



**UNIVERSIDAD NACIONAL**  
**“PEDRO RUIZ GALLO”**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**EFICACIA ANTIINFLAMATORIA TÓPICA DEL**  
**PLANTAGO MAJOR (LLANTÉN) VS DICLOFENACO**  
**EN RATAS ALBINAS**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE**  
**MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

**BACH. LLANCA BRAVO, LILYAN MARISSEL**  
**BACH. TAFUR MUÑOZ, DAVID**

**ASESOR:**

**CHICLAYO PADILLA, ALFREDO**

**LAMBAYEQUE, FEBRERO DE 2018**



**UNIVERSIDAD NACIONAL**  
**“PEDRO RUIZ GALLO”**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**EFICACIA ANTIINFLAMATORIA TÓPICA DEL**  
**PLANTAGO MAJOR (LLANTÉN) VS DICLOFENACO**  
**EN RATAS ALBINAS**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE**  
**MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR:**

---

**BACH. LLANCA BRAVO, LILYAN MARISSEL**  
**AUTORA**

---

**BACH. TAFUR MUÑOZ, DAVID**  
**AUTOR**

---

**DR. CHICLAYO PADILLA, ALFREDO**  
**ASESOR TEMÁTICO Y METODOLÓGICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL**  
**“PEDRO RUIZ GALLO”**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**EFICACIA ANTIINFLAMATORIA TÓPICA DEL**  
**PLANTAGO MAJOR (LLANTÉN) VS DICLOFENACO**  
**EN RATAS ALBINAS**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE**  
**MÉDICO CIRUJANO**

**APROBADO POR:**

---

**DRA. BLANCA SANTOS FALLA ALDANA**  
**PRESIDENTE**

---

**DR. SEGUNDO FELIPE ULCO ANHUAMAN**  
**SECRETARIO**

---

**DR. JULIO ENRIQUE PATAZCA ULFE**  
**VOCAL**

---

**DR. WISTON IVAN MALDONADO GOMEZ**  
**SUPLENTE**

## **COLABORADORES**

**WILBER OMERO RODRÍGUEZ LÓPEZ**

Docente de Bioestadística de la FMH-UNPRG, Lambayeque

**JORGE CUSTODIO HORNA**

Químico Farmacéutico del Hospital Regional de Lambayeque, Chiclayo.

**BREMILDA BRAVO ASENJO**

Tecnólogo médico del Hospital Provincial Docente Belén, Lambayeque

**MIGUEL FLORES LLOCLLA**

Tecnólogo médico del Laboratorio Referencial- GERESA, Lambayeque

## **LUGAR DE EJECUCIÓN**

Bioterio y laboratorio de cirugía experimental de la Facultad de Medicina Humana - UNPRG.

## **ÁREA DE INVESTIGACIÓN.**

Farmacología y medicina alternativa

## **LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.**

Plantas medicinales antiinflamatorias

## **DURACIÓN DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO:**

22 meses

## **FECHA DE INICIO**

Mayo-2016.

## **FECHA DE TÉRMINO.**

Febrero del 2018.

## **DEDICATORIA**

A ti Dios mío por siempre estar a mi lado, por no abandonarme y darme la fortaleza necesaria para seguir adelante

A mis padres por su apoyo incondicional y su gran amor a lo largo de mi vida, por sus palabras de aliento para siempre seguir adelante.

A una persona maravillosa que siempre está a mi lado, en momentos alegres y difíciles, siempre, muy empeñosa en todo lo que nos proponemos, la cual forma parte de este proyecto.

**Tafur Muñoz, David**

A nuestro padre celestial, por su infinita bondad y amor sin límites que nos ha guiado a lo largo del camino.

A mi familia, por su sacrificio y apoyo para acompañarme en cada uno de mis proyectos.

A quienes colaboraron en la elaboración del presente trabajo de investigación, por su dedicación e interés para alcanzar los objetivos.

A mi compañero, que ha contribuido no solo con su conocimiento y empeño, sino también con su perseverancia, y sin el cual no habría sido posible la realización de este proyecto.

**Llanca Bravo, Lilyan Marissel**

## INDICE

DEDICATORIA.....	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. METODOLOGÍA.....	12
III. RESULTADOS.....	17
IV. DISCUSIONES.....	23
V. CONCLUSIONES.....	27
VI. RECOMENDACIONES.....	29
FINANCIAMIENTO.....	31
CONFLICTO DE INTERESES.....	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
VIII. ANEXOS.....	35

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El presente trabajo busca determinar la eficacia antiinflamatoria del *Plantago major* gel 20% respecto al Diclofenaco gel 1% por vía tópica en ratas albinas.

**MÉTODOLOGÍA:** Se realizó un estudio cuantitativo de diseño experimental, en el bioterio y laboratorio de cirugía experimental de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional “Pedro Ruiz Gallo”, durante el periodo 2016 – 2017, empleando 24 ratas albinas divididas en tres grupos, a las que se indujo inflamación con carragenina 10% intradérmica, y se aplicó tratamiento tópico a cada grupo, con *Plantago major* gel 20%, Diclofenaco gel 1% y gel sin principio activo respectivamente. Se analizó estadísticamente los tiempos de desaparición de signos clínicos y niveles de Proteína C reactiva (PCR).

**RESULTADOS:** El tiempo promedio de desaparición de signos clínicos de inflamación fue menor en el grupo tratado con Diclofenaco gel 1%. La concentración promedio de PCR fue menor en el grupo que recibió *Plantago major* gel 20% que el grupo control.

**CONCLUSIONES:** El Diclofenaco gel 1% tópico es clínicamente más eficaz que el *Plantago major* gel 20%, sin embargo, no existe una diferencia laboratorial estadísticamente significativa. El *Plantago major* gel 20% ha demostrado una eficacia antiinflamatoria estadísticamente significativa con respecto al placebo tanto clínica como laboratorialmente.

**Palabras claves:** *Plantago major*, Llantén, Eficacia, agentes antiinflamatorios, Diclofenaco, Proteína C reactiva.

## **ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** The present study seeks to determine the anti-inflammatory efficacy of Plantago major gel 20% compared to Diclofenac gel 1% topically in albino rats.

**METHODOLOGY:** A quantitative experimental study was conducted in the experimental surgery laboratory and bioterium of the Faculty of Human Medicine of the National University "Pedro Ruiz Gallo", during the period 2016 - 2017, using 24 albino rats divided into three groups, to which inflammation was induced with 10% intradermal carrageenan, and topical treatment was applied to each group, with Plantago major gel 20%, Diclofenac gel 1% and gel without active principle respectively. The disappearance times of clinical signs and levels of C-reactive protein (CRP) were analyzed statistically.

**RESULTS:** The average time of disappearance of clinical signs of inflammation was lower in the group treated with Diclofenac gel 1%. The average concentration of CRP was lower in the group that received Pm gel 20% than the control group.

**CONCLUSIONS:** Diclofenac gel 1% topical is clinically more effective than Plantago major gel 20%, however there is no statistically significant difference in laboratory. Plantago major gel 20% has shown a statistically significant anti-inflammatory efficacy with respect to placebo both clinically and laboratorially.

**Key Words:** Plantago major, C - reactive protein, Diclofenac; Anti-Inflammatory agents



# **I. INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, existe una amplia variedad de medicamentos antiinflamatorios, como el diclofenaco, derivado del ácido fenilacético, que es uno de los AINE tópicos para los que existe mejor evidencia. Sin embargo, posee efectos secundarios en casi 20% de pacientes observándose reacciones de hipersensibilidad<sup>1</sup>.

En nuestro país, es común el uso de plantas a las que se atribuye propiedades medicinales, como el *Plantago major* (Pm), cuya composición ha sido estudiada, encontrándose múltiples propiedades, incluyendo la antiinflamatoria.

Zubair et al., Gonçalves et al. y Wang et al.<sup>2-4</sup>, encontraron compuestos, tales como: plantamajoside, verbajoside, glucósidos feniletanoides, flavonoides, derivados de guanidina, terpenoides, ácidos orgánicos y ácidos grasos. Samuelsen<sup>5</sup> concluyó que algunos de estos constituyentes poseen actividad antiinflamatoria, como el Ácido ursocólico, que posee un efecto inhibitor sobre las COX 1 y 2 in vitro, la liberación de histamina de los mastocitos, la elastasa y el complemento; el Plantamajoside posee un efecto inhibitorio sobre el ácido araquidónico y la Aucubina tiene propiedades antiinflamatorias cuando se aplica tópicamente. Por otro lado, Hussan et al.<sup>6</sup>, concluyó que los extractos de Pm atenúan la respuesta inflamatoria mediante la reducción de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias, con un mecanismo probable de producción local de glucocorticoides, siendo el efecto más pronunciado con la disolución en metanol.

La inflamación es una respuesta protectora en la que participan las células del huésped, los vasos sanguíneos, proteínas y otros mediadores, que tratan de eliminar la causa inicial de la lesión celular, además de las células y tejidos necróticos. Una vez que ejerce su función protectora, cicatriza y repara los focos de lesión, pero también puede ocasionar daños en los tejidos normales. El proceso de inflamación tiene un componente local y otro sistémico. En

el primero participan células como mastocitos, polimorfonucleares y el endotelio vascular. El sistémico, está a cargo de la activación de los sistemas del complemento, coagulación y kininas, así como la generación de metaloproteinasas, metabolitos del ácido araquidónico y citoquinas. La activación de los sistemas enzimáticos, produce mediadores de la inflamación por las distintas células del sistema inmune. Los mediadores primarios, están pre sintetizados y son rápidamente secretados cuando se inicia un proceso inflamatorio. Los secundarios en cambio, requieren un proceso de transcripción y traducción que tarda varias horas en desarrollarse. Dentro de ellos, tenemos a la proteína C reactiva, una proteína de fase aguda que se produce en el hígado, y se encuentra en pequeñas cantidades en el plasma, pero se incrementa hasta en 10000 veces en las primeras 24h de un proceso inflamatorio agudo<sup>7</sup>, estos niveles se mantienen elevados mientras dura la inflamación, y se reducen rápidamente con su resolución, con un tiempo de semivida de 4 a 7 h<sup>8</sup>. Siendo el marcador inflamatorio actual, que proporciona la información más concreta en la práctica clínica<sup>9</sup>.

Nuestro trabajo busca encontrar una opción antiinflamatoria más accesible, mediante el estudio específico de su efecto antiinflamatorio con respecto al diclofenaco por vía tópica<sup>1</sup>, de fácil administración, y preferida en dolor leve, local y transitorio. Utilizando criterios de desaparición de signos clínicos de inflamación local y la variación de los niveles de proteína C reactiva sérica en los diferentes grupos de estudio, con el objetivo de determinar la eficacia antiinflamatoria del plantago major gel 20% respecto al Diclofenaco gel 1% por vía tópica en ratas albinas.

## **II. METODOLOGÍA**

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio con diseño experimental, el cual tuvo lugar en el bioterio y el laboratorio de cirugía experimental de la facultad de medicina humana de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo durante el periodo 2016-2018, empleando 24 ratas albinas, de raza Sprague-Dawley, adquiridas con certificación, vacunadas y desparasitadas, de las cuales 11 fueron hembras y 13 machos, con un peso promedio de  $177,5 \pm 26,04$  g. La población fue dividida aleatoriamente en 3 grupos conformados por 8 unidades cada uno, y cada grupo recibió un medicamento vía tópica durante el estudio, diclofenaco gel 1%, Plantago mayor gel 20% y gel neutro sin principio activo.

La muestra empleada se calculó de acuerdo a criterios metodológicos, estadísticos y éticos. En la revisión bibliográfica se encontró estudios que utilizaban como mínimo 5 unidades por grupo. Por medio del programa Real Statistic para análisis de varianza (ANOVA) con Effect size 0.8, potencia del estudio 0.8, nivel de significancia 0.05 y número de grupos #03 se obtuvo un número de 7 unidades por grupo de estudio. Se corrigió a pérdidas aceptables <10%, aumentando una unidad por grupo. Éticamente debemos emplear el mínimo suficiente de animales para dar poder estadístico adecuado a la respuesta de la pregunta de investigación<sup>10</sup>. Por lo anterior, se tomó 8 unidades por grupo de estudio.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron los animales de experimentación:

- Ratas albinas de laboratorio de raza Sprague-Dawley.
- Peso: media  $\pm 2ds^1$ .
- Examen físico normal.

---

<sup>1</sup> Se emplearon ratas albinas de pesos inferiores a 250 g, planteado en el proyecto, puesto que el bioterio abastecedor no contaba con camadas de ese peso para completar la muestra del estudio.

- PCR basal: media  $\pm$  2ds (2mg/dl).
- Edad promedio: 12-16 semanas.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Fueron excluidos del estudio, los animales de experimentación con:

- Examen físico patológico
- Niveles de PCR fuera de la media  $\pm$ 2ds.
- Ratas que no respondan a la inducción de inflamación.

Los grupos experimentales se formaron aleatoriamente, el primer grupo recibió Pm gel 20%, el segundo Diclofenaco gel 1% y el tercero gel neutro.

Para el análisis estadístico se empleó la prueba estadística T-Student con apoyo del programa MEGASTAT y IBM SPSS Statistics 24.

### **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE PLANTAGO MAJOR GEL 20%**

#### **RECOLECCIÓN DE LLANTÉN**

Se recolectó plantas de *Plantago major* de la zona costera del departamento de La libertad (Zonas agrícolas del distrito de Pacanga, provincia Chepén), ubicado a una altura de 131 msnm. Posteriormente se cosechó los tallos de flor, hojas y semillas que se encuentren en óptimas condiciones, libres de plagas y deformidades en su morfología macroscópica.

#### **Procesamiento**

Se procedió a lavar con abundante agua potable a chorro para disminuir la contaminación microbiana de la planta y asegurar su calidad, en seguida se desinfectó sumergiendo el Llantén en solución de hipoclorito de sodio 0,5 % (5000ppm) durante 5 min<sup>11</sup>.

El secado del producto se realizó sobre una mesa cubierta de cartón, en un ambiente sin luz directa del sol a temperatura ambiental, con movilización cada 12 horas para asegurar un secado homogéneo, durante 15 días.

Con ayuda de un molino manual marca “Corona” se realizó la molienda hasta convertir a polvo, posteriormente se tamizó, obteniéndose *Plantago major* en polvo homogéneo.

### **ELABORACIÓN DE GEL DE *Plantago major* 20%**

Se contó con el asesoramiento continuo de un ingeniero químico del Hospital Regional Lambayeque capacitado en la elaboración de geles.

Se realizaron distintos ensayos para obtener la mejor tintura de llantén, para ello se prepararon 3 extractos: alcohólico al 10%, acuoso al 10% y glicólico al 10%, se observaron durante 8 días, durante los cuales las disoluciones se agitaban cada 8 horas. La mejor tintura se obtuvo con el extracto alcohólico, puesto que se logró una disolución más homogénea.

Se empleó 200 g de polvo de Llantén en 1 litro de solución alcohólica. Después de 10 días de prepararse la dilución con movilización cada 8 horas/día, con ayuda de papel filtro, se separó los restos de llantén en la solución y con ayuda de sustancia gelificante (Gel acuoso de carbomer o carbopol) se convirtió a gel en base alcohólica.

### **PROCEDIMIENTO DE INDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN.**

Para inducir inflamación se utilizó la Carragenina mixtura kappa/lambda 10%, a una dosis 0,06 ml (6mg), la cual se aplicó vía subdérmica en región dorsal con una jeringa de 1 cc, en un área depilada 1 día antes.

Las muestras de sangre se tomaron en la vena lateral de la cola de la rata, según la técnica propuesta por Lee y Gonsens, recomendada por el National Centre for the Replacement & Reduction of Animals in Research (NC3Rs)<sup>10,12</sup>.

Se tomó una muestra basal inmediatamente antes de inducir inflamación, luego a las 8, 12, 24, 48, 72 y 96 horas después de inducir la inflamación.

Las muestras fueron procesadas usando un método turbidimétrico, para determinar la PCR ultrasensible en laboratorio MyC (Chiclayo).

Los niveles de proteína C reactiva plasmática y los signos clínicos se recogieron en tablas (Ver anexo 1 y 2).

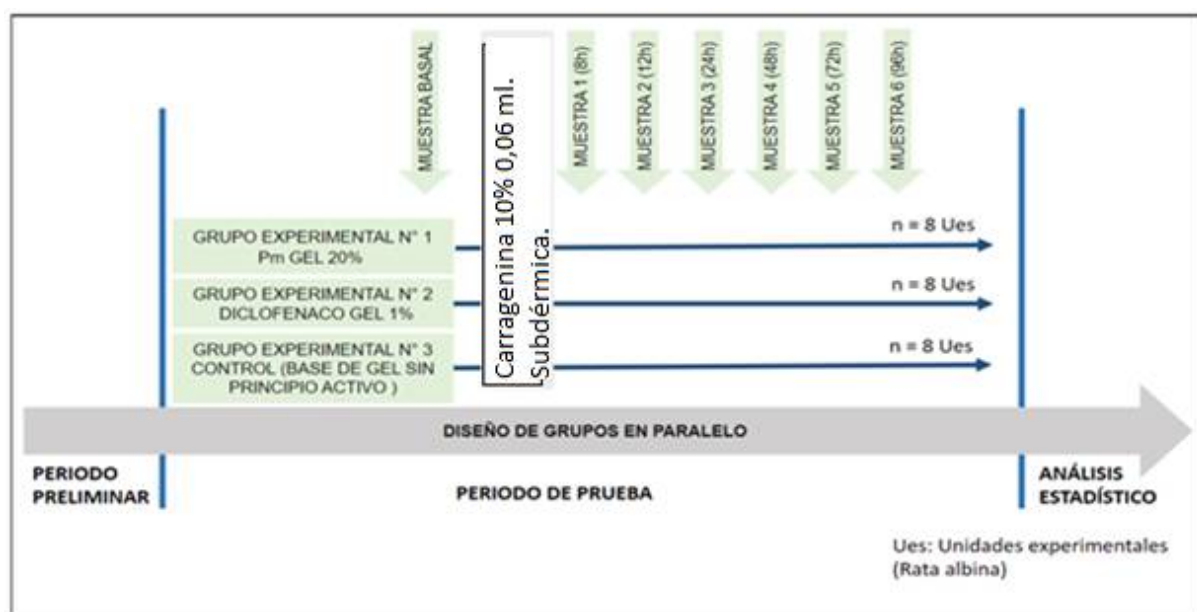


GRAFICO 1. PERIODOS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.



### **III. RESULTADOS**

## RESULTADOS

Los niveles de proteína C reactiva basal de la muestra total, fueron de  $2.14 \pm 0,16$  mg/dl.

Todas las unidades experimentales presentaron un examen clínico sin alteraciones, cumpliendo todos los criterios de inclusión (**tabla 1**).

**TABLA 1. PESO DE RATAS ALBINAS SPRAGUE DAWLEY POR GRUPOS EXPERIMENTAL.**

GRUPOS DE ESTUDIO	$\bar{x}$ = PESO PROMEDIO (g)	DS	MUESTRA
PLANTAGO MAJOR GEL 20%	171.88	30.11	8
DICLOFENACO GEL 1%	180.00	25.50	8
GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO	180.63	24.85	8

**TABLA 2. TIEMPO PROMEDIO DE DESAPARICIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS EN RATAS ALBINAS POR GRUPO DE ESTUDIO.**

<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>PROMEDIO <math>\bar{x}</math> = (horas)</b>	<b>DS</b>	<b>MUESTRA</b>
<b>CALOR</b>	<b>PM GEL 20%</b>	60.00	7.40	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	162.00	16.97	8
	p-Value: 0.000			
<b>RUBOR</b>	<b>PM GEL 20%</b>	63.00	9.97	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	174.00	24.84	8
	p-Value: 0.000			
<b>EDEMA</b>	<b>PM GEL 20%</b>	68.00	10.47	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	156.00	18.14	8
	p-Value: 0.000			

**TABLA 3. TIEMPO PROMEDIO DE DESAPARICIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS EN RATAS ALBINAS POR GRUPO EXPERIMENTAL.**

<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>PROMEDIO <math>\bar{x}</math> = (HORAS)</b>	<b>DS</b>	<b>MUESTRA</b>
<b>CALOR</b>	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	31.00	7.92	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	162.00	16.97	8
	p-Value: 0.000			
<b>RUBOR</b>	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	30.00	8.28	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	174.00	24.8	8
	p-Value: 0.000			
<b>EDEMA</b>	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	38.00	11.11	8
	<b>GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO</b>	156.00	18.42	8
	p-Value: 0.000			

**TABLA 4. TIEMPO PROMEDIO DE DESAPARICIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS EN RATAS ALBINAS POR GRUPO EXPERIMENTAL.**

<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>PROMEDIO <math>\bar{x}</math> = (HORAS)</b>	<b>DS</b>	<b>MUESTRA</b>
<b>CALOR</b>	<b>PM GEL 20%</b>	60.00	7.40	8
	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	31.00	7.92	8
	p-Value: 0.000			
<b>RUBOR</b>	<b>PM GEL 20%</b>	63.00	9.97	8
	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	30.00	8.28	8
	p-Value: 0.000			
<b>EDEMA</b>	<b>PM GEL 20%</b>	68.00	10.47	8
	<b>DICLOFENACO GEL 1%</b>	38.00	11.11	8
	p-Value: 0.000			

Los grupos tratados con Diclofenaco gel 1% y Plantago mayor gel 20% mostraron menor tiempo promedio de desaparición de signos clínicos de inflamación que el grupo control, diferencia que es estadísticamente significativa (valor  $p < 0,05$ ) (**tabla 2 y 3**). A su vez, el tiempo promedio de desaparición de signos clínicos de inflamación fue menor en el grupo experimental tratado con Diclofenaco gel 1% que en el tratado con Plantago mayor gel 20%, con  $p$  menor de 0,05. (**Tabla 4**).

**TABLA 5. CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA (MG/DL) PROMEDIO EN RATAS ALBINAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO TÓPICO CON PLANTAGO MAJOR GEL 20% Y DICLOFENACO GEL 1%.**

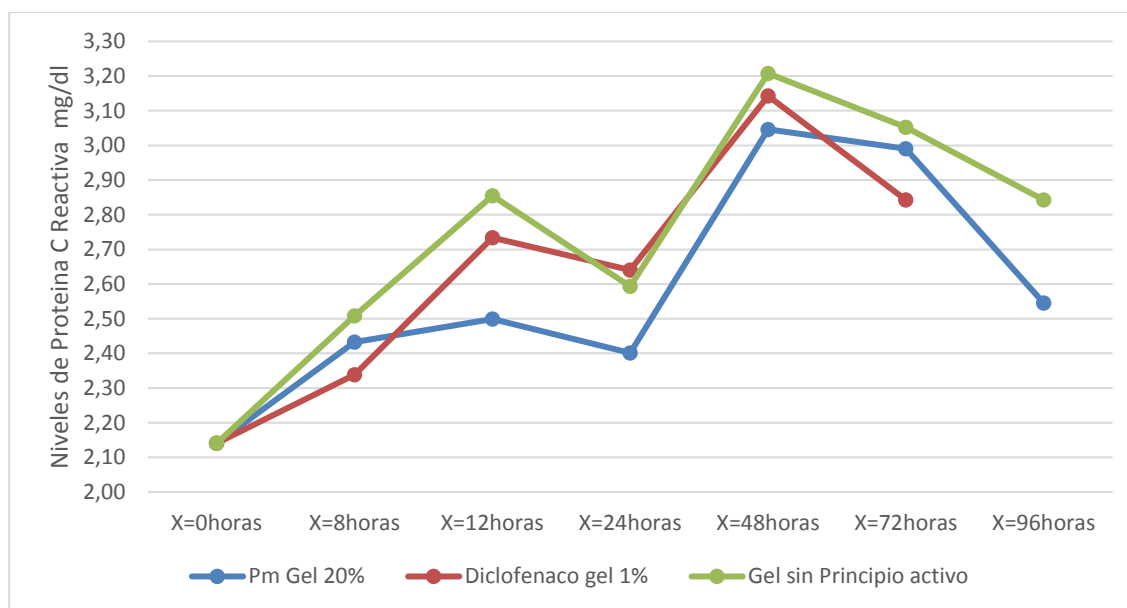
GRUPOS	$\bar{x}$ = PROMEDIO(MG/DL)	DS	MUESTRA
PM GEL 20%	2.58	1.16	8
DICLOFENACO GEL 1%	2.62	0.09	8
p-Value: 0.530			

**TABLA 6. CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA PROMEDIO EN RATAS ALBINAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO TÓPICO CON PM GEL 20% EN COMPARACIÓN AL GRUPO CONTROL.**

GRUPOS	$\bar{x}$ = PROMEDIO(MG/DL)	DS	MUESTRA
PM GEL 20%	2.58	1.16	8
PLACEBO	2.75	0.09	8
p-Value: .0359			

En cuanto a los niveles séricos de proteína C reactiva en los diferentes grupos experimentales, la concentración promedio de proteína C reactiva fue mayor en el grupo experimental que recibió tratamiento tópico con Diclofenaco, que en el grupo que recibió tratamiento tópico con Pm gel 20%, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa debido a que p-Value es mayor a 0, 05 (tabla 5). Por otro lado, la concentración promedio de proteína C reactiva fue mayor en el grupo control, que en el grupo que recibió tratamiento tópico con Pm gel 20%, esta diferencia es estadísticamente significativa debido a que p-value es menor a 0, 05 (**tabla 6**).

**GRAFICO 2. VARIACIONES DE NIVELES PLASMÁTICOS DE PCR EN RATAS ALBINAS POR GRUPOS EXPERIMENTALES, 2017.**



En el gráfico 2, se observa los niveles promedio de proteína C reactiva sérica a lo largo del tiempo en los diferentes grupos experimentales, se aprecia que en las primeras 8 h, el grupo tratado con Diclofenaco gel 1% fue el que obtuvo los menores niveles de proteína C reactiva sérica promedio, esta tendencia no se mantuvo en el tiempo, ya que a las 24 h alcanza un promedio ligeramente superior al del grupo control. Para finalmente volver a presentar el promedio más bajo de proteína C reactiva a las 72 horas, momento de última medición de proteína C reactiva en dicho grupo, debido a pérdida de unidades experimentales por fallecimiento. Por otro lado, el grupo experimental tratado con Plantago major gel 20%, mantuvo niveles promedio de proteína C reactiva inferiores al grupo control a lo largo del tiempo.

## **IV. DISCUSIONES**

## DISCUSIÓN

La inducción de inflamación se realizó utilizando Carragenina kappa/delta, puesto que produce un edema poco modificado por otros factores, además la actividad inflamatoria de esta prueba guarda correlación clínico – laboratorio<sup>13</sup>.

Para evaluar la eficacia antiinflamatoria de los diferentes tratamientos aplicados a los grupos control, se utilizaron: la medición sérica de proteína C reactiva y el tiempo de desaparición de los signos clínicos de inflamación.

Al realizar el análisis estadístico, se obtuvo que, los grupos tratados con Diclofenaco gel 1% y Plantago mayor gel 20% mostraron menor tiempo promedio de desaparición de los signos clínicos de inflamación que el grupo control, diferencia que ha probado ser estadísticamente significativa. Evidenciándose así, un efecto terapéutico con ambos tratamientos, que modifica el curso natural de la enfermedad, al acortar el tiempo de resolución de los signos clínicos. A su vez, el grupo experimental tratado con Diclofenaco gel 1% obtuvo un menor promedio que en el tratado con Plantago mayor gel 20%, mostrando en el aspecto clínico una mayor eficacia antiinflamatoria para resolver con mayor rapidez los signos clínicos de inflamación.

En cuanto al análisis de la concentración sérica medida en los 3 grupos experimentales, obtuvimos que, la concentración promedio de proteína C reactiva fue mayor en el grupo que recibió tratamiento tópico con Diclofenaco, que en el grupo que recibió tratamiento tópico con Pm gel 20%, sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa debido a que p-Value es mayor a 0, 05. Al analizar la variación de promedios de concentración sérica de proteína C reactiva al largo del tiempo, notamos una tendencia inicial en el grupo tratado con Diclofenaco gel 1% de presentar los menores niveles de proteína C reactiva, que pese a tener resolución más precoz de los signos clínicos, a las 24 horas de evolución, vuelve a incrementar sus valores séricos.



Utilizamos la medición de la proteína C reactiva, debido a que es considerada como el marcador cuantitativo por excelencia para evaluar la respuesta inflamatoria de fase aguda, y se utiliza muy frecuentemente para monitorizar la respuesta terapéutica en el contexto de un proceso inflamatorio. La literatura menciona, que 6 horas después del estímulo inflamatorio, sus niveles plasmáticos aumentan por arriba de los 0,5 mg/dl, alcanzando su pico máximo a las 24-48 horas posteriores, y cuando termina el estímulo, vuelve a descender a valores normales en el mismo tiempo (48 h). Siendo el único factor que determina la concentración de PCR, la intensidad del proceso inflamatorio<sup>14</sup>.

En nuestro trabajo, dicho valor ha sido medido, para valorar la respuesta inflamatoria a lo largo del tiempo, que se relaciona directamente con el incremento de proteína C reactiva sérica. Sin embargo, 72 h después de iniciado el tratamiento en los diferentes grupos, se presentó la pérdida de unidades experimentales en el grupo que recibía Diclofenaco gel 1%, no pudiendo continuar la medición. Analizando las curvas de concentración promedio de proteína C reactiva en el **grafico 2**, notamos que el incremento de dichos niveles a las 24 h de iniciada la fase experimental en el grupo tratado con Diclofenaco, puede asociarse a la correlación directa de dicho mediador inflamatorio con el daño tisular y una posible toxicidad por fármacos<sup>15,16</sup> este incremento se mantiene hacia las 48 h, para luego descender notablemente a las 72 h, momento de última medición en este grupo, disminución que podría estar asociada a falla hepática, siendo que la Proteína C reactiva, tiene una vida media larga (19 horas) la cual es independiente del proceso patológico, y su concentración solo se ve disminuida por falla hepática o uno que otro fármaco (ácido acetilsalicílico, estatinas, tiazolidinedionas, IECAS y tienopiridinas)<sup>14</sup>.

Por otro lado, la concentración promedio de proteína C reactiva fue mayor en el grupo control, que en el grupo que recibió tratamiento tópico con Pm gel 20%, lo que demuestra una eficacia antiinflamatoria estadísticamente significativa del Pm gel 20%.

La eficacia antiinflamatoria del *Plantago* mayor, se debe a su composición química, que ha sido estudiada por diversos investigadores, e incluye entre sus componentes a los flavonoides, que tienen efecto antiinflamatorio demostrado en diversos estudios de investigación, puesto que inhiben a las enzimas implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico, como la ciclooxigenasa, lipooxigenasa, fosfato dinucleótido adenina nicotinamida (NADPH) oxidasa y xantina oxidasa-, y de radicales libres, y reducen el estrés oxidativo. Además, producen inhibición de la liberación de histamina, inhibición de la migración celular, acción antirradicalaria, y efecto protector vascular (contribuye a disminuir la exudación). Ácido ursocólico (un terpenoide) que ha demostrado tener un efecto inhibidor sobre las ciclooxigenasas 1 y 2 in vitro, inhibición de la liberación de histamina de los mastocitos, inhibición de elastasa y del complemento; Plantamajoside, que posee un efecto inhibitorio sobre el ácido araquidónico. La actividad antiinflamatoria del gel de *plantago* mayor 20%, está justificada además, por su componente Aucubina (glicosido iridoide), que tiene propiedades antiinflamatorias cuando se aplica tópicamente<sup>5,17</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. El Plantago major 20% tiene menor eficacia antiinflamatoria que el Diclofenaco gel 1% en su aplicación tópica, ya que este último, presentó una disminución más rápida de los signos clínicos en el tiempo con un nivel significación menor a 0,05.
2. Los niveles plasmáticos de Proteína C reactiva (PCR) a lo largo del tiempo con la administración tópica de Plantago major gel 20% en ratas albinas siempre mantuvo niveles inferiores al control.
3. El Plantago major gel 20% ha demostrado una eficacia antiinflamatoria estadísticamente significativa con respecto al control tanto clínica como laboratorialmente.

## **VI. RECOMENDACIONES**

## RECOMENDACIONES

1. Realizar nuevas investigaciones sobre la eficacia antiinflamatoria tópica del *Plantago major*, correlacionando con hallazgos anatomopatológicos y de otros marcadores de inflamación.
2. Realizar una separación de los metabolitos presentes en los extractos secos *por Plantago major* y así determinar cuál de estos posee el efecto antiinflamatorio.
3. Profundizar el estudio terapéutico del *Plantago major*, con el fin de determinar posible toxicidad o efectos colaterales, no evidenciados en este estudio.

## **FINANCIAMIENTO**

El Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo (VRINV), mediante la Resolución N° 029-2016-VRINV establece su aporte económico, que consiste el monto de S/. 5'000.00 (Cinco mil nuevos soles). Los gastos restantes fueron asumidos por los investigadores

## **CONFLICTO DE INTERESES.**

Los investigadores niegan conflicto de intereses.

## **VII. REFERENCIAS**

### **BIBLIOGRÁFICAS**



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez F. Evidencias para el uso de antiinflamatorios no esteroideos tópicos. *Rev Clínica Med Fam.* octubre de 2013;6(3):152-9.
2. Zubair M, Nybom H, Lindholm C, Rumpunen K. Major polyphenols in aerial organs of greater plantain (*Plantago major* L.), and effects of drying temperature on polyphenol contents in the leaves. *Sci Hortic.* 10 de mayo de 2011;128(4):523-9.
3. Gonçalves S, Romano A. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae). *Ind Crops Prod.* 2016;83:213-26.
4. Wang D, Qi M, Yang Q, Tong R, Wang R, Bligh SWA, et al. Comprehensive metabolite profiling of *Plantaginis Semen* using ultra high performance liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with elevated energy technique. *J Sep Sci.* 1 de mayo de 2016;39(10):1842-52.
5. Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(1-2):1-21.
6. Hussan F, Mansor AS, Hassan SN, Tengku Nor Effendy Kamaruddin NT, Budin SB, Othman F. Anti-Inflammatory Property of *Plantago major* Leaf Extract Reduces the Inflammatory Reaction in Experimental Acetaminophen-Induced Liver Injury. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2015 [citado 22 de abril de 2016];2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537734/>
7. Rojas W, Anaya J, Aristizábal B, Cano L, Gómez L, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17.<sup>a</sup> ed. CIB; 2015.
8. Llor C, Moragas A. Cómo utilizar la proteína C reactiva. *Form Médica Contin En Aten Primaria.* enero de 2014;21(1):30-2.
9. Gonzáles L, Molina J. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. 2010;17.
10. National Centre for the Replacement & Reduction of Animals in Research. Rat: Tail vein (non-surgical) | NC3Rs [Internet]. Experimental Design Assistant. [citado 10 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.nc3rs.org.uk/rat-tail-vein-non-surgical#technique>
11. Carballo Guerra C, Alfaro López T, Palazón López Z, Ramos Gálves R, Ferrada R, A C, et al. Desinfección química de plantas medicinales II: *Plantago lanceolata* L. *Rev Cuba Plantas Med.* diciembre de 2002;7(3):0-0.
12. Lee G, Goosens KA. Sampling blood from the lateral tail vein of the rat. *J Vis Exp JoVE.* 2015;(99):e52766.
13. Enciso E, Arroyo J. Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de *Jungia rugosa* Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas. *An Fac Med.* diciembre de 2011;72(4):231-7.
14. Procalcitonina vs Proteína C Reactiva: Qué son y cuándo pedir las [Sapiens Medicus - Educación Médica Continua [Internet]. [citado 21 de julio de 2017]. Disponible en:

<https://sapiensmedicus.org/procalcitonina-vs-proteina-c-reactiva-que-son-y-cuando-pedir-las/>

15. Marcén B, Sostres C, Lanas A. AINE y riesgo digestivo. Aten Primaria. 1 de febrero de 2016;48(2):73-6.
16. Soriano Izquierdo A, Bessa Caserras X, Sans Cuffí M, Elizalde Frez JI. Toxicidad gastrointestinal por antiinflamatorios no esteroideos. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de enero de 2000;8(2):77-83.
17. Ferrándiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. Agents Actions. 1 de marzo de 1991;32(3-4):283-8.

## **VIII. ANEXOS**

**ANEXO N° 1. NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA EN RATAS ALBINAS POR METODO TURBIDIMÉTRICO, TRAS INDUCCIÓN DE INFLAMACIÓN CON CARRAGENINA 10% SUBDÉRMICA Y APLICACIÓN TOPICA DE PLANTAGO MAJOR GEL 20%, DICLOFENACO GEL1 % Y GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO.**

<b>SUSTANCIA ADMINISTRADA</b>		<b>NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA EN RATAS ALBINAS</b>						
		Cada muestra tiene un código de identificación formado por la sustancia administrada, el número de la unidad experimental por grupo (UE) y el número de muestra. Las unidades esta en mg/dl.						
		<b>Muestra Basal</b>	<b>Muestra 1</b>	<b>Muestra2</b>	<b>Muestra3</b>	<b>Muestra4</b>	<b>Muestra5</b>	<b>Muestra6</b>
<b>Tiempo transcurrido.</b>		-0,5h	8h	12h	24h	48h	72h	96h
<b>Plantago mayor gel 20%</b>	Ue1 (Código): <b>RATA N° 4</b>	PMUE1MB <b>1,89</b>	PMUE11 <b>2,78</b>	PMUE12 <b>2,24</b>	PMUE13 <b>3,53</b>	PMUE14 <b>3,22</b>	PMUE15 <b>3,45</b>	PMUE16 <b>3,3</b>
	Ue2 (Código): <b>RATA N° 5</b>	PMUE2MB <b>2,24</b>	PMUE21 <b>2,01</b>	PMUE22 <b>2,16</b>	PMUE23 <b>2,56</b>	PMUE24 <b>2,26</b>	PMUE25 <b>3,06</b>	PMUE26 <b>2,48</b>
	Ue3 (Código): <b>RATA N° 6</b>	PMUE3MB <b>2,33</b>	PMUE31 <b>2,77</b>	PMUE32 <b>2,78</b>	PMUE33 <b>1,7</b>	PMUE34 <b>2,83</b>	PMUE35 <b>3,92</b>	PMUE36 <b>2,13</b>
	Ue4 (Código): <b>RATA N° 10</b>	PMUE4MB <b>2,28</b>	PMUE41 <b>2,3</b>	PMUE42 <b>2,85</b>	PMUE43 <b>1,99</b>	PMUE44 <b>3,41</b>	PMUE45 <b>2,73</b>	PMUE46 <b>1,99</b>
	Ue5 (Código): <b>RATA N° 13</b>	PMUE5MB <b>2,31</b>	PMUE51 <b>2,11</b>	PMUE52 <b>2,92</b>	PMUE53 <b>2,37</b>	PMUE54 <b>2,76</b>	PMUE55 <b>2,73</b>	PMUE56 <b>2,9</b>
	Ue6 (Código): <b>RATA N° 16</b>	PMUE6MB <b>2,08</b>	PMUE61 <b>2,12</b>	PMUE62 <b>2,41</b>	PMUE63 <b>2,42</b>	PMUE64 <b>2,66</b>	PMUE65 <b>2,85</b>	PMUE66 <b>2,68</b>
	Ue7 (Código): <b>RATA N° 23</b>	PMUE7MB <b>2,05</b>	PMUE71 <b>2,79</b>	PMUE72 <b>2,33</b>	PMUE73 <b>2,31</b>	PMUE74 <b>3,47</b>	PMUE75 <b>2,66</b>	PMUE76 <b>2,47</b>
	Ue8 (Código): <b>RATA N° 24</b>	PMUE8MB <b>2,19</b>	PMUE81 <b>2,58</b>	PMUE82 <b>2,3</b>	PMUE83 <b>2,33</b>	PMUE84 <b>3,76</b>	PMUE85 <b>2,52</b>	PMUE86 <b>2,41</b>
<b>Diclofenaco gel 1%</b>	Ue1 (Código): <b>RATA N° 1</b>	DFUE1MB <b>2,4</b>	DFUE11 <b>2,17</b>	DFUE12 <b>3,12</b>	DFUE13 <b>3,45</b>	DFUE14 <b>2,98</b>	DFUE15 <b>2,7</b>	DFUE16
	Ue2 (Código):	DFUE2MB	DFUE21	DFUE22	DFUE23	DFUE24	DFUE25	DFUE26

	RATA N° 2	2,2	2	2,82	2,41	3,3	2,74	
	Ue3 (Código): RATA N° 3	DFUE3MB 1,9	DFUE31 2,27	DFUE32 2,55	DFUE33 2,3	DFUE34 3,4	DFUE35 3,1	DFUE36
	Ue4 (Código): RATA N° 11	DFUE4MB 2,01	DFUE41 2,61	DFUE42 2,61	DFUE43 2,53	DFUE44 3,12	DFUE45 3,68	DFUE46
	Ue5 (Código): RATA N° 12	DFUE5MB 1,95	DFUE51 2,67	DFUE52 3,11	DFUE53 1,79	DFUE54 3,19	DFUE55 2,8	DFUE56
	Ue6 (Código): RATA N° 14	DFUE6MB 2,03	DFUE61 2,59	DFUE62 2,69	DFUE63 2,38	DFUE64 3,34	DFUE65 2,24	DFUE66
	Ue7 (Código): RATA N° 18	DFUE7MB 1,99	DFUE71 2,18	DFUE72 2,82	DFUE73 3,05	DFUE74 2,59	DFUE75 2,78	DFUE76
	Ue8 (Código): RATA N° 22	DFUE8MB 1,96	DFUE81 2,22	DFUE82 2,15	DFUE83 3,21	DFUE84 3,22	DFUE85 2,7	DFUE86
Control (Gel Pin principio activo)	Ue1 (Código): RATA N° 7	CGUE1MB 2,3	CGUE11 2,91	CGUE12 3,18	CGUE13 2,38	CGUE14 2,35	CGUE15 4,11	CGUE16 3,2
	Ue2 (Código): RATA N° 8	CGUE2MB 2,2	CGUE21 2,69	CGUE22 2,75	CGUE23 2,61	CGUE24 2,54	CGUE25 3,9	CGUE26 3,22
	Ue3 (Código): RATA N° 9	CGUE3MB 2,25	CGUE31 2,31	CGUE32 2,46	CGUE33 2,94	CGUE34 3,22	CGUE35 3,3	CGUE36 3,12
	Ue4 (Código): RATA N° 15	CGUE4MB 2,02	CGUE41 2,52	CGUE42 3,17	CGUE43 2,9	CGUE44 2,49	CGUE45 2,83	CGUE46 2,17
	Ue5 (Código): RATA N° 17	CGUE5MB 2,24	CGUE51 2,51	CGUE52 2,47	CGUE53 2,21	CGUE54 3,36	CGUE55 2,25	CGUE56 2,68
	Ue6 (Código): RATA N° 19	CGUE6MB 1,9	CGUE61 1,99	CGUE62 2,93	CGUE63 3,02	CGUE64 4,66	CGUE65 2,65	CGUE66 2,57
	Ue7 (Código): RATA N° 20	CGUE7MB 2,32	CGUE71 2,43	CGUE72 3,3	CGUE73 2,3	CGUE74 3,32	CGUE75 2,6	CGUE76 2,77
	Ue8 (Código): RATA N° 21	CGUE8MB 2,34	CGUE81 2,71	CGUE82 2,58	CGUE83 2,39	CGUE84 3,72	CGUE85 2,78	CGUE86 3,01

**ANEXO Nº 2. TIEMPO DE DESAPARICIÓN DE SIGNOS CLÍNICOS EN RATAS ALBINAS, TRAS INDUCCIÓN DE INFLAMACIÓN CON CARRAGENINA 10% INTRADÉRMICA Y APLICACIÓN TÓPICA DE PLANTAGO MAJOR GEL 20%, DICLOFENACO GEL Y GEL SIN PRINCIPIO ACTIVO.**

SUSTANCIA ADMINISTRADA		EVALUACIÓN CLÍNICA Y CONTROL DE ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS TÓPICAS																			
		Marcar con un aspa (x) en cada evaluación según corresponda: Ue: Unidad experimental con inducción de inflamación carrageniana 10% intradérmica. C: Hay variación local de la temperatura(Calor) R: Hay cambios de color locales (Rubor) E:Hay aumento de volumen local (Edema)																			
Tiempo transcurrido		0h	Tiempo de inflamación.	8h	16 h	24 h	32 h	40 h	48 h	56 h	64 h	72 h	80 h	88 h	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Plantago major gel 20%	Ue 1	R4																			
	C		56 h	xx	xx	x	x	x	x	x	0										
	R		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0										
	E		56 h	xx	xx	x	x	x	x	x	0										
	Ue 2	R5																			
	C		56 h	xx	xx	xx	x	x	x	x	0										
	R		56 h	xx	x	x	x	x	x	x	0										
	E		56 h	xx	xx	xx	xx	x	x	x	0										
	Ue 3	R6																			

C	xx	56 h	xx	x	x	x	x	x	x	0									
R	x	56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
E	x	72 h	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	0							
Ue <sub>4</sub>	R10																		
C		72 h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0							
R		72 h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0							
E		80 h	xx	xx	xx x	xx	xx	xx	xx	x	x	x	0						
Ue <sub>5</sub>	R13																		
C		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
R		80 h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0						
E		80 h	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	0						
Ue <sub>6</sub>	R16																		
C		72 h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0							
R		72 h	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0							
E		72 h	xx x	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	0							
Ue <sub>7</sub>	R23																		
C		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
R		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
E		56 h	xx	xx	x	x	x	x	x	0									
Ue <sub>8</sub>	R24																		

Diclofenac o gel 1%	C		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
	R		56 h	x	x	x	x	x	x	x	0									
	E		72 h	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	0							
	Ue 1	R1																		
	C		32 h	x	x	x	x	0												
	R		32 h	x	x	x	x	0												
	E		48 h	xx	xx	xx	x	x	x											
	Ue 2	R2																		
	C		24 h	x	x	x	0													
	R		24 h	x	x	x	0													
	E		32 h	x	x	x	x	0												
	Ue 3	R3																		
	C		32 h	x	x	x	x	0												
	R		32 h	xx	xx	x	x	0												
	E		32 h	x	xx	x	x	0												
	Ue 4	R11																		
	C		24 h	x	x	x	0													
	R		24 h	x	x	x	0													
	E		24 h	x	xx	x	0													
	Ue 5	R12																		
	C		24 h	x	x	x	0													



	R		24 h	x	x	x	0													
	E		32 h	x	x	x	x	0												
	Ue 6	R14																		
	C		32 h	xx	xx	x	x	0												
	R		32 h	x	x	x	x	0												
	E		48 h	x	xx	x	x	x	x	0										
	Ue 7	R18																		
	C		48 h	x	xx	x	x	c	x	0										
	R		48 h	xx	xx	x	x	x	x	0										
	E		56 h	xx x	xx	xx	xx	xx	xx	x	0									
	Ue 8	R22																		
	C		32 h	xx	xx	x	x	0												
	R		24 h	x	x	x	0													
	E		32 h	x	xx	x	x	0												
Control(Ge I sin principio activo)	Ue 1	R7																		
	C		6 días	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
	R		7 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0	
	E		7 días	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	0	
	Ue 2	R8																		
	C		8 días	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0
	R		6 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		0

E		9 días	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	0
Ue 3	R9																			
C		6 días	x	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
R		7 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
E		6 días	xx	xx	xx x	xx x	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	0			
Ue 4	R15																			
C		7 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		0		
R		6 días	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
E		6 días	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
Ue 5	R17																			
C		7 días	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
R		8 días	xx	x	x	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0	
E		8 días	xx	xx x	xx x	xx x	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	0	
Ue 6	R21																			
C		7 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
R		8 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0	
E		6 días	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
Ue 7	R20																			
C		7 días	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
R		7 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		
E		6 días	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	0			

			x			x														
Ue 8	R21																			
C		6 días	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
R		6 días	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0			
E		7 días	xx	xx	xx	xx	xx	xx	x	x	x	x	x	x	x	x	x	0		

**ANEXO N° 3. RECOLECCIÓN, SECADO Y PROCESAMIENTO DEL *Plantago major* (LLANTÉN)**



**Plantas de *Plantago major* (llantén).**



**Hojas, tallos y semillas de *Plantago major* (llantén) en secado.**





**Molienda y tamizado de *Plantago major* (Llantén)**



**Polvo de *Plantago major* (Llantén)**

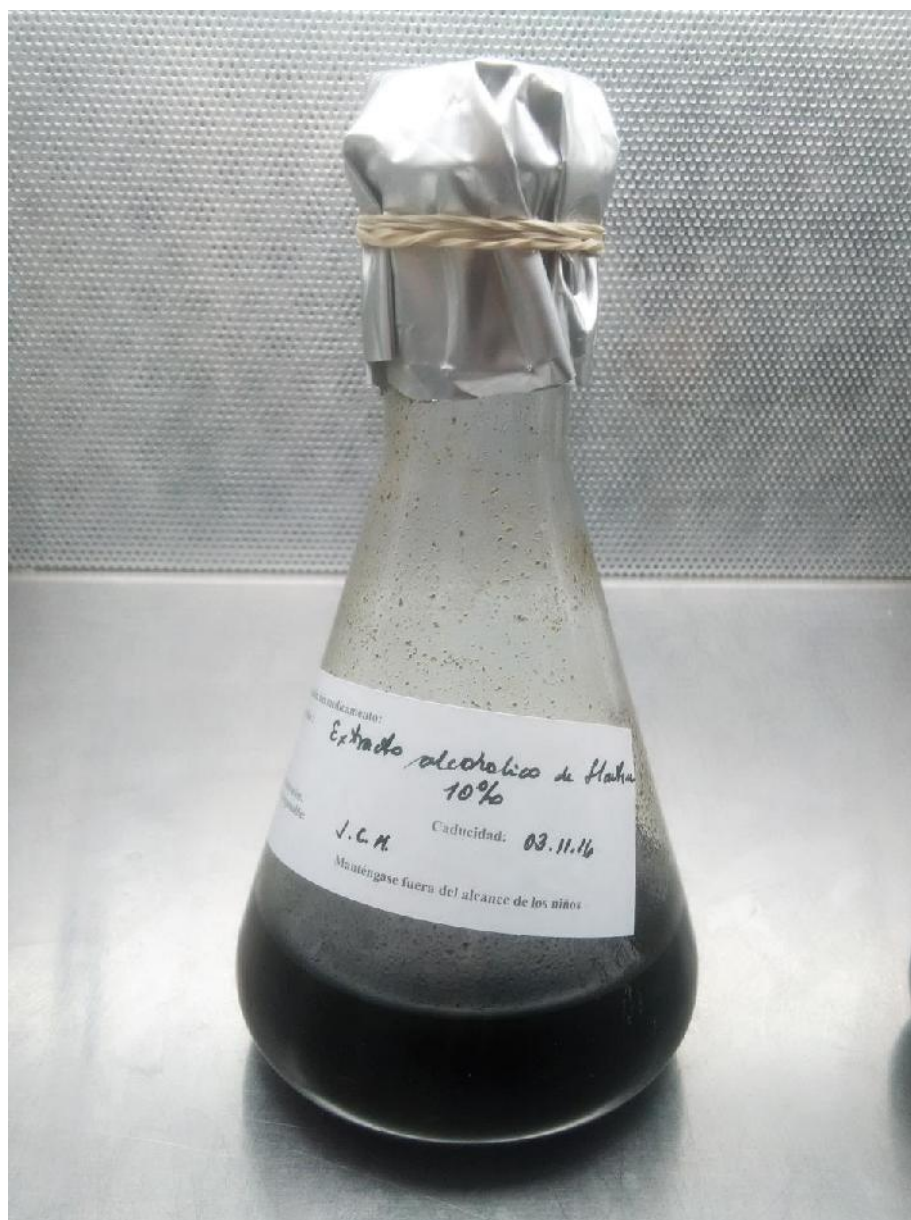


**ANEXO N°4. ELABORACIÓN DE *Plantago major* GEL 20%.**

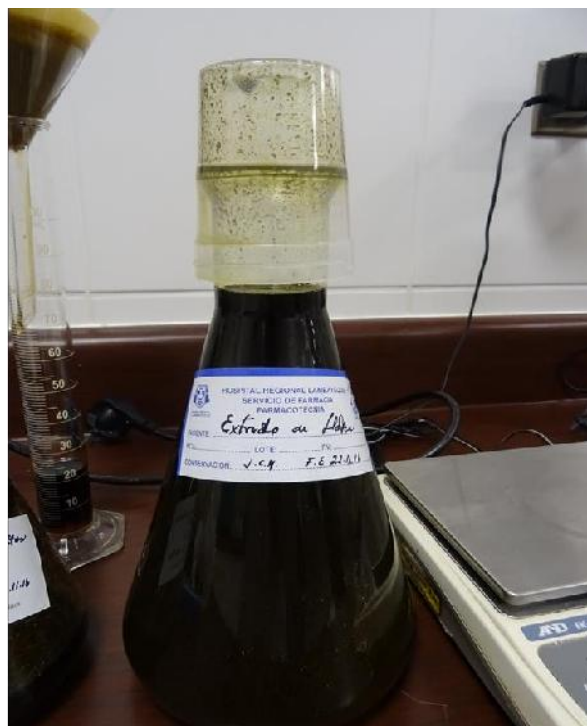


1. Extracto en solución acuosa 10%
2. Extracto en solución alcohólica 10%
3. Extracto en solución glicólica 10%





**EXTRACTO ALCOHÓLICO 10%. La dilución obtenida fue más homogénea.**



**Empaque y almacenamiento de la tintura de *Plantago major* (Llantén)**



**Filtrado de la tintura de *Plantago major* (Llantén)**





**Elaboración del gel de *Plantago major* (Llantén)**



***Plantago major* gel 20%**

**ANEXO N° 5. CARRAGENINA NO GELIFICANTE (KAPPA Y GAMMA) DE 1 G.**



**ANEXO N° 6. CUARENTENA DE ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN EN EL LABORATORIO EXPERIMENTAL – FMH - UNPRG.**







## **ANEXO Nº 7. MOMENTOS DE LA ETAPA EXPERIMENTAL.**

### **Depilación dorsal de las unidades experimentales.**

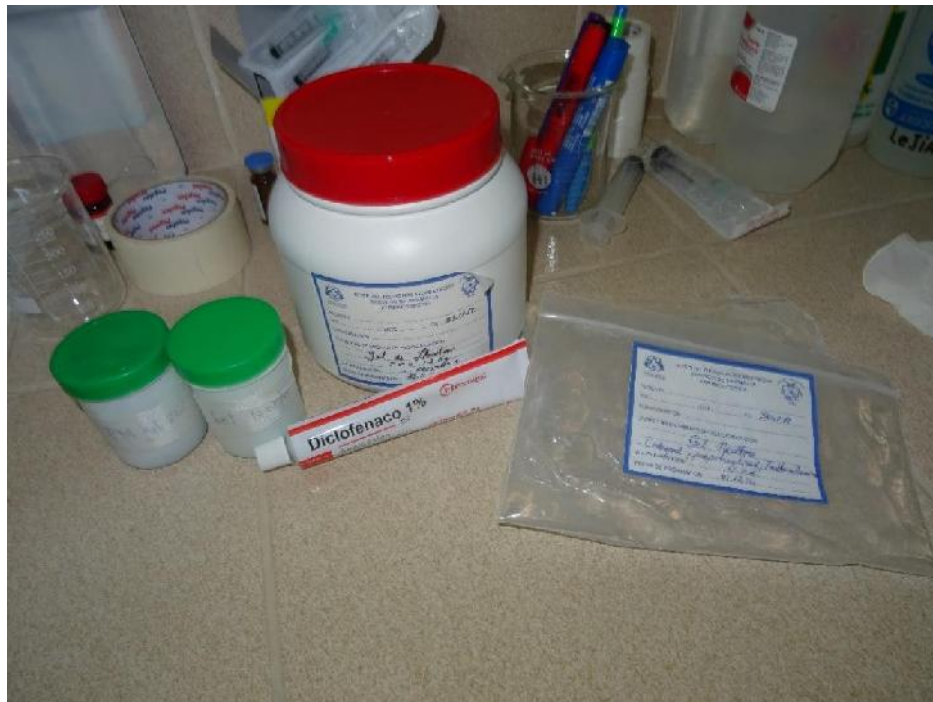


### **Marcaje de las unidades experimentales.**





**Medicamentos usados durante la investigación, *Plantago major* gel 20%, diclofenaco gel 1% y Gel neutro sin principio activo.**



**Disolución de la Carragenina con NaCl 0,9 %.**



**Inyección subdérmica del inductor de inflamación (Carragenina), formación de la pápula.**



**Signos de flogosis 24 horas post inyección de Carragenina, con aplicación tópica de diclofenaco el 1%.**



**Signos de flogosis 24 horas post inyección de Carragenina, con aplicación tópica de Plantago major gel 20%.**



**Cubierta con apósito del área de aplicación tópica.**









**Toma de muestras de sangre de la vena dorsal de la cola.**



**Uso del baño maría para dilatar el sistema venoso dorsal.**



**Muestras de sangre obtenidas para el dosaje de proteína C reactiva ultrasensible.**

