

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**



**Determinación de la actividad antipirética del extracto
acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica*
(Benth.) Endl "mullaca". Ayacucho-2010**

**Tesis para optar el título profesional
de Químico Farmacéutico presentado por:
Bach. JUAN CARLOS RIVERA CCOYLLO**

AYACUCHO-PERÚ

2012

*A mi padre quién desde el cielo
com parte mi felicidad.*

*A mi madre, por su cariño,
con fianza y sacrificio.*

*A mis hermanos, Marleny, José, Yovana
y Abel por su cariño, momentos com partidos,
apoyo y Comprensión.*

*A mis sobrinos, Marck, Jarddel,
Alejandro y Solangel motivos de
mi alegría y ternura que
irradian.*

AGRADECIMIENTOS

A nuestra Alma Mater la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por mostrarme el camino y acogerme en sus aulas.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

A mis Asesores: Q.F. Javier Enrique AGUILAR FELICES y Q.F. Jhonny Aldo TINCO JAYO; por su apoyo desinteresado en la ejecución del presente trabajo de investigación.

A todas las personas que contribuyeron en la ejecución del presente trabajo de investigación

ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN.....	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes.....	3
2.2. Características de las Polygonaceas	6
2.3. <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl “mullaca”	6
2.4. Fiebre	10
2.4.1. Fisiopatología de la regulación térmica	11
2.4.2. Respuestas fisiológicas.....	14
2.5. Drogas antipiréticas	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
3.1. Ubicación.....	17
3.2. Población.....	17
3.3. Muestra.....	17
3.4. Material biológico	18
3.5. Diseño metodológico.....	18
3.6. Procedimiento de análisis de datos.....	21
IV. RESULTADOS	22
V. DISCUSIÓN	30
VI. CONCLUSIONES.....	37
VII. RECOMENDACIONES.....	38
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXO	

Determinación de la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca". Ayacucho-2010.

Autor: Bach. Juan Carlos RIVERA CCOYLLO

Asesor: Q.F. Enrique Javier AGUILAR FELICES

RESUMEN

El presente trabajo de investigación, tuvo la finalidad de evaluar la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" e identificar los metabolitos secundarios, presentes realizados en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de enero a junio del 2011.

La planta fue recolectada en el distrito de Huamanguilla, Provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, el tipo de investigación fue experimental aleatorio simple; el contenido de humedad y ceniza se realizó según la metodología de Miranda (1996), la actividad antipirética se determinó según el CYTED (1995) en ratas machos Wistar distribuidos en cinco grupos de seis, utilizando levadura de cerveza al 20% y metamizol 1 mg/kg como control.

Se ha demostrado que las hojas y tallos de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" presentan los siguientes metabolitos secundarios: flavonoides, fenoles y taninos, azúcares, saponinas, mucilagos, y un porcentaje de humedad de 78.36%, porcentaje de ceniza de 8.42% que tienen actividad antipirética en ratas machos Wistar, hallándose diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). La actividad antipirética del extracto acuoso se dio con la concentración de 600 mg/kg, 400 mg/kg y 200 mg/kg y con un porcentaje de efectividad de actividad antipirética de 50.49%, 32.04% y 15.53% respectivamente; pero es estadísticamente menor al metamizol que representa 59.22% ($p < 0.05$).

Se concluye que el extracto acuoso de hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca", tiene actividad antipirética.

Palabras clave: *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl, piresis, antipirético.

I. INTRODUCCIÓN

A pesar del gran desarrollo alcanzado en la síntesis química de fármacos, en la actualidad las plantas medicinales continúan siendo un valioso arsenal de sustancias o de precursores de la misma, ya sea en forma de medicamento vegetal o de materia prima para la industria farmacéutica (Muñoz 1994).

El Perú es un país que cuenta con 84 zonas de vida de los 117 existentes a nivel mundial, en ella, se encuentra una gran variedad de plantas silvestres y plantas cultivadas con propiedades medicinales que fueron de uso desde la antigüedad para un gran número de afecciones del hombre, de los animales y las propias plantas (Magallanes y Aucasime, 1993).

En la actualidad la búsqueda constante de medicamentos, hace que nuevamente se pongan los ojos a las plantas medicinales, ya que a muchos de los medicamentos sintéticos se ha alcanzado resistencia y no tiene la misma eficacia que al principio desde su descubrimiento o que tienen efectos secundarios en la salud de las personas que las utilizan (Estrella, 1995).

Las sintomatologías que son tratadas frecuentemente por plantas medicinales, son las ocasionadas por la fiebre; que corresponde a un aumento de la temperatura corporal, medido en forma objetiva, que sobrepasa los 37,8°C en la cavidad oral y los 38°C en el recto. La temperatura corporal varía normalmente en el transcurso del día, siendo más baja en la mañana y más elevada en la

tarde. Esta variación puede ser hasta de 1°C. La fiebre se produce por alteraciones de la termorregulación en el hipotálamo, donde existe un centro o pequeña agrupación de neuronas termo-sensibles cerca del piso del tercer ventrículo. Pirógenos exógenos pueden estimular el centro de la termorregulación. Estos incluyen virus, productos bacterianos, endotoxinas, complejos inmunes y linfoquinas liberadas a partir de linfocitos sensibilizados y si no se controla a tiempo puede ocasionar la aparición de convulsiones y, en la hiperpirexia, el desequilibrio electrolítico; pero, en general, el aumento no exagerado de la temperatura corporal no reviste mayor gravedad y más bien puede tener un efecto potenciador de la respuesta inmune, tanto la mediada por anticuerpos como la mediada por células (Guyton, 1991).

Los objetivos planteados para la presente investigación fueron:

Objetivo general:

- Evaluar la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

Objetivos específicos:

- Identificar los metabolitos secundarios existentes en la especie la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".
- Determinar la concentración con mayor actividad antipirética en hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

La medicina tradicional, una de las expresiones más importantes de la memoria ancestral de los pueblos, hace uso entre otras prácticas, de un gran número de especies vegetales para curar sus enfermedades y síndromes. La flora peruana constituye una de las mayores reservas de recursos fitoterapéuticos. En efecto, desde los primeros años del encuentro con los europeos, las propiedades curativas de las plantas medicinales peruanas atrajeron la atención de los recién llegados. El conocimiento de las propiedades medicinales de las plantas está basado en la observación, la experiencia y el conocimiento profundo del entorno. Transmitido de generación en generación y enriquecido por la integración cultural de la población nativa emigrante, este saber ha devenido en la medicina popular y la herboristería actual. Estos conocimientos debidamente sistematizados deben contribuir a resolver en parte, los problemas de salud de la población menos favorecida y más alejada de la modernidad, cuyas posibilidades de curarse, son actualmente, limitadas por el alto costo de los medicamentos modernos paradójica situación si se considera que en muchos casos la industria farmacéutica parte del conocimiento básico que sobre las propiedades curativas de las plantas han desarrollado por generaciones diferentes grupos humanos, injustamente tildados de primitivos. Y entre ellos

SUB CLASE : ARCHYCLAMIDEAE

ORDEN : POLYGONALES

FAMILIA : POLYGONACEAE

GENERO : Muehlenbeckia

ESPECIE : *Muehlenbeckia volcánica* (Benth.) Endl

Nombre vulgar : "mullaca", bejuquillo, coca coca, zoczocma, sachamullaca, pasa mullaca, chochocma.

Fuente: Constancia emitida por el Herbarium Huamangensis de la Universidad Nacional de san Cristóbal de Huamanga (Anexo N° 01).

2.3.1. Descripción botánica

Es una planta que crece al ras del suelo, es lampiño muy ramoso y semitrepador y tiene hojas orbiculares de color verde intenso. Es una planta herbácea o sufrutice, rastrera o postrada de aproximadamente 30 cm de largo, los tallos bastante ramificados y glabros, hojas simples, subsésiles, de limbo elíptico, agudas en el ápice y cuneadas en la base, algo camosas y provistas de pequeñas ócreas deciduas, flores pequeñas agrupadas formando pequeños fascículos en las axilas de las hojas superiores; las flores son bisexuales, pentámeras, cortamente pedunculadas, con pétalos libres de color blanquecino, de ovario súpero fruto triaristado con los sépalos persistentes (Aucasime, 2011).

2.3.2. Distribución

Crece en rocas eruptivas. Florece en el mes noviembre: crece en los andes entre 1,500 y 4,500 m.s.n.m.se desarrolla en terrenos secos entre las rocas y piedras volcánicas, derivando allí su nombre. En el Perú se le puede encontrar en los departamentos de Ancash, Ayacucho, Cajamarca, Huánuco, Junín, Lima, La Libertad, Puno (Aldave y Mostacero, 1988).

2.3.3 Composición química

En un estudio fitoquímico que se realizó a la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl "mullaca" se encontró las siguientes metabolitos: heterosidos, saponinas politemicas (1 g%), Taninos catequicos (4.04 g%); cationes (potasio, sodio, litio, cobre, calcio); aniones (cloruros, sulfatos, fosfatos), antocianinas, resinas (0.54 g%), gomas mucilaginosas, grasas (0.041 g%), ceras (0.026 g%) rutina (0.25 g% y 0.075 g% antes y después de la floración respectivamente), pectinas, almidón y celulosa (Sinche, 1956).

2.3.4. Propiedades biológicas

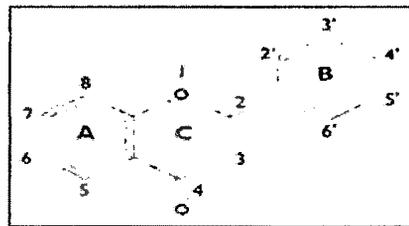
Revelan que tienen muchos tipos de actividad biológica, por los productos naturales que contiene, presenta las siguientes propiedades documentadas: Harrison (1954), describe sus propiedades contra la fragilidad capilar; Castillo y Gutiérrez (2009); reportó propiedades antioxidantes; Villar y Villavicencio (1992); reportó propiedades contra el asma bronquial; Franco y Bendejú describe sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias; Godoy (2006), describe sus propiedades antitusígenas. Propiedades/Acciones documentadas por el uso tradicional: analgésico, antiinflamatorio, anti-asmático, antitusígeno, antipirético, Su sabor no tan fuerte permite que sea utilizada en los niños a demás es anti alérgica. También es usada para curar escorbuto, aftas de los niños, dolor de estómago, tomando las hojas en infusión; para curar contusiones o golpes usando las hojas trituradas en forma de cataplasma ([www.ecotintes.com / contents/esmullaca](http://www.ecotintes.com/content/esmullaca)).

2.3.5. Metabolitos presentes

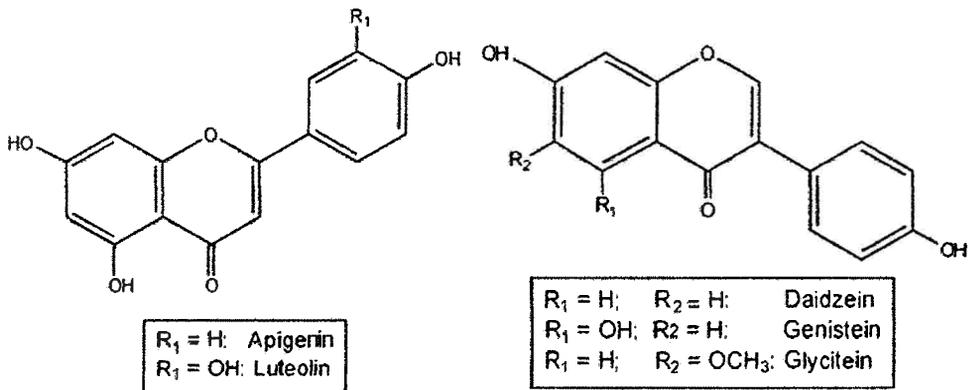
FLAVONOIDES

Son pigmentos naturales. Son uno de los grupos más numeroso y ampliamente distribuidos de constituyentes naturales conocidos algunas veces como antotaxinas. Se pueden encontrar en forma libre o unida a azúcares formando

heterósidos. Las geninas son insolubles en agua pero en forma de heterósidos se vuelven hidrosolubles. En el grupo de flavonoides se incluye todos los compuestos fenólicos cuyo esqueleto está formado por quince carbonos, distribuidos en tres anillos: dos anillos bencénicos de 6 carbonos (A y B), conectados mediante un anillo heterocíclico que puede ser pirano o pirona (si tiene un doble enlace en posición 4). En plantas se ha descrito unas 5000 flavonoides y en función de su estructura química se han clasificado en 6 grupos.

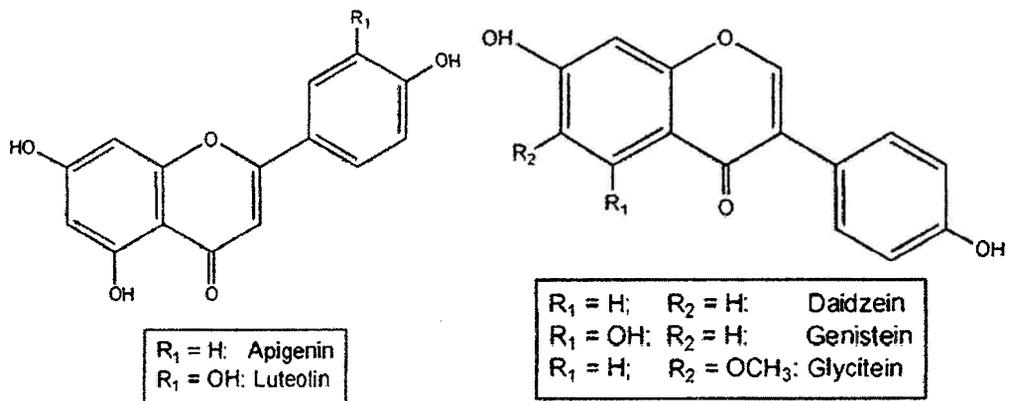


ESTRUCTURA BÁSICA DE LOS FLAVONOIDES



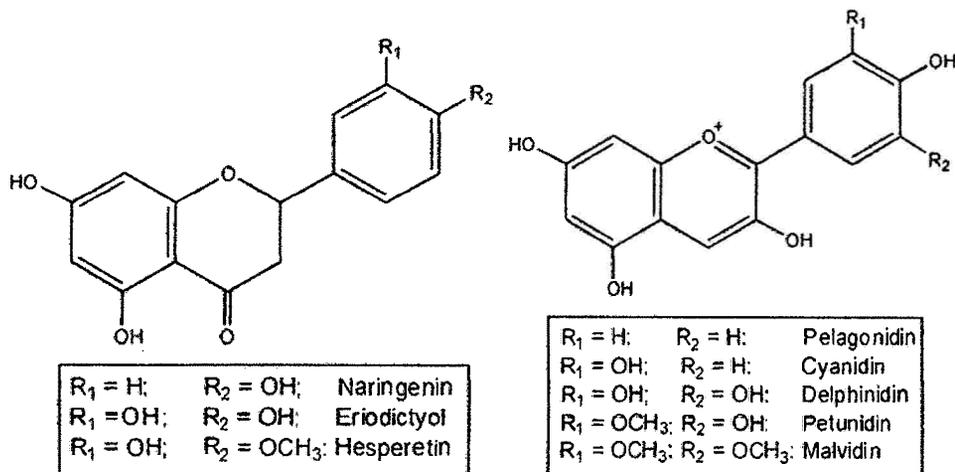
FLAVONAS

ISOFLAVONAS



FLAVONOLES

FLAVANOLES



FLAVANONA

ANTOCIANIDINAS

De acuerdo al número de oxidación los flavonoides pueden ser: auronas, chalconas, flavanonas, flavanonoles, flavonas, flavonoles, antociadinas, catequinas y biflavonoides. Los azúcares que aparecen unidos con más frecuencia a las geninas son D-glucosa, D-galactosa, L-ramnosa, L-arabinosa, D-xilosa y D-glucurónico. Pueden aparecer como O - heterósidos o como C-heterósidos. A veces se encuentran en forma de dímeros (biflavonilos) que se han unido mediante un enlace entre los carbonos 5' y 8 (Bruneton, 2001) (Lock de Ugaz, 1994) (Kuklinski, 2000).

Algunos dímeros flavonoides (biflavonoides), como el diinositol tienen acción antiinflamatoria, la isoflavanquinona con potente actividad antiinflamatoria y antialérgica (De la Rosa, 1999).

2.4. Fiebre

Elevación de la temperatura corporal por encima de la variación circadiana normal, como consecuencia de cambios en el centro termorregulador de la región anterior del hipotálamo. Síndrome caracterizado por la elevación de la temperatura corporal, que incluye además síntomas y signos circulatorios (taquicardia, hipotensión, soplos cardiacos sistólicos); respiratorios (polipnea); digestivos (lengua saburral, anorexia, sensación de empacho gástrico, sed

excesiva, etc.); nervioso (astenia, inapetencia, cefalea, sudación, quebrantamiento, escalofríos) y, en algunos casos, delirio, convulsiones y herpes labial. (Mackowiak, 1998).

2.4.1. Fisiopatología de la regulación térmica

Desde la antigua Grecia, la fiebre era considerada como un signo de beneficio contra la enfermedad. Este criterio prevaleció hasta que los experimentos de Claude Bernard demostraron que los animales de experimentación morían cuando la temperatura sobrepasaba por 5 a 6 grados su rango superior normal (Thompson, 2005).

La reacción febril puede ser inducida por una gran variedad de agentes incluyendo bacterias, polvo, vacunas, moléculas orgánicas y toxinas. Independientemente de que patología provenga la fiebre el termostato se reajusta en respuesta a los pirógenos endógenos entre los que se incluyen las interleucina IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral (α – NTF) y los interferones β y γ ; los leucocitos estimulados producen lípidos, que también actúan como pirógenos endógenos. La citoquinas no penetra en el cerebro pero actúan sobre el órgano vascular de la lámina terminal y otras regiones cerebrales cercanas induciendo la síntesis de prostaglandinas. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E₂. Esta prostaglandina se difunde a través de la barrera hemato-encefálica hasta el área pre-óptica del hipotálamo y producen activación de las neuronas responsables de la reacción febril propiamente dicha. No se sabe exactamente como estas reacciones varían el punto de fijación de la temperatura del termostato. Lo que sí se conoce que esto desencadena un aumento en la producción de la temperatura a nivel sistémica mediante contracción muscular, aumento del metabolismo y vaso constricción. Así este centro mantiene la temperatura corporal equilibrando la pérdida de calor en la periferia con la producción de calor en los tejidos. La mayoría de las

moléculas pirógenas endógenas son demasiado grandes para cruzar la barrera hemato-encefálica con eficacia sin embargo los órganos circunventriculares próximos al hipotálamo carecen de barrera hemato-encefálica y los factores circulan a través de los capilares (Berhman, 2000) (Mackowiak, 1998).

La respuesta febril es una reacción compleja mediada frecuentemente por factores externos denominados pirógenos exógenos. Son ejemplos de estos desencadenantes bacterias, virus y algunos medicamentos. Como esta reacción va más allá de la fiebre per se, en 1995 una conferencia de consenso de expertos acuñó el término de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (Rangel, 1995).

Este concepto incluye variaciones en los parámetros fisiológicos que nos indican que el paciente se encuentra reaccionando contra alguna agresión infecciosa o no infecciosa:

- Aumento de la temperatura mayor a 38 grados o menor de 36 grados.
- Aumento de la frecuencia cardíaca mayor a 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto.
- Conteo leucocitario mayor a 12000 o más de 10 % de formas inmaduras.

En la actualidad este término es más frecuentemente utilizado para hacer referencia a este tipo de reacciones. Cabe mencionar que cuando se demuestra que la respuesta es secundaria a una infección se hace el diagnóstico de sepsis, sustituyendo al ya obsoleto término de septicemia (Padilla, 2009).

La termorregulación en el hombre, cuyos centros están en el hipotálamo anterior, permite que su temperatura central se mantenga alrededor de los 37°C, con oscilaciones de esta de medio grado, en más o en menos. La temperatura es constante (homotermia) en el hombre sano gracias a la regulación que hace entrar en juego mecanismos de termogénesis y de termólisis. La termogénesis o

producción calórica se realiza por reacciones de oxidación; La termólisis por pérdidas a nivel de la piel y mucosas respiratorias (sudoración, polipnea térmica), en la termogénesis los procesos son sobre todo químicos y se relacionan con:

- El metabolismo basal, resultado de oxidaciones en las células del organismo y oxidaciones por actividad protoplasmática celular sobre las que influyen diversas hormonas y el sistema nervioso.
- La acción dinámica específica (calor adicional durante la digestión).
- La combustión visceral acelerada, cuando un órgano entra en actividad (cual ocurre en el músculo y con otros órganos, por ejemplo, el hígado).

En la termólisis los procesos son físicos:

- La irradiación del calor, mayor si el medio externo es de temperatura baja (el ambiente fisiológico oscila entre los 10° y los 30°C el nivel óptimo es de 20°C).
- La evaporación (respiración insensible, transpiración).
- La termo conducción.
- La elevación de la temperatura puede ser a) primaria o b) secundaria (por bacterias o sus toxinas y cuando hay déficit en la función homeotérmica de los centros hipotalámicos).
- Cuando la elevación térmica es de origen infeccioso, se interpreta según la teoría de la excitación de los centros termorreguladores por diversas sustancias pirogénicas (pirógenos bacterianos) o leucocitarias (pirógenos leucocitarios), ya según la teoría que argumenta que la regulación térmica se ha ido a un nivel más alto porque el centro de la termólisis se ha vuelto hipo excitable. Otras veces las sustancias pirogénicas son hormonales (progesterona causante de la febrícula premenstrual y

delembarazo) o esteroideas (fiebre esteroidea de la enfermedad periódica) (Mazzei, 1996).

La zona hipotalámica anterior preóptica contiene multitud de neuronas sensibles al calor y hasta un tercio de neuronas sensibles al frío, de acuerdo al termodo. Se piensa que estas neuronas actúan como sensores térmicos que controlan la temperatura corporal. La velocidad de descarga de las neuronas termo sensible se multiplica 2 a 10 veces cuando la temperatura corporal aumenta 10°C. En cambio en neuronas sensibles al frío aumenta la tasa de descarga cuando la temperatura corporal baja (Guyton, 2001).

La zona del hipotálamo estimulada es la región hipotalámica posterior, a ambos lados, aproximadamente a la altura de los cuerpos mamilares. Las señales detectoras de la temperatura de la región hipotalámica anterior y pre óptica también se transmite hasta la zona hipotalámica posterior. En este lugar las señales de la región pre óptica y de otras partes del organismo se combinan e integran para regular las reacciones productoras y conservadoras del calor corporal (Guyton, 2001).

La fiebre puede ser consecuencia de infección o secuela de una lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, cáncer u otros cuadros patológicos (Goodman y Gilman, 1996).

2.4.2. Respuestas Fisiológicas

No se debe olvidar que la fiebre es más bien una reacción generalizada asociada a cambios en diversos sistemas. Son estos cambios los que nos indican que se está dando la reacción. Algunos de estas manifestaciones son:

- **Cardiovasculares:** taquicardia, lo que lleva a un incremento del gasto cardíaco, acoplado con un aumento del consumo de oxígeno.
- **Respiratorios:** aumento de la frecuencia y de la profundidad de la

respiración (White, 2006).

- **Metabólicos y endocrinos:** aumento del metabolismo basal en un 10 a 15% por cada grado de temperatura; catabolismo proteico y graso y aumento de la secreción de esteroides, hormona tiroidea, hormona antidiurética. Además varía el metabolismo y absorción de ciertas drogas (Sarwari y Mackowiak, 1996).
- **Gastrointestinales:** reducción de la absorción intestinal de hierro y anorexia. Esta última se cree busca disminuir la exposición a antígenos que podrían desencadenar enfermedades autoinmunes (Yarnell, 2001).
- **Respuesta Antipirética endógena.** La fiebre se ve acompañada de una respuesta endocrina que incluye la liberación de una serie de péptidos antipiréticos. Algunos de estos son: la arginina-vasopresina (AVP), la ACTH y la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). De estos el más importante es la AVP que es un neurotransmisor y neuromodulador. Se sabe disminuye la temperatura pero solo en caso de fiebre y no con temperatura normal (Padilla, 2009).

2.5 Drogas antipiréticas

Los antipiréticos son Fármacos que actúan sobre el centro termorregulador y provocan el descenso de la temperatura, en la fiebre (Litter, 2007).

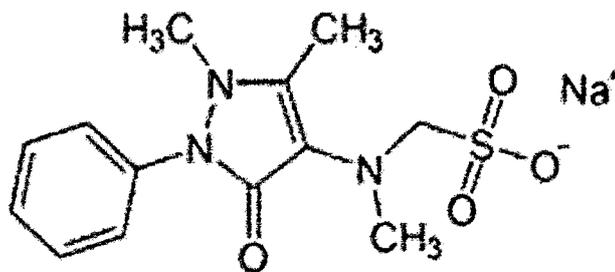
2.5.1 Mecanismo de acción

Se ha postulado que las drogas antipiréticas actúan sobre el centro termorregulador por competición con los pirógenos endógenos liberados especialmente de los leucocitos polimorfo nucleares y también de los monocitos e histiocitos por las sustancia pirogénicas o pirógenos exógenos incluyendo los casos de infección frente a los mismos receptores. Se trata de un mecanismo directo existe un mecanismo indirecto la inhibición de la biosíntesis de

prostaglandinas (Litter, 2007).

2.5.2. Metamizol sódico

El metamizol es un analgésico comparable al AAS (ácido acetil salicílico) y superior al paracetamol, a igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado/medio. En comparación con el ácido salicílico es menos lesivo para la mucosa gástrica y no provoca complicaciones hemorrágicas (ya que inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del TXA₂ dicha inhibición es competitiva) el metamizol ejerce una ligera acción relajante sobre la musculatura lisa, por lo que resulta en dolores de tipo cólico, solo asociado a fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos (Flores, 1998).



Metamizol (Litter, 2007)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación, se llevó acabo en los laboratorios de Farmacología y Farmacognosia del Área Académica de Farmacia de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de enero a junio del 2011.

3.2. POBLACIÓN

Muehlenbeckia volcanica (Benth.) Endl “mullaca” que crece en las partes altas del distrito de Huamanguilla, provincia de Huanta, departamento de Ayacucho, que tiene pisos ecológicos variados de 2500 a 4200 m.s.n.m.

3.3. MUESTRA

01 kilogramos de hojas y tallos de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl “mullaca” que fueron colectadas al mes de enero del 2011, que corresponde al periodo de su floración, fueron transportadas en bolsas de polietileno, de las cuales una pequeña muestra fue tomada para su identificación, de acuerdo al sistema de clasificación Engler y Prantl modificado por Melchior en 1904, en el Herberium Huamangensis de Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por la Blga: Laura Aucasime Medina (Se anexa constancia).

3.4. MATERIAL BIOLÓGICO

30 ratas machos de la especie Wistar, con un peso aproximado de 250 a 330 g. adquiridos en el Instituto Nacional de Salud (Chorrillos – Lima), alimentado con un alimento balanceado y agua *ad limitum*, en el bioterio de Farmacología del Área de Farmacia, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.5. DISEÑO METODOLÓGICO

3.5.1. Recolección de muestras

Selección de la planta en buen estado, observando su forma, tamaño, color, características superficiales textura y fracturas.

3.5.2. Desección

Las hojas y tallos fueron secadas a temperatura ambiente, previa limpieza de las mismas, bajo sombra previamente acondicionada teniendo como base papel Craft, que se cambió constantemente volteando la muestra, para un secado uniforme y evitándose el deterioro por la humedad, se realizó durante un mes.

3.5.3. Determinación de la humedad

Se pesó 3 g. de muestra fresca de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" se pesó en placas previamente taradas y se desecó a 105°C durante 3 horas, luego se trasladaron las muestras al desecador, donde se dejó enfriar a temperatura ambiente, para luego ser pesadas hasta obtener un peso constante.

3.5.4 Determinación de ceniza

Se pesaron 3 g. de muestra seca y se calentaron hasta carbonizarlas, en un crisol de porcelana, previamente tarado. Luego se trasladó a una mufla, donde se mantuvieron a 750°C durante 2 horas hasta obtener cenizas blancas, y se pesó para determinar el contenido de ceniza.

3.5.5. Preparación del extracto

La planta seca se procedió a triturar, con la ayuda de un molino de cuchillas luego se pesó 1000 g. y sometida a una extracción con agua destilada,

sometiéndola a cocción por 5 minutos con 3000 mL de agua, el extracto obtenido se filtró con la ayuda de una tela limpia luego, filtrada con papel filtro por un lapso de una semana y desecada en una estufa a una temperatura de 40°C, hasta obtener un extracto de color café oscuro, lo cual fue conservado en un frasco de color ámbar para su posterior utilización.

3.5.6. Tamizaje fitoquímico

Se procedió a la identificación de los metabolitos secundarios presentes en el extracto, según la metodología de Miranda (1996), mediante reacciones químicas de precipitación y de coloración, según el esquema mostrado en el anexo N° 02.

3.5.7. Determinación de la actividad antipirética

3.5.7.1. Fundamento

Se fundamenta en la inducción de hipertermia (en que tiempo el animal tiene fiebre), con levadura de Cerveza al 20%, 2 g/kg, administrado en ratas machos adultas y producción del efecto antipirético después de la administración del extracto vegetal a ensayar, utilizando metamizol 1 mg/mL como control. La actividad antipirética se mide en términos de reducción de la fiebre registrándose la temperatura rectal cada hora durante 7 horas (CYTED, 1995).

3.5.7.2. Procedimiento

Preparación del agente pirógeno

Se utilizó 40 cápsulas de 500 mg de levadura de cerveza (Laboratorios M&G Vida Natural - Perúsana), los cuales se llevaron a un volumen de 100 mL con agua destilada, obteniéndose una solución al 20% P/V.

Preparación de la concentración del extracto

Suspensión del extracto se prepararon disoluciones del extracto para administrar 200 mg/kg, 400 mg/kg y 600 mg/kg. A partir de una suspensión madre al 10% P/V, utilizando como vehículo agua destilada.

Preparación del estándar de referencia

Se tomó una tableta de metamizol 500 mg (Repriman® – Laboratorios QUILAB), luego se pulverizó con la ayuda de un mortero y se separó en una parte proporcional a 50 mg del polvo y fue diluido con agua destilada en una fiola de 50 mL. hasta obtener una dilución de 1 mg/mL. Esta preparación se llevó a cabo en el momento del ensayo.

Preparación de los animales de laboratorio

- Se ambientó a las ratas a una temperatura entre 20 – 23°C libre de disturbios, que puedan alterar al comportamiento de los animales.
- Se suspendió la alimentación y el agua durante el ensayo.
- Se pesaron las ratas y fueron distribuidos aleatoriamente en cinco grupos de seis animales cada uno.
- Para medir la temperatura se colocaron en el cepo de inmovilización.
- Se introdujo el termómetro en el recto no menos de 5 cm por periodo mínimo de 3 minutos.

Prueba de piresis:

- Se inyectó levadura de cerveza al 20% P/V por vía intramuscular (dorso lateral de la rata) 2 g/kg se registró la temperatura una hora después.
- Se administró por vía oral metamizol sódico 1 mg/mL.
- Se administró por vía oral extracto acuoso 200 mg/kg de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".
- Se administró por vía oral extracto acuoso 400 mg/kg de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".
- Se administró por vía oral extracto acuoso 600 mg/kg de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

- Se midió la temperatura de todos los tratamientos durante un periodo de 7 horas.

3.6. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados obtenidos fueron procesados en el Software Estadístico Minitab 16.0, así mismo, se aplicó el análisis de varianza para determinar las diferencias en la reducción de fiebre por cada tratamiento.

Para la obtención de datos del porcentaje de actividad se utilizó la expresión que relaciona la propiedad de una sustancia para reducir el cuadro febril, y se expresa:

$$\%A = \frac{t_f - t_s}{t_f} \times 100$$

Donde: t_f = Periodo de duración de un cuadro febril.

t_s = Periodo en que una sustancia regulariza la temperatura.

IV. RESULTADOS

Cuadro N° 01: Metabolitos secundarios presentes en las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

Ensayo de identificación	Resultado	Metabolito secundario
Ensayo de Shinoda	+++	Flavonoides
Ensayo de FeCl ₃	++	Fenoles y taninos
Ensayo de Fehling	++	Azúcares reductores
Ensayo de espuma	++	Saponinas
Ensayo de mucilagos	+++	Mucilagos

(+++) **Abundante**

(++) **Poco abundante**

Cuadro № 02: Porcentaje de ceniza y humedad de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

Componente	Porcentaje (%)
Ceniza	8.42
Humedad	78.36

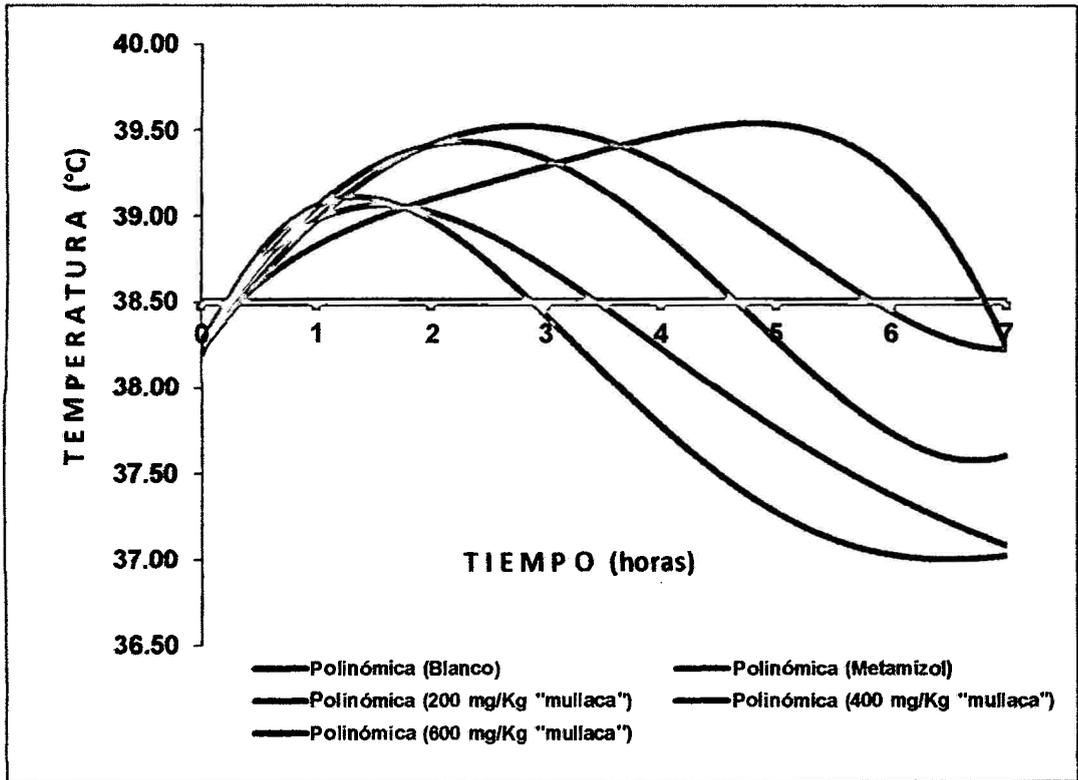


Gráfico Nº 01: Variación de la temperatura en función del tiempo por efecto del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca", en ratas albinas de la especie Wistar.

Cuadro Nº 03: Análisis de varianza de la variación de temperatura por efecto del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar.

Fuente de variación	g. l.	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	F _c	Sig.
Tratamiento	4	6.096	1.524	3.348	0.020
Error	35	15.934	0.455		
Total corregida	39	22.030			

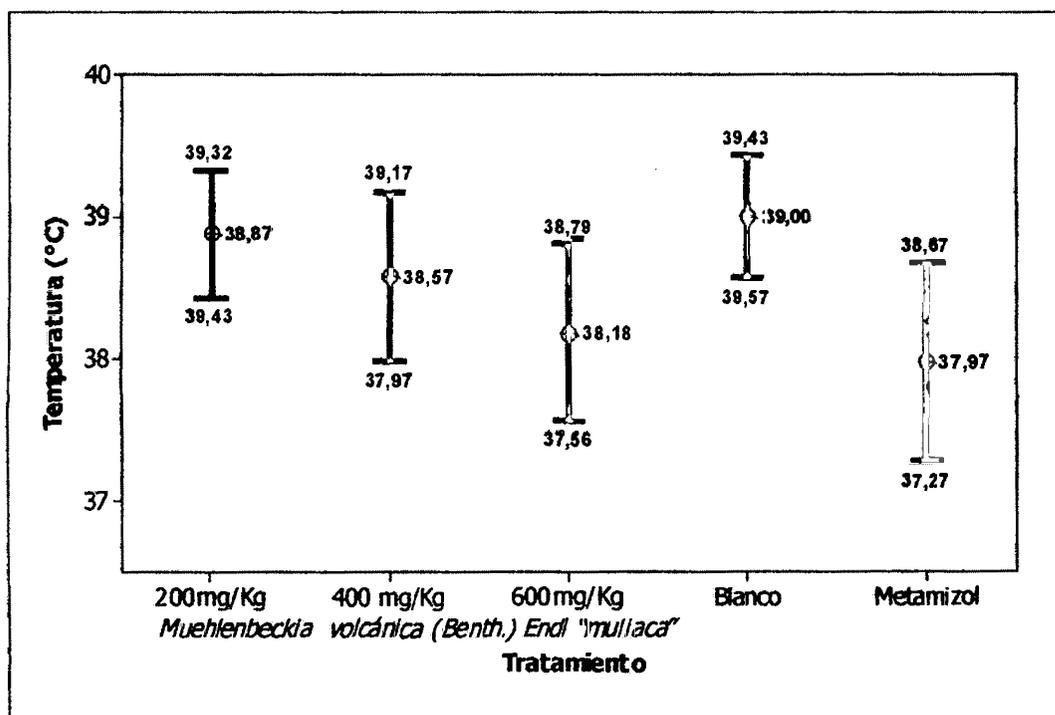


Gráfico Nº 02: Variación de la temperatura por efecto del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcánica (Benth.) Endl "mullaca"* en ratas albinas de la especie Wistar.

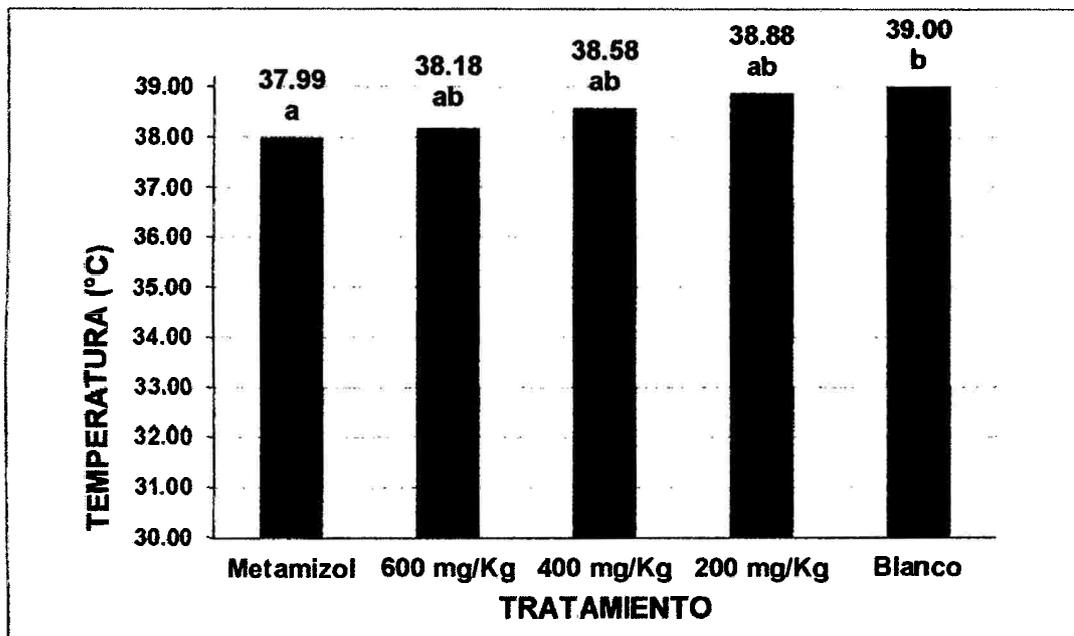


Gráfico Nº 03: Prueba de Tukey ($\alpha=0.05$) de la variación de la temperatura del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar.

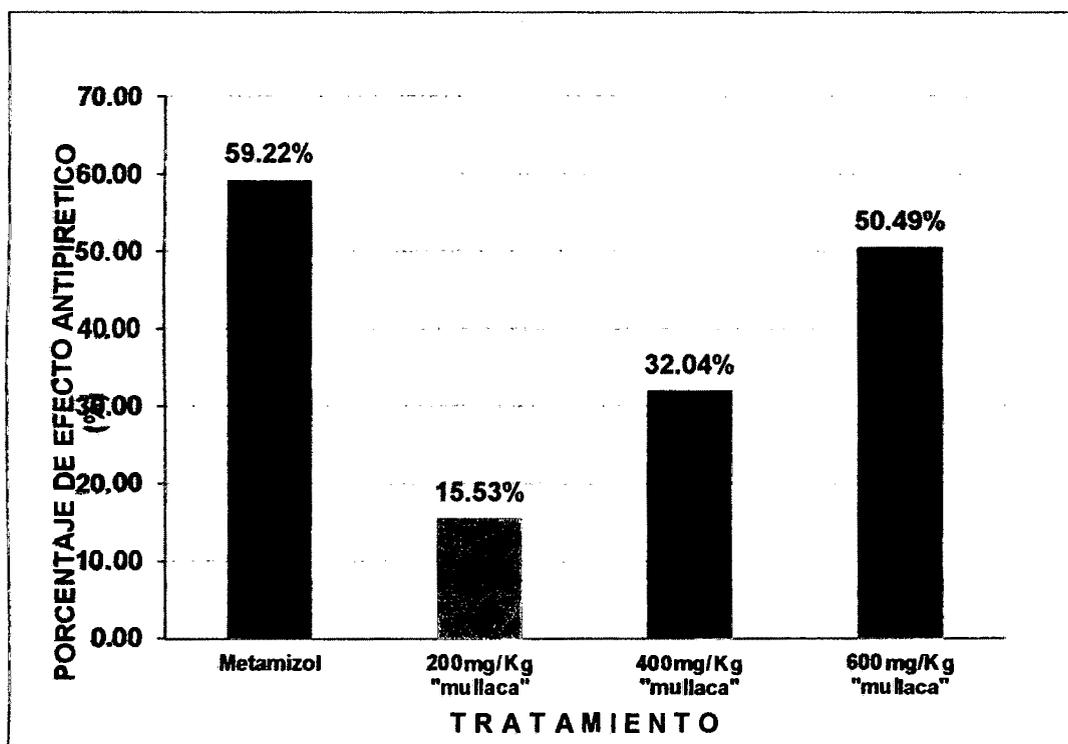


Gráfico Nº 04: Porcentaje del efecto antipirético del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar.

V. DISCUSIÓN

La medicina tradicional sigue desempeñando un papel esencial en la asistencia sanitaria, especialmente en el ámbito de la atención primaria de salud. Se calcula que los medicamentos tradicionales son utilizados por el 60% de la población mundial y en algunos países están ampliamente incorporados al sistema público de salud. El uso de plantas medicinales es el medio de tratamiento más común en la medicina tradicional y la medicina complementaria en todo el mundo. Las plantas medicinales se obtienen mediante la recolección de variedades silvestres o el cultivo de variedades domesticadas. Muchas comunidades dependen de los productos naturales recolectados en los ecosistemas para fines medicinales y culturales, además de alimentarios (OMS, 2004).

Aunque se cuenta con medicamentos sintéticos para los fines más diversos, persisten la necesidad y la demanda mundiales de productos naturales para usarlos como medicamentos y para las investigaciones biomédicas que dependen de las plantas, los animales y los microbios para conocer la fisiología humana y entender y tratar las enfermedades humanas (OMS, 2007).

En el Perú, las plantas medicinales para tratar muchas enfermedades fueron utilizadas tradicionalmente desde hace miles de años, y fueron transmitidos de generación en generación, perdiéndose mucha información de plantas

medicinales porque somos unos de los países con mayor diversidad vegetal del planeta (Aramburú, 2010).

La fitoterapia para bajar la fiebre son prácticas cotidianas en muchas regiones del mundo incluido el Perú, para ello, utilizan diferentes especies de plantas medicinales con principios antipiréticos, cuyo objetivo es buscar nuevas moléculas con actividad antipirética.

Los resultados del examen fitoquímico de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" se muestra en los siguientes a continuación:

El cuadro № 01, nos muestra los metabolitos secundarios hallados en las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca", donde se muestra la presencia de flavonoides, fenoles y taninos, azúcares reductores, saponinas, y mucílagos, demostrándose así la presencia de compuestos químicos corroborándose con un estudio realizado por (Sinche, 1956) donde encuentra en un estudio fitoquímico que se realizó a la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" se encontró las siguientes metabolitos: heterosidos, saponinas, politemicas, (1 g‰), Taninos catequicos, 4 g‰; cationes (potasio, sodio, litio, Cobre, calcio); aniones (cloruros, sulfatos, fosfatos), antocianinas, resinas (0.54 g‰), gomas mucilagos, grasas (0.041 g‰), ceras (0.026 g‰) rutina (0.25 g‰ y 0.075 g‰ antes y después de la floración respectivamente), pectinas, almidón y celulosa.

Igualmente en el cuadro № 02 se muestra el porcentaje de ceniza y humedad de las hojas y tallos de la "mullaca", hallándose 8.42% de ceniza y 78.36% de humedad. Con respecto a la ceniza podría deberse a la presencia de elementos inorgánicos en su composición.

La fiebre es uno de los signos más frecuentes en medicina. Se trata de una reacción compleja que involucra agentes pirógenos externos (infecciosos y no infecciosos) que desencadenan una respuesta interna mediada por citoquinas y

otros agentes inflamatorios. Aunque la respuesta se asocia a manifestaciones indeseables para el enfermo se sabe también que cumple funciones benéficas como aumentar la inmunidad y disminuir la replicación bacteriana. Los patrones, intensidad y forma de efervescencia de la fiebre pueden ser útiles en el diagnóstico etiológico. El efecto de los antipiréticos se basa en la fisiopatología de la fiebre. Su uso no debe anteponerse al estudio de la causa de la fiebre (Padilla, 2009).

El uso de plantas medicinales con propiedades antipiréticas es muy antiguo en el Perú, y se cuenta con numerosas especies que brinda sus propiedades antipiréticas a todas aquellas personas que hacen uso por razones de carencia económica, como por las propiedades benéficas que brindan estas plantas.

El gráfico N° 01, nos muestra la comparación de la variación de temperatura en función al tiempo producida en ratas albinas de la especie Wistar, donde se observa que la mejor actividad antipirética se dio con el metamizol, seguido de la concentración de 600 mg/kg, 400 mg/kg y 200 mg/kg de "mullaca", demostrándose de esta manera que la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" presenta sustancias químicas que tienen actividad antipirética, el efecto tiene un comportamiento de una curva poli nómica. Los medicamentos dentro del organismo no presenta una respuesta lineal en la disminución de la temperatura, es decir, cada organismo antes de disminuir la temperatura entrará a una fase de adaptación paulatina y luego de esta tendrá un máximo de efectividad disminuyendo paulatinamente la fiebre.

Luego de la administración de levadura de cerveza (blanco), con un inicio de la fiebre a las 11.25 min y finalización de la fiebre a las 397.5 min y se calculó el tiempo de duración de la fiebre con el blanco (Tf) igual 386.25 min de igual manera podemos apreciar los tiempos de inicio y finalización de la fiebre para el metamizol y para los tratamientos del extracto acuoso de *Muehlenbeckia*

volcanica (Benth.) Endl "mullaca" a 200 mg/kg, 400 mg/kg y 600 mg/kg. Y se calculó los tiempos de duración de la fiebre (Ts). Los tiempos de duración de la fiebre en todos los casos, se calculó con la ecuación polinómica de la variación de la temperatura en función del tiempo ($y=ax^4 + bx^3 + cx^2 + dx + e$), también se observa que la levadura de cerveza 20 mg/kg produce mayor tiempo de fiebre aproximadamente 386.25 min validando su uso como agente inductor de piresis. Después de la administración del antipirético control, el metamizol, el tiempo se redujo a 157.5 min, el mismo que queda demostrado en la literatura como agente antipirético de rápida acción. Los tratamientos administrados también lograr reducir la piresis inducida por levadura de cerveza, lográndose un menor tiempo de piresis con 600 mg/kg con 191.25 min, 400 mg/kg con 262.5 min de duración de la fiebre, cercano a lo mostrado por la dosis de 200 mg con 326.25 min de duración de la fiebre.

En el gráfico № 02 se muestra la variación de la temperatura por efecto antipirético del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar, donde se observa que el blanco tuvo una temperatura inicial promedio de 39.43°C y una temperatura final de 38.57°C, manteniéndose la temperatura por encima de 38.5°C que es considerado como fiebre. Asimismo, el metamizol tuvo una temperatura inicial de 38.67°C, disminuyendo la temperatura final a 37.27°C, demostrándose de esta manera la efectividad en la disminución de la fiebre; asimismo los extractos de "mullaca" tuvieron efecto antipirético, el extracto de 600 mg/Kg tuvo una temperatura inicial de 38.79°C, disminuyendo finalmente a 37.56°C, por debajo de la temperatura considerada como fiebre (<38.5°C), igualmente, la concentración de 400 mg/kg tuvo una temperatura inicial de 39.17°C, disminuyendo a 37.97°C, demostrándose que ambas concentraciones del extracto de "mullaca" tiene efecto antipirético, por otro lado la concentración

de 200 mg/kg tuvo efecto antipirético porque la temperatura inicial fue de 39.32 °C y disminuyó la temperatura a 38.43°C, que no es considerado como fiebre.

En el gráfico № 03, se muestra la prueba de Tukey ($\alpha=0.05$) de la variación de la temperatura del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar, donde se observa que no existe diferencia estadística significativa en la variación del promedio de temperaturas del tratamiento del metamizol (37.99°C), extracto de "mullaca" de 600 mg/kg (38.18 °C), 400 mg/kg (38.58°C) y 200 mg/kg (38.88°C) (letras a), sin embargo, también nos demuestra que no existe diferencia estadística entre los extracto de mullaca" de 600 mg/kg (38.18°C), 400 mg/kg (38.58°C) y 200 mg/kg (38.88°C) con el blanco (39.0°C), siendo esta variación de temperatura mínima.

En el cuadro № 03, se observa el análisis de varianza, donde se halló diferencia estadística significativa ($p<0.05$), demostrándose que existe variación en la actividad antipirética del extracto de "mullaca" con el metamizol, es decir el mejor promedio de actividad antipirética se dio con el metamizol, disminuyendo la fiebre de las ratas Wistar a una temperatura de 37.99°C, seguido del tratamiento con el extracto acuoso de "mullaca" de 600 mg/kg.

En investigaciones realizadas en plantas medicinales en nuestra región nos muestran plantas con propiedades antipiréticas, así Santillán (2004), demostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Centrum auriculatum* "hierba santa" a una concentración de 250 mg/kg presentó mayor actividad antipirética con 50% y el metamizol con 60% de efectividad. Igualmente Guillén (2005), con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa Orellana L.* "achiote" halló que tiene un 85% de efectividad antipirética con 900 mg/kg del extracto en comparación al paracetamol que fue de 83.50% ($p<0.05$). Yllesca (2005), halló una eficacia sinérgica de la concentración 500 mg/kg extracto etanólico de

“borraja” (*Borago officinalis* L.) y 250 mg/kg de “hierba santa” (*Centrum auriculatum* L.), asemejándose al metamizol que fue de 50% de eficacia ($p < 0.05$), finalmente Oriundo (2009), con una concentración de 200 mg/kg del extracto acuoso de *Perezia multiflora* (H&B) Less “escorzonera” halló un 55.2% de efectividad y con la concentración de 100 mg/kg un 53.2% de eficacia.

Todas estas investigaciones nos muestran las propiedades antipiréticas de muchas especies de plantas medicinales, sin embargo muchas de ellas están por debajo de las propiedades antipiréticas como el metamizol que es un compuesto sintético.

Gráfico Nº 04 nos muestra el porcentaje de efecto antipirético del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl “mullaca” en ratas albinas de la especie Wistar, con el metamizol se obtuvo una duración promedio de 157.5 min., con el extracto acuoso de 600 mg/kg se obtuvo 191.25 min representando un 50.49% con el extracto acuoso de 400 mg/kg se obtuvo 262.5 min representando el 32.04 y 200 mg/kg se obtuvo 326.25 min representando el 15.53%. Igualmente el mejor porcentaje antipirético (%EAP) se obtuvo con el metamizol con 59.22% de efectividad.

Puede decirse que el mejor efecto antipirético es directamente proporcional a la dosis del extracto.

El metamizol, también conocido como dipirona, es un agente analgésico y antipirético utilizada en muchos países desde hace más de siete décadas. Una de las principales ventajas del metamizol es que permite un adecuado control del dolor y/o la fiebre a un costo reducido. Sin embargo, en países como los Estados Unidos, el metamizol no está disponible debido a algunos reportes que sobre su seguridad se publicaron en el pasado. Para el efecto antipirético del metamizol, se da en la inhibición de la síntesis de PGs a nivel central, que es el principal mecanismo de acción del metamizol (Arcila, 2004).

Obtenidos estos datos podemos atribuir que el efecto antipirético del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" se debe a la presencia de flavonoides, fenoles, compuestos fenolicos las cuales tienen que ver en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (Kuklinski, 2000).

Martínez y col (2004); utilizaron solución al 15% de levadura desecada en cloruro de sodio al 0.9% para inducir piresis por vía intraperitoneal como fuente de lipopolisacáridos (LPS) y que actúa estimulando la biosíntesis y liberación por los neutrófilos, de un pirógeno endógeno de naturaleza proteica que una vez liberada a la circulación, pasa al sistema nervioso central y de esta manera estimula la liberación de prostaglandinas usando como estándar antipirético el analgín a 25 mg/kg en ratas durante 6 horas, observándose la disminución de la temperatura por el extracto de *Rosmarinus officinalis* atribuyendo el efecto antipirético a las saponinas, glucósidos, ácidos orgánicos principios amargos y algunas resinas.

García-Gonzales y col. (2007), utilizaron levadura de cerveza al 20% administrándose por vía subcutánea 4g/kg administrando luego de 17 horas 200 mg/kg de *Neuroleña lobata* y paracetamol a una concentración de 100 mg/mL que se luego se mide la temperatura cada media hora en un lapso de hora y media obteniendo diferencias antipiréticas significativas.

Kerr y col. (1981), han identificado 12 diferentes isoflavonoides de *N Lobata* y han sugerido que podría ser los responsables de la actividad antipirética.

Santillán (2004) concluye que los principios activos responsables de la actividad antipirética, son los compuestos fenólicos como taninos y flavonoides y fenoles sencillos que se hallan presentes en la planta.

VI CONCLUSIONES

Los resultados hallados en la presente investigación fueron los siguientes:

- 1° El extracto acuoso de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" presenta actividad antipirética.
- 2° Se ha demostrado que las hojas y tallos de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" presentan los siguientes metabolitos secundarios: flavonoides, fenoles, taninos, azúcares reductores, saponinas, y mucílagos, y que tienen actividad antipirética en ratas albinas de la especie Wistar, hallándose diferencia estadística significativa ($p < 0.05$).
- 3° La mejor actividad antipirética del extracto acuoso de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" se dio con el extracto acuoso a 600 mg/kg con un 50.49%(191.25 min.) de efectividad seguido de 400 mg/kg con 32.04% (262.5 min.) y 200 mg/kg con 15.53%(362.25 min.).

VII. RECOMENDACIONES

- 1° Para efectuar trabajos de investigación, los animales deben ser adquiridos de un centro experimental que garanticen que sean lo más uniformemente posibles.
- 2° Realizar trabajos de investigación en el cual se aísle los principios activos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" para así saber la estructura química y así poder realizar la biosíntesis de nuevas moléculas antipiréticas.
- 3° Realizar estudios clínicos de la actividad antipirética de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca", para que puedan obtener formas farmacéuticas que puedan comercializarse.
- 4° Realizar estudios con otras técnicas de piresis que confirmen los resultados de la actividad antipirética de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca".

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Aldave, A. y Mostacero, L. 1988.** Botánica Farmacéutica -Editorial-Libertad EIRL .Lima
2. **Aramburú, E. 2010,** Uso de plantas medicinales en Perú: Tradición milenaria. Revista Ciencia y Ambiente, Vol. 2(1): 145-159.
3. **Arcila, H. 2004,** Consenso de un grupo de expertos mexicanos. Eficacia y seguridad del Metamizol (Dipirona). Gaceta Médico de México, Vol.140 No. 1.
4. **Aucasime, L. 2011.** Descripción personal de *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca". Laboratorio de Botánica. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho.
5. **Berhman, K. 2000.** Tratado de Pediatría. Decimosexta Edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. España.
6. **Brack A. 1999.** Diccionario enciclopédico de Plantas útiles en el Perú.
7. **Bruneton, J. 2001.** Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia Editorial Acribia S.A. Zaragoza.
8. **Castillo A.2009.** Determinación de la Actividad Antioxidante de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" Universidad Nacional San Luís Gonzaga de Ica.
9. **CYTED E. 1995.** Manual de Técnicas de Investigación., Proyecto X-1. Búsqueda de Principios activos en Plantas de la Región. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú.
10. **De la Rosa 1999.** Flavonoides. URL:/wwwcani.dinamic.es/medicina
11. **Estrella, E. 1995.** Plantas Medicinales: realidad y perspectivas, Tratado de cooperación Amazónica Secretaria pro - tempore. Perú.
12. **Evans W. 1991.** Farmacognosia. Editorial Interamericana Mc Graw- Hill Décimo tercera Edición. México.
13. **Flores J. 1998.** Compendio de Farmacología Humana. Edición. Masson Barcelona, España.

14. **Font Quert P. 1981.** Plantas Medicinales. Séptima Edición. Editorial Labor S.A. Barcelona- España.
15. **Franco, O.; Bendezu, R. 2010** Determinación de la actividad analgésica y antiinflamatoria del extracto Etanólico de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" Universidad Nacional del Centro - Huancayo
16. **García-Gonzales M.; Escalante C.; Diaz C. 2007,** Antipyretic effect of the aqueous extract obtained from leaves of *Neuroleana lobata* (Asteraceae) on a pyretic model induced by brewer's yeast. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Volumen I,número 1, articulo3, Septiembre.
17. **Godoy, K. 2006.** Efecto antitusígeno del extracto acuoso de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" sobre *Cavia porcellus* "cobayo" Proyecto. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Facultad de Ciencias Biológicas. Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.
18. **Goodman y Gilman 1996.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana. México.
19. **Guillén, D. 2005.** Citotoxicidad y efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa orellana* L. "achiote". Ayacucho, 2004. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas – Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.
20. **Guyton, A. 1991.** Tratado de Fisiología Médica. Sexta Edición. Editorial Interamericana. Madrid- España
21. **Guyton, A. 2001.** Tratado de Fisiología Médica. Duodécima Edición. Editorial Interamericana. Madrid- España.
22. **Harrison, J. 1954.** Flavonoides Investigación química y farmacológica de flavonoides con acción vitamínica P en diversas plantas que existen en el Perú. Plantas empleados en la obtención de rutina y hesperidina: *Muehlenbeckia volcánica Benth, Muehlenbeckia platicada meiss.* Tesis. Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Mayor de San Marcos
23. **Harrison, S. 1991.** Principios de Medicina Interna. 12.ava. Edición Editorial Mc Graw. Hill. México.

24. <http://WWW.maca-peruana.com/mullaca.htm>.
25. IIAP, 1997. WWW: [iiap.org.pe /.../DCs /plantas%20 medicinales /.../presentación. htm](http://iiap.org.pe/.../DCs/plantas%20medicinales/.../presentación.htm)
26. Kerr K.; Mabry T. & Joser S. 1981. 6-hidroxy and 6 methoxyflavonoides from *Neuroleana lobata* and *n. macrophala*. *Phytochemistry*. ; 20(4).
27. Kuklinski, C. 2000. *Farmacognosia-estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentosas de Origen Natural*. Ediciones Omega S.A. Barcelona-España.
28. Litter, M. 2007. *Compendio de Farmacología*. Quinta Edición. Editorial "EL ATENEO". Buenos aires – Argentina.
29. Lock de Ugaz, O. 1994. *Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales*. Pontificia Universidad Católica del Perú. Segunda Edición. Fondo Editorial-Lima.
30. Mackowiak, P. 1998. Conceptos de fiebre. *Archivos Internacionales de Medicina*; 158 (9): 1870-1881.
31. Magallanes, C.; Aucasime, L. 1993. *Botánica Fanerógama*. Facultad de Ciencias Biológicas Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga – Ayacucho.
32. Martínez, S.; De la Paz, J.; Corral, A. 2004. Actividad Diurética y Antipirética de un extracto fluido de *Rosmarinus officinalis* L En ratas revista cubana *Plant. Med.* 2004; 9(1).Cuba.
33. Mazzei, E. 1996. *Tratado de Semiología y Fisiopatología*. Quinta Edición. Editorial Ateneo. Argentina
34. Mc. Bride, F. 1975. *Flora of Perú*. National History Museum. Press Chicago. Farmacia y Bioquímica. UNMSM. Lima, Perú.
35. Mejía, K. 1995. *Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonia Peruana* .Segunda Edición. Agencia Española de cooperación Internacional (AECI) Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana (IIAP).

36. **Merk, H. 1989.** Manual Merck. Décima Edición. Editorial Océano-España.
37. **Miranda, C. 1996.** Métodos de Análisis de Drogas y Extractos. Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad de la Habana Cuba.
38. **Muñoz, A. 1993.** Plantas Medicinales Aromáticas, Estudio cultivo y procesado. Reimpresión de la primera Edición. Ediciones mundi prensa. Madrid – España.
39. **Museo de Antropología y Arqueología e Historia del Perú.**
40. **OMS, 2004.** Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales. Ginebra – Suiza.
41. **OMS, 2007.** La OMS publica las directrices para el cultivo de una planta esencial utilizada en los antipalúdicos. Ginebra – Suiza.
42. **Oriundo, W. 2009.** Actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas de *Perezia multiflora* (H&B) Less “escorzonera”. Ayacucho, 2007. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas–Escuela Profesional de Farmacia.
43. **Padilla, J. 2009.** Fiebre: fisiopatología, patrones y tratamiento. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de Iberoamérica, UNIBEISSN 1659 3545.
44. **Quispe, M. 1999.** Estudio Fitoquímico y determinación de la actividad Antipirética del *Borago officinalis* L.”borraja”.UNSCH.
45. **Ramos, I. 2005.** Evaluación del efecto del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Prunus persica* “durazno”. Ayacucho, 2004. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas – Escuela Profesional de Farmacia.
46. **Rangel, M. 1995,** La historia natural del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS): Estudio retrospectivo. JAMA 1995; 273:117-23.
47. **Santillán, R. 2004.** Tamizaje fitoquímico y evaluación de la actividad antipirética del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Centrum*

- auriculatum* "hierba santa". Ayacucho, 2003. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas – Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica.
48. Sarwari, A y Mackowiak, P. 1996. Las consecuencias farmacológicas de la fiebre. *Clínicas de Enfermedades Infecciosas de América del Norte*, 10 (1): 21-32.
 49. Sinche, J. 1956. Estudio Farmacognóstico y Farmacológico de la *muehlenbeckia volcánica Benth* "mullaca" Facultad de Farmacia Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
 50. Thompson, H. 2005, Fiebre: un análisis del concepto. *Revista de Avances en Enfermería*; 51(5): 484-492.
 51. Villar, M.; Villavicencio, O. 1992. Instituto Peruano de Investigación Fitoterapia. *Boletín de Sociedad de Medicina Interna* Vol. 5. N4. 1992
 52. White, M. (2006). Componentes y mecanismos de hiperapnea térmica. *Diario de Fisiología Aplicada* 2006: 101 (3): 655-663.
 53. www.econtintes.com/contents/esmullaca.
 54. Yarnell, E. 2001, Propuesta biomolecular de la teoría de ayuno durante las fiebres por infección. *Revisiones de Medicina Alternativa*; 6(5): 482-487.
 55. Yllesca, C. 2005. Efecto sinérgico de los extractos etanólicos de las hojas de *Borago officinalis* L. "borraja" y de *Centrum auriculatum* L. "hierba santa" en el tratamiento de piresis en conejos. Tesis Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, Facultad de Ciencias Biológicas – Escuela Profesional de Farmacia

ANEXON°04



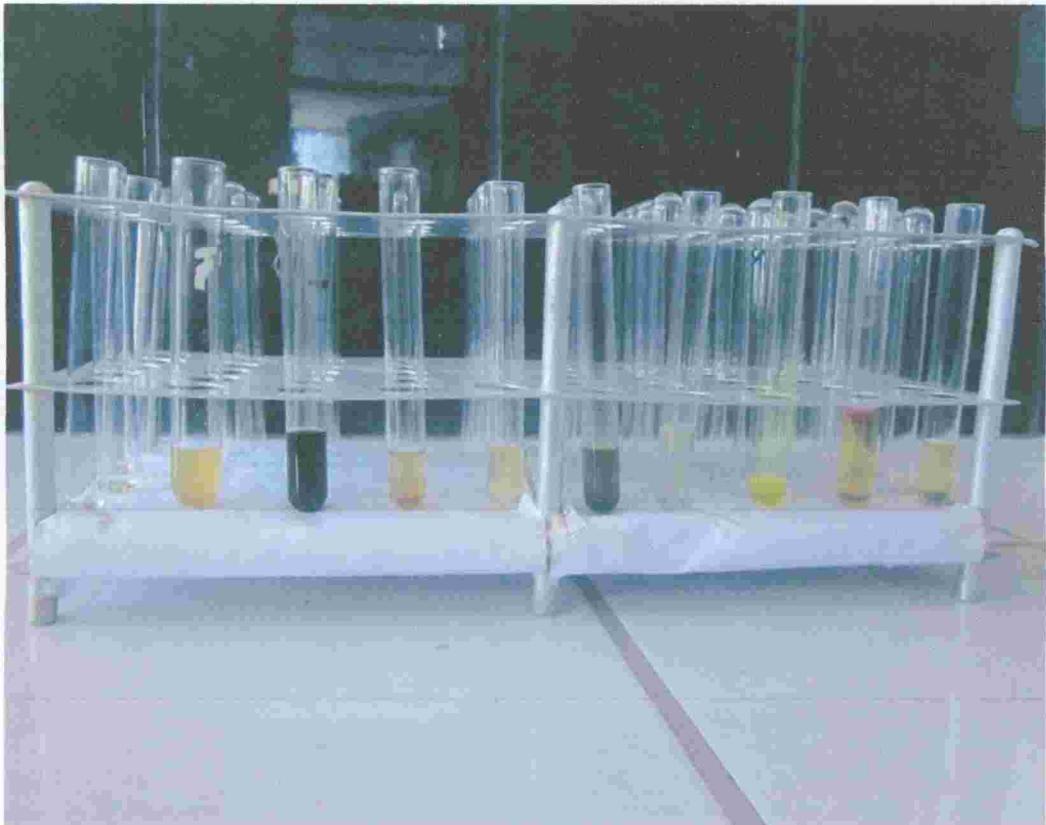
Fotografía 01. Fruto de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl "mullaca"

ANEXON°05



Fotografía 02. Hojas, tallos y flor de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl
"mullaca"

ANEXON°06



Fotografía 03. Pruebas de coloración y precipitación del extracto acuoso de los tallos y hojas de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth) Endl "mullaca". Laboratorio Facultad de Ciencias Biológicas- UNSCH.

ANEXON°07



Fotografía N° 04. Preparando al animal de experimentación. Laboratorio de la Facultad de Ciencias Biológicas – UNSCH.

ANEXO N°08



Fotografía 05. Toma de temperatura rectal. Laboratorio de la Facultad de Ciencias Biológicas- UNSCH .

ANEXO Nº 09

Tiempo (horas)	Blanco	Metamizol	200mg/Kg "mullaca"	400 mg/Kg "mullaca"	600mg/Kg "mullaca"
Inicio de la fiebre	11.25	11.25	11.25	11.25	11.25
Final de la fiebre	397.5	168.75	337.5	273.75	202.5
Duración de la fiebre	386.25	157.5	326.25	262.5	191.25
%EAP		59.22	15.53	32.04	50.49

Tiempo de inicio y final de la respuesta febril y porcentaje de efecto antipirético del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar.

ANEXO Nº 10

Tiempo	Blanco	Metamizol	200 mg/kg "mullaca"	400 mg/kg "mullaca"	600 mg/kg "mullaca"
0	38.28	38.26	38.26	38.32	38.30
1	38.82	38.82	38.84	38.86	38.82
2	39.14	39.26	39.54	39.54	39.30
3	39.26	38.38	39.58	39.50	38.50
4	39.38	37.65	39.16	38.70	38.20
5	39.70	37.30	38.90	38.20	37.90
6	39.14	37.10	38.50	37.90	37.30
7	38.26	37.00	38.20	37.55	37.10

Temperaturas registradas durante el ensayo farmacológico para evaluar la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcanica* (Benth.) Endl "mullaca" en ratas albinas de la especie Wistar.

MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
<p>Determinación de la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca", Ayacucho-2010.</p>	<p>¿Los metabolitos secundarios presentes en el extracto acuoso de las hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca" Tendrá actividad antipirética?</p>	<p>OBJETIVO PRINCIPAL. Determinar la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca"</p> <p>OBJETIVOS ESPECIFICOS 1. Identificar los metabolitos secundarios existentes en la especie <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca" 2. Determinar la concentración con mayor actividad antipirética.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes - Aspectos botánicos de la especie vegetal. - Antocianinas. - Fiebre. - Fisiopatología de la regulación térmica. - fiebre - Respuestas fisiológicas. - Mecanismo de acción de las drogas antipiréticas. - Metamizol sódico. 	<p>Los metabolitos secundarios presentes en el extracto acuoso de las hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca" disminuye significativamente los procesos febriles</p>	<p>Variable Independiente Concentraciones del extracto acuoso de las hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca"</p> <p>Variable dependiente Actividad antipirética.</p>	<p>Población <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca" procedente de la localidad de Huamanguilla de Departamento de Ayacucho.</p> <p>Muestra Hojas y tallos de la <i>Muehlenbeckia volcanica</i> (Benth.) Endl "mullaca" procedente de la localidad de Huamanguilla de Departamento de Ayacucho.</p> <p>Método Método de inducción de piresis mediante un pirógeno exógeno (sol. De levadura de cerveza al 15%) y medición de la temperatura rectal de la fiebre durante 6 horas en intervalos de 30 minutos.</p> <p>Análisis estadístico Los resultados se reportan en tablas y gráficos mediante el análisis de varianza y prueba de tukey con un nivel de confianza del 95%.</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. Nº 076–2012– FCB– D

Bach. JUAN CARLOS RIVERA CCOYLLO

En la ciudad de Ayacucho siendo las cuatro de la tarde del día viernes veinte del año dos mil doce, en el auditorio del Paraninfo Universitario, bajo la presidencia(e) de la Mg. Marta Romero Viacava, en su condición de presidente encargado con memorando Nº 134 – 2012 – UNSCH – FCB. Y con la asistencia de los siguientes miembros: Mg. Enrique Aguilar Felices y el Mg. Edwin Enciso Roca, quién además actúa como secretario docente (e) con memorando Nº 135 – 2012 – UNSCH – FCB para administrar la sustentación de tesis: Determinación de la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas y tallos de la *Muehlenbeckia volcánica (Benth) Endl* "mullaca" Ayacucho 2012, presentado por el Bach. JUAN CARLOS RIVERA CCOYLLO, quién pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

El presidente de jurado calificador inicia el acto de sustentación y solicita al secretario (e) la revisión y la lectura de los documentos en mesa, para lo cual se da lectura a la R. D. Nº 076 – FCB- D, luego se da instrucciones al sustentante en temas referidos al tiempo de sustentación, el cual debe ser un máximo de cuarenta y cinco minutos.

El sustentante inicia el acto de sustentación de con la ayuda de un equipo audiovisual para la proyección de diapositivas, exponiendo el trabajo de tesis en el tiempo correspondiente.

En la tercera etapa el presidente (e) solicita que abandone el auditorio para que el jurado calificador pueda deliberar y emitir la calificación correspondiente como sigue:

JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RPTA. A PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Edwin Enciso Roca	17.0	16.0	17.0
Mg. Enrique Aguilar Felices	17.0	17.0	17.0
Mg. Marta Romero Viacava	17.0	14.0	15.0
		PROMEDIO	16.0

De la evaluación correspondiente al sustentante la nota promedio de dieciséis (16) de lo cual dan fé los miembros del jurado estampando su firma al pie de la presente. Concluye el acto de sustentación siendo las cinco y cuarenta y cinco de la tarde.



Mg. Enrique Aguilar Felices

Asesor



Mg. Edwin Enciso Roca

Miembro- secretario (e)



Mg. Marta Romero Viacava

Miembro- Presidente (e)