

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

**ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



**Evaluación del efecto antipirético del extracto
hidroalcohólico de las flores del *Helianthus annuus* L.
“girasol”. Ayacucho – 2011.**

**Tesis para optar el Título Profesional de:
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

Presentado por:

Bach. ELISABETH JUDITH HUAMÁN POZO

AYACUCHO - PERÚ

2011

A mis padres por su amor, orientación, constancia, sacrificio, dedicación, sabias enseñanzas y el perseverante apoyo para conseguir mis sueños.

A mis hermanos: por su cariño, sus constantes estímulos y comprensión de siempre, que comparten la alegría de mi logro profesional.

A mi pequeñita Edefy que es la razón de mi vida y por ser la fuerza para seguir adelante.

A mi esposo por su apoyo y comprensión.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por hacerme ver el camino para cumplir mis objetivos.

A nuestra Alma Mater la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, a la Facultad de Ciencias Biológicas y a la Escuela de Farmacia y Bioquímica por haberme formado en sus aulas universitarias.

A mi Asesor Q.F. Mg. Emilio Germán Ramírez Roca por el apoyo brindado en la realización del presente trabajo de Investigación.

A mi asesor Q.F. Dr. Jonny Aldo Tinco Jayo por su valiosa cooperación para la culminación y cristalización del presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	01
II. MARCO TEÓRICO	04
2.1. Antecedente	04
2.2. Aspectos botánicos	06
2.2.3. Características de la especie	07
2.2.4. Flavonoides	10
2.3. Fisiopatología de la temperatura corporal	11
2.3.1. Temperatura corporal	11
2.3.2. Fiebre	12
2.3.3. Síndrome febril	15
2.3.4. Fármacos antipiréticos	18
Metamizol	18
III. MATERIALES Y MÉTODOS	20
3.1. UBICACIÓN	20
3.2. MATERIALES	20
3.3. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA	21
3.4. ESTUDIO FARMACOLÓGICO	22
3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
IV. RESULTADOS	26
V. DISCUSIÓN	43
VI. CONCLUSIONES	50
VII. RECOMENDACIONES	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	55

Titulo : Evaluación del efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las flores del *Helianthus annuus* L. "girasol". Ayacucho – 2011.

Autor : Bach. Elisabeth Judith HUAMÁN POZO

Asesores : - Q.F. Mg. Emilio Ramírez Roca

- Q.F. Dr. Jonhy Aldo Tinco Jayo

RESUMEN

La presente investigación tuvo como propósito destacar el uso tradicional de las flores de *Helianthus annuus* L. "girasol" desde un punto científico. Fue realizado en el laboratorio de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH.

Las flores en estudio se recolectaron en la ciudad de Huamanga - Ayacucho, las mismas que se identificaron en el Herbarium Huamangensis de la UNSCH. El tamizaje fitoquímico se realizó siguiendo el método de Miranda (1996), con extracciones sucesivas de las flores con solventes como bencina, alcohol etílico y agua; obteniéndose los siguientes metabolitos: alcaloides, flavonoides, taninos, fenoles, triterpenos, esteroides, saponinas, lactonas, cumarinas, glicósidos cardiotónicos y catequinas. El porcentaje encontrado de humedad fue de 44.47% en flores frescas, 10.55% en flores secas y cenizas un 4.87%.

En el efecto antipirético se empleó el método del ensayo de pirógenos descrito en la USP XXIII, para ello se utilizó conejos albinos de raza Nueva Zelanda de 2 a 3 kg distribuidos en 5 tratamientos con 5 conejos cada uno, se les indujo fiebre con una solución de gelatina al 20%. Posteriormente se utilizó el extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus* L. "girasol" a dosis de 400, 600 y 800 mg/kg y como fármaco patrón metamizol 50 mg/kg. Los valores del efecto antipirético fueron de 19.20, 42.4 y 49.5% respectivamente para los extractos y de 75.8% para el Metamizol.

Los resultados fueron analizados mediante el análisis de varianza con un nivel de confianza del 95% y la prueba de tukey mostrando diferencias pero que no son muy significativas entre los diferentes tratamientos ensayados.

Se concluye que la concentración de 800 mg/kg tiene mayor actividad antipirética, con un comportamiento similar al metamizol.

Palabras clave: *Helianthus annuus*. L., girasol, piresis, efecto antipirético.

I. INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional y/o folklórica en el mundo es tan antigua como el hombre; porque estuvo obligado a aprender a alimentarse y a curar sus males, debido a los peligros a que estaba expuesto.

La medicina tradicional es un conjunto de conocimientos y prácticas que tienen como fundamento el saber médico ancestral de la población, el cual se va modificando a lo largo de los siglos por la influencia del avance científico; es una práctica de tradición familiar o comunitaria, para tener sus propios agentes de salud y sus ideas específicas sobre la enfermedad y curación.

Es allí donde nuestro quehacer profesional, debe emplearse para el rescate de estos conocimientos herborísticos, llevándolos a los claustros universitarios, validando las propiedades terapéuticas atribuidas a las luces del método científico, con toda una posibilidad; no sólo de aporte de nuevas formas para la atención de salud, sino también de todo aquello que de este echo se desprenda.

Es así que mediante el surgimiento de estudio de la medicina natural en el presente y dada la "inocuidad" de las plantas medicinales de uso terapéutico se proyecta hacia la investigación del *Helianthus annuus L.* "girasol" frente a los estados febriles.

La especie *Helianthus annuus L.* es conocida comúnmente como "girasol" y pertenece a la familia de las Asteraceae. Tiene diversos usos populares pero de escaso estudio científico. Es empleado para tratar los resfriados con presencia de fiebre con abundante tos se usa para limpiar heridas, para los dolores de estomago también posee propiedades expectorantes.

La fiebre representa una reacción del organismo frente a ciertas agresiones, que en su mayoría acarrear las infecciones de cualquier índole; ante esta reacción el organismo se encuentra en un estado "anormal" produciendo en el paciente diversos signos y síntomas (como por ejemplo: escalofríos, hipertermia, taquicardia, etc.).

Los problemas febriles son comunes en los diferentes extractos sociales, ya que la fiebre presenta una reacción del organismo frente a ciertas agresiones, en su mayoría de origen infeccioso los que son acompañados de signos y síntomas, las que llevan en su conjunto al paciente a un estado incómodo y hasta peligroso (en caso de niños con historias de convulsión); por eso se requiere el descenso de la fiebre mediante procedimientos mecánicos (baños, paños húmedos, etc.) y en su mayoría el uso de fármacos (AINEs), estos últimos suelen tener efectos secundarios.

La presente investigación denominada Evaluación del efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las flores del *Helianthus annuus L.* "girasol". Ayacucho - 2011, trata de dar un alcance respecto a la propiedad antipirética que posee esta especie vegetal y que constituye no sólo un recurso natural, sino terapéutico que muchas personas no conocen, a pesar que es una especie que habita también en nuestra región, esperando contribuir en el avance de la medicina tradicional y justificar su uso como planta medicinal.

Por ello se realizó este estudio en los ambientes del laboratorio de Farmacia de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica durante los

meses de abril 2011 a setiembre 2011, planteándose los siguientes objetivos:

- Determinar la actividad antipirética del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus L.* "girasol".
- Realizar la marcha fitoquímica de *Helianthus annuus L.* "girasol".
- Identificar los principios bioactivos responsables de la actividad antipirética de *Helianthus annuus L.* "girasol".

II. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

El uso de las plantas medicinales se remonta a la época en que el hombre hizo su aparición en la faz de la tierra, imitando a los animales que por instinto buscaban en los vegetales, su alimentación y remedios para sus dolencias.

Durante mucho tiempo los remedios naturales, y sobre todo las plantas medicinales fueron el único recurso que disponían los médicos. Esto originó el conocimiento profundo de las especies vegetales que poseen propiedades medicinales y ampliar sus experiencias en el empleo de los productos que de ellas se extrae (Muñoz, 1993).

En el Perú, donde somos privilegiados con las condiciones climáticas, contamos con el 84 de las 103 zonas de vida y 28 de los 32 climas existentes y por lo tanto con una flora de la cual se usan plantas con aplicación terapéutica, que se están exportando a los países desarrollados para ser analizadas, estudiadas y usadas en preparaciones que luego retornan como medicamentos que tiene altos costos. Cabe mencionar que el bosque amazónico es el más rico del mundo, en cuanto a biodiversidad, se refiere (Angulo y Hernández, 1999).

Esta sabiduría nos llega a través de la tradición y por la investigación. La plantas siguen manteniendo su valor a lo largo del tiempo; es el hombre el que debe aprender de nuevo a valorarlas, cuidarlas y beneficiarlas (Fon Quer, 1981).

En la *British Herbal Pharmacopeia* se hace mención a la *Baptisia tinctoria* y al *Salix caprea* como febrífugos. En la Medicina Oriental se tiene al *Lithospermum erythrorhizum* y a la *Amebia euchroma* como antipiréticos.

Investigaciones en *Salix alba* L. "sauce" encontraron el componente de salicina con propiedades antipiréticas. En *Filipéndula ulmaria* L. "ulmaria" posee un monotropitósido; que por hidrólisis enzimática, origina salicilato de metilo, aldehído salicílico, primaverosa y flavonoides confiriéndole propiedad antipirética. (Evans, 1991).

Oriundo (2008), realiza estudios sobre la actividad antipirética del extracto acuoso de las hojas de *Perezia multiflora* "escorzonera"; sus estudios a mayor efecto fueron a una dosis de 200 mg con un porcentaje de 50 %, mientras que para el metamizol con un 66.67 %

Así mismo estudios realizados en la Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga referente a la actividad antipirética realizada por Quispe (1999) utilizando a *Borrago officinalis* L. "borraja" se encontró un 32.35 % para el extracto acuoso y 44.12 % para el extracto hidroalcohólico.

Igualmente Santillán (2004), en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, realiza estudios sobre el efecto antipirético de *Cestrum auriculatum* "hierba santa" usando el extracto hidroalcohólico de las hojas; sus estudios dieron mayor efecto a una dosis de 250 mg/kg con 50% en comparación con Metamizol que tiene un 60% de actividad.

Investigaciones realizadas en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga sobre la actividad antipirética de *Bixa orellana* L. "achiote", se encontró un 85 % para el extracto hidroalcohólico de 900 mg/kg en comparación al paracetamol con un 83.50 %.

2.2. ASPECTOS BOTÁNICOS

2.2.1 Ubicación sistemática de la especie en estudio.

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Sub Clase	:	Asteraidae
Orden	:	Asterales
Familia	:	Asteraceae
Género	:	Helianthus
Especie	:	<i>Helianthus annuus L.</i>
Nombre Vulgar	:	“girasol”

Fuente: Constancia emitida por el Herbarium Huamangensis de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga

2.2.2 Uso tradicional y farmacológico.

Debido a sus propiedades resulta indicada su utilización para tratar tanto dolores musculares, como inflamación de las articulaciones.

El girasol posee propiedades diuréticas, ya que la ingesta de infusiones de esta planta favorece la función renal, lo que genera un aumento en la eliminación de líquidos del organismo. Debido a esta propiedad el girasol es muy utilizado para tratar enfermedades como las cistitis, nefritis y las infecciones urinarias. El consumo de girasol ayudaría a la eliminación de cálculos renales y disminuiría las probabilidades de su aparición.

- Por otra parte, el girasol posee propiedades expectorantes, por lo tanto es muy útil para tratar enfermedades que presenten una acumulación de secreciones en los pulmones, como la bronquitis. También es usado para tratar los resfriados con presencia de fiebre y con abundante tos.

- Además el girasol se utiliza en aplicación externa, ya sea en forma de infusión o de extractos del aceite esencial de esta planta, para limpiar heridas producto de contusiones o cortes, impidiendo que se infecten.
- El girasol posee propiedades digestivas, por lo cual es muy utilizado para tratar trastornos digestivos en general, ya que actúa regulando los procesos digestivos.
- Se obtiene un buen remedio contra los *dolores del estómago*, las *pleuresías*, *resfríos*, *catarros*, dejando macerar al sol, en botella bien tapada, 50 g de tallos tiernos cortados en pedacitos, en 100 g de alcohol puro. Después de una maceración de un mes, se filtra y se conserva en frascos. Esta preparación se toma, mezclada con vino blanco, a la dosis de dos cucharadas por la mañana en ayunas y en el intervalo de las comidas, durante una semana consecutiva.
- Se emplea también exteriormente, en compresas, para sanar úlceras y llagas. El café hecho con las semillas tostadas es un buen remedio contra la jaqueca y dolores nerviosos de la cabeza (Basto, 2001).

2.2.3 Características de la especie *Helianthus annuus L. "girasol"*

Las plantas de este género son habitualmente altas, crecen entre 60 cm hasta casi 2 m. de altura y que tiene una vida de un año. Los tallos son ásperos y velludos, se ramifican en la parte superior. Las hojas pecioladas son dentadas y a menudo pegajosas. Las inferiores son ovadas o en forma de corazón y opuestas, mientras que las superiores son alternas y más estrechas.

Las cabezas florales surgen al final de los tallos en número variable, con brillantes florecillas amarillas en la parte exterior y marrones en el centro. Las flores siguen la dirección del sol, virando del este al oeste a lo largo del día.

Es una planta herbácea, de gran porte, que puede alcanzar los dos metros durante el cual crece, florece y da semillas que germinarán al año siguiente. Para su óptimo desarrollo necesita de una gran cantidad de horas de insolación y mucha humedad.

Principios activos hallados en la flor son: fitosterina, betaina, quercetina, colina, pigmentos antociánicos, faradiol, arnidiol, fósforo, calcio (Silva y col., 1996).

Empleo:

Contiene una gran cantidad de ácido linoleico, oleico, palmítico, esteárico y otros ácidos grasos insaturados, por lo que las semillas se emplean en dietas indicadas en personas con un alto nivel de colesterol en sangre, ya que está demostrado que, administrado de forma habitual, se consigue una considerable disminución en el nivel del mismo. Asimismo, las semillas poseen lecitina y ácido cafeico, lo que le confiere cierto valor nutricional (Basto, 2001).

Las flores y hojas cuentan con algunas sales minerales como calcio y fósforo, junto con otros productos, razón por la cual se las utiliza como antipiréticos, anticatarrales (Silva y col., 1996).

- Hipolipemiente (Moderado)
- Antipirético (Moderado)
- Nutritivo (Leve)

Administración:

Aceite de girasol. De empleo habitual alimentario, resulta muy recomendable tanto por las características ya mencionadas como por el costo bastante menor que supone en comparación con otros aceites de similares características, como el de oliva; aunque hay que evitar el excesivo reciclado y recalentamiento del mismo a fin de que no se formen sustancias nocivas, que también pueden crear sabores extraños (Silva y col., 1996).

Tintura de girasol. Se emplean las cimas floridas, que se cortan en el momento; también se pueden incluir, cortadas en rodajas, zonas jugosas del tallo -aunque carezca de flores- que suelen estar situadas en la parte más alta de la planta. Se seleccionan a partes iguales las cimas floridas y los tallos, hasta completar 100 gramos; se añaden 900 mililitros de alcohol, dejándolo macerar durante una semana como mínimo, y después de proceder a una filtración se pueden tomar de este líquido 50 gotas en las dos principales comidas, con un poco de agua. Este preparado se puede emplear como antipirético (Basto, 2001).

La infusión. Es una de las formas más populares y clásicas de extracción para obtener una tisana. Es muy adecuada para las drogas aromáticas, ya que los aceites esenciales que contienen se evaporan a temperaturas mayores que las precisas para preparar la infusión (Bruneton, 1991). La infusión se realiza sumergiendo las partes troceadas de la planta en una cantidad de agua hirviendo (dependiendo de la planta pueden ser partes enteras, como las semillas del lino); se deja reposar unos 15 minutos removiendo de vez en cuando y se filtra a continuación mediante un tamiz o papel de filtro. Las dosis generales (excepto para drogas tóxicas que deberán determinarlas un médico) son aproximadamente de un gramo de planta por cada 10 de agua (Bruneton, 1991).

2.2.4. Triterpenoides y Esteroides

Son compuestos con un esqueleto carbonado basado en seis unidades de isopreno que derivan biogenéticamente del escualeno, hidrocarburo acíclico de 30 carbonos. Son de estructura relativamente compleja generalmente tetracíclica o pentacíclica con grupos hidroxilos, aldehidos o cetona y ácido carboxílico. Muchos se encuentran como glicósidos formando las llamadas saponinas triterpenoides.

Los esteroides biogénicamente se relacionan con los triterpenoides. Se clasifican como esteroides, saponinas esteroidales, glicósidos cardíacos, esteroalcaloides y las llamadas hormonas esteroidales (Bruneton, 1991; Lock, 1988; Cáceres, 1999).

2.2.5. Flavonoides

Son estructuras moleculares que se encuentran en los vegetales. Dependiendo de su estructura, mantienen diferentes tonos que protegen de la luz ultravioleta y microorganismos. Poseen un esqueleto carbonado $C^6C^3C^6$ que se muestra en la Figura 01 (Santiago de la Rosa, 1999 y Lock, 1988).

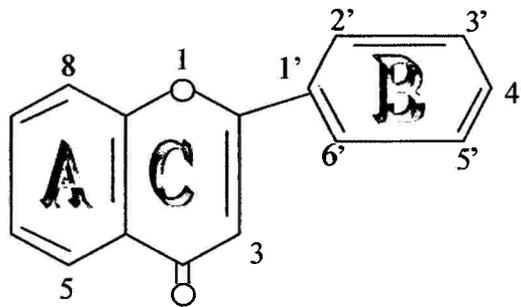


Figura N° 01: Núcleo básico de los flavonoides

Los flavonoides y los compuestos relacionados (antocianos, catequinas y antocianidinas) proceden del metabolismo secundario a través de la ruta del ácido shikímico y la ruta de los policétidos (Kuklinski, 2000).

Los flavonoides están ampliamente distribuidos entre los vegetales superiores y se encuentran prácticamente en todas las plantas superiores (Kuklinski, 2000).

La posición C3 determina los diferentes tipos de flavonoides como son: flavonas, isoflavona, antocianinas, catequinas, etc. (Lock, 1988).

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

2.2.6. Fenoles y compuestos fenólicos

Las estructuras fenólicas son metabolitos secundarios que pueden proceder de la ruta del ácido shikímico o de la ruta del acetato.

- a) Proceden de la ruta del ácido shikímico: fenoles sencillos, ácidos fenólicos (benzoicos, cinámicos, etc.), cumarinas, lignanos, flavonoides, antocianos y taninos.
- b) Proceden de la ruta de los acetatos o ruta del ácido mevalónico, los siguientes derivados fenólicos y heterósidos antracénicos.

Los fenoles sencillos son poco frecuentes y están en la planta en forma de heterósidos (Kuklinski, 2000).

Entre las principales acciones de estos compuestos están: colerético, colagogo, hepatoprotector, diurético, aperitivo, antiinflamatorio, antipirético, astringente, antirradicales libres, antirreumático, etc. (Ruiz, 2000).

2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA TEMPERATURA CORPORAL.

2.3.1 Temperatura corporal.

La temperatura corporal está formada, por la temperatura central y la superficial. La primera viene a ser la temperatura de los tejidos profundos del cuerpo y permanece constante variando menos de 0.6°C día tras día, salvo en casos de enfermedad febril. Mientras que la temperatura superficial aumenta y disminuye con la del medio ambiente y es la más importante cuando nos referimos a la capacidad de la piel de perder calor hacia el ambiente (Guyton, 2001).

El balance entre la producción de calor (por ejercicio muscular, asimilación de alimentos y procesos vitales) y la pérdida de calor (por radiación, conducción y vaporización) determina la temperatura corporal normal (Ganong, 1993).

A. Regulación de la temperatura corporal.

La temperatura corporal está regulada por mecanismos de retroalimentación a nivel nervioso, en los cuales interviene un centro regulador de la temperatura situado en el hipotálamo.

El área principal del cerebro, contiene un gran número de neuronas sensibles al calor que se encuentran en los núcleos preópticos e hipotalámico anterior (con centros parasimpáticos). Mientras que las neuronas sensibles al frío se encuentran en el hipotálamo posterior (con centros simpáticos), septum y sustancia reticular del mesencéfalo; estos dos sistemas interactúan con las señales transmitidas al cerebro proveniente de los receptores de frío y calor de la piel y ciertos tejidos profundos del cuerpo especialmente de la médula espinal (Robbins, 1998).

2.3.2. Fiebre .

La fiebre es una elevación controlada de la temperatura corporal por encima de los valores normales para un individuo. Está regulada de la misma manera en que la temperatura normal se mantiene en un ambiente frío, con la diferencia de que el termostato corporal se ha reajustado a una temperatura más alta. Independientemente de qué patología provenga la fiebre, el termostato se reajusta en respuesta a los pirógenos endógenos entre los que se incluyen las interleucinas IL-1 β e IL-6, el factor de necrosis tumoral α y los interferones β y γ . Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos, que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E₂. la mayoría de las moléculas pirógenas endógenas son demasiados grandes para cruzar la barrera hematoencefálica con eficacia. Sin embargo, los órganos circunventriculares próximos al hipotálamo carecen de barrera hematoencefálica y los factores circulan a través de los capilares (Berhrman, 2000).

La temperatura corporal está regulada por neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo anterior o preóptico. Estas neuronas responden a los cambios en la temperatura sanguínea, así como a las conexiones nerviosas

directas con los receptores de calor y frío situados en la piel y el músculo. Las respuestas termorreguladoras abarcan una redistribución hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, un aumento o un descenso de la sudación, la regulación del volumen del líquido extracelular (a través del sistema de arginina vasopresina) y respuestas conductuales tales como la búsqueda de una temperatura ambiental más caliente o más fría (Berhrman, 2000)

La fiebre puede deberse a muchos procesos entre los cuales están las infecciones, vacunas, a una lesión tisular (infartos, embolia pulmonar, traumatismos, inyecciones intramusculares, quemaduras), a procesos malignos (leucemias, etc.), a sustancias químicas (fármacos), y otras enfermedades (Berhrman, 2000).

La fiebre es una respuesta autónoma, neuroendocrina y conducta compleja y coordinada que se desencadena ante la existencia de una infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de tejidos, tumores, etc., y sirve a una doble finalidad: alertar acerca de una situación anómala y potencialmente lesiva, y poner en marcha una serie de mecanismos fisiológicos para la defensa del organismo. Su manifestación cardinal es la elevación de la temperatura corporal del orden de 1 a 4 °C (Flores, 1998)

El mantenimiento de la homeostasia térmica adecuada depende de un delicado equilibrio entre los mecanismos de producción y conservación del calor, y aquellos implicados en su disipación, cuyo control se lleva a cabo por medio de un grupo de neuronas situadas en la región del área preóptica/hipotálamo anterior (PO/HA), que fisiológicamente se estimulan ante incrementos de temperatura y responden poniendo en marcha los mecanismos disipadores de calor. El desencadenamiento de una reacción febril implica la existencia de *pirógenos endógenos* (citocinas) en áreas del SNC relacionadas con el control de la temperatura (Flores, 1998).

Causas.

Las causas pueden ser:

a) Infecciosa: Las que son originadas por la presencia de virus, bacterias, hongos; parásitos, *rickettsias* y *clamideas*.

b) No infecciosas: Se da como consecuencia de enfermedades inmunológicas (artritis reumatoidea), neoplasias (canceres, linfomas, etc.), cardíacas (infartos), endocrinas (diabetes), reacción hacia agentes químicos o de inmunizaciones, quemaduras, traumatismos, fármacos, mixoma, auricular y hemólisis (Berkow, 1999).

A. Condicionantes de la fiebre.

a) Traumatismos a nivel del cerebro y de la médula espinal.

El hipotálamo recibe la información proveniente de los nervios periféricos (receptores del frío y del calor), sangre y a nivel local. Ciertas operaciones y compresiones por tumores cerebrales en diferentes regiones del hipotálamo; origina, una fiebre muy intensa, pero rara vez produce el efecto opuesto. Así mismo, cortes en la médula espinal a nivel del cuello, por encima de la salida simpática, hace que se pierda el control del riego sanguíneo de la piel y la producción del sudor en todo el cuerpo y por tanto hace que se conserve el calor al interior del cuerpo (Ganong, 1993).

b) Presencia de los pirógenos.

Los pirógenos tienen la característica de producir un desajuste a nivel del hipotálamo, el cual se manifiesta en la elevación de la temperatura corporal (USP-XXIII). Dentro de este grupo tenemos los siguientes:

- **Pirógenos exógenos:** Son lo que inducen la síntesis de una sustancia intermediaria, el pirógeno endógeno y que determina cambios en el sistema nervioso central y conduce a la producción de fiebre. Incluye agentes infecciosos (virus, hongos, bacterias y parásitos), productos bacterianos (exotoxinas y

endotoxinas), productos fúngicos (lipopolisacáridos, proteínas), esteroides (etiocolanona), agentes farmacológicos (colchicina, bleomicina), antígenos no microbianos (bencilpenicilina G, gamma globulina bovina), adyuvantes sintéticos, etc. (Harrison, 1994).

- **Pirógenos endógenos:** En 1948 Beeson describió por primera vez una sustancia inductora de fiebre, termolábil (56°C) que la extrajo de granulocitos neutrófilos de la sangre periférica y granulocitos de exudados peritoneales por inflamación aguda pertenecientes a células de conejo. Esta sustancia se conoció más adelante como *Pirógeno Leucocitario* o *Pirógeno Endógeno*. (Harrison, 1994; Farreras, 2000).

B. Mecanismo de acción de los pirógenos.

a) Acción directa:

Es un mecanismo directo, cuando se aplica los pirógenos directamente en el hipotálamo se logra incrementos de temperatura rápidamente. Esto se da a nivel del laboratorio, entre los pirógenos aplicados, se tienen a las prostaglandinas tipo E₂ (PE₂), los lipopolisacáridos (LPS) como de *E. coli*, AMPcíclico y IL – 1.

b) Acción indirecta:

Cuando los pirógenos exógenos ingresan a la sangre o tejidos, interactúan con los monocitos, macrófagos, célula de Kupffer, etc. para estimular la producción de los pirógenos endógenos, denominados mediadores solubles o citocinas.

2.3.3 Síndrome febril.

Se refiere al conjunto de síntomas y signos que acompañan a la elevación de la temperatura corporal.

- **Síntomas:** Sensación de calor, escalofríos, cefaleas, malestar general, decaimiento, sed, anorexia y polialgias.

- Signos: Facies febril, taquicardia, polipnea, disminución de la presión arterial, soplo sistólico de eyección, sequedad de boca y lengua saburral, piel caliente y orina escasa, oscura y con albuminuria (Goic, 2001).

A. Curva febril.

Consta de tres períodos

- **Periodo inicial o prodrómico.-** Periodo donde se produce el aumento de la temperaturas y está acompañada de artralgias, mialgias, escalofríos, cefaleas, depresión, palidez y malestar general, el individuo aún no tiene fiebre pero se siente mal. Este período dura varias horas y aunque la temperatura se encuentra en un rango normal ya comienzan a funcionar los sistemas productores de pirógeno endógeno y estos se encuentran en la circulación sanguínea (Harrison, 1994).
- **Periodo fastigio, acné o bochorno.-** Periodo donde se produce la temperatura máxima. En esta etapa aumenta el gasto cardíaco, y la frecuencia cardíaca aumenta en forma paralela al incremento de la temperatura, disminuye la vasoconstricción. La hiperventilación presente en esta fase, probablemente se deba al aumento de temperatura a nivel del centro respiratorio y también a la acumulación de CO₂ en el centro respiratorio como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral, durante la fase de escalofríos.
- **Periodo de terminación o defervescencia.-** Periodo que se caracteriza por el descenso de la temperatura, aunque la temperatura corporal se encuentra alta ya que el hipotálamo esté intentando regular la temperatura a 37°C. Cuando se llega a la normotermia, desaparece el pirógeno de la circulación produciéndose un nuevo ajuste con más pérdida de calor, la termólisis supera a la termogénesis, y se elimina el calor acumulado, por lo tanto se produce sudoración, piel caliente por la vasodilatación generalizada, poliuria poco

concentrada, cuando es brusca en forma de crisis siendo menos evidente si se produce en forma lenta, o sea en forma de lisis. Las alteraciones hemodinámicas y respiratorias retroceden rápidamente, mientras que los desajustes metabólicos requieren varios días para su recuperación (Farreras, 2000).

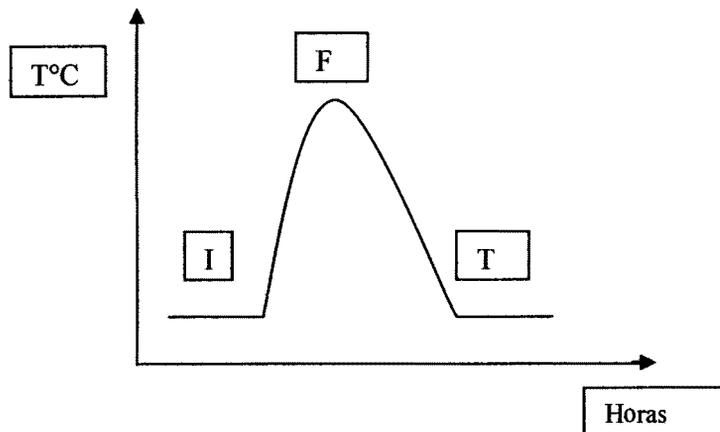


Figura N° 02: Curva febril producida por un pirógeno.

Donde: I : Periodo inicial.
F : Periodo de Fastigio.
T : Periodo de Término.

B Tipos de curvas febriles.

Se tiene los siguientes:

- Fiebre intermitente.- Se caracteriza por una amplia oscilación en las cifras de la temperatura que por momentos llega a lo normal, como se da por ejemplo cuando hay interferencias con antipiréticos u otro tratamiento.
- Fiebre continua.- Es aquella que presenta temperaturas altas, con variaciones menores de un grado entre las mañanas y la tarde. Este tipo se da en casos de neumonía neumocócica.
- Fiebre en dromedario.- Curva que presenta un estado inicial, luego un estado de latencia (descenso) y un periodo de ascenso mayor (periodo preparalítico y paralítico). Este tipo de fiebre se manifiesta en la poliomielitis (Robbins, 1998; Goic, 2001).

2.3.4. Fármacos antipiréticos.

A. Mecanismos de acción.

Los fármacos antipiréticos pueden reducir la fiebre por un mecanismo doble.

- **Mecanismo central.**- Este mecanismo implica la reducción de la liberación local de prostaglandinas E_2 en el área preóptica hipotalámica y áreas relacionadas al centro de termorregulación. El efecto de estos fármacos (AINEs) puede explicarse por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido Araquidónico que se encuentra en las membranas celulares; en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos. Estos eicosanoides participan, en grado diverso, en los mecanismos patógenos de la inflamación, el dolor y la fiebre.
- **Mecanismo periférico.**- Este mecanismo fomenta la vasodilatación; lo cual aumenta la pérdida de calor por irradiación (Goodman y col, 1996; Florez, 1998).

Derivados pirazólicos

En este grupo se encuentran algunos de los fármacos más antiguos utilizados como analgésicos en terapéutica. Con fines preferentemente analgésico y antitérmico se emplean el metamizol o dipirona (metansulfonato sódico o magnésico de la noramidopirina) y la propifenazona (isopropilantipirina), productos derivados de algunos otros que sólo tienen interés histórico, como la antipirina y la amidopirina. Con fines antiinflamatorio y analgésico se utiliza la fenilbutazona (Flores, 1998).

METAMIZOL

El metamizol es un analgésico comparable al AAS (ácido acetilsalicílico) y superior al paracetamol, a igualdad de base y vía de administración, en dolores agudos de tipo moderado/medio. En comparación con el AAS es menos lesivo

para la mucosa gástrica y no provoca complicaciones hemorrágicas (ya que, aunque inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y la síntesis del TXA₂, dicha inhibición es competitiva). El metamizol ejerce una ligera acción relajante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente útil en dolores de tipo cólico, solo o asociado a fármacos espasmolíticos o anticolinérgicos (Flores, 1998)

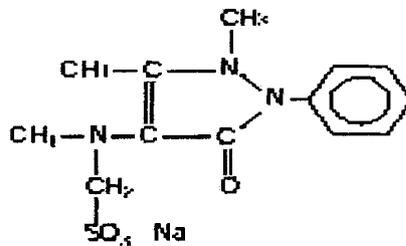


Figura Nº 03: Estructura química del Metamizol

Mecanismo de Acción

La participación de las prostaglandinas como mediadores de la acción hipertérmica de los pirógenos se apoya en varios datos: a) los AINE no bloquean la producción de los pirógenos por parte de los macrófagos ni su penetración en el SNC; b) algunos de los AINE son antitérmicos muy eficaces y, administrados y actuando a nivel del área PO/HA, contrarrestan la fiebre originada por pirógenos o ácido araquidónico, pero no la provocada por aplicación directa de PGE₂; c) la administración central o periférica de algunas prostaglandinas, como PGE₁, PGE₂ y PGF_{1α}, produce fiebre, y d) la concentración de prostaglandinas en el hipotálamo aumenta tras la administración de endotoxinas bacterianas. Demostrada la actividad hipertérmica de las PGE aplicadas en la región del órgano vascular de la *lamina terminalis* y PO/HA, así como su incremento durante el choque febril pirogénico y la acción bloqueante de la síntesis de PG por los AINE, resulta lógico proponer que su acción antitérmica sea consecuencia de su efecto inhibitor central de la síntesis de PG (Flores, 1998).

III MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. UBICACIÓN.

El presente trabajo se desarrolló en la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga en el laboratorio de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica entre los meses de abril a setiembre 2011.

Población

Helianthus annuus L. "girasol" de la zona de Ayacucho

Muestra

1.5 Kg. de flores de *Helianthus annuus* L "girasol" obtenido en la ciudad de Huamanga.

3.2. Materiales

3.2.1. Materiales biológicos.

- Para el estudio se tomó como muestra 1.5 kg de las flores secas y pulverizadas de *Helianthus annuus*. L. "girasol".
- 25 conejos albinos machos de 2 a 3 Kg. de peso; raza Nueva Zelanda provenientes de Fundo Huayllapampa de la UNSCH, los que estuvieron en un ambiente libre de disturbios, buena iluminación y ventilación, con una alimentación a base de alfalfa, zanahoria, afrecho y agua, los que fueron administrados tres veces al día.

3.3. PREPARACIÓN DE LA MUESTRA.

3.3.1. Recolección de la muestra.

Las flores de *Helianthus annuus*. L. "girasol" se recolectaron al azar en horas de la mañana y luego fueron llevadas al laboratorio, algunas muestras en bolsas de papel kraft y otros ejemplares en bolsas de polietileno que contenían unos mililitros de alcohol.

3.3.2. Determinación de la humedad.

Se pesaron 3 g de flores frescas, se deseca a 105°C en una placa, previamente pesada, durante dos horas. Luego, se traslada la muestra al desecador, para ser pesada sucesivamente, hasta obtener peso constante.

3.3.3. Secado.

Las flores de girasol en buen estado y previa limpieza, fueron secadas a temperatura ambiente; bajo la sombra: previamente acondicionados en manojos, esto para un secado uniforme y evitar el deterioro causado por la humedad, hongos u otros microorganismos. Se realizó durante treinta días.

3.3.4. Molienda y tamizado.

Se recolectaron las mejores flores, que no sufrieron alteraciones en el proceso de secado y fueron sometidos a un molino de granos, hasta obtener un polvo. Para homogenizar el tamaño de partícula; el polvo fue sometido al proceso de tamizaje usando un tamiz N° 40.

3.3.5. Determinación de cenizas.

Se pesó 3 g de muestra seca y pulverizada en un crisol de porcelana, previamente pesado, luego fue calentado a fuego directo hasta carbonización de la muestra, se trasladó luego a una mufla a 750°C hasta que se obtuvo cenizas blancas.

3.3.6. Marcha fitoquímica.

Para la identificación de los diferentes metabolitos secundarios presentes en las flores de *Helianthus annuus. L* "girasol" se empleó la marcha fitoquímica propuesta por Miranda. (1996) (Tabla N° 03); este procedimiento se basa en la extracción de los metabolitos secundarios con tres solventes apropiados que representa diferente polaridad.

La identificación de estos metabolitos se dió por reacciones de color y precipitación con reactivos específicos para cada metabolito que puede estar en las diferentes fracciones obtenidas.

Así mismo se realizó el reconocimiento de metabolitos secundarios en el extracto hidroalcohólico seco utilizado en las siguientes pruebas.

3.3.7 Obtención del extracto hidroalcohólico de *Helianthus annuus. L.* "girasol".

Se utilizaron 1000 g. de las flores secas y pulverizadas, las que fueron llevadas a infusión por 40 minutos con 3000 ml de una mezcla de alcohol al 70 % en agua (1:3), posteriormente se filtró con ayuda de tela limpia. El filtrado obtenido se distribuyó uniformemente en placas petri que fueron llevadas a estufa hasta obtener sequedad.

3.3.8 Pruebas de solubilidad.

Para realizar las pruebas de solubilidad se tomaron aproximadamente 100 mg. del extracto hidroalcohólico seco, en tubos previamente rotulados y se les agregó a cada uno de ellos 1 ml de los diferentes solventes ordenados de acuerdo a la polaridad decreciente.

3.4 ESTUDIO FARMACOLÓGICO.

3.4.1 Efecto Antipirético.

A. Fundamento: Se basa en la capacidad de la sustancia en la disminución de la piresis inducida mediante una solución de gelatina al 20%, la cual fue

administrada en la vena marginal de la oreja del conejo, las diferentes variaciones de temperatura se midió con un termómetro rectal con intervalos de 30 minutos.

Se tomó como referencia el ensayo de pirógenos de la USP XXIII empleado para realizar el control de calidad de formas farmacéuticas de uso parenteral y endovenoso.

B. Procedimiento:

a) Preparación de las muestras:

- Solución de gelatina al 20%. Se pesó 20 g. de gelatina el cual fue llevado a un volumen de 100 ml en una fiola con agua destilada temperada a 37° C.
- Solución de Metamizol 50 mg/ml. Se preparó a partir de una tableta de Antalgina® 500 mg (Laboratorio Sanitas, Perú), para el cual se peso 500 mg y se llevó a una fiola de 10 ml con agua destilada teniendo una suspensión de 50 mg/ml.
- Solución de extracto hidroalcohólico de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Del extracto hidroalcohólico seco se tomó 40 g. y se diluyó en 100 ml de agua destilada, se obtuvo de esta manera una concentración final de 400 mg/ml.
- Solución de extracto hidroalcohólico de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Del extracto hidroalcohólico seco se tomó 60 g. y se diluyó en 100 ml de agua destilada, se obtuvo de esta manera una concentración final de 600 mg/ml.
- Solución de extracto hidroalcohólico de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Del extracto hidroalcohólico seco se tomó 80 g. y se diluyó en 100 ml de agua destilada, se obtuvo de esta manera una concentración final de 800 mg/ml.

b) Prueba de Piresis:

- Se mantuvo a los conejos en un ambiente con una temperatura entre 20 y 23°C, libre de disturbio que puedan alterar el comportamiento del animal.

- La alimentación y el agua fueron suspendidas durante el ensayo.
- Los conejos utilizados, estuvieron con un peso entre 2 a 3 Kg.
- El termómetro usado fue introducido por el recto no menos de 7.5 cm y por un periodo mínimo de 5 minutos.
- Se controló la temperatura basal del conejo entre 1 a 5 horas antes de producción de piresis con intervalos de 30 minutos.
- La piresis fué producida con la solución de gelatina al 20% la que se administró por la vena marginal del conejo.
- Se controló la temperatura 30 minutos antes de la administración de los tratamientos.
- Para la determinación del efecto antipirético se formó cinco tratamientos de cinco conejos cada uno, de la manera siguiente:
 - T₁: Tratamiento control positivo, se administró solución de gelatina al 20%.
 - T₂: Tratamiento del fármaco patrón, se administró Metamizol en una dosis de 50 mg/Kg de peso.
 - T₃: Tratamiento con extracto hidroalcohólico, a una dosis de 400 mg/Kg de peso.
 - T₄: Tratamiento con el extracto hidroalcohólico, a una dosis de 600 mg/Kg de peso.
 - T₅: Tratamiento con el extracto hidroalcohólico, a una dosis de 800 mg/Kg de peso.
- Los tratamientos fueron administrados por vía oral utilizando como vehículo agua destilada temperada entre 20 – 23 °C.
- Para la obtención de datos del porcentaje del efecto antipirético, se utilizó la expresión, que relaciona la propiedad de una sustancia para reducir un cuadro pirético y se expresa:

Fórmula N° 3.2

$$\% \text{ EA} = \frac{(T_f - T_s)}{T_f} \times 100$$

Donde:

%EA = Efecto antipirético.

T_f = Periodo de duración de un cuadro pirético.

T_s = Periodo en que una sustancia regulariza la temperatura.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos del efecto antipirético, fueron sometidos al Análisis de varianza (ANOVA) con un nivel de confianza del 95% y un $p < 0,05$ y la prueba de Tukey para el análisis entre tratamientos.

IV RESULTADOS

TABLA N° 01: Porcentaje de humedad presente en las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Ayacucho - 2011

Número de determinaciones	Flores frescas	Flores secas y pulverizadas
1	44.38%	10.77%
2	44.14%	10.52-%
3	44.89%	10.37%
Porcentaje promedio de humedad	44.47%	10.55%

TABLA N° 02: Porcentaje de cenizas presente en las flores de *Helianthus annuus*. L “girasol”. Ayacucho - 2011

Número de Determinaciones	Flores secas y pulverizadas
1	4.9%
2	4.88-%
3	4.84%
Porcentaje promedio de cenizas	4.87%

TABLAN° 03: Metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol".

Ayacucho - 2011

REACCIÓN DE IDENTIFICACIÓN	RESULTADO	METABOLITO SECUNDARIO
Extracto Etéreo		
Ensayo de Sudán	---	Grasas
Ensayo de Dragendorff	+++	Alcaloides
Ensayo de Mayer	+++	Alcaloides
Ensayo de Wagner	+++	Alcaloides
Ensayo de Baljet	+++	Lactonas y Cumarinas
Ensayo de Lieberman Burchard	+++	Triterpenos y Esteroides
Extracto Etanólico		
Ensayo de Borntrager	++-	Quinonas
Ensayo de Fehling	---	Azúcares Reductores
Ensayo de Baljet	+++	Lactonas y Cumarinas
Ensayo de Lieberman Burchard	+++	Triterpenos y Esteroides
Ensayo de Espuma	---	Saponinas
Ensayo de FeCl ₃	++-	Fenoles y Taninos
Ensayo de Ninhidrina	---	Aminoácidos
Ensayo de Borntrager	++-	Antraquinonas
Ensayo de Kedde	---	Glicósidos Cardiotónicos
Ensayo de Dragendorff	++-	Alcaloides
Ensayo de Mayer	++-	Alcaloides
Ensayo de Wagner	++-	Alcaloides
Ensayo de Shinoda	+++	Flavonoides
Extracto Acuoso		
Ensayo de Shinoda	+++	Flavonoides
Ensayo de FeCl ₃	+++	Fenoles y Taninos
Ensayo de Fehling	---	Azúcares Reductores
Ensayo de Espuma	---	Saponinas
Ensayo de Mucílagos	---	Mucílagos
Ensayo de Principios amargos	---	Principios amargos
Ensayo de Dragendorff	++-	Alcaloides
Ensayo de Mayer	+++	Alcaloides
Ensayo de Wagner	++-	Alcaloides

Leyenda: +++ : Abundante cantidad

++- : Moderada cantidad

+-- : Escasa cantidad

--- : Ausente

TABLA N° 04: Solubilidad del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Ayacucho – 2011

Solvente	Resultado
Agua destilada	++++
Suero fisiológico	++--
Metanol	++++
Etanol 50%	++++
Etanol 70%	+++-
Etanol 96%	++--
Acetona	++--
Acetato de etilo	+---
Éter etílico	++--
Cloroformo	+---
Benceno	+---
Hexano	----
Éter de petróleo	+---
Bencina	+--

Leyenda: +++++ : Totalmente soluble
 +--- - : Parcialmente soluble
 ++ -- : Poco soluble
 + --- : Muy poco soluble
 ---- : Insoluble

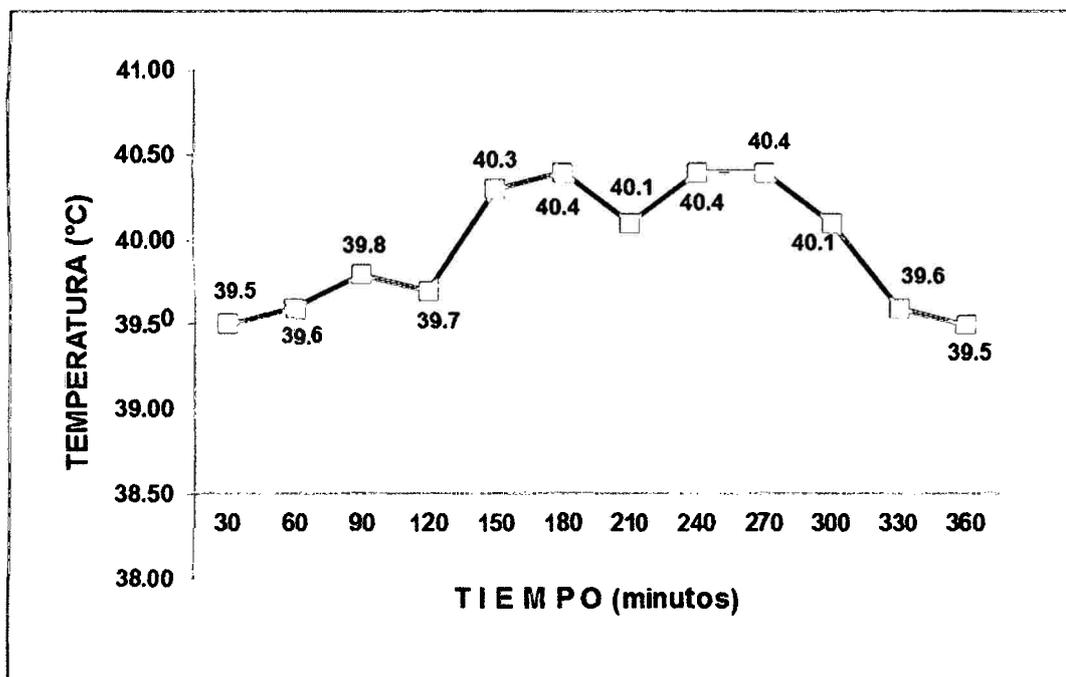


Gráfico N° 01: Variación de la temperatura en función del tiempo producida en conejos albinos luego de la administración de solución de gelatina (20 g/dL). Ayacucho – 2011.

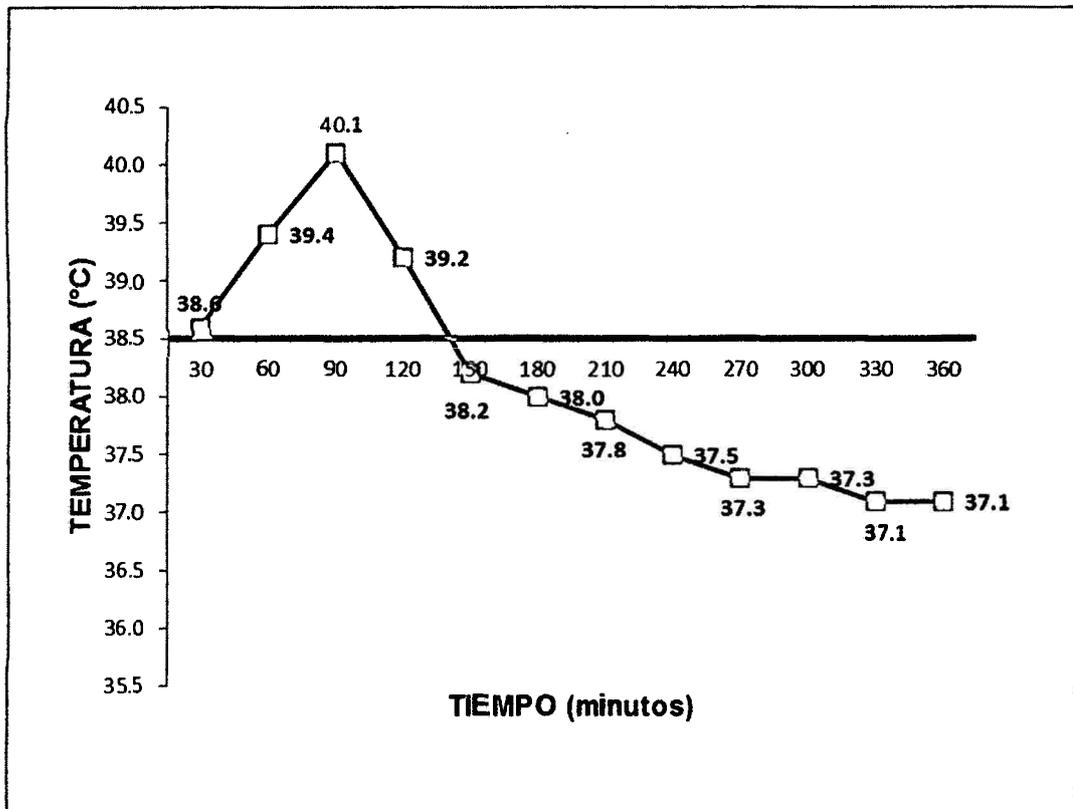


Gráfico N° 02: Variación de la temperatura en función del tiempo producida en conejos albinos luego de la administración de metamizol. Ayacucho-2011.

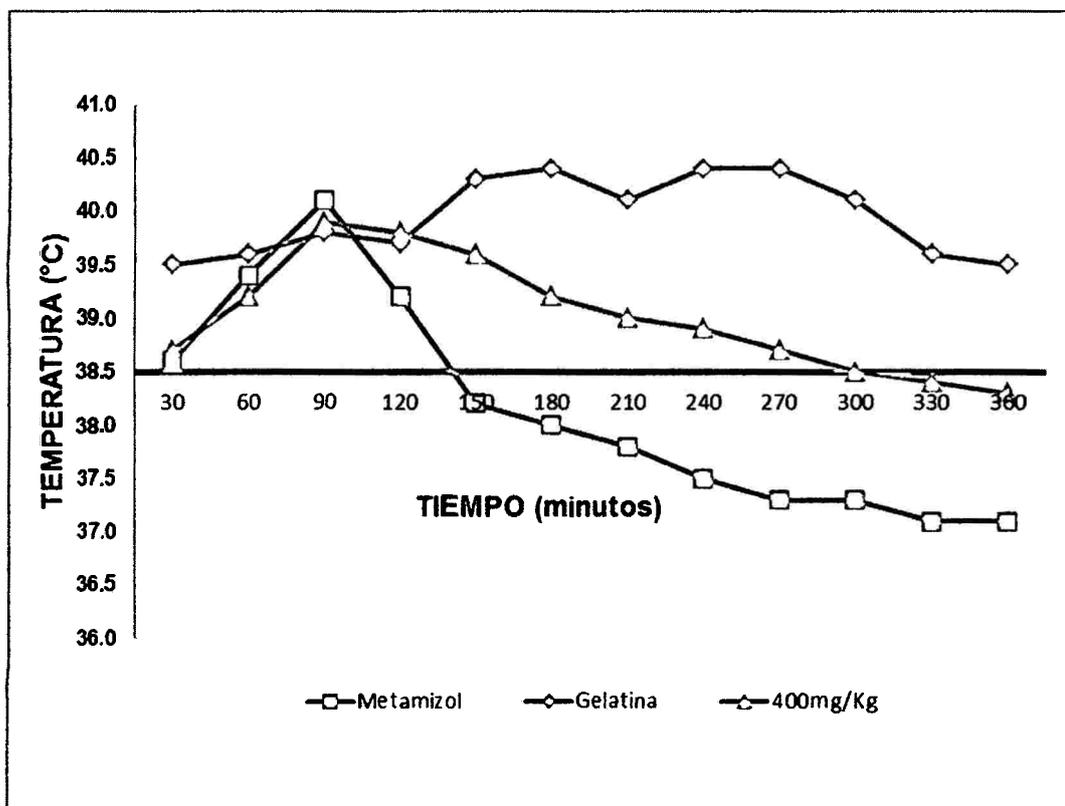


Gráfico N° 03: Variación de la temperatura en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de 400 mg/kg de las flores de *Helianthus annus. L.* "girasol". Ayacucho – 2011.

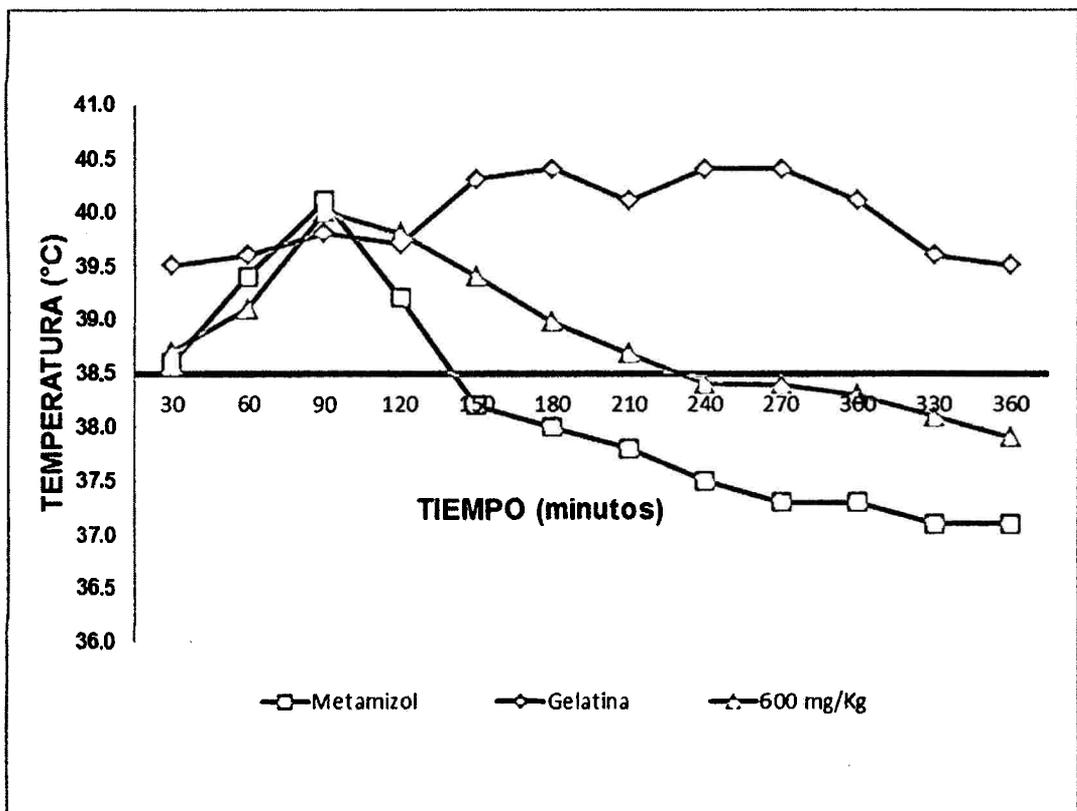


Gráfico N° 04: Variación de la temperatura en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de 600 mg/kg de las flores de *Helianthus annus. L.* "girasol". Ayacucho – 2011.

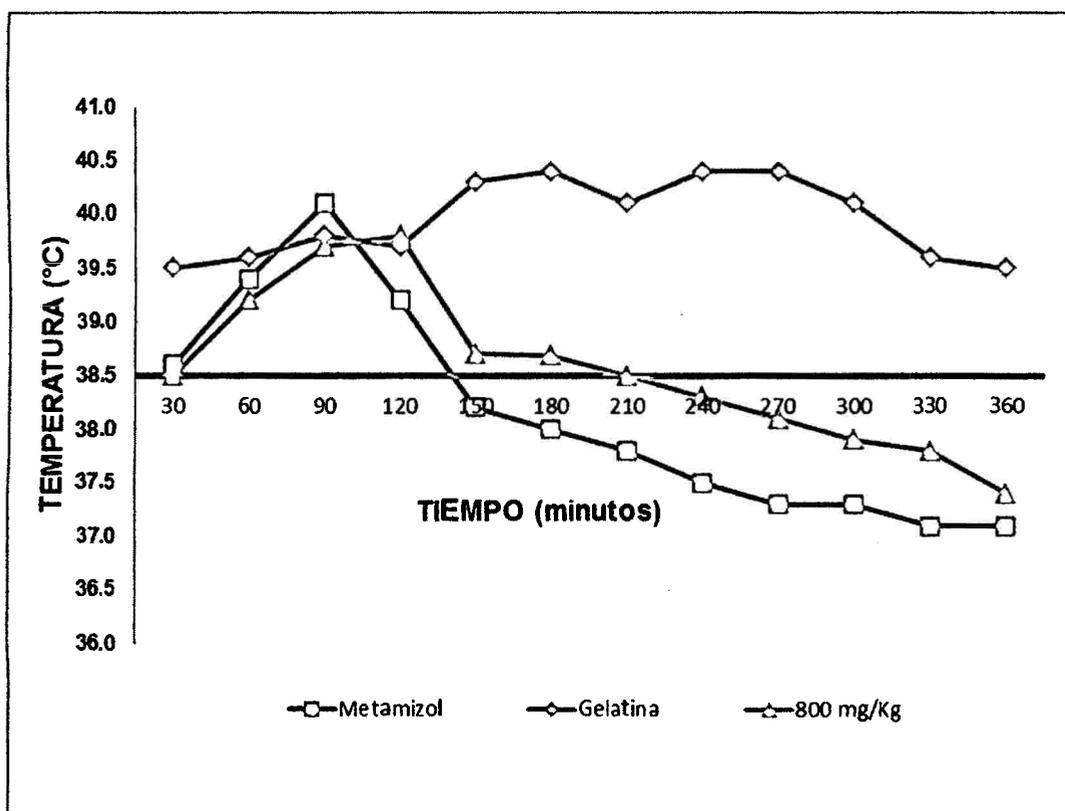


Gráfico N° 05: Variación de la temperatura en función del tiempo por efecto del extracto hidroalcohólico de 800 mg/kg de las flores de *Helianthus annus L.* "girasol". Ayacucho – 2011.

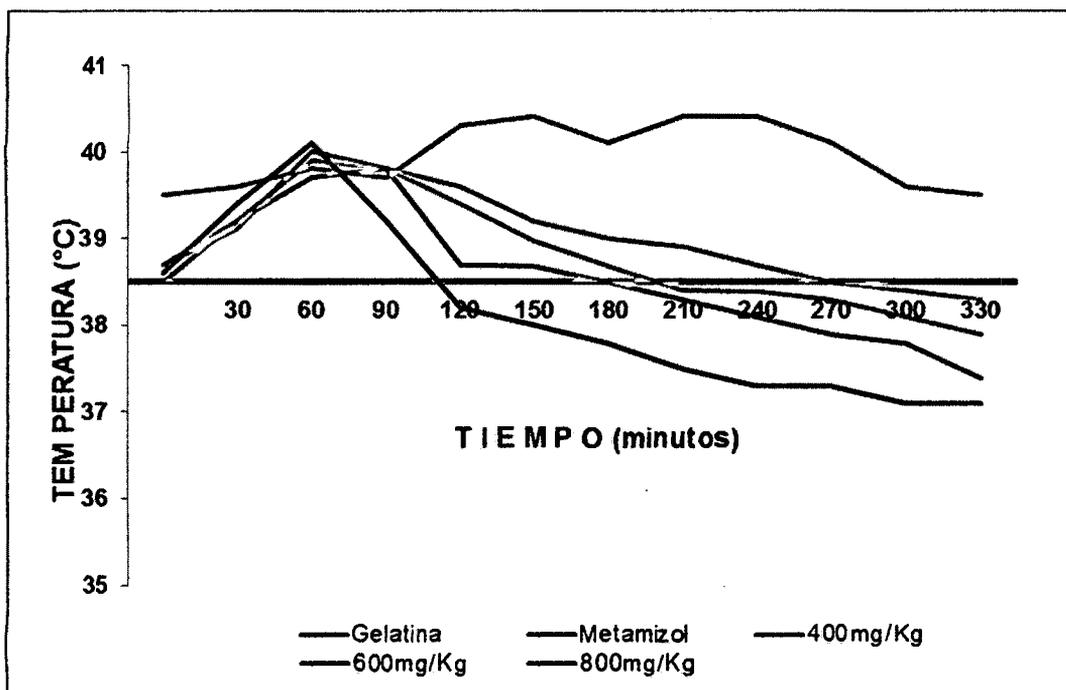


Gráfico N° 06: Comparación de la variación de la temperatura en función del tiempo producida en conejos albinos luego de la administración de solución de gelatina, blanco, control y los diferentes extractos. Ayacucho 2011.

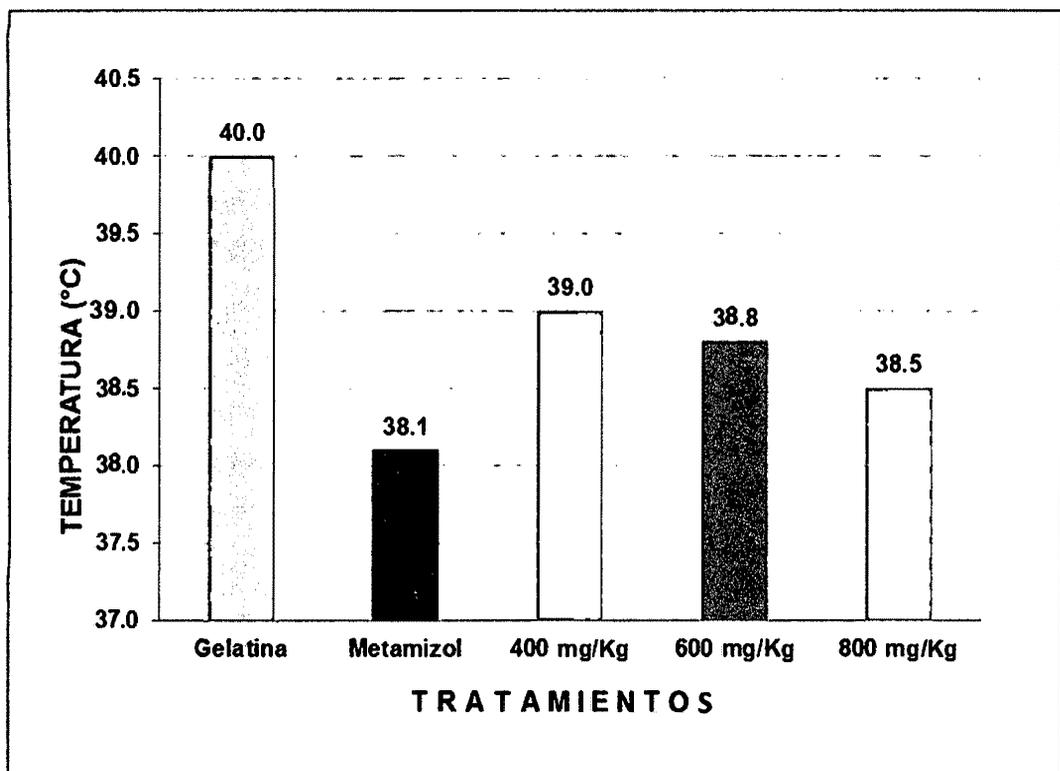


Gráfico Nº 07: Temperatura promedio producida por el efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L. "girasol"* Ayacucho – 2011.

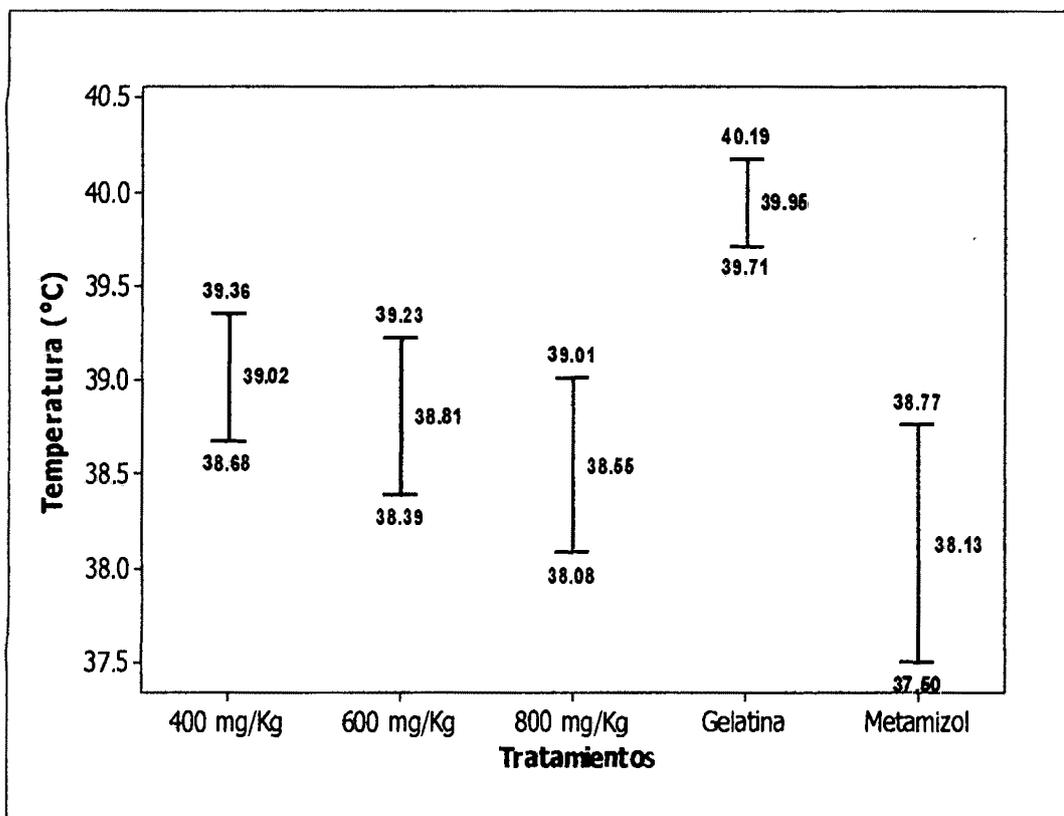


Gráfico Nº 08: Variación de la temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus l.* "girasol". Ayacucho-2011.

Tabla Nº 06: Análisis de varianza de la variación de la temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus L.* “girasol“. Ayacucho – 2011.

ANOVA

Fuente de Variación		g. l.	Suma de cuadrados	Cuadrado Medios	F	Sig.
Temperatura (C°)	Inter - grupos	4	21.997	5.499	11.492	0.000
	Intra - grupos	55	26.320	0.479		
	Total	59	48.317			

Tabla Nº 07: Prueba de Tukey de la variación de la temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus* L. "girasol". Ayacucho – 2011.

Temperatura (°C)

HSD de Tukey^a

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Metamizol 50mg/kg	12	38.1		
800 mg/Kg	12	38.6	38.6	
600 mg/Kg	12	38.8	38.8	
400 mg/Kg	12		39.0	
Gelatina (20g/dL)	12			40.0
Sig.		.125	.471	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los Subconjuntos homogéneos

^a. Uses Harmonic Mean Sample Size =12 000

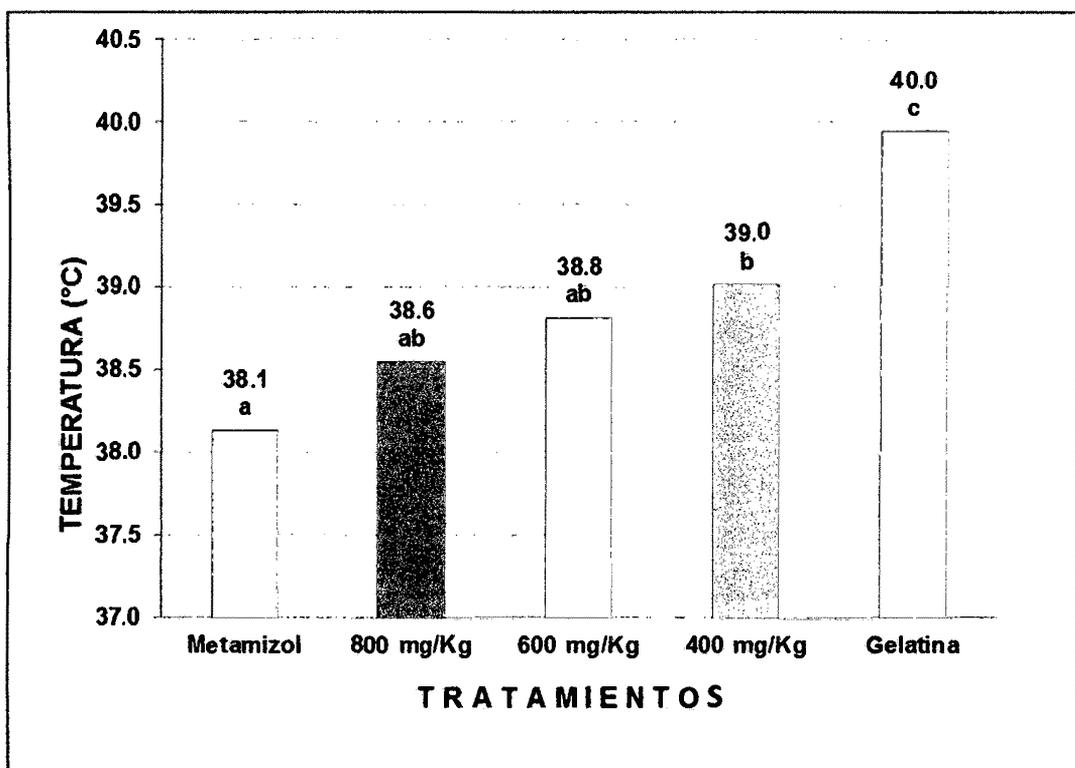


Gráfico Nº 09: Representación de la Prueba de Tukey de la variación temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus L.* "girasol". Ayacucho – 2011.

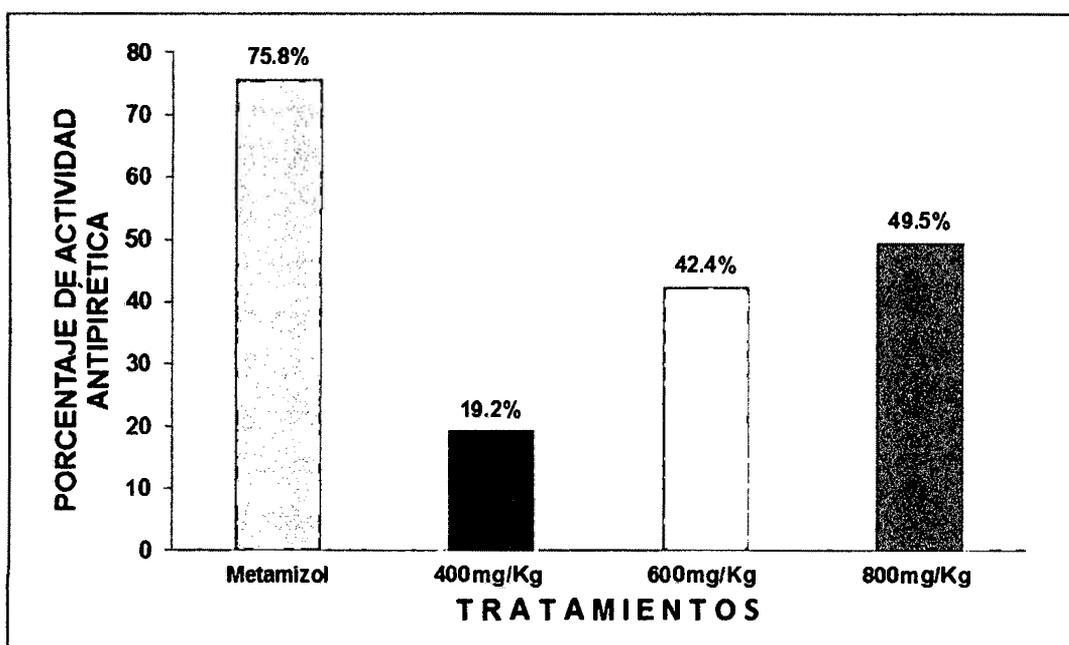


Gráfico N° 10: Porcentaje de actividad antipirética de la variación de temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus L.* "girasol". Ayacucho – 2011.

V. DISCUSIÓN

Las plantas son importantes para la investigación farmacológica y el desarrollo de medicamentos, no sólo cuando los constituyentes de plantas se usan directamente como agentes terapéuticos; sino, como materiales de base para la síntesis de los medicamentos o como modelos para compuestos farmacológicamente activos.

La prioridad de este tipo de trabajos de investigación va teniendo importancia científica que corrobora y revalora los conocimientos tradicionales demostrando, la actividad – efectividad del uso de las plantas medicinales.

Los resultados obtenidos del presente trabajo contribuyen al conocimiento terapéutico de las flores de *Helianthus annuus. L.* “girasol” como agente antipirético. No se han encontrado trabajos específicos de la especie en mención, sin embargo, existen trabajos relacionados al estudio fitoquímico de ésta.

En el Cuadro Nº 01. Se muestra los porcentajes de humedad de las flores frescas de la planta en estudio es de 44.47% y de las flores secas pulverizadas tiene un porcentaje de 10.55%. Miranda (1996), señala que

el contenido de humedad podría llegar hasta en un 85% en muestras frescas y en muestras secas hasta un 40%.

En el Cuadro N° 02. Se muestra el porcentaje de cenizas para las flores de "girasol" un porcentaje de 4.87%, el límite máximo de cenizas que podría tener una muestra vegetal es de 5% porque valores superiores indican un elevado grado de contaminación. El contenido de cenizas hallado en el presente trabajo, significa que en el lugar de muestreo todavía no existen niveles elevados de contaminación, por lo que justifica como un buen lugar de muestreo y para obtener material vegetal para la preparación de fitomedicamentos.

En el Cuadro N° 03, detalla los metabolitos secundarios en las flores de *Helianthus annuus L.* "girasol" donde se encontraron alcaloides, lactonas y cumarinas, triterpenos y esteroides, taninos y fenoles, flavonoides en abundante cantidad, asimismo se encontró quinonas y catequinas en cantidad moderada.

En otro estudio realizado por Li (1999), sobre la presencia de metabolitos secundarios de la especie en estudio, encontró taninos, fenoles, flavonoides, triterpenos y esteroides, la escasa presencia de metabolitos puede deberse también a la diferencia del lugar de recolección, así como la técnica de extracción que usa Li, en su estudio, pues, realiza su extracción usando la técnica reportada por Lock (1998), usando una gran variedad de solventes de diversa polaridad.

El screening fitoquímico realizado a las hojas de girasol por Silva y Ríos (1996), mostraron similares resultados a los hallados en la presente

investigación, hacen referencia que el tipo de quinona hallado corresponde a una antraquinona, con propiedades laxantes.

Los flavonoides son utilizados como antipiréticos, antiarrítmicos, protectores de la pared vascular o capilar, antiinflamatorios, antirradicales libres, factor escorbútico, antihepatotóxico, antibacteriano, antivírico, antifúngico, antiespasmódico, diurético, antiurémico, antihipertensivo y como vitamina P. A los flavonoides se le admite también el efecto inhibidor de la peroxidasa del ácido araquidónico que tiene relación con la actividad antiinflamatoria y en forma indirecta con la actividad antipirética (Evans 1991).

Como se observa mucha de las propiedades atribuidas a estos metabolitos, son comunes y que tienen que ver directa o indirectamente con la actividad farmacológica en estudio.

En el cuadro N° 04 Se observa la alta hidrosolubilidad que presenta el extracto seco hidroalcohólico del girasol. La solubilidad se hace cada vez menor a medida que disminuye la polaridad de los solventes llegando a ser muy poco soluble en los solventes apolares. Lo que manifiesta la alta concentración de sustancias polares en el extracto. Una buena hidrosolubilidad de las sustancias químicas, hace más fácil su administración en los animales de experimentación, para evitar el uso de sustancias que puedan hacer variar los resultados deseados.

La determinación de la solubilidad de los extractos son utilizados, para análisis posteriores como purificación, identificación, estudios cromatográficos, etc., esto gracias a "lo semejante disuelve lo semejante",

que tiene que ver con la polaridad de la sustancia y del disolvente que se use (Serrano, 1998).

En el Gráfico N° 01, se observa la variación de la temperatura luego de la administración de la solución de la gelatina al 20% donde el mayor incremento de temperatura fué hasta los 40.4°C a los 180 a 270 minutos, en forma intermitente, disminuyendo la temperatura luego de este tiempo por mecanismos de defensa como la termorregulación del conejo, con la finalidad de reducir el proceso febril.

Al respecto Guillén (2004), reporta también el cese de la fiebre al cabo de los 400 minutos, Quispe (1999) a los 255 minutos y Santillán (2004) al cabo de los 360 minutos, estas variaciones pueden deberse a aspectos defensivos del organismo de los animales en experimentación.

En el Gráfico N° 02, se observa la curva de variación de temperatura producida después de la administración de la gelatina (20%) y tratada con el metamizol, donde se observa que la fiebre disminuye al cabo de los 110 minutos por efecto del fármaco administrado.

Santillán (2004) obtuvo una disminución de la temperatura con el metamizol en 120 minutos, Guillén (2004), en 66 minutos. Esta variación pudo deberse a la concentración plasmática de 30 a 60 minutos para el paracetamol y de 1.4 horas para el metamizol tras su ingestión oral que tienen efectos efectivos contra la fiebre (Goodman y col., 1996).

En los gráficos N° 03, 04, 05 y 06 se observa las curvas de variación de temperatura luego del tratamiento antipirético con los diferentes extractos hidroalcohólico de *Heliantus annuus* L. "girasol",

obteniéndose las temperaturas basales normales (38.5°C) de los conejos con los extractos de 400 mg/Kg, 600 mg/Kg y 800 mg/Kg al cabo de 296.67, 220 y 196.67 minutos, respectivamente. Esta variación obtenida pudo deberse a la diferencias sustanciales en las concentraciones de principios activos del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus L.* "girasol".

Comparando los resultados del extracto hidroalcohólico con la variación de temperatura del metamizol, se puede afirmar que este fármaco fue más efectiva, sin embargo se puede afirmar que *Helianthus annuus L.* "girasol" presenta metabolitos secundarios que presenta actividad antipirética.

El Gráfico Nº 07 nos muestra la variación de la temperatura promedio por efecto de los diversos tratamientos, demostrándose que se logró producir piresis con la gelatina con una temperatura promedio de 40.0°C, mientras que las temperaturas promedio finales para el metamizol, el extracto de 400 mg/Kg, 600 mg/Kg y 800 mg/Kg fueron de 38.1°C, 39.0°C, 38.8°C y 38.5°C, respectivamente, obteniéndose la menor temperatura basal del conejo con el metamizol.

En el Gráfico Nº 08, nos muestra los rangos de variación de la temperatura por efecto del metamizol y el extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annus L.* "girasol", obteniéndose con la gelatina de una temperatura inicial de 40.19°C a una final de 39.71°C, manteniéndose al cabo de los 360 minutos con fiebre, mientras que con el metamizol fué la temperatura inicial fué de 38.77°C a una final de 37.50°C, con el

extracto de 400 mg/Kg la temperatura inicial fué de 39.36°C a una final de 38.68°C, manteniéndose en la condición de fiebre; con el extracto de 600 mg/Kg fué la temperatura inicial de 39.23°C a una final de 38.39°C y con el extracto de 800 mg/Kg fué la temperatura inicial de 39.01°C a una final de 38.08°C, demostrándose que ambos extractos presentan actividad antipirética, siendo superada por el metamizol.

Obtenidos estos datos podemos atribuir que el efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol" se debe a la presencia de flavonoides, fenoles, lactonas, triterpenos en una buena cantidad los cuales tienen que ver en la inhibición de prostaglandinas (Kuklinski, 2000), no sólo en procesos diuréticos sino también sobre la inflamación como lo señalan Oré (2000) y Atao (2001), señalan como responsables a estos metabolitos en procesos antiinflamatorios.

La Tabla Nº 06 y 07 y el Gráfico Nº 09, nos muestra el análisis de varianza y la Prueba de Tukey de la variación de la temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus L.* "girasol", hallándose diferencia estadística significativa ($P < 0.05$) en el efecto antipirético del metamizol con el extracto hidroalcohólico de las flores de girasol, obteniéndose el menor promedio de temperatura con el metamizol con 38.1°C, seguido de los extractos hidroalcohólico de 800 mg/Kg, 600 mg/Kg y 400 mg/Kg con temperaturas de 38.6°C, 38.8°C y 39.0°C, respectivamente.

Los flavonoides son los pigmentos amarillos derivados de la fenil-

benzo y pirona o fenil cromona. Existen 6 clases principales, las chalconas, las flavonas, los flavonoles, las antocianidinas, y los taninos condensados, y otras dos más, las xantonas y las auronas. De todos ellos, los que tienen mayor interés farmacológico son dentro del grupo de los flavonoides: flavonas, flavonoles y flavanonas y sus correspondientes heterósidos y los antocianósidos. Muchos de ellos presentan actividad sobre el sistema vascular, desinflamantes y antipiréticos, por ello la importancia de su estudio.

El Gráfico N° 09 nos muestra el porcentaje de actividad antipirética de la variación de temperatura por efecto del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus* L. "girasol", demostrándose que el metamizol tiene el mejor porcentaje antipirético con 75.8%, seguido del extracto hidroalcohólico de 800 mg/Kg con 49.5%, 600 mg/Kg con 42.4% y el extracto de 400 mg/Kg con 19.2% demostrándose que el metamizol es más efectivo como antipirético.

Dentro de los antipiréticos tradicionalmente conocidos como el metamizol la actividad varía de uno a otro, sobre todo en el grado de disminución de la fiebre, el tiempo en que se consigue el efecto, vida media, las indicaciones para determinada población (edad, patología de base) y la presencia de efectos secundarios que deben tenerse en cuenta antes de decidir la prescripción, sin embargo los resultados nos demuestra que las flores de *Helianthus annuus* L. "girasol" presenta esta actividad antipirética y en porcentajes menores que el metamizol.

VI. CONCLUSIONES

Concluido el presente trabajo de investigación se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1° El extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol". Presenta actividad antipirética a las concentraciones de 800 y 600 mg/Kg. Mientras que el de 400 mg/kg. presenta menor actividad antipirética.
- 2° Se determinó la presencia de metabolitos secundarios como: alcaloides, lactonas y cumarinas, triterpenos y esteroides, taninos y fenoles, flavonoides, quinonas y catequinas del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L.* "girasol".
- 3° Los principios activos que pueden ser responsables de la actividad antipirética son los compuestos fenólicos como taninos, flavonoides y fenoles sencillos que se hallan presentes en la planta.

VII. RECOMENDACIONES

- 1° Realizar estudios farmacológicos diferentes a la actividad antipirética del *Helianthus annuus. L. "girasol"*. ya que según el uso tradicional lo utilizan para otros tipos de enfermedades.
- 2° Realizar estudios pre-clínicos y clínicos de la actividad antipirética del *Helianthus annuus. L. "girasol"*, para así poder obtener formas farmacéuticas que puedan comercializarse.
- 3° Ahondar más en este tipo de investigación ya que se puede controlar la piresis de manera natural evitando así los efectos secundarios de los medicamentos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. **Angulo, H y Hernández, D.** (1999). La etnofarmacología y los ensayos como estrategia actual en la investigación fitoquímica. Editorial Instituto de Salud Integral UNMSM. Perú.
2. **Atao, R.** (2001). Actividad de las hojas de *Uncaria tomentosa* (Willd) DC. en la inflamación crónica intestinal inducida por Indometacina. Tesis UNSCH. Ayacucho - Perú.
3. **Basto, R.** (2001). "Hierbas medicinales y sus propiedades Medicinales".
4. **Berkow, R.** (1999). Manual Merck de Información Médica para el hogar. Editorial Merck Sharp & Dohme Océano. México.
5. **Brunenton, J.** (1991). Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Editorial Acribia S.A.. España.
6. **Cabieses, F.** (1993). Apuntes de medicina Tradicional. CONCYTEC. Perú.
7. **CYTED.** (1995). Manual de técnicas de Investigación. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. UNMSM. Perú.
8. **Evans, W.** (1991). Farmacognosia. Décima edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
9. **Farreras, R.** (2000). Medicina Interna. Décima tercera edición. Editorial Zaragoza. España.
10. **Flores, J.** (1998). Compendio de la Farmacología Humana. Editorial Masson. España.
11. **Font Quer, P.** (1981). Plantas Medicinales. Séptima edición. Editorial Labor S. A.. Barcelona.
12. **Ganong, F.** (1993). Fisiología Medica. Editorial Manual Moderno S.A.. México.
13. **Goic, A.** (2001). Semiología Médica. Segunda edición. Editorial Mediterráneo. Chile.
14. **Goodman, A.; Theodore, R.** y otros. (1996). Las Bases de la Farmacología de la Terapéutica. Novena edición. Editorial Editorial

Mc Graw-Hill Interamericana. México.

15. **Guillén, D.** (2004) Citotoxicidad y efecto antipirético del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Bixa orellana* L. "achiote" Ayacucho.
16. **Guyton, A.** (2001). Tratado de Fisiología Médica. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
17. **Harrison, F.** (1994). Principios de Medicina Interna. Décima tercera edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
18. **Kuklinski, C.** (2000). Farmacognosia; estudio de las drogas y sustancia medicamentosas de origen natural. Editorial Omega. España.
19. **Lebas, F. y col.** (1996). El conejo y patología. Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la alimentación. Colección FAO. Producción y Sanidad animal. Roma.
20. **Li, E.** (1999). Actividad biológica del extracto acuoso atomizado de las hojas de *Helianthus annuus* L. "girasol" en animales de experimentación. Tesis UNMSM. Lima - Perú.
21. **Litter, M.** (1988). Farmacología Experimental y Clínica. Séptima edición. Editorial Ateneo. Argentina.
22. **Lock, O.** (1988) Investigación Fitoquímica. Fondo editorial Universidad Pontificia Católica del Perú. Lima – Perú.
23. **Magallanes, C. y Aucasime, L.** (1993). Botánica Fanerógama. Facultad de Ciencias Biológicas. UNSCH. Perú.
24. **Mazzei, E.** (1996). Tratado de Semiología y Fisiopatología. Quinta edición. Editorial Ateneo. Argentina.
25. **Miranda, M.** (1996). Métodos de Análisis de drogas y extractos. Instituto de Farmacia y Alimentos de la Universidad La Habana. Cuba.
26. **Muñoz, F.** (1993). Plantas Medicinales Aromáticas: estudio, cultivo y procesado. Primera edición. Ediciones Mundi Prensa. España.
27. **Oré, L.** (2000). Estudio Fitoquímico y determinación del efecto antiinflamatorio de las hojas de *Buddleja americana* "lengua de perro" Ayacucho 1999. Tesis UNSCH. Ayacucho - Perú.
28. **Oriundo, W.** (2008). Actividad Antipirética del extracto acuoso de las

- hojas de *Perezia multiflora* "escorzonera". Tesis UNSCH. Ayacucho - Perú.
29. **Quispe, M.** (1999). Tamizaje Fitoquímico y actividad antipirética de *Borago officinalis* L. "borraja". Tesis UNSCH. Ayacucho - Perú.
 30. **Robbins, S.** (1998) Patología estructural y funcional. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México.
 31. **Santillán, R.** (2004). Tamizaje fitoquímico y evaluación de la actividad antipirética del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* "hierba santa". Tesis UNSCH. Ayacucho - Perú.
 32. **Serrano, C.** (1998). Fitoquímica Etnofarmacognosia. UNSAAC. Perú.
 33. **Silva, H.;Rios, F.** (1996) *Helianthus annuus* L.: Un antiinflamatorio milenario. Instituto Peruano de Seguridad Social Iquitos. Perú.

ANEXO

ANEXO 01

CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DEL *Helianthus annuus* "girasol"



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

C E R T I F I C A

Que, la Bach. En Farmacia y Bioquímica, Srta. Elisabeth Judith, HUAMÁN POZO, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis

Dicha muestra ha sido estudiado y determinada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A (1988) y es como sigue

DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ASTERIDAE
ORDEN	:	ASTERALES
FAMILIA	:	ASTERACEAE
GENERO	:	<i>Helianthus</i>
ESPECIE	:	<i>Helianthus annuus</i> L.
NV.	:	"girasol"

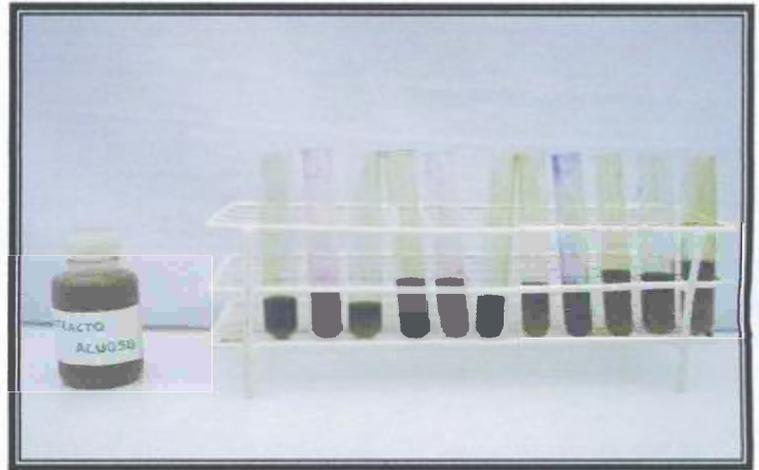
Se expide la certificación correspondiente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente

Ayacucho. 05 de Julio del 2011

ANEXO N°02



Fotografía: Extracto bencénico



Fotografía: Extracto acuoso



Fotografía: Extracto alcohólico

ANEXO Nº 03

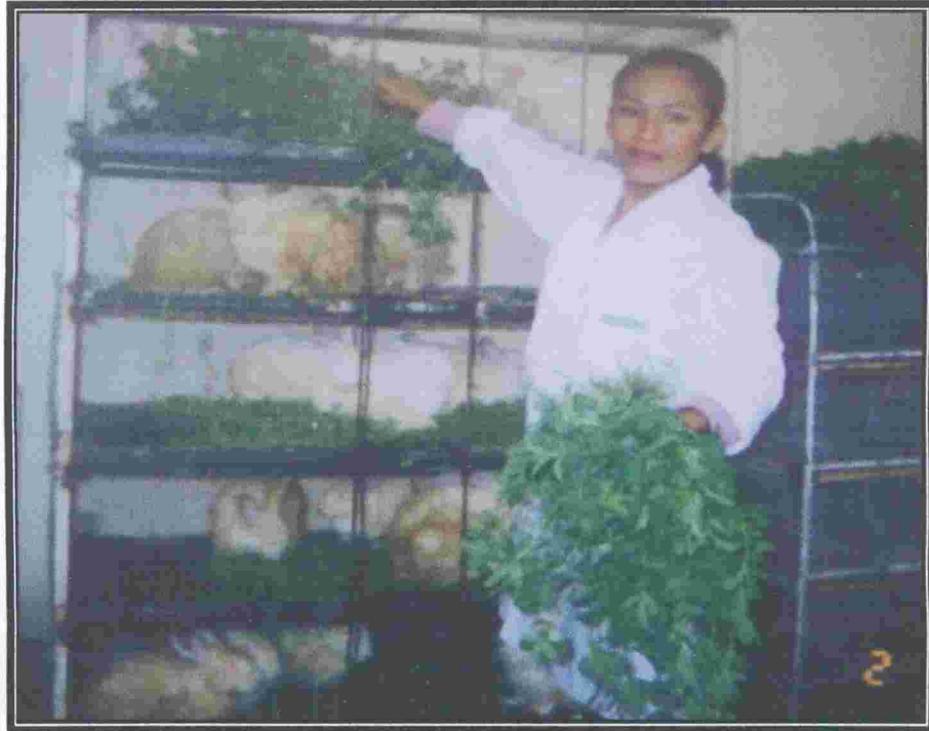


Fotografía: Pétalos de las flores de *Helianthus annuus*. L. "girasol"



Fotografía: Pétalos molidos de las flores de *Helianthus annuus*. L. "girasol"

ANEXO N°04



Fotografía: Alimentando con alfalfa a los conejos albinos



Fotografía: Preparación del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus. L. "girasol"*

ANEXO N°05



Fotografía: Conejos albinos en reposo, previo a la prueba farmacológica



Fotografía: Producción de fiebre con solución de gelatina (20%) en conejos albinos

ANEXO N°06



Fotografía: Administración del extracto hidroalcohólico de las flores de *Helianthus annuus*. L. "girasol" en conejos albinos



Fotografía: Control de la temperatura rectal en conejos albinos