente; en segundo lugar, reducir la evolución del daño hístico o su frenado [46]. El alivio del dolor con medicamentos antiinflamatorios no esteroidales (AINE's) frecuentemente resulta en la reducción de la inflamación durante periodos considerables. Además, la mayoría de los analgésicos no opioides poseen propiedades antiinflamatorias, por lo que su aplicación para el tratamiento de los desórdenes inflamatorios agudos y crónicos resulta adecuada.

Los glucocorticoides también poseen fuertes propiedades antiinflamatorias y, al ser introducidos por primera vez, se le consideró la respuesta más reciente al tratamiento de la artritis inflamatoria. Aunque se está incrementando la información de que los corticoesteroides en dosis bajas pueden alterar la enfermedad, la toxicidad asociada al tratamiento crónico suele restringir su uso [46-47].

2.2.13.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE’s)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos son uno de los grupos de fármacos más frecuentemente prescritos para aliviar el dolor y la inflamación. Aproximadamente constituyen entre el 5% y el 10% de todos los fármacos prescritos anualmente. El uso de AINE's en pacientes que superan los 65 años se eleva al 96% en el campo de la medicina

general. Además de su acción antiinflamatoria, los AINE poseen características analgésicas y antipiréticas. Estos fármacos impiden la actividad de las enzimas ciclooxigenasas (COX), las cuales regulan la rapidez de producción de prostaglandinas y otros prostanoides, como los tromboxanos [48].

En contraste con los AINE no selectivos que bloquean tanto la COX-1 como la COX-2, existe un grupo también conocidos como inhibidores de la COX-2 o los coxibs, solo bloquean las enzimas COX-2. La COX-2 juega un rol crucial en el dolor provocado por prostaglandinas y la inflamación, en cambio, la COX-1 cumple una función de preservación en la protección de la mucosa gástrica y la hemostasia plaquetaria. Aunque los perfiles de seguridad gastrointestinal de los inhibidores de la COX-2 han progresado, los impactos negativos cardionefrotóxicos continúan siendo relevantes. Se han investigado diversos efectos secundarios conocidos de los AINE's. **(Tabla 3)**

Tabla 3. Efectos adversos comunes de los antinflamatorios no esteroideos [48].

Efecto adverso	Relación
A) Toxicidad gastrointestinal	1. Dispepsia
	2. Ulceras duodenales
B) Efectos adversos cardiovasculares	3. Edema
	4. Hipertensión arterial
	5. Insuficiencia cardiaca congestiva
	6. Infarto del miocardio
	7. Accidente cerebrovascular
C) Nefrotoxicidad	8. Desequilibrio electrolítico
	9. Edema
	10. Síndrome nefrótico
	11. Enfermedad renal crónica

2.2.14. inflamación producida por carragenina.

Las carrageninas se derivan de algas rojas, pertenecientes a una familia de polisacáridos sulfatados que se emplean extensamente en los sectores alimentario y farmacéutico debido a sus características de estabilización, gelificación y emulsión. Hay tres clases fundamentales de carragenina: lambda (λ), kappa (κ) e iota (ι). Una de las aplicaciones más frecuentes de la λ-carragenina en el ámbito de la medicina experimental es su empleo

como agente flogístico que provoca inflamación aguda no inmunológica en modelos de rata o ratón, con el objetivo de investigar los mecanismos involucrados en el proceso y para la evaluación de medicamentos antiinflamatorios. Los síntomas de inflamación (edema, hinchazón e hiperalgesia) surgen justo después de la administración subcutánea de carragenina [49].

A) En la fase inicial, la carragenina es detectada por los Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) en las células de Langerhans, lo que conduce a la síntesis de histamina. Los mastocitos y los macrófagos residentes, activados en respuesta, liberan serotonina, histamina, citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF-α) y factores de crecimiento. El sistema del complemento también se activa, junto con mediadores inflamatorios como la PCR.

B) En la segunda fase, se produce una afluencia significativa de neutrófilos en el sitio de la lesión. Los neutrófilos desempeñan diversas funciones, incluyendo la formación de trampas extracelulares que activan funciones proinflamatorias, la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la eliminación de células dañadas. También pueden degranularse, induciendo la síntesis de IL-6, IL-8, bradicinina y otros mediadores proinflamatorios. El GM-CSF y el TNF-α estimulan a los monocitos y macrófagos residentes. Las colectinas y el SAP contribuyen a la eliminación de las células infectadas [50].

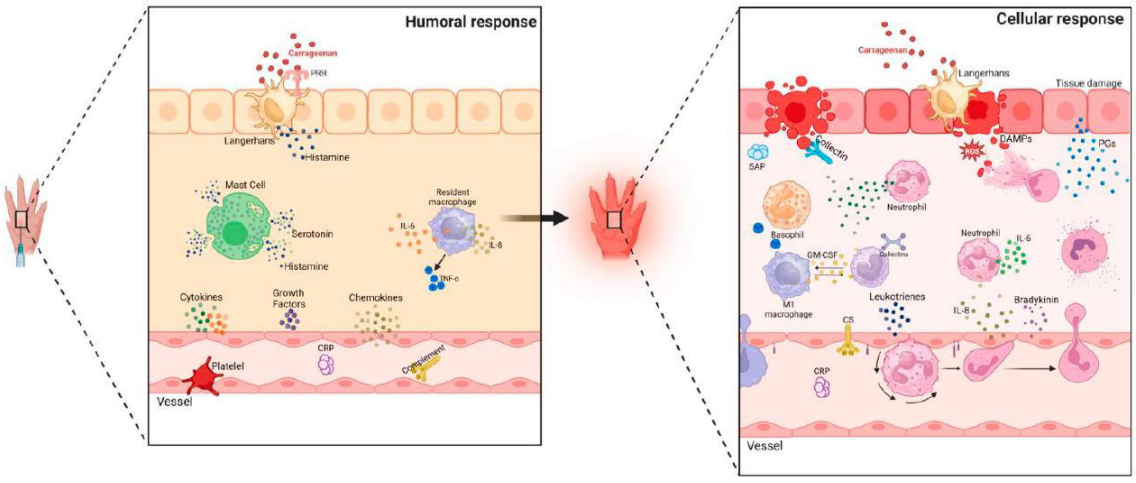


Figura 2. Esquema de la inflamación aguda del edema de la pata inducido por carragenina [50].

CAPITULO III. METODOLOGIA

3.1. Tipo de investigación

Experimental – Prospectivo – Longitudinal

3 2. Consideraciones éticas

Se tomó en cuenta la aprobación del comité de ética, estas consideraciones éticas se encuentran establecidas en el certificado con registro Nro. 0016-CE-UDI-FFB-2024 de la Unidad de Investigación **(Anexo 10).** La investigación se llevó a cabo conforme a los protocolos sobre el uso de animales en la investigación biomédica [51]; se siguieron las reglas de ética y manipulación de animales, basándose en los 5 principios de Marshall Hall; se siguieron los principios con un objetivo claro y necesario en la realización de la parte experimental, en el estudio no se hicieron repeticiones innecesarias donde se necesiten el uso de mayor cantidad de animales.

La investigación busco brindar bienestar a las ratas albinas que fueron sometidas a evaluación, teniendo en cuenta que estuvieron alojadas en un ambiente con temperatura 22 +- ºC humedad 50%, luz oscuridad 12/12 horas [51]; se evitó el sufrimiento de los animales, cuando las ratas fueron expuestas a depilado, extracción de muestras de sangre fueron anestesiadas con éter etílico vía inhalatoria [52].; y luego para retirar el granuloma u otra víscera para estudio anatomopatológico fueron anestesiadas con pentobarbital sódico a dosis 25 mg/kg por vía intraperitoneal, seguidamente las muestras fueron transportadas al laboratorio cuidando la integridad de estos [53-54].

El principio de las 3R se tomó en cuenta en este trabajo de investigación considerando en la planificación y ejecución de experimentos. En relación a la primera directriz, la utilización de animales de experimentación en la investigación biomédica es crucial, dado que implica un avance constante en la medicina y el hallazgo de nuevas sustancias con potencial efecto terapéutico que pueden mejorar la salud. siguiendo esta pauta se consideró el trato humano de los animales utilizados brindando las condiciones necesarias de adecuación y aclimatación; así mismo el diseño experimental propuesto no fue infructuoso en el desarrollo de la investigación. Se redujo el número de animales de experimentación, pero a medida que garanticen la adopción de diseños estadísticos adecuados y eficientes que reflejen los valores encontrados en cada diseño experimental. El principio de la reducción no implica necesariamente la reducción del número de

unidades de experimentales sino más bien una correcta planificación del experimento mediante el uso de diseños experimentales adecuados a los objetivos y al tratamiento estadístico de las variables; con respecto al principio de refinamiento es de conocer que no solo implico cuidar el bienestar del animal durante el experimento, sino también mejorar la calidad de vida del animal durante todo el procedimiento que son sometidos durante su vida en cautiverio, el enfoque que esta investigación dio con respecto a este principio es el de reducir el dolor y la angustia al momento de la eutanasia a los animales haciendo utilización de un sedante como pentobarbital sódico administrado por vía intraperitoneal esta es una de las técnicas empleadas a la actualidad [55].

3.3. Diseño metodológico

El diseño experimental se llevó a cabo utilizando un diseño post-prueba exclusivamente con un grupo control, en el que varios grupos fueron sometidos al tratamiento experimental y uno no (grupo control). Los animales de prueba se seleccionaron de forma aleatoria, y al finalizar la manipulación, a los grupos se les aplico una medición sobre la variable dependiente.

RG_1	-	0_1
RG_2	X2	0_2
RG_3	X3	0_3
RG_4	X4	0_4
RG_5	X5	0_5
RG_6	X6	0_6

3.4. Unidad de análisis

Compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. Para el ensayo de los efectos antiinflamatorios agudo y crónico se utilizó 65 ratas machos de cepa Holtzman, que fueron adquiridas del bioterio de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San marcos (UNMSM) – con peso promedio de 200 ± 25 g. Lima Perú,

3.5. Población de estudio

Compuestos fenólicos de las hojas de *Rumex crispus* L. que crecen de manera silvestre en el distrito de Huertas, provincia de Jauja, Departamento de Junín.

3.6. Muestra o tamaño de muestra

30 gramos de compuestos fenólicos aislados de dos kilogramos de las hojas de *Rumex crispus* L. que fueron recogidas en distrito de Huertas, provincia de Jauja, Departamento de Junín en el mes de febrero del 2024; Coordenadas de ubicación, 11°45'55.2"S 75°28'43.7"W

3.7. Criterios de selección

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, se seleccionaron hojas que se encontraban en buen estado y de buen crecimiento.

3.7.1. Criterios de inclusión

Las ratas macho no debían variar más de 25 gr y debían presentar un promedio de 230 gr por grupo.

3.7.2. Criterios de exclusión

- Ratas grávidas
- Ratas hembras
- Ratas con peso mayor a 250 gr.

3.8. Técnicas o instrumentos de recolección de la información o de datos

3.8.1. Procedimiento de aislado de *Rumex crispus* L.

Recolección de la muestra

Se aplicaron las medidas dictadas por Villar del Fresno [56]. Las hojas fueron escogidas sin alteraciones; se lavaron con mucha agua y se secaron a la sombra, en un espacio ventilado, sobre papel de periódico alrededor de siete días. Las muestras se colectaron en el mes de febrero del 2024.

Obtención del extracto hidroalcohólico.

Se procedió a triturar dos kilogramos de hojas secas en un mortero. Se extrajo mediante una maceración de 7 días utilizando etanol de 80° en un embace de color ámbar. Después se filtró y la solución hidroalcohólica se concentró en un rotavapor a presión y temperatura disminuidas, hasta alcanzar la sequedad en una estufa a una temperatura inferior a 50°C [56].

Extracción de compuestos fenólicos.

Para conseguir los compuestos fenólicos, fue necesario suspender el extracto etanólico seco en agua destilada. Se llevó a cabo el desengrasado con éter de petróleo hasta conseguir una porción de desengrasada, y posteriormente se llevó a cabo una extracción líquida con acetato de etilo, hasta conseguir la porción de acetato de etilo [57].

Identificación de los compuestos fenólicos.

a. Pruebas cualitativas para compuestos fenólicos

- Reactivo cloruro férrico:
- Reactivo Shinoda.

b. Cromatografía en capa fina (CCF)

Se llevó a cabo la cromatografía fina con silicagel G (Merck®), así como la cromatografía preparatoria con cromatofolios de un milímetro de espesor.

Se disolvió la fracción de acetato de etilo en 0,5 mL de metanol y, a través de un capilar de vidrio, se aplicó en la parte baja de la placa cromatográfica que previamente se había activado (fase estacionaria). Se empleó un sistema de disolventes formado por butanol, ácido acético y agua en una relación de 4:1:5. Se insertó la placa de cromatografía en la cámara, asegurándose de que el solvente no exceda la muestra obtenida y permitiendo que el líquido se eleve a causa de la capilaridad. La placa cromatográfica de la cámara se extrajo cuando el eluyente llegó a 2 cm en la parte superior de la placa (en comparación con el solvente). La placa fue secada al aire libre y luego fue vista en la lámpara UV. Se mostró el cloruro férrico al 1% y se detectaron manchas. Cada banda fue dividida y reconstruida para su medición espectrofotométrica UV-VIS a 254 nm y 366 nm respectivamente [58].

3.8.2. Elaboración de la emulsión dérmica

La elección de un vehículo apropiado para la administración tópica de sustancias obtenidas a partir de plantas resulta ser un método eficaz para aumentar el flujo a través de la piel. La micro emulsión es uno de estos sistemas, que generalmente consta de aceite, surfactante, cosurfactante y fase acuosa en proporciones adecuadas. Las emulsiones

agua/aceite/agua también presentan numerosas posibilidades interesantes para la liberación controlada de fármacos y cosméticos [59].

Procedimiento

En un vaso vacío se disolvió en baño maría el alcohol cetoestearilico emulsificante y el oleato de decilo como (fase oleosa). Luego, en otro recipiente se disolvió propilenglicol en el agua conservante (fase acuosa), calentándolo a la misma temperatura que la mezcla previa. Una vez que nuestros compuestos se habían aislado, se añadió la fase acuosa a la fase oleosa bajo agitación moderada hasta llegar a la temperatura ambiente. Una vez que nuestros compuestos se habían aislado, añadimos gradualmente a la emulsión preparada hasta su total incorporación [59].

Tabla 4. Composición de la formulación de la emulsión de *Rumex crispus* [60].

INGREDIENTE	**Cantidad**
Rumex crispus	1% - 2% - 4%
Cetoestearilico alcohol emulsificante	15%
Oleato de decilo	15%
Propilenglicol	5%
Agua conservante	c.s.p 100 gr

La emulsión obtenida fue base para la administración por vía tópica de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo.

3.8.3. Determinación del efecto antiinflamatorio

Obtención de los animales de experimentación.

Los roedores fueron adquiridos del Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; ellos fueron acondicionados y aclimatados por siete días antes de la experimentación, se conservaron en jaulas de metal con viruta de madera; bajo condiciones estándares de temperatura y fotoperiodo 12:12 para minimizar el impacto del estrés, los alimentos y agua a libertad se colocaron en bebederos, con una temperatura requerida para los roedores de 20 a 25ªC y una humedad relativa del 40 al 70%.

Al inicio de cada experimento se debió de pesar y marcar a cada animal con un plumón marcador, esto tanto para la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo como crónico [60].

3.8.4. Evaluación del efecto antiinflamatorio agudo

Se siguieron los lineamientos del método de edema en planta de animales de experimentación por carragenina, modificado de Winter [61].

Fundamento: Se trata de administrar de forma subcutánea una pseudosolución de carragenina, obtenido de las algas Chondrus marinas en la aponeurosis plantar de la rata, desencadenando una reacción inflamatoria aguda mediada por la liberación de varios autacoides, causando edema, inflamación y dolor.

Procedimiento:

Se preparó carragenina al 1% (Laboratorio SIGMA), seguidamente 30 ratas fueron separadas en 6 grupos de 5 ratas cada grupo, los cuales estuvieron en ayunas previo al experimento considerando:

Al grupo I el blanco o control negativo, el cual recibió la emulsión base previamente elaborada, a los grupos II y III se le aplicaron los geles de betametasona 0.05% y ketoprofeno 3% respectivamente, en tanto que los grupos IV, V y VI recibieron la emulsión dérmica de los compuestos fenólicos aislados de las hojas de *Rumex crispus* L. durante 6 horas, luego de la inyección de carragenina, para lo cual se utilizó un pletismometro de agua, se registraron los volúmenes de desplazamiento de las patas inflamadas.

Las emulsiones se administraron justo después de la administración de carragenina, y se cubrían con gasa para prevenir la pérdida de la emulsión debido al roce o a la propia higiene del animal.

Para realizar las mediciones el gel debió ser removido la gasa y reaplicado luego de cada medición. Por diferencia de volúmenes de la pata medida antes de la producción de la inflamación y a los tiempos de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas se calculó el porcentaje de inflamación producido para cada rata [62].

Tabla 5. Diseño experimental de los tratamientos por grupo en la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo de las emulsiones de *Rumex crispus* L.

Nº	Tratamiento	Nº R	Medida de objetivo de estudio	Evolución de Objetivo de Estudio
1	Emulsión base	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)
2	Betametasona 0,05%	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)
3	Ketoprofeno 3%	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)
4	CF *R. crispus* 1%	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)
5	CF *R. crispus* 2%	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)
6	CF *R. crispus* 4%	5	Volumen de inflamación (mL)	Índice de inflamación (porcentaje)

3.8.5. Evaluación de la actividad antiinflamatoria crónica

La evaluación del efecto antiinflamatorio crónico se realizó mediante el método de granuloma por punción de bolsa de aire, que se produce de acuerdo con la técnica modificada de Sedgwick AD. [62-63].

Los 35 animales fueron depilados en la región dorsal y la nuca. Tras ser desinfectados, se procedió a inyectar 10 mL de aire subcutáneamente. Al tercer día, se le inyectó nuevamente 10 mL de aire y al cuarto día se le inyectó 2 mL de una solución de carragenina al 2% en la bolsa creada en el lomo del animal.

Los tratamientos se llevaron a cabo desde el primer día de depilación, seis horas tras la administración de carragenina, los animales fueron sacrificados con la administración de pentobarbital 100 mg/kg intraperitoneal (sobredosis), se prosiguió con la recolección de muestras, extracción del exudado inflamatorio mediante el método del frotis en lámina, y se recolectaron muestras de sangre para los análisis de laboratorio pertinentes, lactato deshidrogenasa, proteínas totales, albumina, leucocitos, proteína C reactiva [64].

Tabla 6. Diseño experimental de la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Nº	Tratamiento	Nº R	Medida de objetivo de estudio	Evolución de Objetivo de Estudio
1	Suero fisiológico	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
2	Carragenina 2%	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
3	*R. crispus* 100 mg/kg	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
4	*R. crispus* 200 mg/kg	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
5	*R. crispus* 400 mg/kg	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
6	Prednisona 20mg/kg	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos
7	Celecoxib 20 mg/kg	5	Exudado (mL) Sangre (mL)	Cuantificación de marcadores biológicos

3.8.6. Procedimiento de eutanasia de los animales de experimentación.

Los animales de experimentación fueron sacrificados por el método de dislocación cervical manual propuesto por Clifford, fue necesario sedarlos y aturdirlos antes de la dislocación, para ello se administró pentobarbital sódico a una dosis 25 mg/kg de peso; se colocaron los dedos pulgar e índice o un objeto de metal contra la nuca, apretando duramente sobre una superficie dura como una mesa para realizar la maniobra, se debio tener cuidado de realizar la separación completa causada por el daño al tallo cerebral, se confirmó la muerte del animal cuando deja de presentar signos vitales [65].

3.8.7. Estudios histológicos

Después de eutanizar a los animales de experimentación sometidos a inflamación crónica se prosiguió con el estudio histológico el cual se realizó extirpando los tejidos dañados que fueron lavados con solución salina o por otro lado con cloruro de sodio al 0,9% esto con la finalidad de eliminar desechos adheridos al tejido, a continuación, se fijarán con formalina al 10% en planchas de tecnopor y en envases herméticos durante 24 horas. El fijador se eliminó lavando con agua corriente durante la noche. Después se deshidrataron con una serie de alcoholes gradualmente disminuidos, los tejidos se limpiaron con benzoato de metilo que estaba embebido en cera. Las secciones del tejido se recortaron

en 5 mm de espesor y fueron teñidas con hematoxilina y eosina. Una vez deshidratadas y limpias, las secciones se colocaron y se examinarán con el microscopio óptico (Modelo MCX 100 LCD, Marca Micros®) para reportar los resultados del ensayo con fotografías en aumentos de lente de objetivo de 4X, 10X y 40X [66].

3.9. Procesamiento de datos

Los datos se presentaron mediante estadística descriptiva en forma de medias y también error estándar para cada uno de los grupos y a través de la estadística inferencial: la diferencia entre los grupos tratados se determinará mediante el análisis de varianza no paramétrico.

El estudio de los porcentajes de efecto antiinflamatorio logrados entre los grupos tratados con los compuestos fenólicos aislados se llevó a cabo a través de pruebas multidimensionales HSD Tukey y en comparación con los estándares con las pruebas de Dunnett. Los datos fueron procesados con el paquete estadístico STATISTICA versión 13.3. Las gráficas se realizaron con el programa GradphPad Prism versión 10.0. Se tomo en cuenta la importancia de $p < 0.05$ con un margen de confianza del 95%.

CAPITULO IV. RESULTADOS

Tabla 7. Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico.

Ensayo	Extracto hidroalcohólico	Método
Fenoles	++	Cualitativo
Flavonoides	++	Cualitativo
Catequinas	+	Cualitativo
Saponinas	+	Cualitativo
Resinas	+	Cualitativo
Triterpenoides y/o esteroides	+	Cualitativo
Cumarina	+	Cualitativo

Leyenda: ++(abundante); + (escaso); - (ausente)

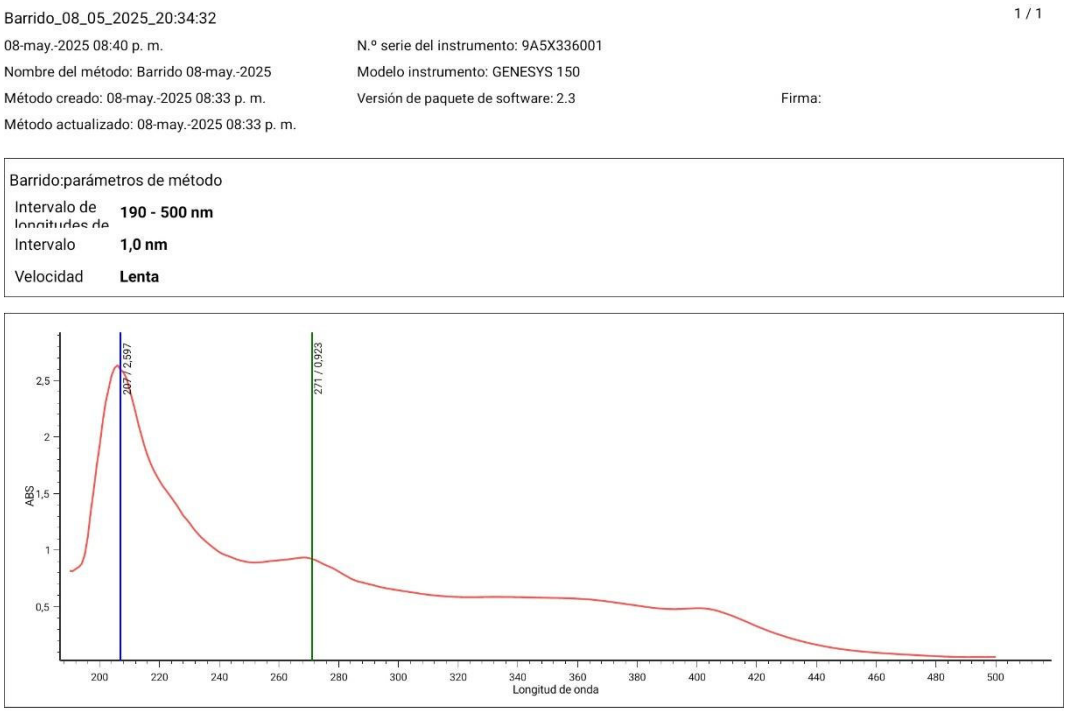


Figura 3. Curvas espectrales del barrido de la fracción aislada de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.

Tabla 8. Promedio de volúmenes de desplazamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

	Horas						
Tratamientos	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Emulsión base + (C)	0,17	0,22	0,26	0,55	0,47	0,40	0,37
Betametasona 0.05 %	0,17	0,20	0,27	0,31	0,27	0,24	0,20
Ketoprofeno 3 %	0,19	0,23	0,25	0,26	0,27	0,25	0,23
CF *Rumex crispus* 1%	0,17	0,22	0,26	0,43	0,38	0,33	0,30
CF *Rumex crispus* 2 %	0,18	0,20	0,27	0,39	0,37	0,33	0,25
CF *Rumex crispus* 4%	0,18	0,25	0,27	0,29	0,25	0,22	0,19

Leyenda:
(C) : Carragenina 1%
CF : Compuestos fenólicos

Tabla 9. Promedios de las variaciones de volúmenes en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. con respecto al tratamiento basal.

	Promedio de variación de volúmenes					
Tratamiento	**1 h**	**2 h**	**3 h**	**4 h**	**5 h**	**6 h**
Emulsión base + (C)	0,06	0,09	0,38	0,30	0,23	0,20
Betametasona 0.05%	0,03	0,10	0,14	0,10	0,07	0,03
Ketoprofeno 3%	0,04	0,06	0,06	0,08	0,06	0,04
CF *Rumex crispus* 1%	0,05	0,09	0,26	0,21	0,16	0,13
CF *Rumex crispus* 2%	0,02	0,09	0,21	0,19	0,15	0,07
CF *Rumex crispus* 4%	0,07	0,10	0,12	0,07	0,04	0,02

Leyenda:
(C) : Carragenina 1%
CF : Compuestos fenólicos

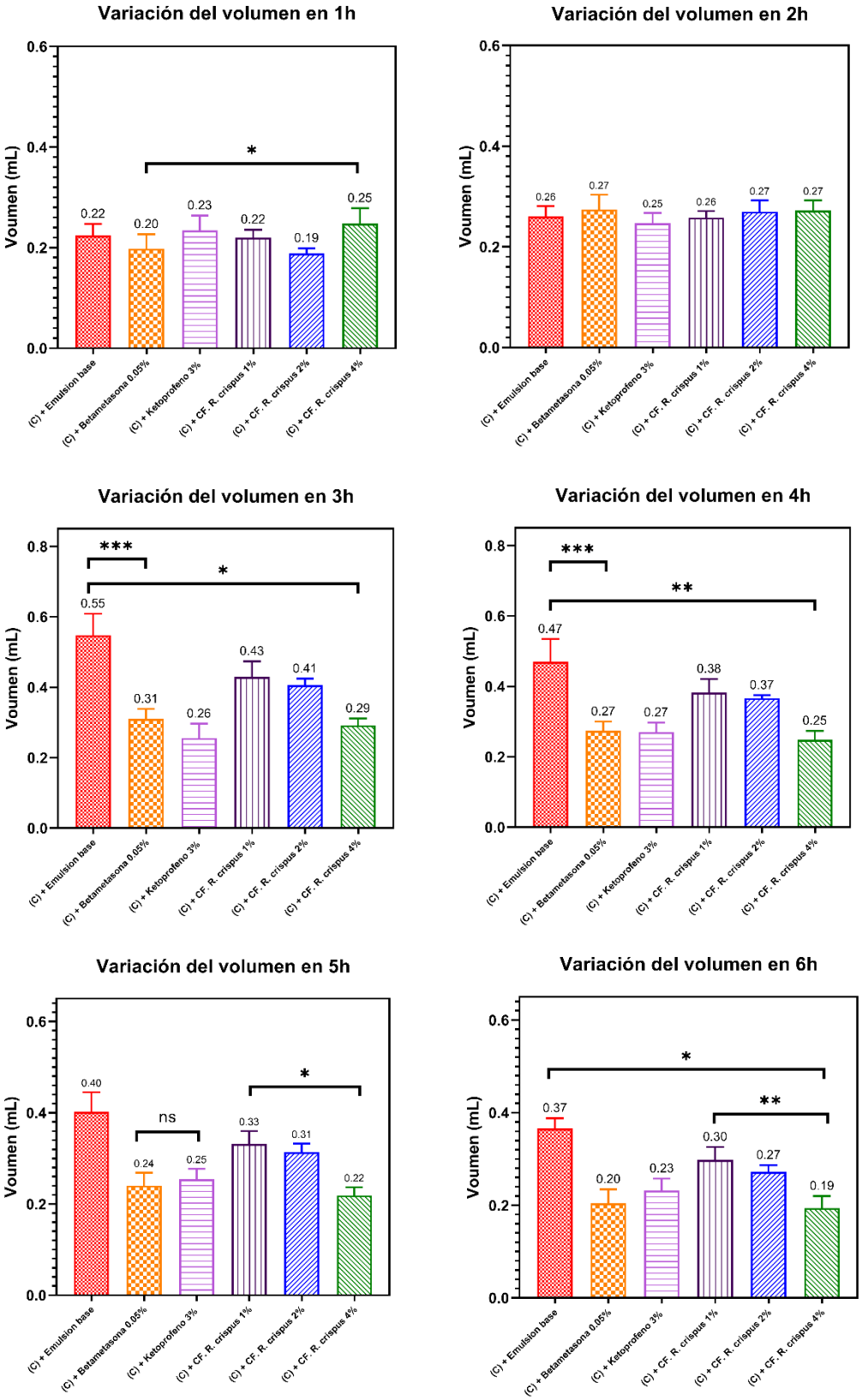


Figura 4. Variación de los volúmenes después de la administración los tratamientos en la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo las emulsiones de *Rumex crispus* L.

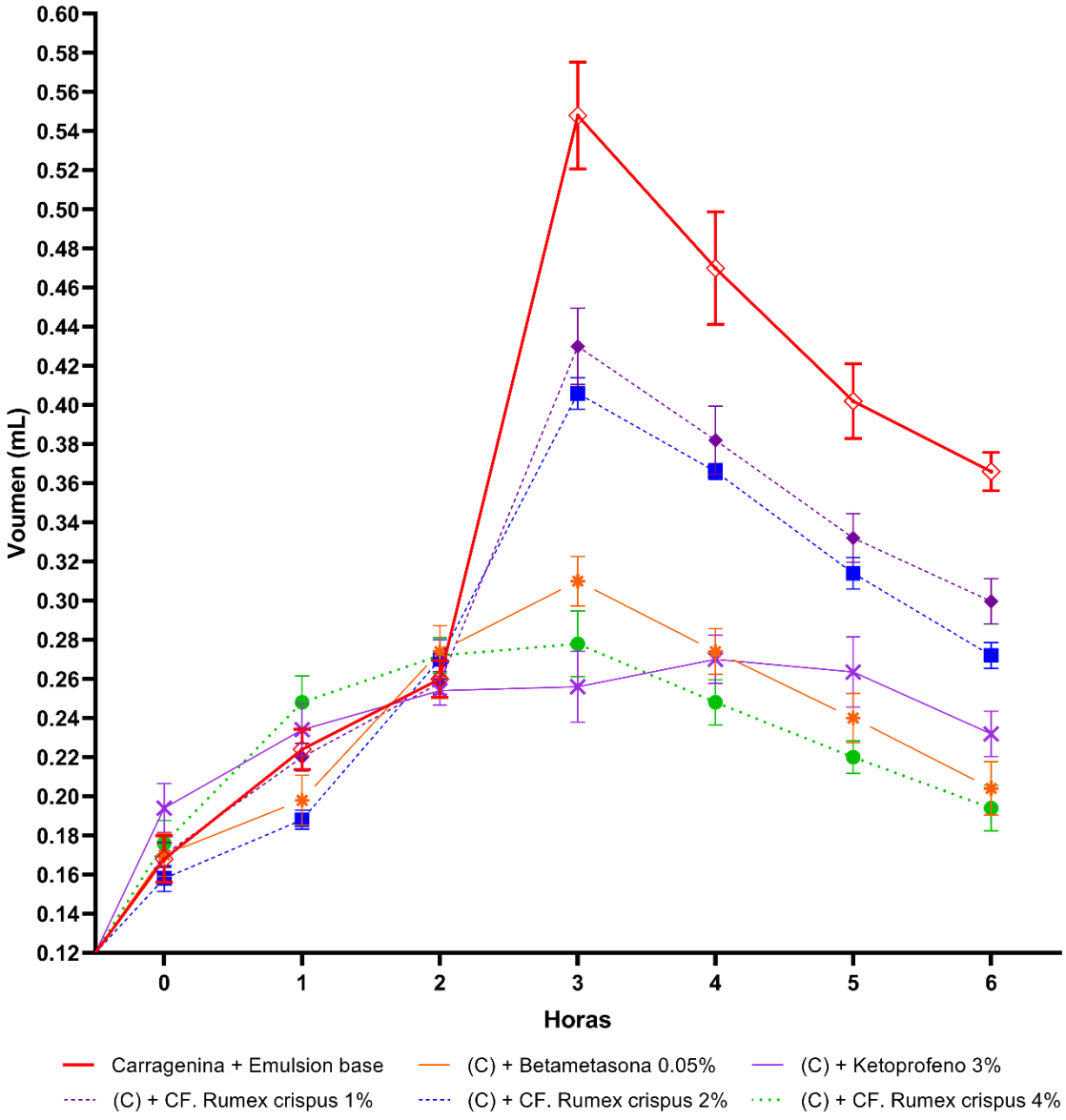
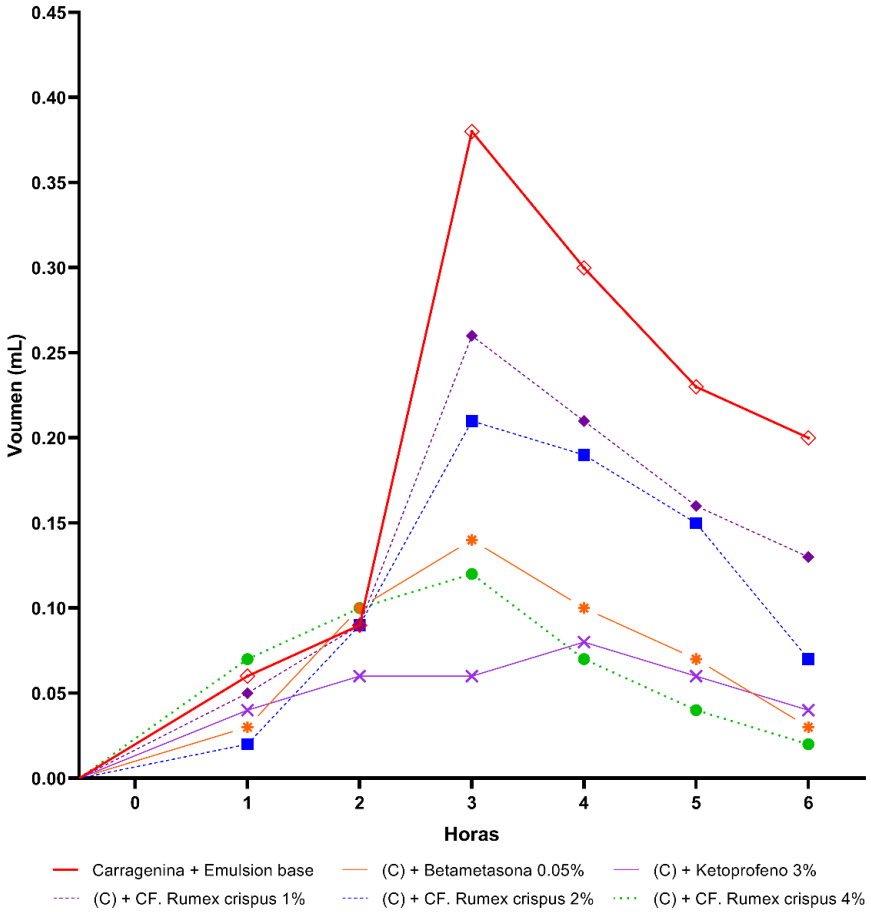


Figura 5. Curvas de los volúmenes de inflamación con respecto al tiempo en la evaluación antiinflamatoria aguda de las los tratamientos y los grupos controles.



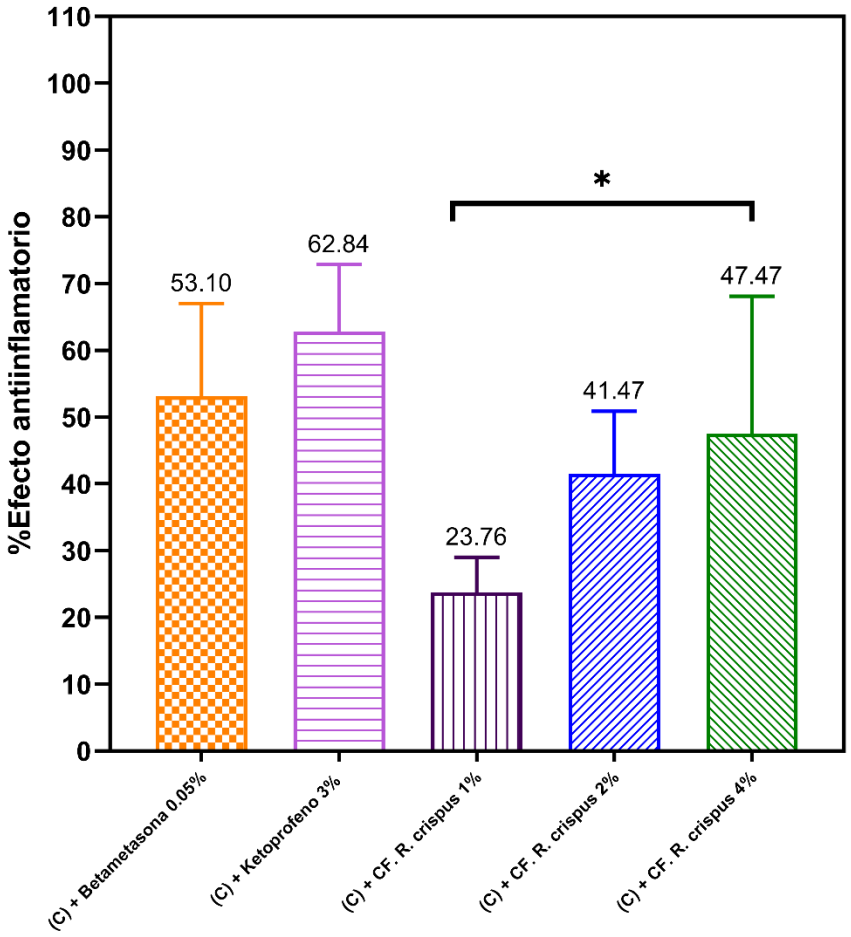
Leyenda

CF : Compuestos fenólicos

Figura 6. Curvas de variación de los volúmenes promedios en la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L

Tabla 10. Porcentajes de los promedios del efecto antinflamatorio agudo *de Rumex crispus* L., tratamientos y controles.

Tratamiento	1h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	
Betametasona 0.05%	50,00	-13,04	63,16	65,56	70,09	82,83	**53,10**
Ketoprofeno 3%	28,57	34,78	83,68	74,83	74,36	80,81	**62,84**
CF *Rumex crispus* 1%	10,71	4,35	31,58	29,80	30,77	35,35	**23,76**
CF *Rumex crispus* 2%	64,29	2,17	44,74	37,09	35,90	64,65	**41,47**
CF *Rumex crispus* 4%	-28,57	-4,35	69,47	76,16	81,20	90,91	**47,47**



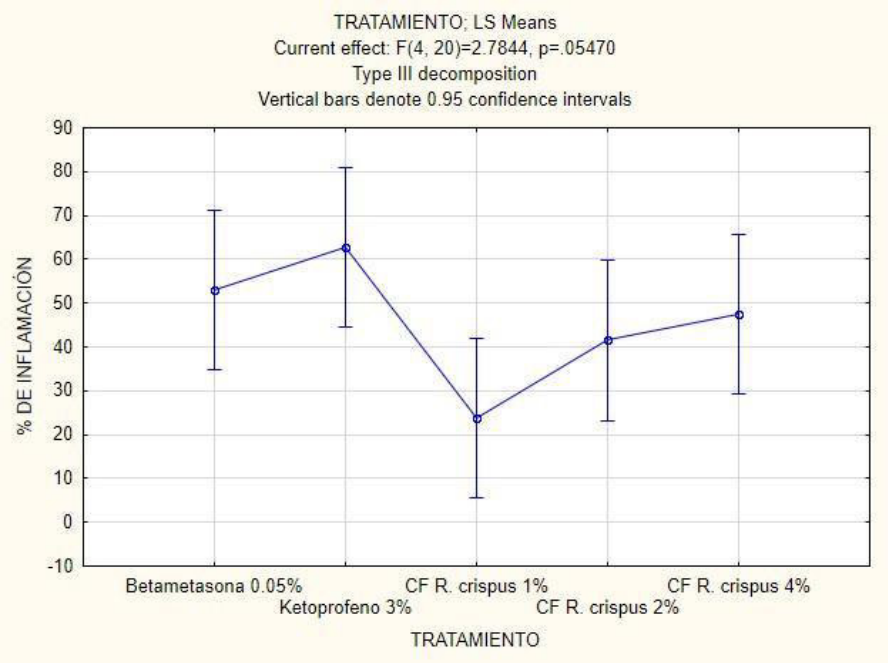


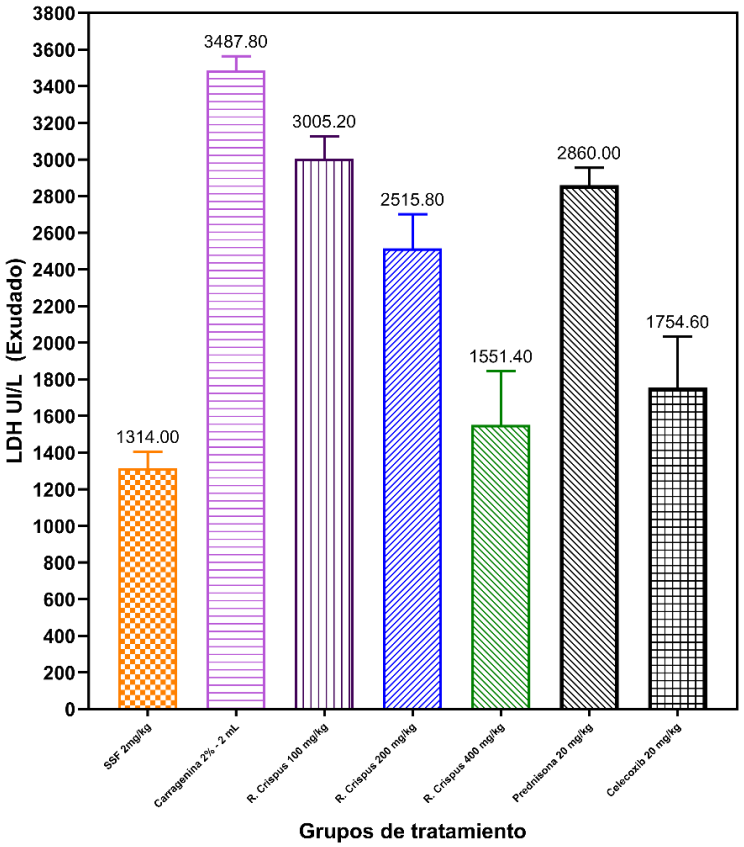
Figura 7. Representación de los porcentajes del efecto antinflamatorio agudo de los tratamientos control y emulsiones de *Rumex crispus* L.

Tabla 11. Diferencias de las medias y error estándar respecto a los parámetros en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

PARÁMETRO	SSF 2 mg/kg	Carragenina 2% - 2 ml	*Rumex crispus* 100 mg /kg	*Rumex crispus* 200 mg /kg	*Rumex crispus* 400 mg /kg	Prednisona 20 mg/kg	Celecoxib 20 mg/kg
A	11314 ± 91.86	3487.8 ± 76.291	3005.2 ± 122.87	2515.8 ± 186.26	11551.4 ± 293.23	2860 ± 95.44	1154.6 ± 278.60
B	244 ± 0.344	1.58 ± 0.102	0.58 ± 0.073	0.54 ± 0.051	0.26 ± 0.040	0.76 ± 0.098	0.26 ± 0.024
C	1.376 ± 0.222	0.778 ± 0.115	0.41 ± 0.046	0.36 ± 0.040	0.212 ± 0.038	0.6 ± 0.084	0.18 ± 0.035
D	17216 ± 1060.54	72220 ± 16422.49	11830 ± 3270.382	6340 ± 724.983	8840 ± 1288.643	19972.6 ± 3240.672	16925 ± 1577.062
E	2177 ± 89.296	2695.6 ± 39.048	2262.6 ± 55.80	2082.2 ± 1011.709	1864.2 150.322	2375.4 ± 63.408	2076.2 ± 77.340
F	5.66 ± 0.244	7.98 ± 0.116	6.66 ± 0.103	6.4 ± 0.176	6.42 ± 0.136	5.92 ± 0.222	6.14 ± 0.075
G	2.78 ± 0.128	4.2 ± 0.114	3.28 ± 0.066	3.1 ± 0.095	3.1 ± 0.071	3.08 ± 0.128	3.2 ± 0.055
H	1.51 ± 0.057	1.94 ± 0.016	1.694 ± 0.050	1.594 ± 0.062	1.52 ± 0.046	1.67 ± 0.086	1.506 ± 0.124

Leyenda:

A. Lactato deshidrogenasa) - exudado (LDH) (UI/L)
B. Proteínas totales – exudado (g/Dl)
C. Albumina – exudado (g/dL)
D. Recuento de leucocitos – exudado
E. Lactato deshidrogenasa) - sangre (LDH) (UI/L)
F. Proteínas totales – sangre (g/dL)
G. Albumina – sangre (g/dL)
H. Proteína C Reactiva- sangre (mg/dL)



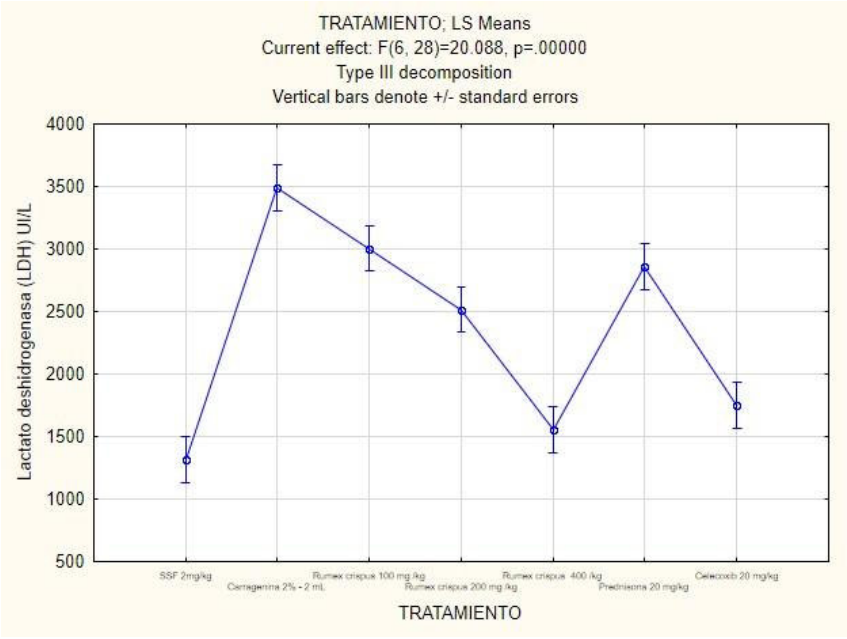
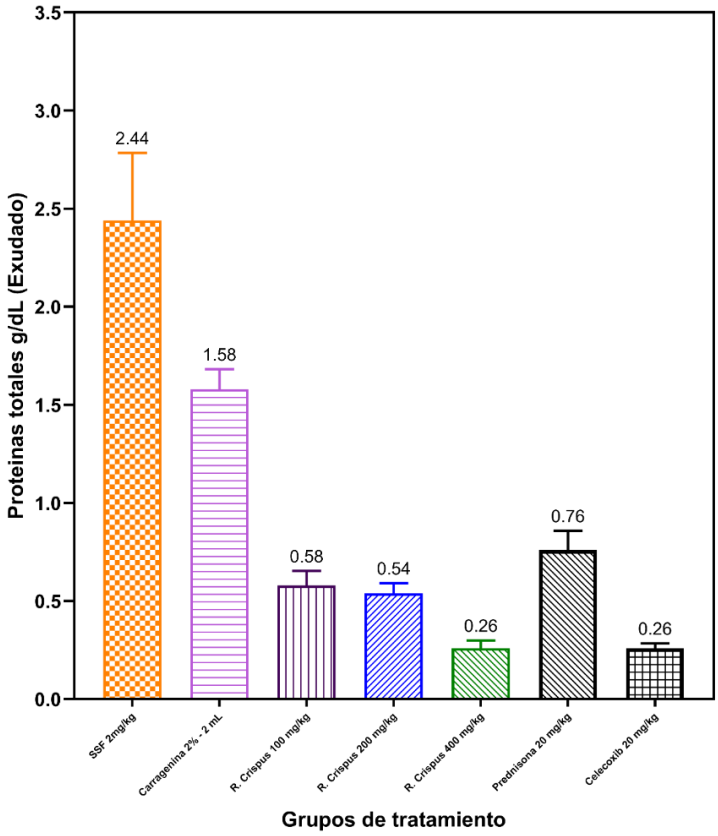


Figura 8. Cuantificación Lactato deshidrogenasa (LDH) del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.



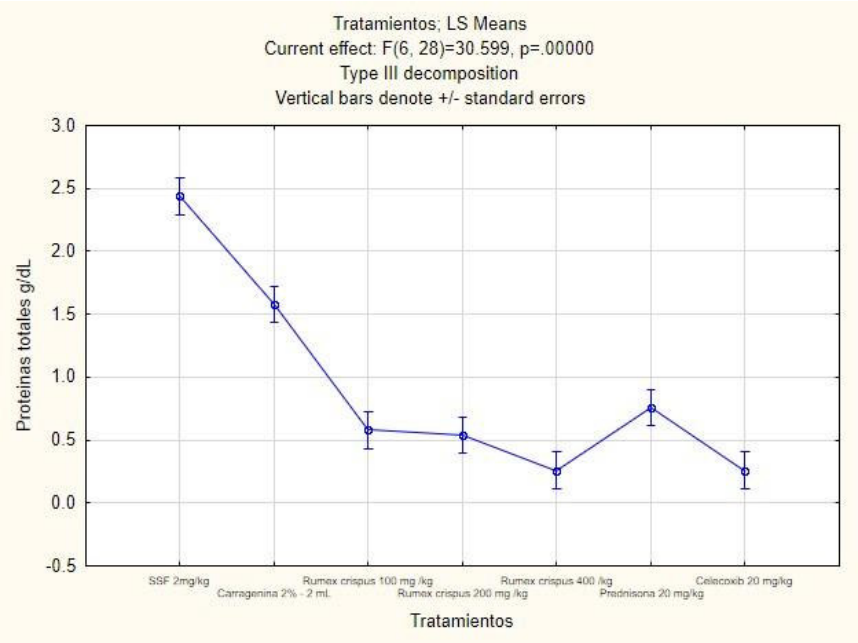
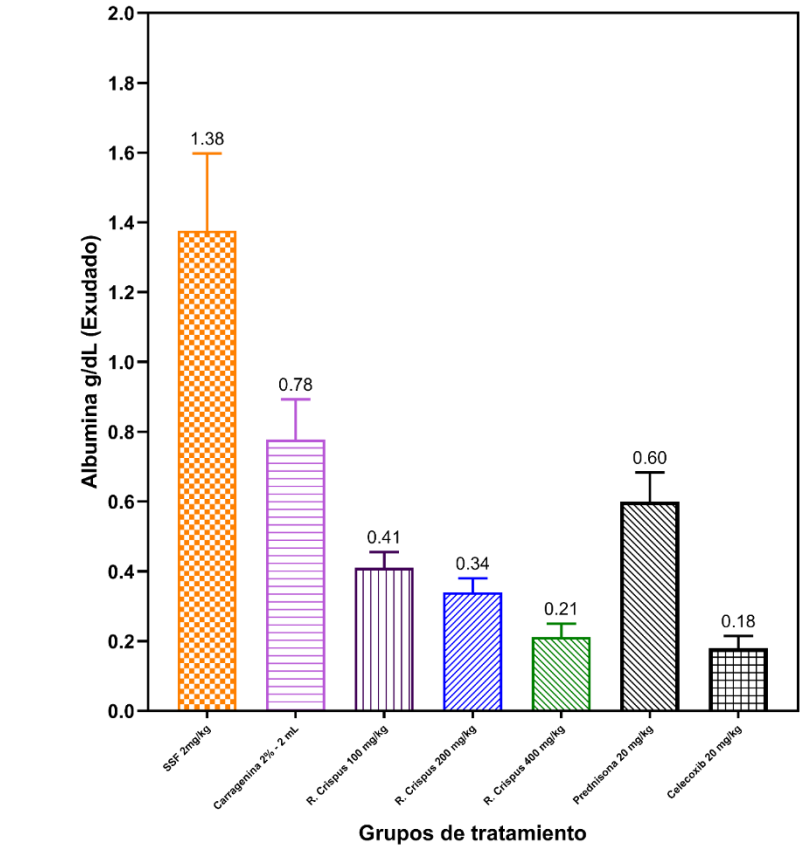


Figura 9. Cuantificación Proteínas totales del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.

.



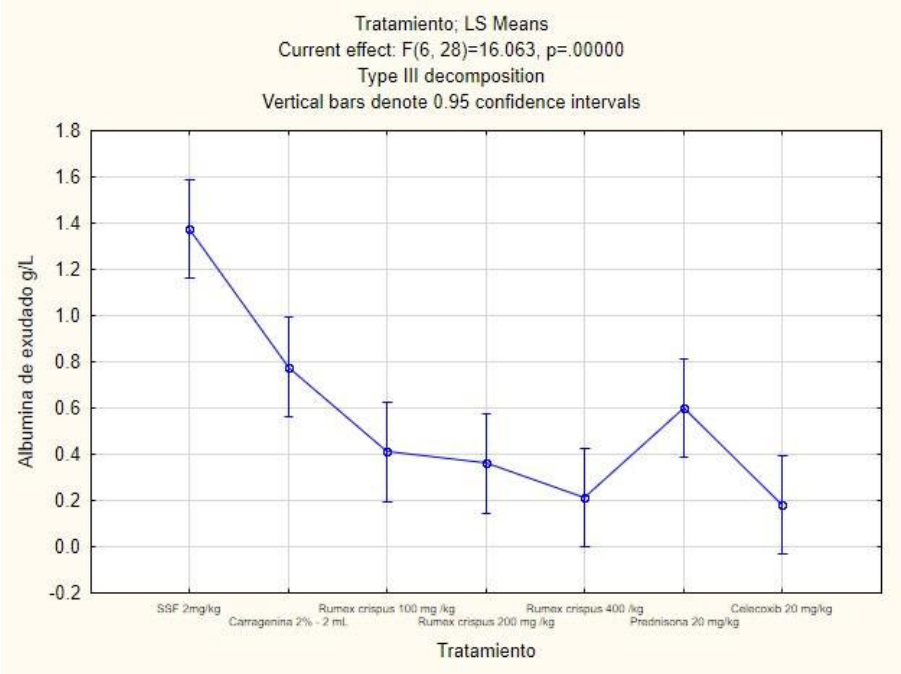
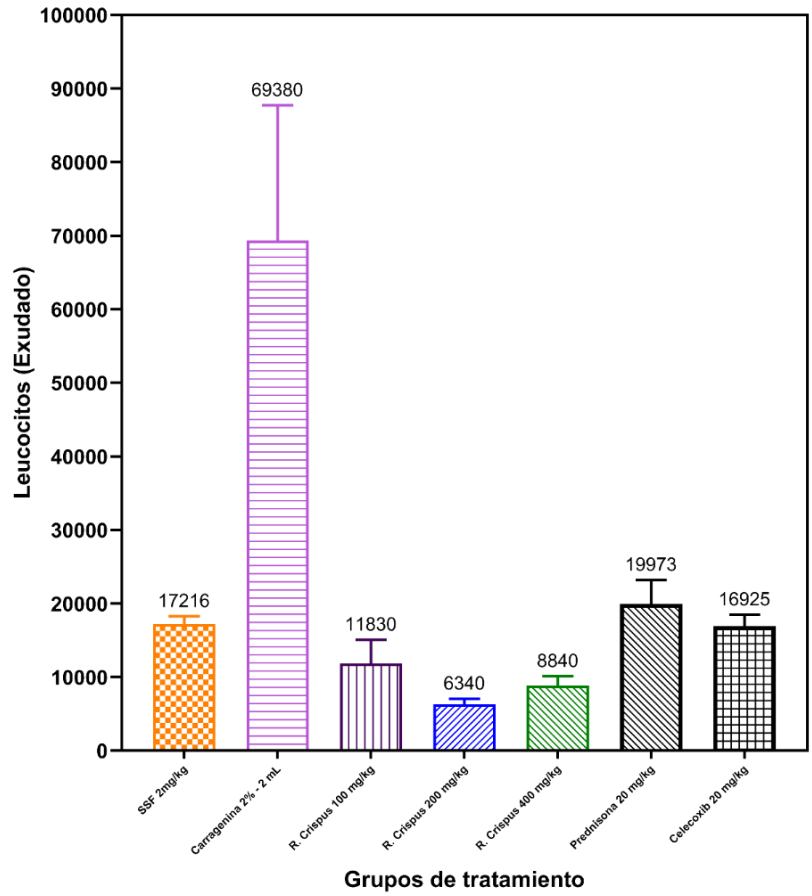


Figura 10. Cuantificación albumina del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.



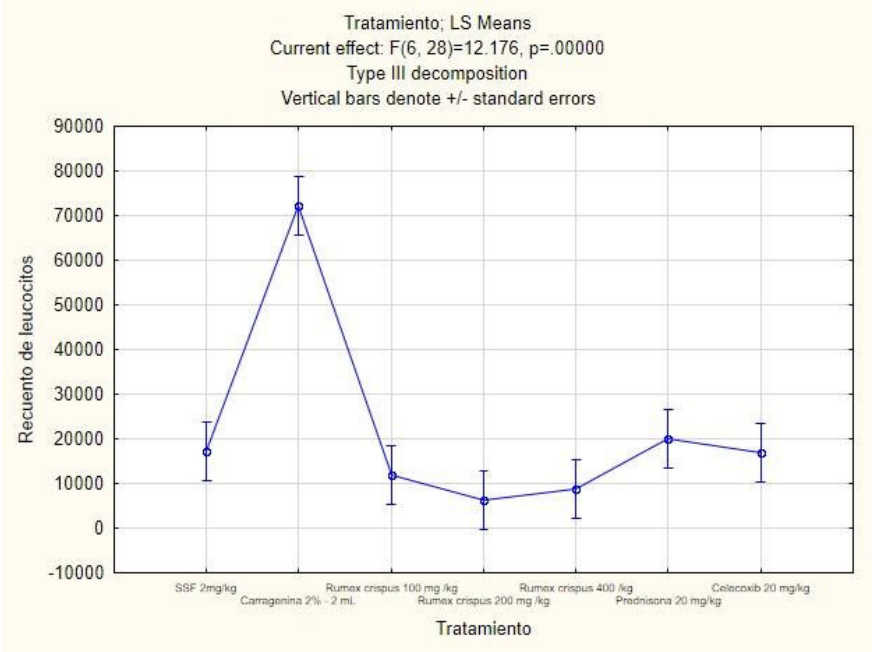
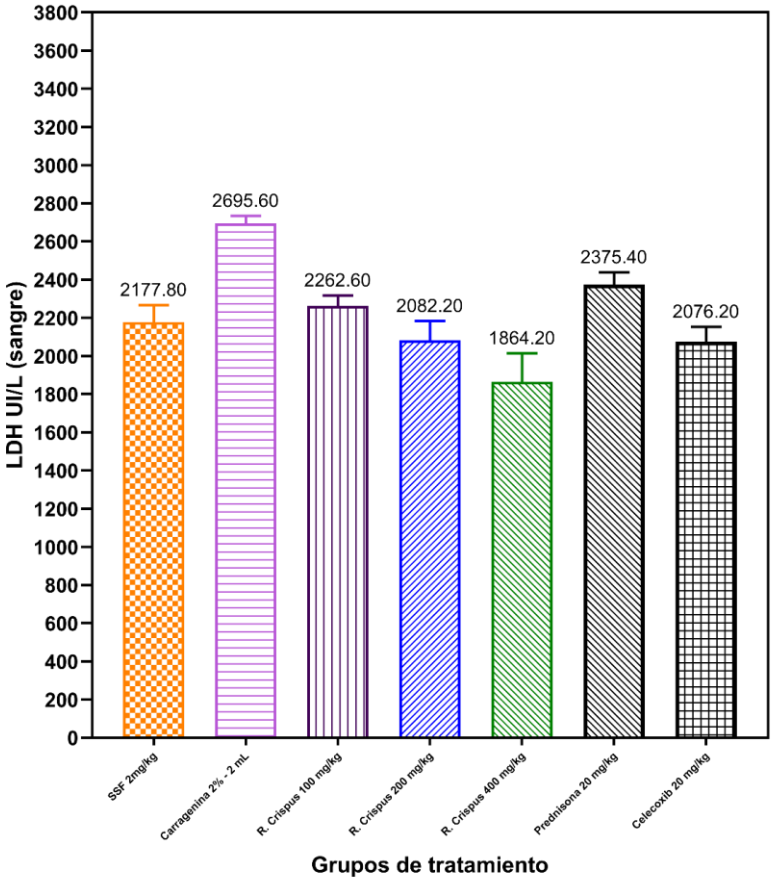


Figura 11. Recuento de Leucocitos del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.



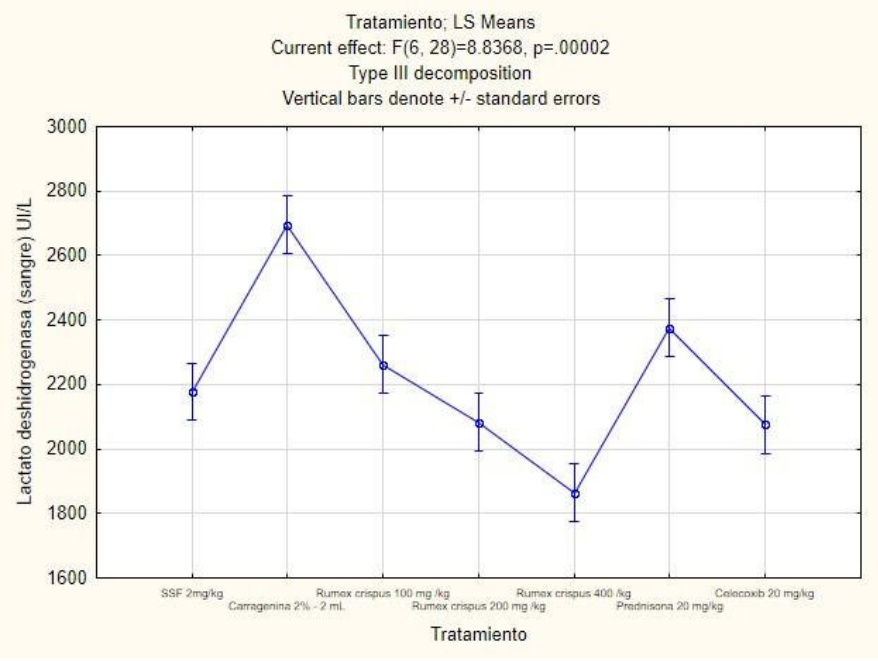


Figura 12. Cuantificación Lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.

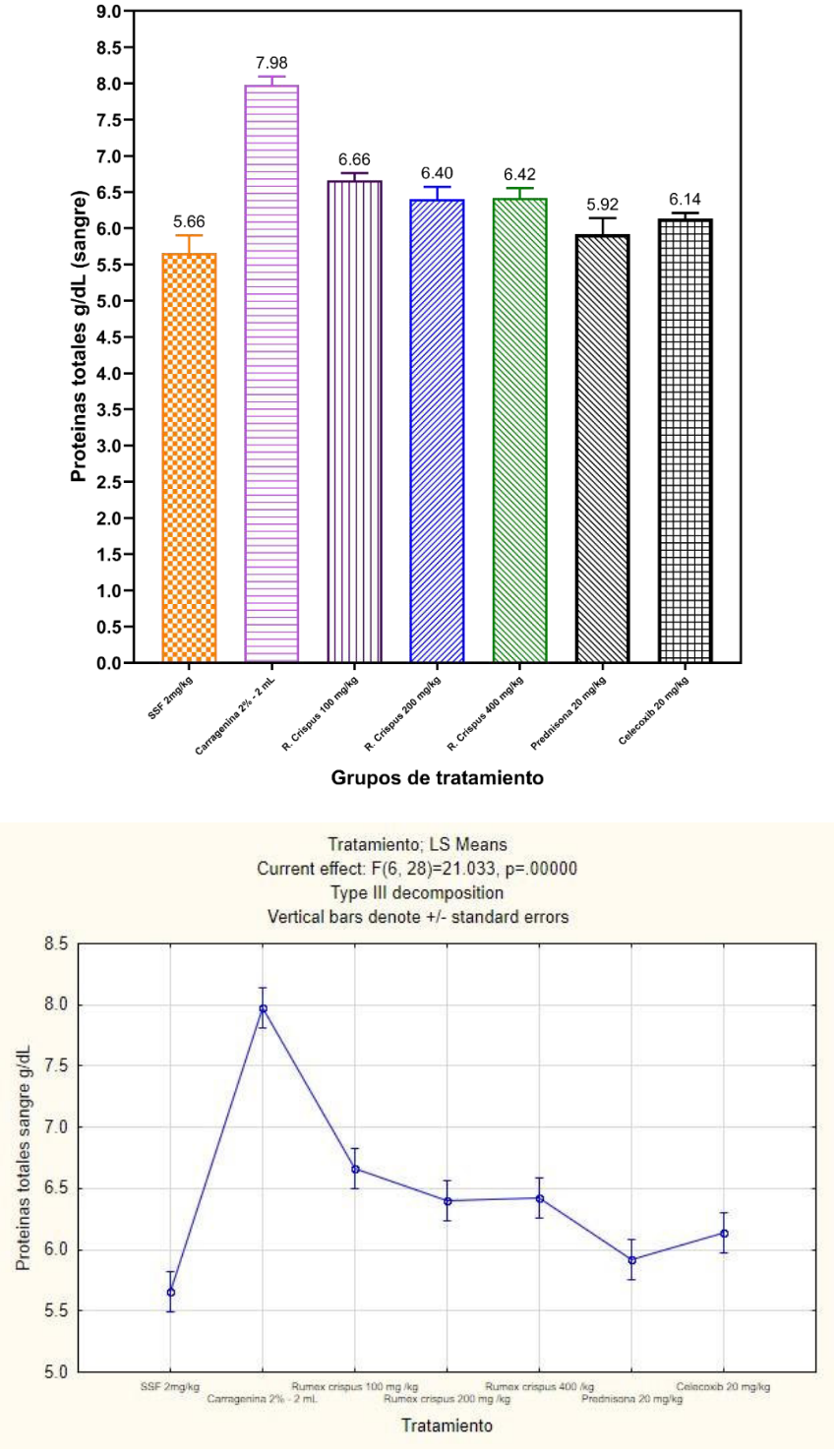
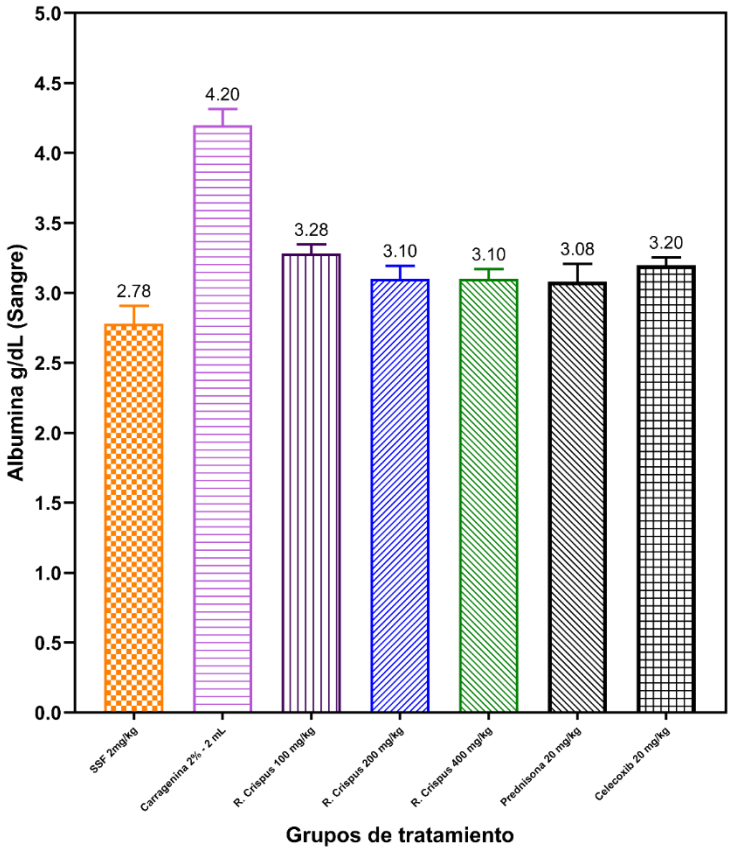


Figura 13. Cuantificación Proteínas totales en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.



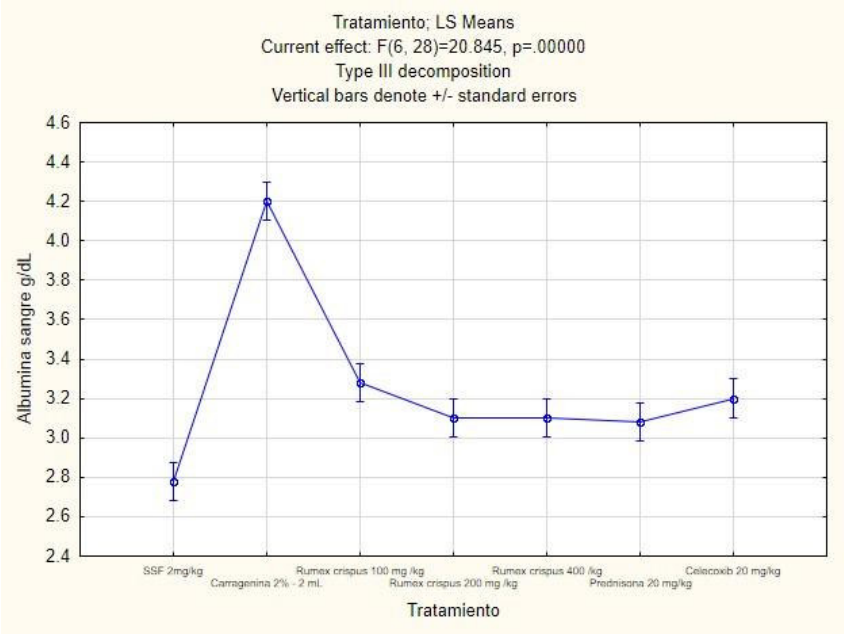


Figura 14. Cuantificación albumina de la sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.

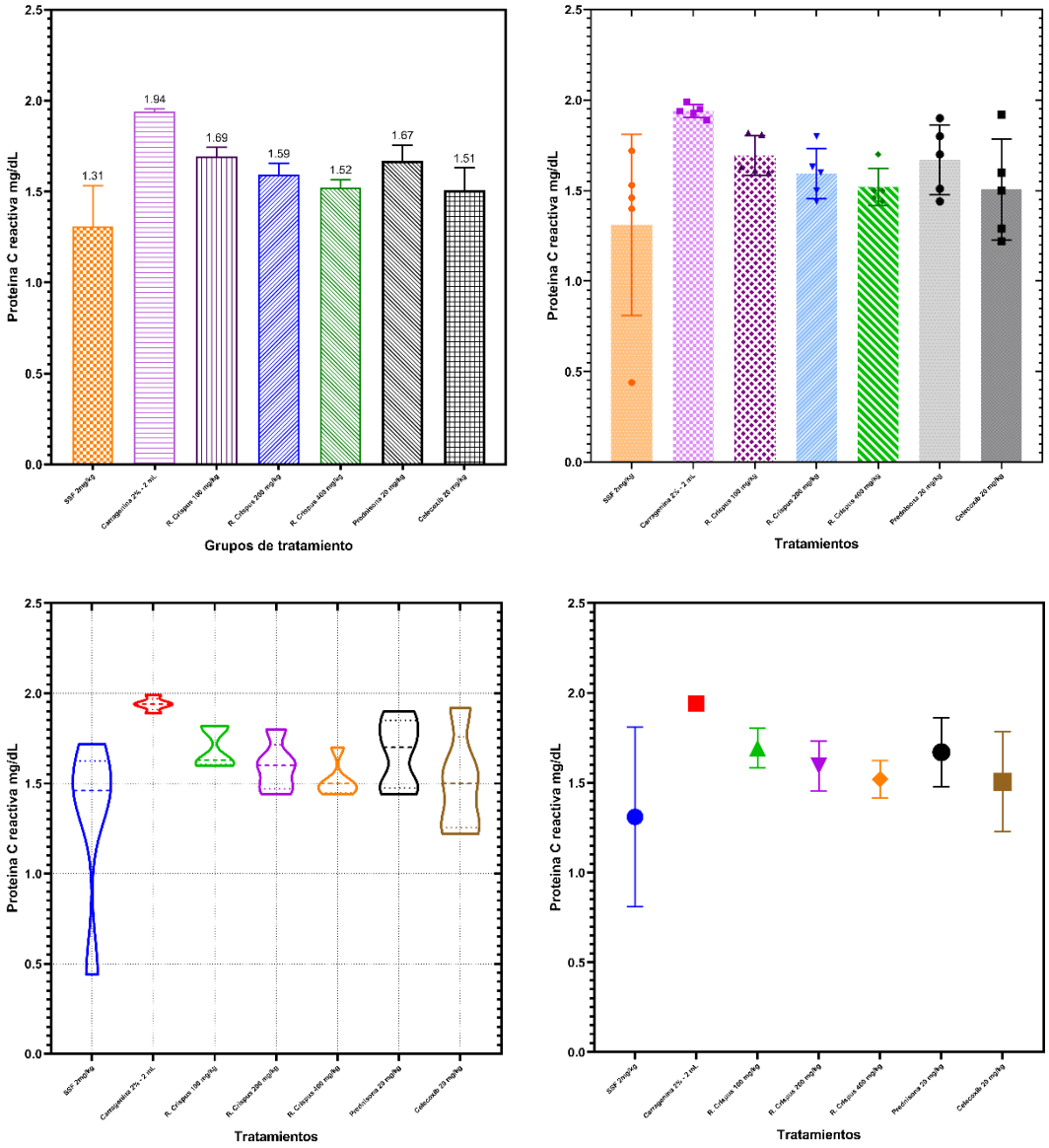


Figura 15. Proteína C reactiva (PCR) de la sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico *de Rumex crispus* L. y tratamientos controles.

Tabla 12. Lectura del estudio histopatológico de tejidos extraídos de los animales de experimentación con tratamientos en la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamientos	Tejido cutáneo
SSF 2 mg/kg	+
Carragenina 2% - 2 ml	+++
Rumex crispus 100 mg /kg	++
Rumex crispus 200 mg /kg	+++
Rumex crispus 400 mg /kg	++
Prednisona 20 mg/kg	+++
Celecoxib 20 mg/kg	+++

Leyenda:

(+) Leve, (++) Moderado, (+++) Severo)

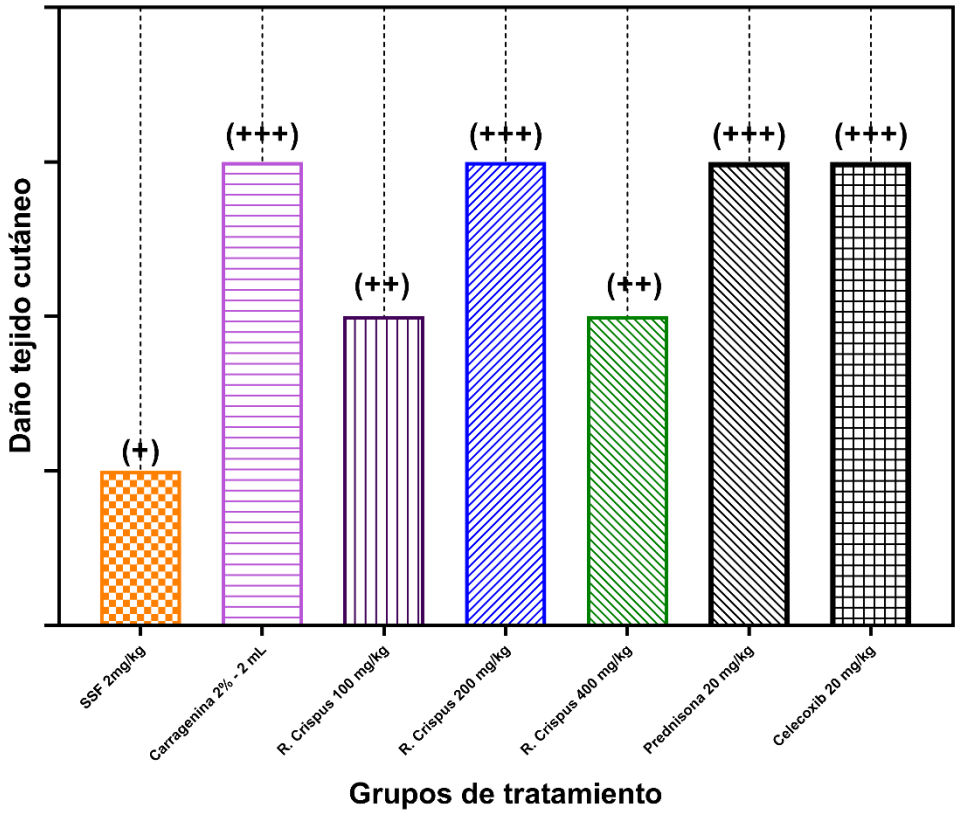
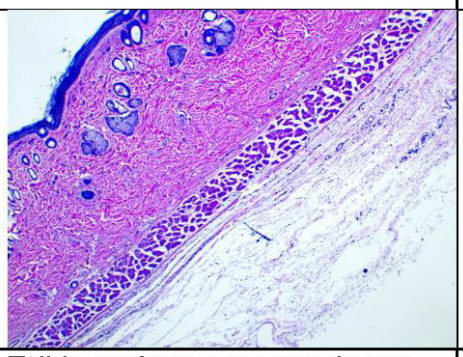
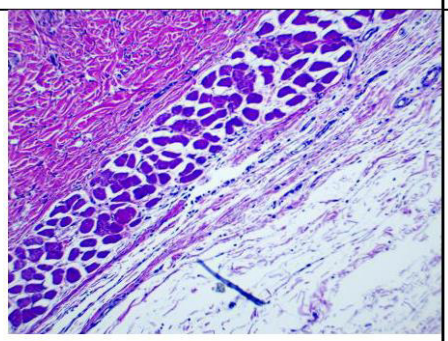
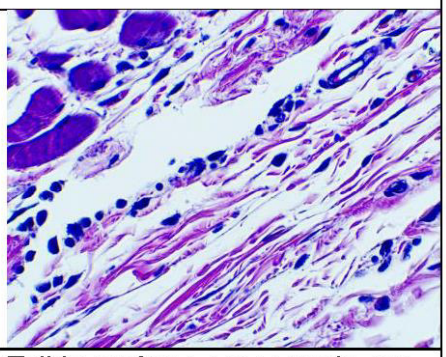
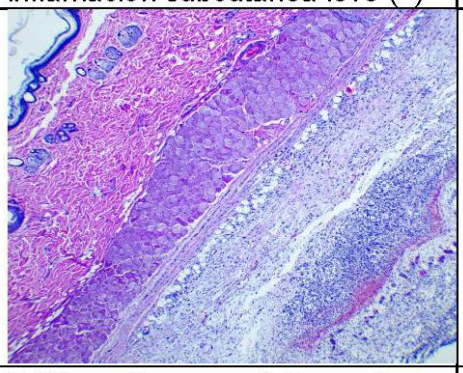
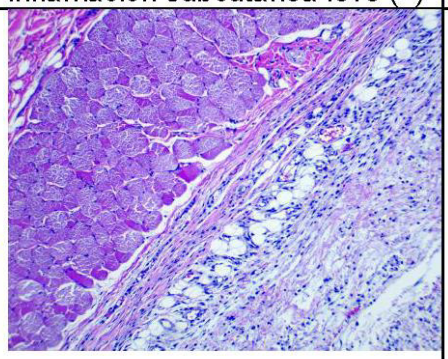
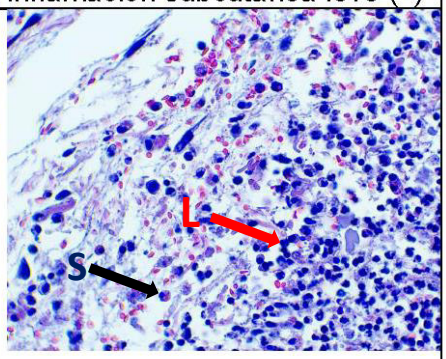
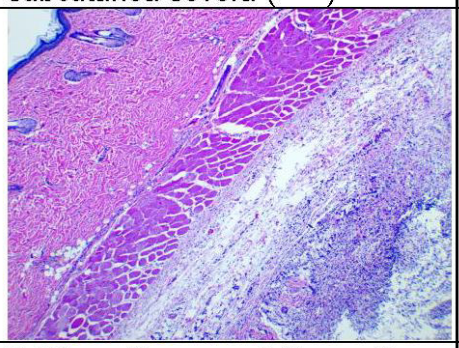
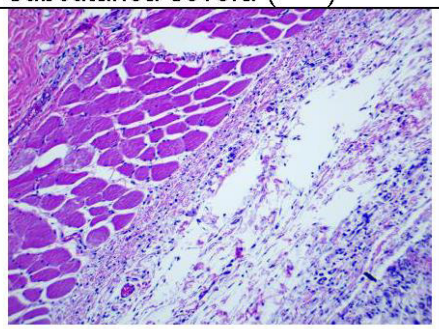
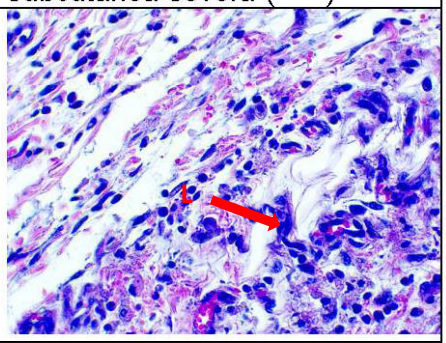
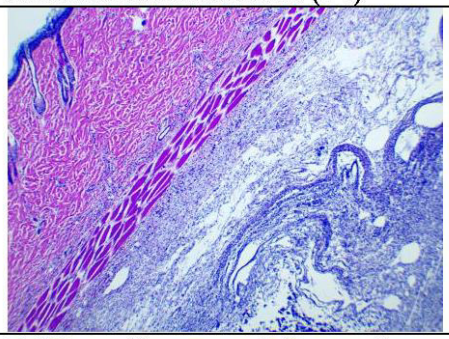
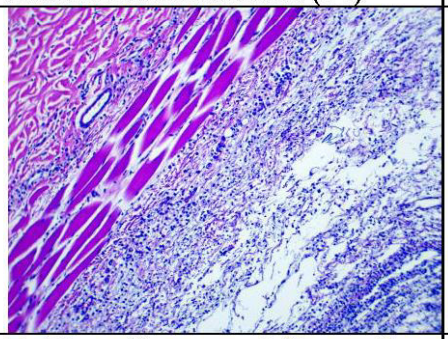
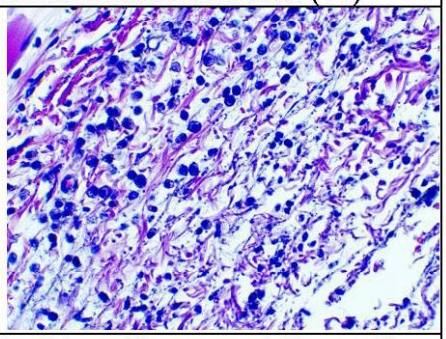
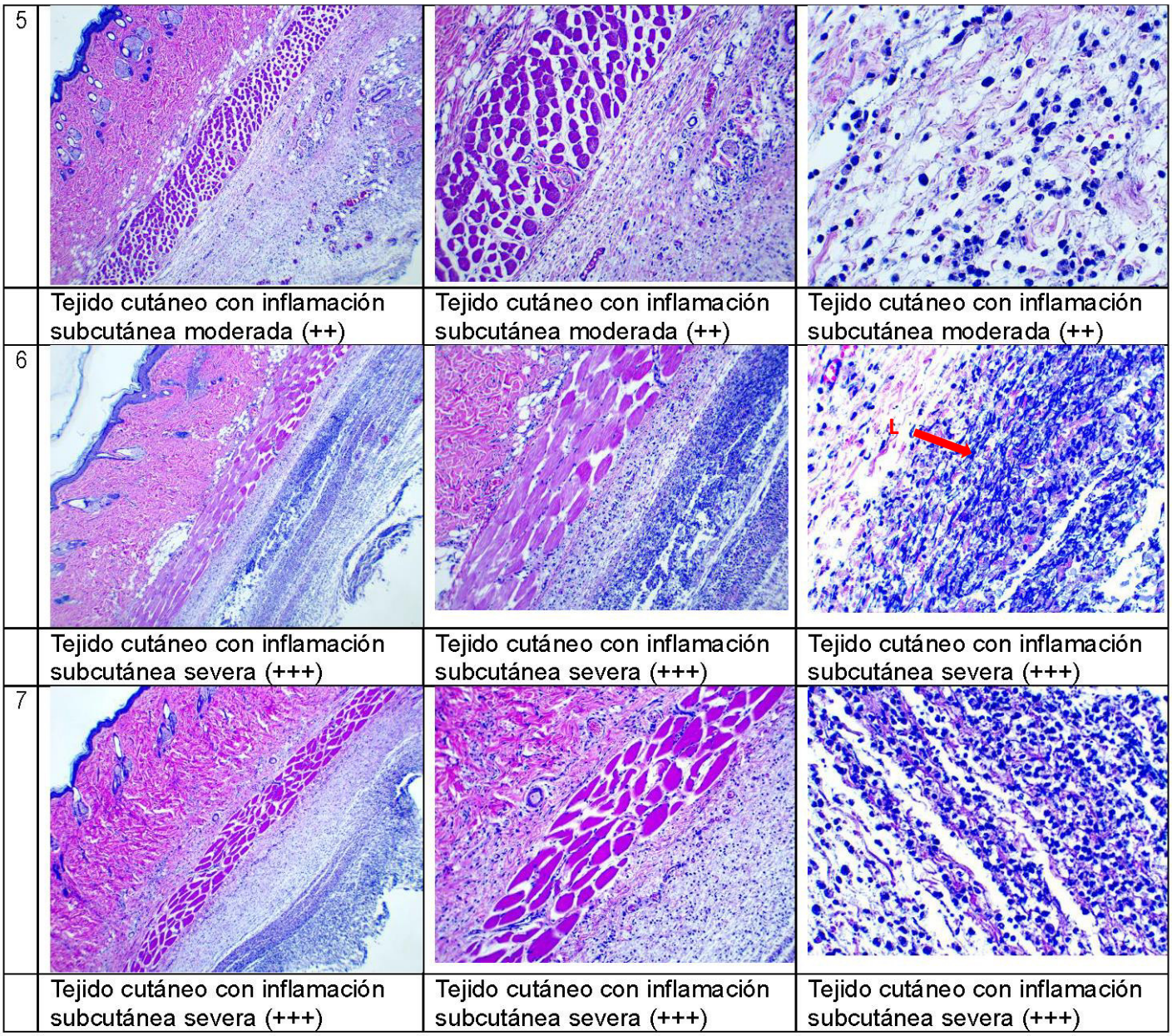


Figura 16. Diferencias del estudio histopatológico de tejidos extraídos de los animales de experimentación con tratamientos en la evaluación del efecto antiinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

	4X	10X	40X
1			
	Tejido cutáneo conservado con inflamación subcutánea leve (+)	Tejido cutáneo conservado con inflamación subcutánea leve (+)	Tejido cutáneo conservado con inflamación subcutánea leve (+)
2			
	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)
3			
	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea moderada (++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea moderada (++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea moderada (++)
4			
	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)	Tejido cutáneo con inflamación subcutánea severa (+++)



Donde:

(-) Sin celular inflamatorias, (++) Escasas células inflamatorias, (+++) Regular cantidad de células inflamatorias; (++++) Abundante cantidad de células inflamatorias. L = Linfocitos; S = Segmentados

1. = SSF 2 mL/kg
2. = Carragenina 2 mL solución % VSC (C)
3. = C + *Rumex crispus* L. 100 mg/kg
4. = C + *Rumex crispus* L. 200 mg/kg
5. = C + *Rumex crispus* L. 400 mg/kg
6. = C + Prednisona 20 mg/kg
7. = C + Celecoxib 20 mg/kg

Figura 17. Estudios histopatológicos con tinción hematoxilina y eosina de tejidos en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

CAPITULO V. DISCUSIÓN

Rumex crispus L. es una especie con amplia distribución geográfica, caracterizada por el crecimiento en climas frescos y húmedos, llega a crecer 150 centímetros de altura, sus hojas muy características con bordes ondulados con crecimiento de 12 a 14 centímetros (**Anexo 2)**, esta especie se ha utilizado desde hace mucho tiempo atrás con registros en compendios de materia medica según Aisa y Xin [67], quienes es su investigación reportan la utilización de las raíces de *Rumex crispus* L. como medicina tradicional para aliviar la calvicie, el picazón y la sarna y con respecto a las hojas estas eliminan el calor, el hinchazón, eccema cutáneo y pueden detener el sangrado, esto se debe en gran parte a la cantidad de compuestos fenólicos que componen a la especie. Estudios fitoquímicos han aislado alrededor de 224 componentes que incluyen antraquinonas, flavonoides, cumarinas.

La **Tabla 7** refleja los resultados del screening del extracto hidroalcohólico, en estos resultados cualitativos se aprecia la presencia de flavonoides y fenoles en cantidades superiores a catequinas, saponinas, resinas, cumarinas. Existen reportes preliminares en la literatura acerca de la determinación de flavonoides por HPLC-UV en materias primas del género *Rumex* en tres periodos de vegetación, estos indican la presencia de 3-O-rutinósido quercetina (rutina), 3-O-rutinósido isorhamnitina, 3-O-glicósido kaempferol, luteolina, kaempferol e isorhamnitina como flavonoides presentes en los extractos hidroalcohólicos del género *Rumex* independientemente del periodo de vegetación [68], Li JJ y et al [69]. por otra parte, se ha reportado 268 componentes en el género *Rumex* que incluyen 57 flavonoides, 6 terpenos, 14 lignanos, 3 alcaloides diterpénicos, 25 taninos, las especies estudiadas comprendían a más de 14 *Rumex* como: *Rumex acetosa, Rumex hastatus, Rumex thyrsiflorus, Rumex Aquaticus, Rumex crispus, Rumex. gmelini, Rumex.Patientia, Rumex. vesicarius, Rumex ecklonianus, Rumex abyssinicus, Rumex confertus, Rumex. hymenosepalus, Rumex alpinus y Rumex. sanguineus*.

La **Figura 3** muestra las curvas espectrales obtenidas después de la lectura en el espectrofotómetro a longitudes de onda de 200 a 500 nm, en la cual refleja una curva característica en la longitud de onda de 271 nm y que puede tratarse dentro de los picos que aceptan la detección de flavonoides; pero las bandas características de estos pueden encontrarse entre 240 – 295 nm; el (**Anexo 8)** muestra las fracciones que se obtuvieron de la cromatografía en capa fina, el cual evidencio la presencia de fenoles y flavonoides,

Estas fracciones de banda surgieron de la separación con acetato de etilo, que se originó a partir de la extracción del extracto hidroalcohólico de *Rumex crispus*. **(Anexo 4 y 5),** se llevó a cabo la extracción y aislamiento de compuestos fenólicos mediante el uso de disolventes orgánicos. A pesar de que existen métodos frecuentemente utilizados para aislar compuestos fenólicos de materias primas, es crucial destacar que la exploración de posibles técnicas que requieren menos complejidad, disminuye costos y energía; además de disminuir la cantidad de disolventes empleados para este tipo de estudios [70]. Por lo tanto, se confirma la presencia de flavonoides en la fracción de acetato de etilo de la muestra de *Rumex crispus* L. el cual es recurrente en otras especies del mismo género.

La **Tabla 8** refleja la evaluación del efecto antiinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L. la variación de los promedios de los grupos de tratamientos durante un periodo de experimentación de seis horas, se observa la variación de los volúmenes luego de la administración de carragenina al 1%, la importancia de la evaluación muestra que las variaciones significativas se expresaron a las 3 horas con las administración de carragenina y el grupo control de emulsión base llegando a un pico de inflamación de 0,55 mL, seguido del tratamiento de la emulsión *Rumex crispus* 1% con 0,43%, estos datos coinciden con los mencionado por Winter et al [61]. Dado que se trata de un examen altamente sensible y repetible en la generación de edema, visto como uno de los modelos validados para investigar nuevos medicamentos antiinflamatorios, el surgimiento de edema provocado por la administración de carragenina provoca una reacción inflamatoria aguda y local. Durante la etapa inicial (0-3 horas), la histamina, la serotonina y la bradicinina son los primeros mediadores que intervienen, en cambio, las prostaglandinas y diversas citocinas como IL-1β, IL-6, IL-10 y TNF-α participan en la segunda etapa.

Por otro lado, la **Tabla 9** muestra las diferencias y variaciones de volúmenes con respecto a la hora de tratamiento **(Figura 10)** en donde se observa que al tiempo de tres horas la variación que sufre el volumen de la pata de los animales de experimentación con carragenina oscila en 0,38 mL a los volúmenes iniciales de 0.17mL (antes de la administración del agente inflamatorio – inductor de la inflamación), estos datos indican claramente que esta sustancia produce vasodilatación grave y cambios edematosos en la piel, es posible que se trate de infiltración de células inflamatorias, los cuales a su vez indican la existe de un proceso inflamatorio agudo [71]. Es imperceptible la variación de los volúmenes entre la primera y segunda hora de los tratamientos, dado que la

inflamación se desarrolla en tres etapas: la fase inicial mediada por histamina y serotonina (hasta 3 horas), una fase intermedia que implica la actividad de la bradicinina, y la fase final que sucede entre 5-6 horas tras la administración del irritante. Esta etapa subsiguiente es provocada por la bradicinina proteasa, y la enzima ciclooxigenasa (COX) produce prostanoides [72].

La **Figura 5** representa las curvas de los volúmenes de inflamación vistas en un plano, luego de la administración de los tratamientos y el grupo control, se observa que luego de la administración de carragenina los puntos más altos de inflamación se expresaron a las tres horas para todos los grupos siendo carragenina con emulsión los más altos seguidos de la emulsión de compuestos fenólicos *Rumex crispus 1%,* emulsión de compuestos fenólicos *Rumex crispus* 2%*,* betametasona 0.05%, emulsión de compuestos fenólicos *Rumex crispus* 4% y ketoprofeno 3% sucesivamente y en ese orden para la hora representativa. La reducción de la inflamación se expresa posterior a las tres horas donde alcanza los volúmenes más altos interpretados como la inflamación en su pico más alto. Esta figura también representa la reducción de la inflamación posterior a las tres horas de los grupos control negativo betametasona 0.05% y ketoprofeno 3% estos por tratarse de sustancias probadas con efectividad antiinflamatoria, la gráfica muestra que a las seis horas existió reducción significativa de los volúmenes en comparación con los volúmenes más altos alcanzados a las tres horas, se puede notar la tendencia del proceso inflamatorio de los tratamientos de llegar a un pico más alto e iniciar la reducción del mismo como respuesta fisiológica, interpretado como una serie de mecanismos que el cuerpo utiliza para reducir la inflamación y reparar tejidos dañados, y esta se presenta después de que la inflamación aguda haya controlado la causa del daño. Al-Qahtani y et al [73], señala que las interleucinas proinflamatorias favorecen la activación y el reclutamiento de células del sistema inmunológico, mientras que las interleucinas antiinflamatorias contribuyen a reducir la inflamación excesiva y fomentan la regeneración de los tejidos. En este texto, proporcionamos un panorama integral de la función de las interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias en las enfermedades infecciosas, enfocándonos en los mecanismos que subyacen a sus efectos, su posible diagnóstico y tratamiento, y las recientes tendencias en terapias basadas en interleucinas. Después de haber regulado el estímulo agresor, el organismo genera y libera sustancias que contribuyen a disminuir la inflamación, tales como las interleuquinas-10 (IL-10) y los receptores de citoquinas. Estos últimos controlan la actividad de las células inmunológicas y reducen la generación

de citoquinas proinflamatorias. La inflamación inmediata contribuye a adecuar el lugar de la lesión para su curación, mientras que los mediadores antiinflamatorios contribuyen a estimular la regeneración de los tejidos lesionados. En estudios recientes se ha investigado diversas formas de inducir inflamación en animales de experimentación, una de ellas haciendo la utilización de formalina y usando como antinflamatorio control la indometacina la cual reduce significativamente el proceso inflamatorio [74], estos resultados que se expresan en la **Figura 5** muestran un diseño experimental en bloques completamente aleatorizado, indican a su vez variabilidad en los resultados ($p<0.000694$) indicando diferencia entre los grupos de tratamiento en las seis horas correspondientes al experimento.

La **Figura 6** por su parte muestra las diferencias existentes entre la variación de volúmenes promedios de inflamación con $p<0,000070$ entre grupos de tratamiento, siendo significativo **(anexo 20)**, cabe mencionar que de los datos obtenidos estos fueron comparados con pruebas de comparaciones múltiples HS Tukey, indicando que con el tratamiento de carragenina y emulsión base con el contraste de emulsión dérmica de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* 1% se tiene una similitud significativa con $p = 0,299660$ es decir que ambos tratamientos son similares; por el contrario el tratamiento con carragenina sin ningún fármaco de referencia mostro diferencia con los demás grupos que si tuvieron un tratamiento, también es destacable la similitud estadística que representan los grupos de ketoprofeno 3% y la emulsión dérmica de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* 4% con $p= 0,996637$ esto en referencia a la variación de los volúmenes en el tiempo de seis horas. Por otro lado, en el **Anexo 21** se puede notar similitud en la variación de los dos grupos controles negativos betametasona 0,05% y ketoprofeno 3% con cifra de $p =0,999667$ que indica la poca variabilidad en ambos grupos, como parte de los estadísticos evaluados se tiene que frente al test de prueba múltiples de Bonferroni (**Anexo 22)** los datos se asemejan a los presentados ya que en este caso al grupo tratado con carragenina y emulsión base tiene similitud con los grupos de emulsión dérmica de compuestos fenólicos al 1% y 2% tiene valores $p=0,631781$ y $p=0,062442$ para ambos casos indicando la tendencia a la inflamación de los grupos en mención, revelando la no reducción de un proceso inflamatorio por parte de estos grupos con respecto a los volúmenes [75]. El **Anexo 23 y 24**muestra el test de Dunnet para comparaciones con un grupo control en este caso para betametasona 0.05% comparado con el resto de grupos que significancias por encima del 0,05 indicando que la existencia de similitud de los

tratamientos es decir que los tratamientos evaluados en el diseño experimental tienden a tener volúmenes similares en tendencia. Se puede señalar que los tratamientos de *Rumex crispus* tienen efecto antinflamatorio por reducción de volúmenes comparado con betametasona y ketoprofeno.

La **tabla 10** representa los porcentajes de inhibición de la inflamación obtenidos de la evaluación con respecto a los tratamientos, **(Figura 7)** se observa que tantos los grupos de betametasona 0,05% y ketoprofeno 3% obtuvieron porcentajes de inhibición de edema en proporciones de 53,10% y 62,84% respectivamente y que esta se presentó posterior a las 4 horas de tratamiento alcanzando niveles significativos, para el caso de la betametasona considerado un glucocorticoide que suprime la respuesta inmune y por su lado el ketoprofeno considerado un antinflamatorio no esteroide potente que actúa principalmente inhibiendo la enzima ciclooxigenasa indiferenciadamente las isoformas de COX 1 y COX 2 y que esta reducción de enzimas produce a su vez la disminución en la producción de prostaglandinas, mediadores representativos que producen dolor, fiebre e inflamación. Los datos mostrados indican la efectividad de la emulsión de compuestos fenólicos elaborados al 4% dando esta un porcentaje de inhibición del 47,7 %, seguido de 41,47 y 23,76 de las formulaciones al 2% y 1%, los resultados estadísticos indican similitud en cuanto a efectividad antinflamatoria entre grupos de tratamiento p= 0,5470 **(Anexo 25);** las pruebas comparativas entre los grupos con respecto al porcentaje de inflamación indica que efectivamente el ketoprofeno 3% presenta similitud con la betametasona y las emulsiones al 2 y 4% en comparación con lo representando en el **Anexo 26** que indica la diferencia entre grupo tratamiento ketoprofeno y emulsión de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* al 1%. Este dato es indicativo para expresar que la concentración más baja presenta un porcentaje de inhibición reducida en comparación con el resto de formulaciones al 2 y 4% [76].

Los resultados reportados en la **Tabla 11** muestran las diferencias de las medias y error estándar respecto a parámetros de laboratorio evaluados en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico; lactato deshidrogenasa, proteínas totales, albumina, recuento de leucocitos, proteína C reactiva, indicadores y considerados marcadores en procesos inflamatorios crónicos, autoinmunes, la tabla expresa variación significativa tanto de muestras en sangre como de exudado tomados de los animales de experimentación

inducidos a proceso inflamatorio crónico siguiendo el diseño validado de Sedgwick AD [62-63].

La **Figura 8** muestra el hallazgo de diferencias significativas en cuanto a los valores de lactato deshidrogenasa obtenidas del exudado de los grupos de experimentación, se puede apreciar que los niveles en cuanto respectan a la administración de carragenina ascendió en comparación al resto de grupos en 3487,80 UI/L, a este le siguieron los grupos tratados con *Rumex crispus* L. 100mg/kg, prednisona 20mmg/kg con valores de 3005,2 UI/L y 2850,0 UI/L respectivamente; por otra parte la reducción de los niveles de LDH se vio reflejado en los grupos tratados son solución salina fisiológica, Rumex crispus L. 400 mg/kg y celecoxib 20 mg/kg, con cifras 1314,00 UI/L, 1551.40 UI/L, 1754..60 UI/L cada no de ellos, los datos demuestra una variabilidad p=0000000 para los grupos tratamientos. **(Anexo 29)** muestra las comparaciones múltiples entre los grupos de tratamiento; Se aprecia que el grupo tratado con solución salina fisiológica revela diferencia significativa con los grupos tratados con carragenina 2%, *Rumex crispus* L. 100mg/kg, *Rumex crispus* L. 100mg/kg, *Rumex crispus* L. 200mg/kg, Prednisona 20mg//kg ya que el valor de $p<0,05$; y que los grupos tratados con Celecoxib 20mg/kg presentan similitud estadística con los grupos de *Rumex crispus* L. 200mg/kg y *Rumex crispus* L. 400mg/kg,

La **Figura 9** muestra la cuantificación de las proteínas totales en muestra de exudado los animales inducidos a inflamación crónica; los valores de proteínas referenciales son de 6,4 a 8,3 g/dL; todos los grupos representan valores por debajo de lo referencial, estos a su vez presentan variabilidad con $p<0.05$ para todos los grupos, mostrando reducción en grupos; los grupos que se asemejan en cuanto a esta reducción fueron tratados con pruebas de comparaciones múltiples de las medias **Anexo 30,** donde muestras que todos los grupos presentan diferencia significativa; a excepción del celecoxib 20mg/kg que muestra similitud estadística con el grupo de *Rumex crispus* L. 400mg/kg, seguido de *Rumex crispus* L. 200mg/kg y *Rumex crispus* L. 100mg/kg respectivamente.

La **Figura 10** muestra la cuantificación de los valores de albumina de muestras de exudado tomados de animales con inducción inflamatoria crónica, teniendo en cuenta que los valores referenciales 3,5 a 5,0 g/dL; todos los grupos tratados se encuentran por debajo de los valores referenciales, siendo el grupo tratado con solución salina fisiológica la que mayor media represento con 2,44 g/dL, seguida de carragenina con 1,58 g/dL, pero es visible que todos los demás tratamiento tuvieron una media inferior en comparación a

datos normales, esto puede indicar algún que no ha existido daño de tejido o simplemente que pudiese haberse filtrado al sistema circulatorio, ya que la albumina es una proteína que se encuentra principalmente en el plasma sanguíneo y su presencia en exudado puede sugerir que ha habido ruptura en la barrera capilar [77]. Los grupos tratados representaron variabilidad con $p<0.05$ y en cuanto a datos de comparaciones múltiples entre grupos muestra efectivamente una similitud entre el grupo tratado con celecoxib 20 mg/kg y grupo de tratamiento *Rumex crispus* L. 400 mg/kg **(Anexo 31).**

La **Figura 11** por su parte muestra la cantidad de leucocitos presentes en la muestra de exudado de los diferentes grupos tratados para le evaluación del efecto antiinflamatorio crónico. Teniendo en cuenta que los valores referenciales de leucocitos suelen ser 4 500 a 11 000 leucocitos por microlitro; frente a este panorama en la gráfica se observa elevación en el conteo lo que es conocido como leucocitosis para los grupos tratados con carragenina 2%, prednisona 20mg/kg, celecoxib 20 mg/kg siendo sus valores 69380; 19973 y 16925 respectivamente. Por su parte niveles normales en los grupos tratados con *Rumex crispus* L. 200 mg/kg y *Rumex crispus* L. 400 mg/kg con valores 6340 y 8840 del conteo de leucocitos, las cifras elevadas pueden sugerir infecciones causadas por bacterias o enfermedad inflamatoria crónica como artritis reumatoidea o un proceso alérgico severo. También se informa que en daño tisular existiese una elevación en el recuento total. La literatura sugiere que los glucocorticoides elevan el conteo de leucocitos tal como demuestra en la **Figura 11** [78]. Cuanto respecta a los datos obtenidos estos expresan diferencia significativa con $p<0.05$. El **Anexo 32** señala la similitud entre el grupo tratado con prednisona 20 mg/kg y celecoxib 20 mg/kg $p=0,099999$ y grupo tratado con *Rumex crispus* L. 400 mg/kg frente a celecoxib 20 mg/kg mostrando un $p=0,973029$.

La **Figura 12** muestra niveles de lactato deshidrogenasa en sangre extraída por punción cardiaca de los animales de experimentación por cada grupo, los valores normales referenciales se encuentran en valores de 125 a 220 UI/L, esta enzima se encuentra en muchos tejidos del cuerpo los niveles se elevan cuando existe daño tisular, o pacientes con cáncer, muchas son las causas que sugieren la elevación de este marcador biológico, como por ejemplo lesión muscular, formación de nuevos tejidos, muerte de tejido y/o mononucleosis infecciosa [79]. Los niveles de LDH mostrados en la gráfica indican la elevación de grupos tratados con carragenina 2% y prednisona 20 mg/kg respectivamente en 2695,60 UI/L y 2375,40 UI/L siendo ambos los niveles más altos seguidos de con

Rumex crispus L. 100 mg/kg, con *Rumex crispus* L. 200 mg/kg, *Rumex crispus* L. 400 mg/kg con 2695,60 UI/mL, 2262.60 UI/mL, 2082,20 UI/mL en lo que respecta a niveles inferiores con tratamientos. la elevación de la concentración plasmática puede deberse a una variedad de procesos, tales como infecciones o inflamaciones sistémicas; pero una causa infrecuente y benigna es la existencia de inmunocomplejos denominados macro enzimas, La LDH es una enzima que se encuentra en varios tejidos del cuerpo, y cuando estos tejidos se lesionan o se destruyen, la LDH se libera a la sangre, elevando sus niveles. [80]. Los datos encontrados mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con p=0,0002 y en comparaciones múltiples como muestra el **Anexo 34** diferencia entre sus grupos comparando los grupos tratados con celecoxib 20 mg/kg y tratamiento *Rumex crispus* L. 400 mg/kg presentando similitud estadística con p>0,05 indicando como datos anteriores que estos siguen la misma tendencia entre estos dos grupos de tratamiento.

La **Figura 13** indica los niveles de proteínas totales tomadas de muestra de sangre, considerando valores referenciales de 6,4 y 8,3 g/dL los grupos de tratamiento que se encontraron en ese rango fueron carragenina 2%, *Rumex crispus* L. 100 mg/kg, *Rumex crispus* L. 200 mg/kg y *Rumex crispus* L. 400 mg/kg; pero los grupos tratados con solución salina fisiológica, prednisona 20 mg/kg, celecoxib 20 mg/kg se encontraron con niveles bajos de proteínas totales, y esto puede deberse a diversas causas incluyendo inflamación, desnutrición o problemas de absorción de nutrientes, la inflamación, especialmente la crónica, puede hacer que el cuerpo reoriente los recursos hacia procesos vitales, lo que puede resultar en una disminución de la producción de proteínas. Durante la inflamación, el cuerpo puede centrarse en producir proteínas inflamatorias (como las globulinas) en lugar de albúmina, lo que puede llevar a una relación desequilibrada entre ambas y a una disminución de la proteína totales. [81]. **(Anexo 35)** Por otra parte, los datos estadísticos entonces demuestran en la comparación múltiple que el tratamiento *Rumex crispus* L. 200 mg/kg y tratamiento *Rumex crispus* L. 400 mg/kg presentan reducción de este marcador, relacionando esta con una condición de reducción del proceso inflamatorio.

La **Figura 14** indica la cuantificación de albumina en muestra de sangre de los animales de experimentación después de los tratamientos los valores referenciales de albumina en sangre se encuentran ente 3,5 y 5,0 g/dL frente a ello los datos indican una ligera

disminución en su niveles conocido también como hipoalbuminemia puede estar asociado con procesos inflamatorios considerando que la albumina juega un parle importante en la retención de líquidos, el transporte de sustancias y la defensa del cuerpo, la inflamación puede aumentar la permeabilidad de los vaso sanguíneos lo que permitiría que la albumina escape de la circulación hacia los tejidos. la inflamación crónica puede afectar la función hepática, reduciendo la capacidad del hígado para producir albúmina [82], en tal sentido los datos mostrados en la gráfica indica disminución de los niveles de albumina con los tratamientos *Rumex crispus* L. 100 mg/kg, *Rumex crispus* L. 200 mg/kg, *Rumex crispus* L. 400 mg/kg, prednisona 20 mg/mg, celecoxib 20 mg/kg, los datos estadísticos muestran significancia entre los tratamientos de celecoxib 20 mg/kg y *Rumex crispus* L. 400 mg/kg con p = 0.990087 como se muestra en el **(Anexo 36)**.

La **Figura 15** indica los valores obtenidos de proteína C reactiva, mostrado en 4 formas diferentes para evidenciar la distribución y la variabilidad entre los tratamientos por grupo. La grafica hace notar los niveles que son superiores a 1,0 mg/dL y que pueden encontrarse dentro de valores representativos de 1,0 a 10,0 mg/dL que indicarían una elevación moderada de este marcador, que se asocia a enfermedades inflamatorias como artritis reumatoidea, enfermedades autoinmunes, infecciones o tumores. Por otra parte, este marcador también puede indicar riesgo cardiovascular moderado y expresado en enfermedades crónicas. La PCR actúa como un reactante de fase aguda, principalmente provocado por la interleucina 6, que influye en el gen hepático encargado de la transcripción de la PCR durante procesos de inflamación o infección. Varios estudios han investigado la potencial conexión entre la desregulación de la PCR en la eliminación de células apoptóticas y restos celulares, y la emergencia del lupus eritematoso sistémico (LES), a pesar de que actualmente no existe evidencia concluyente. Los modelos animales de alveolitis han evidenciado los efectos de protección de la PCR en el tejido pulmonar, disminuyendo el perjuicio alveolar provocado por neutrófilos y la liberación de proteínas a los pulmones [83], en la gráfica se muestra que los niveles más altos lo tuvieron el grupo de animales tratados únicamente con carragenina mostrando la media de 1,94 mg/dL, seguido del grupo tratado con prednisona 20 mg/kg con valor de 1,67 mg/kg, por otra parte es la importancia de mencionar este marcador con reducción en los grupos tratados con celecoxib 20 mg/kg y *Rumex crispus* L. 400 mg/kg siguiendo la tendencia estadística de poseer un efecto similar en lo que respecta a inhibir la inflamación p=0,999999 **(Anexo 37),** este es un indicador muy importante considerado “reactante” que muestra con datos

que el grupo tratado con *Rumex crispus* L. 400 mg/kg responde al efecto antinflamatorio crónico, como detalla Revilla [83], los niveles elevados de PCR se han relacionado con enfermedades ateroscleróticas, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica, lo que sugiere que no solo es un biomarcador, sino que también desempeña un papel activo en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares, es un marcador específico de disfunción endotelial, inflamación y estrés oxidativo en ratas.

La **Tabla 12, Figura 16 y 17** reflejan el estudio histopatológico que son considerados como leves, moderados y severos, las fotografías fueron capturadas en con objetivos de 4X, 10X y 40X, donde se aprecia que el tejido cutáneo tratado con solución salina fisiológica presento inflamación cutánea leve ya que muestra poca cantidad de núcleos de células inflamatorias también se aprecia densidad de células inflamatorios en la dermis con núcleos teñidos de azul por hematoxilina. A diferencia del grupo tratado con carragenina que mostró presencia de células inflamatorias como linfocitos en abundancia y también segmentados en el infiltrado inflamatorio, el grupo tratado con prednisona 20 mg/kg y celecoxib presento la misma cualidad que el grupo de tratado únicamente con carragenina considerando a estos inflamación severa, la tinción ayudo a revelar los cambios en los núcleos de las células inflamatorias como la presencia de núcleos pícnicos (núcleos pequeños y densos), esto indicaría daño celular debido a inflamación, estos mostrados en la **Figura 18.** Por otra parte, los grupos tratados con *Rumex crispus* 100 mg/kg y *Rumex crispus* 400 mg/kg expresaron reducción de células inflamatorias ya que reducen la densidad de células inflamatorias, y también la densidad nuclear.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

1. Se aislaron compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L. en cromatografía en capa fina, se lograron revelar 3 manchas características con factor de retención de 0,46; 0,40; 0,36.
2. Se elaboraron emulsiones dérmicas a partir de los compuestos fenólicos aislados de *Rumex crispus* L. a tres concentraciones 1%, 2% y 4%.
3. Se determinó el efecto antiinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas 1%, 2% y 4% aislados de *Rumex crispus* L. presentando porcentajes de inhibición de 23,76%; 41,47% y 47,47% respectivamente. frente a grupos controles estándar como la prednisona betametasona con porcentaje de 53,10% y el ketoprofeno 62,84%.
4. Se cuantificaron marcadores biológicos de la inflamación crónica en muestras de exudado y de sangre tales como lactato deshidrogenasa, proteínas totales, albumina, recuento de leucocitos y niveles de PCR donde evidencio reducción de los niveles ($p<0,0001$); con los tratamientos celecoxib a dosis 20 mg/kg y compuestos fenólicos de Rumex *crispus* L. a dosis de 400 mg/kg.

CAPITULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Müller N. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. Schizophr Bull. 2018 Agost 20;44(5):973-982. doi: 10.1093/schbul/sby024.
2. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-551. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.041
3. León J, Gonzales L, Del Olmo E, Castellanos D. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular y la aplicación clínica. Cirujia y cirujanos. 2015;83(6):543-551 doi: 10.1016/jcircir.2015.05. 041
4. Süleyman H, Demirezer LO, Kuruüzüm A, Banoğlu ZN, Göçer F, Ozbakir G, Gepdiremen A. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from Rumex patientia L. roots. J Ethnopharmacol. 1999 May;65(2):141-8. doi: 10.1016/s0378-8741(98)00175-5.
5. Gautam R, Karkhile KV, Bhutani KK, Jachak SM. Anti-inflammatory, cyclooxygenase (COX)-2, COX-1 inhibitory, and free radical scavenging effects of Rumex nepalensis. Planta Med. 2010;76(14):1564-1569. doi: 10.1055/s-0030-1249779.
6. Gallegos-Zurita M. Las plantas Medicinales: Principal Alternativa para el Cuidado de la salud, en la población Rural Babahoyo, Ecuador. 2016;77(4):327–32. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script =sci_arttext&pid= S102555832016000400002&lng=es
7. Mishra R, Sharifi-Rad M, Shariati MA, Mabkhot YN, Al-Showiman SS, Rauf A, Salehi B, Župunski M, Sharifi-Rad M, Gusain P, Sharifi-Rad J, Suleria HAR, Iriti M. Bioactive compounds and health benefits of edible Rumex species-A review. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018;64(8):27-34. PMID: 29981688.
8. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. Advances in Pharmacological Sciences 2016;9130979. doi: 10.1155/2016/9130979.

9. Cao H, Yu R, Choi Y, Ma Z-Z, Zhang H, Xiang W, et al. Discovery of cyclooxygenase inhibitors from medicinal plants used to treat inflammation. Pharmacol Res 2010;61(6):519–24. doi: 10.1016/j.phrs.2010.02.007
10. Pan Y, Zhao X, Kim SH, Kang SA, Kim YG, Park KY. Anti-inflammatory effects of Beopje curly dock (Rumex crispus L.) in LPS-induced RAW 264.7 cells and its active compounds. Journal of Food Biochemistry. 2020;44(7). doi: 10.1111/jfbc.13291
11. Park ES, Song GH, Kim SH, Lee SM, Kim YG, Lim YL, Kang SA, Park KY. *Rumex crispus* and *Cordyceps militaris* Mixture Ameliorates Production of Pro-Inflammatory Cytokines Induced by Lipopolysaccharide in C57BL/6 Mice Splenocytes. Prev Nutr Food Sci. 2018;23(4):374-381. doi: 10.3746/pnf.2018.23.4.374.
12. Eom T, Kim E, Kim JS. In Vitro Antioxidant, Antiinflammation, and Anticancer Activities and Anthraquinone Content from *Rumex crispus* Root Extract and Fractions. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):726. doi:10.3390/antiox9080726
13. Feduraev P, Chupakhina G, Maslennikov P, Tacenko N, Skrypnik L. Variation in Phenolic Compounds Content and Antioxidant Activity of Different Plant Organs from *Rumex crispus* L. and *Rumex obtusifolius* L. at Different Growth Stages. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(7):237. doi:10.3390/antiox8070237
14. Mulisa E, Asres K, Engidawork E. Evaluation of wound healing and anti-inflammatory activity of the rhizomes of Rumex abyssinicus J. (Polygonaceae) in mice. *BMC Complement Altern Med*. 2015; 15:341. doi:10.1186/s12906-015-0878-y
15. Süleyman H, Demirezer LO, Kuruüzüm A, et al. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from Rumex patientia L. roots. *J Ethnopharmacol*. 1999;65(2):141-148. doi:10.1016/s0378-8741(98)00175-5
16. Minh TN, Van TM, Andriana Y, Vinh LT, Hau DV, Duyen DH, et al. Antioxidant, xanthine oxidase, α-Amylase and α-Glucosidase inhibitory activities of bioactive compounds from Rumex crispus L. root. Molecules. 2019;24(21):1–12.
17. Vasas A, Orbán-Gyapai O, Hohmann J. The Genus Rumex: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. J Ethnopharmacol [Internet]. 2015;175:198–228. doi: 10.1016/j.jep.2015.09.001

18. Muñoz M, Moreira A, Moreira S. Origen del nombre de los generos de plantas vasculares nativas de Chile y su representatividad en Chile y el mundo *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(2):242. doi:10.4067/S0716-10182016000200018.
19. Lopez J. Biblioteca Digital de la medicina Tradicional mexicana. *Rumex crispus* [internet]. 2009 [citado 15 de Julio de 2024]. Disponible en: https://datosabiertos.unam.mx/ IBUNAM: MEXU:1138817.
20. Qian H, Jia Y, Zheng K, Li C, Shao J, Wang J, et al. Rumex crispus L.: A comprehensive review on botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and safety. Int Immunopharmacol [Internet]. 2024;143(P3):113569. doi: 10.1016/j.intimp.202 4.113569.
21. Jeong HJ, Kim HY, Kim HM. Molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of chrysophanol, an active component of AST2017-01 on atopic dermatitis in vitro models. *Int Immunopharmacol*. 2018;54: 238-244. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.019.
22. Park ES, Song GH, Lee SM, Kim TY, Park KY. Increased anti-inflammatory effects of processed curly dock (Rumex crispus L.) in ex vivo LPS-induced mice splenocytes. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition, 2018;47(5): 599–604. doi.org/10.3746/jjkfn.2018.47.5.599.
23. Gautam R, Srivastava A, Jachak SM. Simultaneous determination of naphthalene and anthraquinone derivatives in Rumex nepalensis Spreng. roots by HPLC: comparison of different extraction methods and validation. *Phytochem Anal*. 2011;22(2):153-157. doi:10.1002/pca.1261.
24. Saleh NAM, El-Hadidi MN, Arafa RFM. Flavonoids and anthraquinones of some Egyptian Rumex species (Polygonaceae). Biochem Syst Ecol. 1993;21(2):301–3.
25. Dénes A, Papp N, Babai D, Bálint C, Zsolt M. Wild plants used for food by Hungarian ethnic groups living in the Carpathian Basin. Acta Societatis Botanicorum Poloniae. 2012;0(81): 381-396. doi:10.5586/asbp.2012.040.
26. Jeong K-S. Extraction Characteristics of Soluble Solid from Rumex crispus (Curled Dock) Roots. J Environ Sci. 2011;20(10):1265–72. doi:10.5322/jes.2011.20.10.1265.
27. Martín Gordo DA. Los Compuestos Fenólicos, Un Acercamiento A Su Biosíntesis, Síntesis Y Actividad Biológica. Revista de Investigación Agraria y Ambiental. 2018;9(1):81–104. doi:10.22490/21456453.1968.

28. Cereceres-Aragón A, Rodrigo-García J, Álvarez-Parrilla E., Rodríguez-Tadeo A. Ingestión de compuestos fenólicos en población adulta mayor. Nutr. Hosp. 2019;36(2):470-478. doi:10.20960/nh.2171.
29. Sarma JC. Naturally ocurring polyphenols and their utility. In: Baruah JB, editor. Chemistry of Phenolic Compounds: State of the Art. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2011. pag 19–29.
30. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):273-278. doi:10.1017/S002966511000162X.
31. Wen L, Jiang Y, Yang J, Zhao Y, Tian M, Yang B. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1398(1):120-129. doi:10.1111/nyas. 13350.
32. Cassidy A, Minihane AM. The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):10-22. doi:10.3945/ajcn.116.136051.
33. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Daan D, Kromhout K. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the netherlands. Nutr Cancer. 1993;20(1):21–9. doi: 10.1080/01635589309514267.
34. Chen S, Wang X, Cheng Y, Gao H, Chen X. Tinjauan Klasifikasi, Biosintesis, Aktivitas Biologis dan Potensi Penerapan Flavonoid. Molecules. 2023;28(13):1–27.doi:10.3390/molecules28134982.
35. Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. Molecules. 2021;26(17):1–16. doi: 10.3390/molecules2 6175377
36. Daryanavard H, Postiglione AE, Mühlemann JK, Muday GK. Flavonols modulate plant development, signaling, and stress responses. Curr Opin Plant Biol. 2023;72. doi: 10.1016/j.pbi.2023.102350.
37. Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DEC, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PAM. Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr [Internet]. 2001;74(4):418–25. Available from: https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418.
38. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica [Low-grade systemic inflammation and the development of

metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice]. *Cir Cir*. 2015;83(6):543-551. doi: 10.1016/j.circir.2015.05.041.

39. Soares CLR, Wilairatana P, Silva LR, Moreira PS, Vilar Barbosa NMM, da Silva PR, et al. Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. Biomed Pharmacother [Internet]. 2023;168:115764. doi: 10.1016/j.biop ha.2023.115764.
40. León RML, Alvarado BA, de Armas GJO, et al. Inflammatory acute response. Biochemical and cellular considerations. Finlay. 2015;5(1):47-62.
41. Vinay-Kumar V, Hogge A, Baer A, Abbas A, Aster J, Turner J, Perkins J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. Tent edition. International edition. 2021 pp 71-114.
42. L. Kiss A. Inflammation in Focus: The Beginning and the End. Pathol Oncol Res. 2022;27(January):1–7. doi: 10.3389/pore.2021.1610136.
43. Bernardette Martínez-Rizo A, Fosado-Rodríguez R, César Torres-Romero J, César Lara-Riegos J, Alberto Ramírez-Camacho M, Ly Arroyo Herrera A, et al. Models in vivo and in vitro for the study of acute and chronic inflammatory activity: A comprehensive review. Int Immunopharmacol. 2024;135(May).doi: 10.1016/j.intimp.2024.112292.
44. González-Costa M, González A, Padrón A. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXl. Rev haban cienc méd. 2019;18(1):30-44. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?scri pt =sci_arttext& pid=S17 29519X2019000100030&lng =es.
45. Rafiyan M, Sadeghmousavi S, Akbarzadeh M, Rezaei N. Experimental animal models of chronic inflammation. Curr Res Immunol [Internet]. 2023;4(June):100063. doi: 10.1016/j.crimmu.2023.100063.
46. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med [Internet]. 2019;25(12):1822–32. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0.
47. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. Aging Dis. 2018;9(1):143–50. doi: 10.14336/AD.2017.0306.

48. Sikorska D, Chlabicz S, Rydzewska G, Samborski W, Tykarski A, Woroń J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice — are there any new reports? Rheumatol Forum. 2024;10(1):26–37. doi: 10.5603/rf.99945.
49. Archer AC, Muthukumar SP, Halami PM. Anti-inflammatory potential of probiotic Lactobacillus spp. on carrageenan induced paw edema in Wistar rats. Int J Biol Macromol [Internet]. 2015;81:530–7. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015. 08.044.
50. Myers MJ, Deaver CM, Lewandowski AJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response. Mol Immunol [Internet]. 2019;109(January):38–42. doi: 10.1016/j.molimm.2019.02.020.
51. The World Medical Association. WMA Statement on Animal Use in Biomedical Research. 2006; disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10polici es/a18.
52. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A, Cisneros A. Guia de manejo y cuidado de animales de laboratorio:Raton [Internet]. Instituto nacional de salud. 2008. 1–54 p. Available from: https://hdl.handle.net/20.500.14196/117.
53. 1. Cicero L, Fazzotta S, Palumbo VD, Cassata G, Lo Monte AI. Anesthesia protocols in laboratory animals used for scientific purposes. Acta Biomed. 2018;89(3):337–42.
54. Verderio P, Lecchi M, Ciniselli CM, Shishmani B, Apolone G, Manenti G. 3Rs Principle and Legislative Decrees to Achieve High Standard of Animal Research. 2023;13(2):1–14.
55. Lock de ugaz. Investigación fitoquimica. métodos en el Estudio de los Productos Naturales. Segunda Edición. Fondo Editorial de la Pontifica Universidad Católica del Perú. 1994:114-33.
56. Aguilar E. Actividad antiinflamatoria, capacidad antioxidante y toxicidad de compuestos fenólicos del extracto hidroalcohólico de hojas de *Senecio rufescens* D.C. [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2023.
57. Alara OR, Abdurahman NH, Ukaegbu CI. Extraction of phenolic compounds: A review. Curr Res Food Sci [Internet]. 2021;4(March):200–14. doi: 10.1016/j.crfs.2021.03.011.
58. Smith MA. Chromatographic Methods for the Identification and Quantitation of Polyamines. Biochem Physiol Polyam Plants. 2024;229–42. doi: 0.31579/2688-7517/159.

59. Tuncay S, Özer Ö. Investigation of different emulsion systems for dermal delivery of nicotinamide. *Pharm Dev Technol*. 2013;18(6):1417-1423. doi:10.3109/10837450.2012.734514.
60. Husain A, Meenakshi DU, Ahmad A, Shrivastava N, Khan SA. A Review on Alternative Methods to Experimental Animals in Biological Testing: Recent Advancement and Current Strategies. J Pharm Bioallied Sci. 2023;15(4):165-171. doi:10.4103/jpbs.jpbs_380_23.
61. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw. Exp Biol Med. 1962;3(111):544–7.
62. Sedgwick AD, Sin YM, Edwards JCW, Willoughby DA. Increased inflammatory reactivity in newly formed lining tissue. J Pathol. 1983;141(4):483–95.
63. Duarte DB, Vasko MR, Fehrenbacher JC. Models of inflammation: Carrageenan air pouch. Curr Protoc Pharmacol. 2016;6(5):6 – 9.
64. Arroyo J, Cisneros C. Modelos experimentales de investigación farmacológica. Facultad de Medicina Humana. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012.
65. Centro De Investigación., Hospital General Universitario De Valencia. La Eutanasia en los Animales de Laboratorio. Res Surg. 1990;(5):45–56.
66. Dash SR, Sahu MK. Comparative study of histopathological changes in chronic vs. acute inflammatory diseases. J Neonatal Surg. 2025;14(1):361–6. doi: 10.52783/jns.v14.1548.
67. Aisa HA, Xin X, Tang D. Chemical constituents and their pharmacological activities of plants from Cichorium genus. Chinese Herb Med [Internet]. 2020;12(3):224–36. doi: 10.1016/j.chmed.2020.05.001.
68. Poluyanov AM, Sokolova AY, Koynova AD, Kulikova SD, Malashenko EA, Bobkova N V. Identification and Quantitative Determination of Flavonoids by HPLC-UV Method in the Raw Materials of Some Representatives of the Genus Rumex of Three Vegetation Time. Drug Dev Regist. 2023;12(3):134–42.
69. Li JJ, Li YX, Li N, Zhu HT, Wang D, Zhang YJ. The genus Rumex (Polygonaceae): an ethnobotanical, phytochemical and pharmacological review. Nat Products Bioprospect. 2022;12(1).

70. Korzeniowska K, Łęska B, Wieczorek PP. Isolation and determination of phenolic compounds from freshwater Cladophora glomerata. Algal Res [Internet]. 2020;48(January):101912. doi:10.1016/j.algal.2020.101912
71. Dzoyem JP, McGaw LJ, Kuete V, Bakowsky U. Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of African Medicinal Spices and Vegetables [Internet]. Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases. Elsevier Inc.; 2017. 239–270. doi: 10.1016/B978-0-12-809286-6/00009-1.
72. Pérez-Guerrero C, Herrera MD, Ortiz R, Alvarez de Sotomayor M, Fernández MA. A pharmacological study of Cecropia obtusifolia Bertol aqueous extract. J Ethnopharmacol. 2001;76(3):279–84.
73. Al-Qahtani AA, Alhamlan FS, Al-Qahtani AA. Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Interleukins in Infectious Diseases: A Comprehensive Review. Trop Med Infect Dis. 2024;9(1) doi: 10.3390/tropicalmed9010013.
74. Montes J, Pacheco K, Figueroa J, Inga V, Ortega Y, Flores C, et al. Análisis de la Actividad Antiinflamatoria y Analgésica Aguda de la Metformina Mediante El Test de Formalina. Horiz Médico. 2012;12(2):37–42.
75. Koper-lenkiewicz OM, Sutkowska K, Wawrusiewicz-kurylonek N, Kowalewska E. Proinflammatory Cytokines .pdf. 2022;1–25. doi: 10.3390/ijms23042106.
76. Khan AW, Farooq M, Hwang MJ, Haseeb M, Choi S. Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins. Int J Mol Sci. 2023;24(9):1–19. doi: 10.3390/ijms24097960.
77. Cameron K, Nguyen AL, Gibson DJ, Ward MG, Sparrow MP, Gibson PR. Review Article: Albumin and Its Role in Inflammatory Bowel Disease: The Old, the New, and the Future. J Gastroenterol Hepatol. 2025;808–20. doi: 10.1111/jgh.16895.
78. Jia WY, Zhang JJ. Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms. World J Clin Cases. 2022;10(21):7187–94. doi: 10.12998/wjcc.v10.i21.7187.
79. Chen J, Zou X. Prognostic significance of lactate dehydrogenase and its impact on the outcomes of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2023;13(9). doi: 10.3389/fonc.2023.1247444.
80. Perry C, Peretz H, Ben-Tal O, Eldor A. Highly elevated lactate dehydrogenase level in a healthy individual: A case of macro-LDH. Am J Hematol. 1997;55(1):39–40.

81. Klevebro S, Björkander S, Ekström S, Merid SK, Gruzieva O, Mälarstig A, et al. Inflammation-related plasma protein levels and association with adiposity measurements in young adults. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1):1–11. doi: 10.1038/s41598-021-90843-x
82. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. Int J Biol Macromol [Internet]. 2021;184(May):857–62. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.140.
83. Revilla M. Efecto antiinflamatorio y antioxidante in vitro e in vivo del aceite de Plukenetia volubilis L. (sacha inchi) [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2024.

CAPITULO VIII. ANEXOS

Anexo 1. Recolección de la muestra vegetal distrito de Huertas, Provincia de Jauja, Departamento de Junín.



Anexo 2. Secado de la muestra vegetal y selección para posterior identificación taxonómica.



Anexo 3. Constancia de clasificación taxonómica e identificación de la muestra vegetal.

CONSTANCIA

LA BIÓLOGA LAURA AUCASIME MEDINA ESPECIALISTA EN TAXONOMÍA Y SISTEMÁTICA DE PLANTAS DEJA CONSTANCIA:

Que, el Químico Farmacéutico, **Sr. Danny Roosvell, CÓRDOVA DE LA CRUZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis de maestría en Farmacología con mención en Farmacología Experimental.

Dicha muestra ha sido estudiada y determinada según el Sistema de Clasificación de Cronquist. A. 1988. Siendo su taxonomía el siguiente:

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	CARYOPHYLLIDAE
ORDEN	:	POLYGONALES
FAMILIA	:	POLYGONACEAE
GENERO	:	***Rumex***.
ESPECIE	:	***Rumex crispus*** L.
N. V..	:	"romaza", "lengua de vaca "

Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 14 de mayo del 2025

LAURA AUCASIME MEDINA
BIÓLOGA
Reg. C.B.P. N° 583 C.R. - XIII

Anexo 4. Hojas desecadas y trituradas para posterior maceración con etanol.



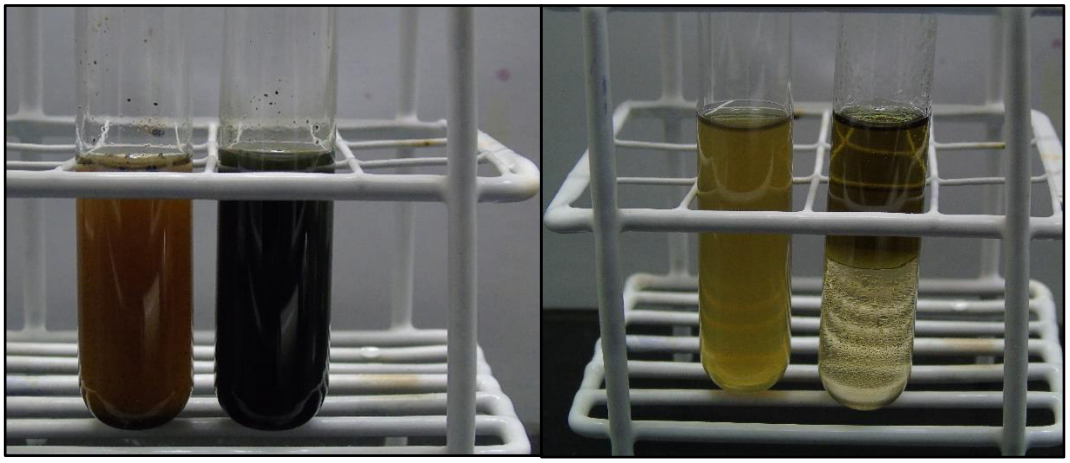
Anexo 5. Concentración del extracto hidroalcohólico de *Rumex crispus* L.



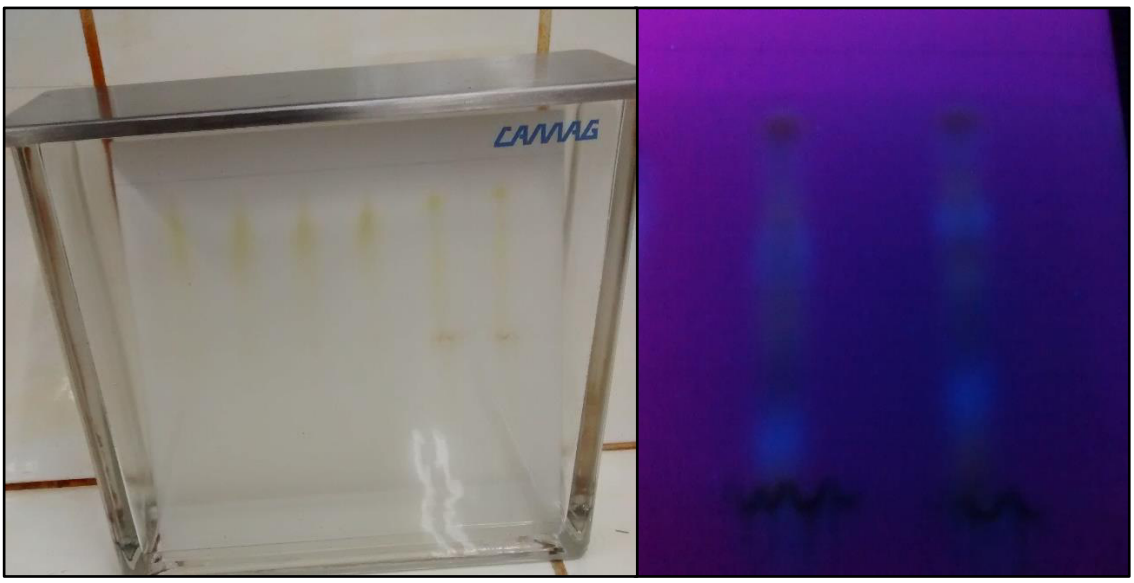
Anexo 6. Aislamiento de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 7. Reacciones químicas cualitativas de reconocimiento en compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 8. Cromatografía en capa fina de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



λ = 366 nm

Anexo 9. Elaboración de emulsiones dérmicas de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus L.*



Anexo 10. Obtención de tres concentraciones de emulsiones dérmicas de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus L.*



Anexo 11. Certificado de registro de evaluación y aprobación del comité de ética de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Oficio Virtual N° 0016-FFB-UDI-2024

Lima, 19 de agosto del 2024

Señor
Danny Roosvell Córdova de la Cruz
Presente.-

Ref.: Correo c/f 28/09/2023

Asunto: EL QUE SE INDICA

Por medio de la presente le saludo muy cordialmente y en atención a la referencia, le informo que el Proyecto de investigación titulado**: "EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA EMULSIÓN DÉRMICA DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS AISLADOS DE Rumex crispus L. "ROMAZA" EN RATAS CON INDUCCIÓN AGUDA Y CRÓNICA DE INFLAMACIÓN",** ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética de nuestra Facultad; el cual se encuentra certificado con el registro **Nro. 0016-CE-UDI-FFB-2024.**

Sin otro en particular, hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración y estima.

Atentamente,

UNMSM Firmado digitalmente por SOLIS CALERO Christian FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 19.08.2024 16:58:50 -05:00

DR. CHRISTIAN SOLIS CALERO
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

CSC/dva

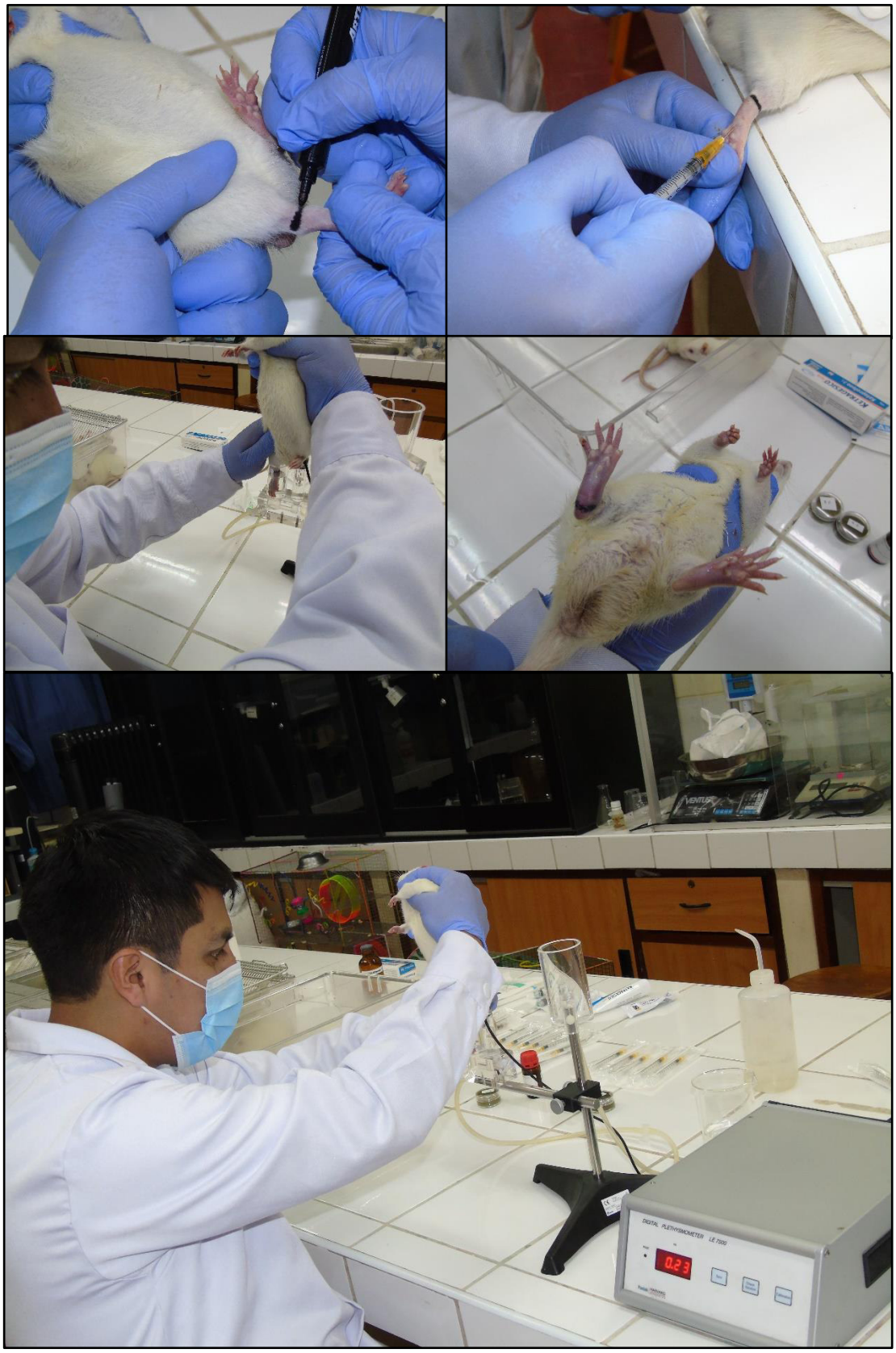
Anexo 12. Preparación de los animales de experimentación para la evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos a tres diferentes concentraciones de *Rumex crispus* L.



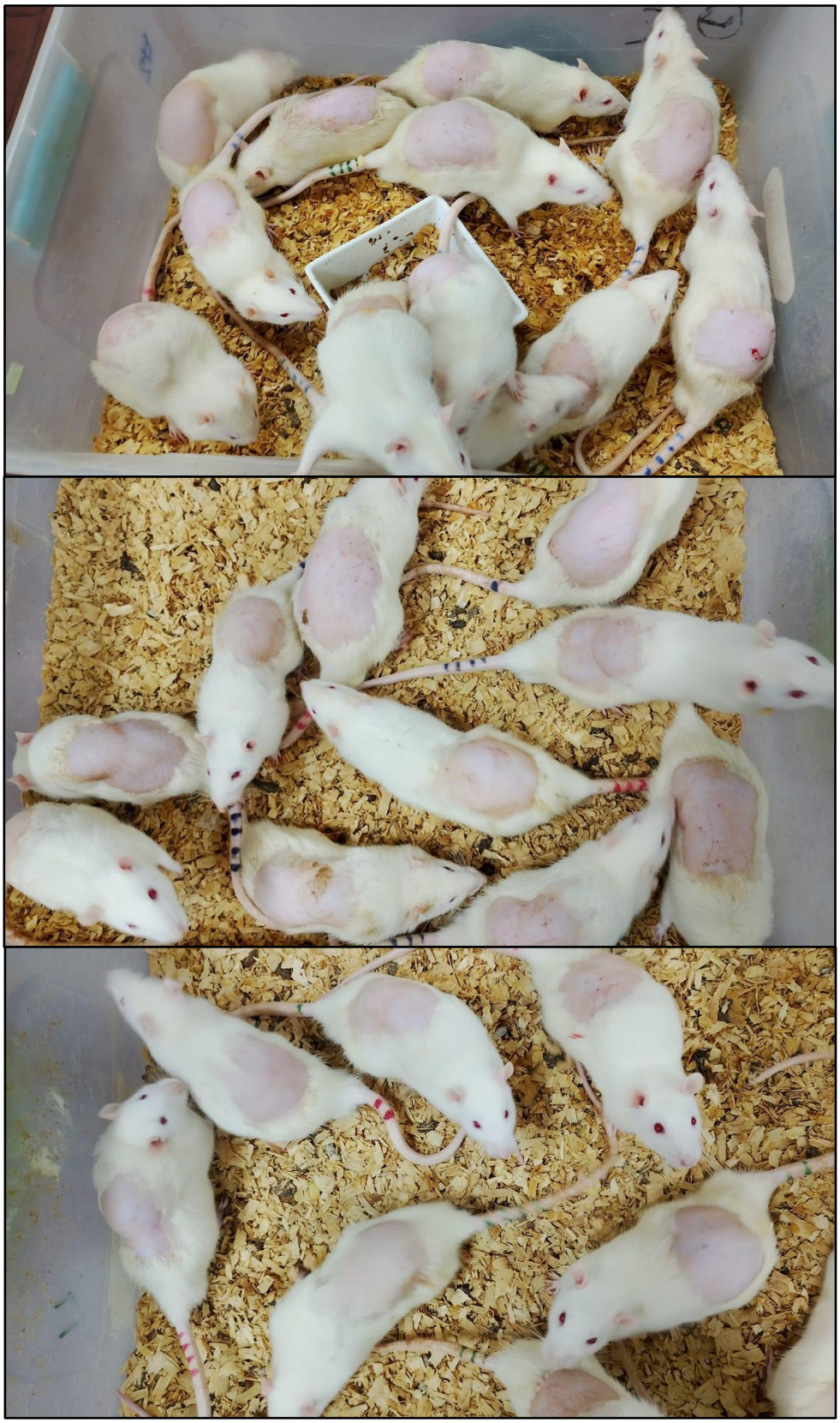
Anexo 13. Tratamientos en la evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 14. Evaluación efecto antinflamatorio agudo de las emulsiones dérmicas de compuestos fenólicos a tres diferentes concentraciones de *Rumex crispus* L.



Anexo 15. Inyección de la bolsa de aire a los grupos de animales de experimentación Evaluación efecto antinflamatorio crónico de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 16. Evaluación efecto antinflamatorio crónico de compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 17. Obtención de las muestras de tejido de los animales de experimentación en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico por efecto de los compuestos fenólicos de *Rumex crispus* L.



Anexo 18. Análisis de varianza con respecto a los volúmenes de inflamación en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus.*

Efecto	Grados de libertad	Suma de cuadrados SS	Media cuadrática MS	Volumen de inflamación F	Volumen de inflamación p
Tratamientos	5	0,071755	0,014351	5,847	0,000694*
Error	30	0,073629	0,002454		
Total	41	0,304412			

Figura 19. Prueba de HSD de Tukey con respecto a los volúmenes en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6
(C) + Emulsión		0,002784	0,003685	0,428615	0,179088	0,002424
(C) + Betametasona 0,05%	0,002784		0,999998	0,217848	0,492905	1,000000
(C) + Ketoprofeno 3%	0,003685	0,999998		0,262260	0,559646	0,999984
(C) + Emul, *R, crispus* 1%	0,428615	0,217848	0,262260		0,994082	0,197732
(C) + Emul, *R, crispus* 2%	0,179088	0,492905	0,559646	0,994082		0,460357
(C) + Emul, *R, crispus* 4%	0,002424	1,000000	0,999984	0,197732	0,460357	

Leyenda: (C)= carragenina 1%

Anexo 20. Análisis de varianza con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Efecto	Grados de libertad	Suma de cuadrados SS	Media cuadrática MS	Volumen de inflamación F	Volumen de inflamación p
Tratamientos	5	0,102389	0,020478	8,70	0,000070*
Error	25	0,058844	0,002354		
Total	35	0,251289			

Anexo 21. Prueba de comparaciones múltiples HSD de Tukey con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L

Tratamiento	1	2	3	4	5	6
(C) + Emulsión		0,001133	0,000267	0,299660	0,042818	0,000594
(C) + Betametasona 0,05%	0,001133		0,969574	0,145506	0,638753	0,999667
(C) + Ketoprofeno 3%	0,000267	0,969574		0,028733	0,223396	0,996637
(C) + Emul, *R, crispus* 1%	0,299260	0,145506	0,028733		0,909760	0,080791
(C) + Emul, *R, crispus* 2%	0,042818	0,698753	0,223396	0,909760		0,457366
(C) + Emul, *R, crispus* 4%	0,000594	0,999667	0,996637	0,080791	0,457366	

Leyenda: (C)= carragenina 1%

Anexo 22. Prueba de comparaciones múltiples Bonferroni con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6
(C) + Emulsión		0,001214	0,000165	0,631781	0,006442	0,000562
(C) + Betametasona 0,05%	0,001214		1,000000	0,254243	1,000000	1,000000
(C) + Ketoprofeno 3%	0,000165	1,000000		0,040253	0,431421	1,000000
(C) + Emul, *R, crispus* 1%	0,631781	0,254243	0,040253		1,000000	0,127635
(C) + Emul, *R, crispus* 2%	0,062442	1,000000	0,431421	1,000000		1,000000
(C) + Emul, *R, crispus* 4%	0,000562	1,000000	1,000000	0,127635	1,000000	

Leyenda: (C)= carragenina 1%

Anexo 23. Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación con grupo control Betametasona 0,05% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1
(C) + Emulsión	0,000380
(C) + Betametasona 0,05%	
(C) + Ketoprofeno 3%	0,899901
(C) + Emul, *R, crispus* 1%	0,065871
(C) + Emul, *R, crispus* 2%	0,411411
(C) + Emul, *R, crispus* 4%	0,998270

Leyenda: (C)= carragenina 1%

Anexo 24. Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a las diferencias de los volúmenes de inflamación con grupo control ketoprofeno 3% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1
(C) + Emulsión	0,000057
(C) + Betametasona 0,05%	0,899901
(C) + Ketoprofeno 3%	
(C) + Emul, *R, crispus* 1%	0,011451
(C) + Emul, *R, crispus* 2%	0,107327
(C) + Emul, *R, crispus* 4%	0,985279

Leyenda: (C)= carragenina 1%

Anexo 25. Análisis de varianza del porcentaje de efecto antinflamatorio de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L

Efecto	Grados de libertad	Suma de cuadrados SS	Media cuadrática MS	Volumen de inflamación F	Volumen de inflamación p
Tratamientos	4	5105,04	1276,26	2,7844	0,054702
Error	20	9167,09	458,35		
Total	29	30204,50			

Anexo 26. Prueba de comparaciones múltiples HSD de Tukey con respecto porcentaje de efecto antinflamatorio de los grupos con tratamiento en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5
Betametasona 0,05%		0,931221	0,163698	0,877657	0,990486
Ketoprofeno 3%	0,931221		0,035303	0,440155	0,727059
Emul, *R, crispus* 1%	0,163698	0,035303		0,614769	0,340265
Emul, *R, crispus* 2%	0,877657	0,440155	0,614769		0,987936
Emul, *R, crispus* 4%	0,990486	0,727059	0,340265	0,987936	

Anexo 27. Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a los porcentajes de efecto antinflamatorio con grupo control Betametasona 0,05% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1
Betametasona 0,05%	
Ketoprofeno 3%	0,845607
Emul, *R, crispus* 1%	0,087327
Emul, *R, crispus* 2%	0,753754
Emul, *R, crispus* 4%	0,973328

Anexo 28. Prueba de comparaciones múltiples test de Dunnett con respecto a los porcentajes de efecto antiinflamatorio con grupo control Ketoprofeno 3% y tratamientos en la evaluación del efecto antinflamatorio agudo de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1
Betametasona 0,05%	0,845607
Ketoprofeno 3%	
Emul, *R, crispus* 1%	0,016813
Emul, *R, crispus* 2%	0,277590
Emul, *R, crispus* 4%	0,551235

Anexo 29. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa (LDH) del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,000145	0,000150	0,001480	0,967433	0,000175	0,625398
Carragenina 2% - 2 mL	0,000145		0,524330	0,013240	0,000145	0,230376	0,000148
R, crispus 100 mg/ kg	0,000150	0,524330		0,508166	0,000232	0,997550	0,000949
R, crispus 200 mg/ kg	0,001480	0,013240	0,508166		0,014218	0,835366	0,085427
R, crispus 400 mg/ kg	0,967433	0,000145	0,000232	0,014218		0,000584	0,985016
Prednisona 20 mg/kg	0,000175	0,230376	0,997550	0,835366	0,000584		0,003683
Celecoxib 20 mg/kg	0,625398	0,000148	0,000949	0,085427	0,985016	0,003683	

Anexo 30. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de proteínas totales del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,004491	0,000145	0,000145	0,000145	0,000145	0,000145
Carragenina 2% - 2 mL	0,004491		0,000865	0,000569	0,000152	0,007315	0,000152
R, crispus 100 mg/ kg	0,000145	0,000865		0,999995	0,712226	0,973797	0,712226
R, crispus 200 mg/ kg	0,000145	0,000569	0,999995		0,818618	0,932604	0,818618
R, crispus 400 mg/ kg	0,000145	0,000152	0,712226	0,818618		0,225861	1,000000
Prednisona 20 mg/kg	0,000145	0,007315	0,973797	0,932604	0,225861		0,225861
Celecoxib 20 mg/kg	0,000145	0,000152	0,712226	0,818618	1,000000	0,225861	

Anexo 31. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de albumina del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,005877	0,000149	0,000146	0,000145	0,000376	0,000145
Carragenina 2% - 2 mL	0,005877		0,197143	0,102100	0,010098	0,884481	0,005877
R, crispus 100 mg/ kg	0,000149	0,197143		0,999861	0,824577	0,850111	0,705453
R, crispus 200 mg/ kg	0,000146	0,102100	0,999861		0,948407	0,664264	0,879095
R, crispus 400 mg/ kg	0,000145	0,010098	0,824577	0,948407		0,153041	0,999990
Prednisona 20 mg/kg	0,000376	0,884481	0,850111	0,664264	0,153041		0,099236
Celecoxib 20 mg/kg	0,000145	0,005877	0,705453	0,879095	0,999990	0,099236	

Anexo 32. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey del recuento de leucocitos del exudado en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,000173	0,996821	0,895372	0,967957	0,999933	1,000000
Carragenina 2% - 2 mL	0,000173		0,000150	0,000146	0,000147	0,000213	0,000170
R, crispus 100 mg/ kg	0,966821	0,000150		0,996460	0,999893	0,972074	0,997685
R, crispus 200 mg/ kg	0,895372	0,000146	0,996460		0,999963	0,753463	0,906678
R, crispus 400 mg/ kg	0,967957	0,000147	0,999893	0,999963		0,884781	0,973029
Prednisona 20 mg/kg	0,999933	0,000213	0,972074	0,753463	0,884781		0,999880
Celecoxib 20 mg/kg	1,000000	0,000170	0,997685	0,906678	0,973029	0,999880	

Anexo 33. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,005195	0,993139	0,987058	0,200903	0,701770	0,982323
Carragenina 2% - 2 mL	0,00195		0,027111	0,000818	0,000149	0,182599	0,000737
R, crispus 100 mg/ kg	0,993139	0,027111		0,779800	0,050960	0,970243	0,753521
R, crispus 200 mg/ kg	0,987058	0,000818	0,779800		0,601883	0,266129	1,000000
R, crispus 400 mg/ kg	0,200903	0,000149	0,050960	0,601883		0,005940	0,631702
Prednisona 20 mg/kg	0,701770	0,182599	0,970243	0,266129	0,005940		0,245608
Celecoxib 20 mg/kg	0,982323	0,000737	0,753521	1,000000	0,631702	0,245608	

Anexo 34. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de lactato deshidrogenasa en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,005195	0,993139	0,987058	0,200903	0,701770	0,982323
Carragenina 2% - 2 mL	0,005195		0,027111	0,000818	0,000149	0,182599	0,000737
R, crispus 100 mg/ kg	0,993139	0,027111		0,779800	0,050960	0,970243	0,753521
R, crispus 200 mg/ kg	0,987058	0,000818	0,779800		0,601883	0,266129	1,000000
R, crispus 400 mg/ kg	0,200903	0,000149	0,050960	0,601883		0,005940	0,631702
Prednisona 20 mg/kg	0,701770	0,182599	0,970243	0,266129	0,005940		0,245608
Celecoxib 20 mg/kg	0,982323	0,000737	0,753521	1,000000	0,631702	0,245608	

Anexo 35. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de proteínas totales en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,000145	0,003133	0,047816	0,039313	0,915995	0,396027
Carragenina 2% - 2 mL	0,000145		0,000209	0,000147	0,000148	0,000145	0,000145
R, crispus 100 mg/ kg	0,003133	0,000209		0,915995	0,941096	0,047816	0,305629
R, crispus 200 mg/ kg	0,047816	0,000147	0,915995		1,000000	0,396027	0,915995
R, crispus 400 mg/ kg	0,039313	0,000148	0,941096	1,000000		0,349176	0,885175
Prednisona 20 mg/kg	0,915995	0,000145	0,047816	0,396027	0,349176		0,960690
Celecoxib 20 mg/kg	0,396027	0,000145	0,305629	0,915995	0,885175	0,960690	

Anexo 36. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de albumina en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus L.*

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,000145	0,018107	0,274839	0,274839	0,345156	0,068343
Carragenina 2% - 2 mL	0,000145		0,000148	0,000145	0,000145	0,000145	0,000145
R, crispus 100 mg/ kg	0,018107	0,000148		0,846677	0,846677	0,774127	0,997042
R, crispus 200 mg/ kg	0,274839	0,000145	0,846677		1,000000	0,999999	0,990087
R, crispus 400 mg/ kg	0,274839	0,000145	0,846677	1,000000		0,999999	0,990087
Prednisona 20 mg/kg	0,345156	0,000145	0,774127	0,999999	0,999999		0,974810
Celecoxib 20 mg/kg	0,068343	0,000145	0,997042	0,990087	0,990087	0,974810	

Anexo 37. Prueba de comparaciones múltiples HSD Tukey de la concentración de Proteína C Reactiva (PCR) en sangre en la evaluación del efecto antinflamatorio crónico de *Rumex crispus* L.

Tratamiento	1	2	3	4	5	6	7
SSF 2 mg/kg		0,003151	0,530642	0,978061	1,000000	0,680593	1,000000
Carragenina 2% - 2 mL	0,003151		0,209656	0,025218	0,004050	0,133487	0,002851
R, crispus 100 mg/ kg	0,530642	0,209656		0,949134	0,593426	0,999982	0,505818
R, crispus 200 mg/ kg	0,978061	0,025218	0,949134		0,988513	0,986805	0,972357
R, crispus 400 mg/ kg	1,000000	0,004050	0,593426	0,988513		0,740005	0,999999
Prednisona 20 mg/kg	0,680593	0,133487	0,999982	0,986805	0,740005		0,655999
Celecoxib 20 mg/kg	1,000000	0,002851	0,505818	0,972357	0,999999	0,655999	