
UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA



**EFFECTO ANALGÉSICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE
LAS HOJAS DE ANNONA CHERIMOLA (CHIRIMOYA) SOBRE
EL DOLOR ABDOMINAL EN RATONES.**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Autores:

Pérez Rodríguez Mersy
Sánchez corales Yajaira Alyllani

Asesor

Torres Solano Carol Giovanna
(Código ORCID: 0000-0002-2313-3039)

Chimbote - Perú

2024

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL	i
INDICE DE TABLAS	ii
INDICE DE FIGURAS	iii
PALABRA CLAVE	iv
CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD	v
TÍTULO.....	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT.....	viii
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	15
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
RECOMENDACIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	31

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Rendimiento del extracto de chirimoya	22
Tabla 2	Estudio fitoquímico del extracto de chirimoya	23
Tabla 3	Datos obtenidos al evaluar el efecto analgésico del extracto de chirimoya en ratones.	24

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Valor medio de las contorsiones abdominales en ratones.	25
Figura 2	Diagrama de cajas para número de contorsiones abdominales en ratones.	26
Figura 3	Eficacia analgésica del extracto de chirimoya en ratones.	27

1 Palabras clave

Tema	Analgésico
Especialidad	fitoterapia

Keywords

Tema	analgesic
Especialidad	phytotherapy

Línea de investigación

Línea de investigación	Recursos naturales y terapéuticos
Área	Ciencias médicas y de la salud
Subárea	Medicina basica
Disciplina	Farmacología y farmacia

2 Constancia de originalidad



VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD

El que suscribe, Vicerrector de Investigación de la Universidad San Pedro:

HACE CONSTAR

Que, de la revisión del trabajo titulado **"Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de Annona cherimola (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones."** del (a) estudiante: **PEREZ RODRIGUEZ MERSY**, identificado(a) con Código N° **1316200021**, se ha verificado un porcentaje de similitud del **24%**, el cual se encuentra dentro del parámetro establecido por la Universidad San Pedro mediante resolución de Consejo Universitario N° 5037-2019-USP/CU para la obtención de grados y títulos académicos de pre y posgrado, así como proyectos de investigación anual Docente.

Se expide la presente constancia para los fines pertinentes.

UNIVERSIDAD SAN PEDRO
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN



Chimbote, 04 de octubre de 2024

Dr. JAVIER MARTÍNEZ CARRIÓN
VICERRECTOR



NOTA: Este documento carece de valor si no tiene adjunta el reporte del Software TURNITIN.

3 Título

Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas *Annona cherimola* (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones.

4 **Resumen**

La investigación buscó evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones. Se utilizaron 42 ratones distribuidos equitativamente en siete grupos (n=6). G1° fue suero 2 mL/Kg, el G2 paracetamol, G3 diclofenaco, G4 tramadol, los grupos G5, G6 y G7 recibieron el extracto en dosis de 100, 200 y 400 mg/kg, se utilizó el modelo de contorsiones abdominales causado por ácido acético V.IP. El extracto mostró un rendimiento del 8.8% además de contener taninos, alcaloides, flavonoides, teniendo mayor eficacia analgésica a dosis de 400 mg/kg con 1.83 contorsiones y 43.92% de eficacia analgésica. Se concluyó las hojas de chirimoya presenta efecto analgésico en ratas.

Palabras clave: analgésico, ácido acético, extracto etanólico, *Annona cherimola*, chirimoya.

5 Abstract

The research sought to evaluate the analgesic effect of the ethanolic extract of *Annona cherimola* (cherimoya) leaves on abdominal pain in mice. 42 mice were used, equally distributed in seven groups (n = 6). G1 ° was 2 mL / Kg serum, G2 paracetamol, G3 diclofenac, G4 tramadol, groups G5, G6 and G7 received the extract at doses of 100, 200 and 400 mg / kg, the model of abdominal contortions caused by acetic acid V.I.P was used. The extract showed a yield of 8.8% in addition to containing tannins, alkaloids, flavonoids, having greater analgesic efficacy at doses of 400 mg / kg with 1.83 contortions and 43.92% analgesic efficacy. It was concluded that cherimoya leaves have an analgesic effect in rats.

Keywords: analgesic, acetic acid, ethanolic extract, *Annona cherimola*, custard apple.

6 Introducción

Antecedentes y fundamentación científica.

Nieto R. (2021). Busco evaluar el efecto de las hojas de guanábana es analgésica, Se empleó el modelo experimental de plancha, se emplearon 25 ratones, separados en cinco grupos (n=5), el primero recibió solución salina, el grupo dos el AINE diclofenaco 10mg/kg, el grupo tres el opiáceo tramadol 10mg/kg y los grupos cuatro y cinco se les administró el extracto a 400 y 600 mg/kg. se inició tomando los datos de estímulo térmico basal y luego la temperatura se incrementa y se evalúa durante 30 min durante 2 horas. Se encontró mayor analgesia con 600 mg/kg de extracto de 60 a 90 min superiores al tramadol. Se concluyó que las hojas de guanábana tienen actividad analgésica en ratones

Ramos & Ccorahua. (2024). Estudiaron el del extracto etanólico de la raíz de *Dracontium spruceanum* (jergón sachá) sobre el dolor e inflamación inducido en ratones albinos. Para evaluar el efecto antiinflamatorio, se utilizaron 36 ratones distribuidos en seis grupos (n=6) empleando el modelo del edema auricular causado por xileno, teniendo como estándares farmacológicos diclofenaco y dexametasona, y extracto de jergón sachá 0,5; 1 y 2 %. Para la actividad analgésica se utilizaron 36 ratones distribuidos en seis grupos (n=6), según el método de retiro de cola de ratón de una fuente calorífica, empleándose como estándares tramadol 20mg/kg y acetaminofem 400 mg/kg, y extracto 200, 400 y 600 mg/kg, y suero fisiológico 0,1mL/10g. El extracto de jergón sachá 2% presentó efecto antiinflamatorio del 95,8%, mejor que dexametasona 91,8% y diclofenaco 89,3%, así mismo presentó actividad analgésica a 400 mg/kg y eficacia del 55,2%, tramadol 76,4 %, extracto 200mg/kg 31,3 %. El extracto de jergón sachá presentó efecto analgésico y antiinflamatorio en ratones.

Por otro lado, Carrillo, J. A. (2023). Buscaron evaluar el extracto etanólico de Aguaymanto sobre el dolor en ratones. El extracto etanólico se obtuvo a partir de 5 kg de futa de aguaymanto, los que fueron triturados y macerados con alcohol 50°; se filtró y el líquido se llevó a un rotavapor y obtener el extracto liofilizado. Se emplearon 32 ratones distribuidos en cuatro grupos: Grupo uno con suero, un segundo y tercer grupo con aguaymanto 50 y 200 mg/kg y el cuarto grupo con Ketorolaco 5.0 mg/Kg, se aplicó el método de plancha caliente y también el de retiro de la cola. Se evidenció en los tres modelos una hiperalgesia con 200 mg/kg de extracto de aguaymanto, Se pudo concluir que el Aguaymanto tiene efecto analgésico evaluado de manera experimental.

Los investigadores Villacorta & Vásquez. (2022). Estudiaron el extracto de cáscaras de pacay sobre el dolor e inflamación en mus musculus. Se emplearon 42 ratas distribuidas aleatoriamente en siete grupos (n=6), la actividad antiinflamatoria se evaluó empleando el modelo experimental del edema pedal y para actividad analgésica se siguió la misma distribución de ratones empleando el método de dolor abdominal con ácido acético. Se encontró mayor analgesia con extracto de 300mg/kg (87.7%) superiores al paracetamol (42,8%) y tramadol (86.4%); y mayor actividad antiinflamatoria con extracto 500 mg/kg (42,8%) y actividad parecida a Ibuprofeno 400mg/kg y Dexametasona 4mg/kg. Se concluyó que el extracto de la cáscara de pacay presento efecto analgésico y antiinflamatorio en ratones.

En el trabajo de López, A. (2022). Evaluó la actividad analgésica de del extracto de *Heliopsis longipes* en ratones. Empleando como estándares farmacológicos con benzocaína tópica mediante empleando el ensayo de placa caliente. El extracto mostró una analgesia dosis dependiente además de no mostrar alteraciones de la histología. Se concluye que el extracto de *Heliopsis longipes* es analgésico de manera experimental.

Alcántara, L. (2020). Estudio la actividad analgésica del extracto hidroalcoholico de hojas de *Dysphania ambrosioides* (paico) en ratas. El estudio fue experimental, se empleó el método de inmersión de la cola en agua caliente (55 °C), se consolidaron tres grupos de cuatro especímenes, el grupo1 fue blanco, el grupo 2 recibió diclofenaco 20mg/kg y el 3 grupo extracto 1000 mg/kg, el parámetro evaluado fue el tiempo en que el espécimen retira la cola evaluándose a los 30, 60 y 90 min. El tiempo que más demoró en retener la cola dentro del agua caliente fue con diclofenaco (4.46 s) y con el extracto fue de 4.13 s a los 60 min. Se concluyeron que el extracto de paico si es analgésico.

Arzapalo & Castillo. (2021). Estudiaron la actividad del extracto etanólico de las hojas de *Maquira coriacea* (Capinuri) sobre el dolor e inflamación inducido en ratones empleando ácido acético 0,8% y se observó el número de contorsiones abdominales que se producen, se empleó tramadol 40mg/kg y acetaminofén 300mg/kg, y el extracto se evaluó a 50, 100 y 200 mg/kg, para evaluar la actividad antiinflamatoria se utilizó el método auricular por xilol 0,6% y extracto 0.5, 1 y 2% empleando como estándares diclofenaco e Hidrocortisona tópicas. Se observó una actividad analgésica a 200 mg/kg (33% de eficacia), la crema al 2% mostro una eficacia antiinflamatoria del 58,6%. Se llega a concluir que el extracto de Capinuri, tiene efecto sobre la inflamación y dolor en ratones.

Quispe & Condori J. (2021). Estudiaron el efecto de ala de murciélago sobre el dolor e inflamación, empleando el método de contorsiones producidas por acético que se administra en el abdomen del ratón, se evaluó el extracto 50, 100 y 200 mg/kg y como estándares Paracetamol 300mg/kg y Tramadol 40mg/kg. El efecto antiinflamatorio se indujo a nivel pedal con albúmina se formó un control negativo, ibuprofeno 400 mg/kg, dexametasona 1 mg/kg y extracto 200, 400, y 600mg/kg. se encontró actividad analgésica de 34.1% (200 mg/kg extracto), 42.1% (400 mg/kg

extracto) y 76.2% (600 mg/Kg), respecto a la actividad antiinflamatoria se evaluaron dosis de 200, 400 y 600 mg/kg del extracto, siendo el de 600mg/kg de mayor eficacia reduciendo la inflamación a las 3h y el extracto de 400 mg/kg a las 4 h. Se llegó a la conclusión que la especie vegetal *Ala de murciélago* en extracto tiene efecto antiinflamatorio y analgésico evaluado de manera experimental.

Rafaile, S. (2020). Evaluó el efecto analgésico del extracto hidroetanólico de las hojas de *Echeveria peruviana* (siempre viva) en ratas. Se utilizó el método de cola en agua caliente (55°C), se formaron tres grupos experimentales de cuatro ratas, el G1: suero, G2 diclofenaco 20mg/kg y al tercer grupo recibe el extracto 1000mg/kg, los resultados mostraron mayor acción con diclofenaco con 4.46 s de retención de la cola (60 min) y con el extracto fue de 4.13 s (90 min). Se llegó a la conclusión que el extracto de siempre viva tiene efecto analgésico en ratas.

Analgesia

Es una respuesta a nivel de los tejidos causados por posibles agresiones la que se manifiesta por un desplazamiento de líquidos y leucocitos desde la sangre hacia la zona extravascular, inicia con el proceso de tumor, seguido de rubor, calor y dolor, todo el proceso inicia con una vasodilatación de arteriolas, hiperemia, incremento de la permeabilidad celular. Luego se genera una adherencia de leucocitos los que abandonan los capilares, se genera un exudado rico en proteínas que destruyen agentes vivos (Licastro et al., 2005).

La analgesia es un estado que se necesita para tratar el dolor tipo crónico, se cuenta con analgésicos opiáceos, analgésicos antitérmicos y AINE. Los últimos son los de uso más frecuente (Ibáñez et al., 2010). Los AINE se emplean para tratar las cefaleas, artralgias, dolor muscular, inflamación de tendones, cólicos, dolores de dientes, etc., su efecto es menor a los opiáceos. Se emplea para dolor somático de

intensidad moderada y tiene acción antiinflamatoria. Los AINE actúan al inhibir la síntesis de PG debido al bloqueo de COX, sobre todo de la COX-2 (Flores, 2004).

La COX convierte el ácido araquidónico en prostaglandina, prostaciclina y tromboxanos. La COX-1 es constitutivamente tiene efecto a nivel del estómago disminuyendo la secreción ácido gástrica y estimulando a la formación de mucosa gástrica en cambio la COX-2 es inducida induce a procesos proinflamatorios, dolor, y fiebre (Bagchi et al., 1999).

***Annona cherimola* (chirimoya).**

La chirimoya es propia de Ecuador y Perú (Calzada, 1993). El árbol puede llegar a 8 m de altura, de mucho follaje, ramificado, tallo grueso y cilíndrico (Morton, 1987), se consume la pulpa de las frutas de sabor dulce y de fácil oxidación, contiene ácido málico y cítrico (Gonzales, 2013). carbohidratos 20%, de lo cual el 4.45% es fructuosa, glucosa 11.75 % y la sacarosa 9.4 %, baja cantidad proteica y lipídica, contiene vitaminas y minerales, se consume para tratar la osteoporosis, anemia, cáncer, debido a su elevado poder antioxidante (Bejarano et al., 2014).

Justificación de la investigación

La presente investigación tiene justificación teórica ya que tiene como finalidad aportar con nuevo conocimiento sobre el uso de *Annona Cherimola* (chirimoya) y su posible alternativa para tratar el dolor dolor.

También tiene justificación metodológica ya que se emplea un modelo novedosos de experimentación animal, se emplea una ficha para levantar datos así como una secuencia de cómo obtener y procesar extractos y de cómo evaluar el efecto analgésico en ratones, finalmente el uso de las hojas de chirimoya para tratar el dolor.

La investigación se justifica socialmente porque ofrece un producto nuevo que tendrá impacto sobre la salud de las personas, ya que este producto natural se empleará para tratar un problema de salud muy frecuente como es el dolor.

Problema

¿Cuál será el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones?

Conceptuación y operacionalización de las variables

<i>Definición conceptual de la variable</i>	Dimensiones (factores)	Indicadores	Tipo de escala de medición
Dolor: es un proceso que se desarrolla en respuesta a una agresión externa o interna, donde se liberan mediadores de la inflamación a los tejidos desencadenando color, rubor tumor y dolor, los medicamentos que más suelen emplearse son los AINES que actúan bloqueando la formación de prostaglandinas a través del bloqueo de la ciclooxigenasa. (Abarca, 2014).	Dolor abdominal	contorsiones	cantidad
Annona cherimola (chirimoya): Es un árbol de frutos carnosos y agradables se utiliza tradicionalmente para combatir el cáncer, anemia, problemas gástricos, dismenorrea, el dolor abdominal y el dolor de cabeza relacionado a sus metabolitos que presenta (Gonzales, 2013).	Componentes bioquímicos	metabolitos	Poco Regular Abundante ausencia

Hipótesis

Hipótesis alternativa:

Ha= El extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) tiene efecto analgésico sobre el dolor abdominal en ratones.

Hipótesis nula:

Ho= El extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) no tiene efecto analgésico sobre el dolor abdominal en ratones.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones.

Objetivos específicos:

1. Obtener el extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya).
2. Realizar el estudio fisicoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya)
3. Evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones.

7 Metodología

a) Tipo y diseño de investigación

Tipo de investigación:

Nuestra investigación es básica ya que al ser un trabajo experimental buscamos brindar nuevos conocimientos sobre fenómenos y hechos que observamos al evaluar el efecto analgésico del extracto de chirimoya. (Duran-Gómez, Rodríguez-Benito, 2020).

Diseño de la investigación:

Nuestra investigación es de tipo experimental donde manipularemos la variable independiente como el extracto de chirimoya para ver el efecto sobre la variable dependiente como es el caso del efecto analgésico (Hernández et al., 2014). El diseño experimental fue:

Grupos farmacológico	tratamiento
G.1.	Suero fisiológico 2ml/Kg
G.2.	Paracetamol 200mg/Kg
G.3.	Diclofenaco 8mg/kg
G.4.	Tramadol 5mg/kg
G.5.	ECH 5mg/kg
G.6.	ECH 100mg/kg
G.7.	ECH 200mg/kg

Dónde: ECH: extracto de chirimoya

b) Población, muestra y muestreo

Población

Es un conjunto de elementos con características que llama la atención del investigador de la cual desea estudiar algún fenómeno o someterlos a condiciones diferentes para demostrar una determinada hipótesis. En nuestro trabajo la población, la conformaron ratones albinos y hojas de chirimoya.

Criterios de inclusión

- Ratones de la cepa Balb/c.
- Ratones con peso promedio 25 ± 5 g.
- Ratones sanos.
- Ratones machos.
- Hojas de chirimoya bien conservados.

Criterios de exclusión

- Ratones hembras o preñadas.
- Ratones ancianos.
- Talluelos, frutos o flores.

Muestra

La muestra se define como el subconjunto de la población a estudiar. Representa a la población y de ella se sacará conclusiones o demostrara ciertas hipótesis e inferencias, por lo general es más pequeña en número, pero suficiente para deducir ciertos comportamientos, características o fenómenos, a veces también sirve para minorar el número de individuos que se desean estudiar y la investigación logre ser ejecutada. La muestra estará conformada 42 ratones cepa Balb/c y 500 g de hojas de chirimoya.

Técnica de muestreo

Permite encontrar quién o quienes participaron en la investigación ya que de ahí se llegará a establecer ciertas conclusiones, puede ser probabilístico y no probabilístico (Kinnear y Taylor, (1998), Nuestro muestreo fue probabilístico.

c) Técnicas e instrumentos de investigación

Obtención de la muestra vegetal:

Las hojas de chirimoya fueron compradas en la sección de productos naturales del mercado de la Chacra a la olla, la cantidad adquirida fue de 500 gramos, las hojas fueron acondicionadas en una caja de cartón y se colocaron a secar bajo la sombra.

Obtención del extracto etanólico de las hojas de *chirimoya* (CYTEC, 1995).

Las hojas de chirimoya se seleccionaron y pulverizaron empleando un molino de cuchillas, luego se maceró con etanol 96° por una semana, luego se filtró y la solución obtenida se colocó en una fuente de vidrio y se elimina el alcohol haciendo uso de una estufa a 40°C, hasta peso constante, el residuo que se obtuvo se denominó extracto etanólico de las hojas de chirimoya y se guardó en un frasco con tapa en refrigeración.

Estudio fitoquímico del extracto etanólico de las hojas de *Annona cherimola* (chirimoya).

Para estudiar los componentes del extracto de chirimoya se utilizó el método de Lock (2017). Donde se empleará una muestra de extracto de 5 gramos y se

disolverá con 20 ml de etanol, luego la solución se distribuirá en tubos de ensayo y se colocará 1 ml en cada tubo y se agregarán diversos reactivos de reconocimiento de alcaloides, flavonoides, taninos, cumarinas, etc., los resultados se clasificarán como ausencia, poco, regular y abundante.

Efecto analgésico del extracto etanólico de chirimoya en ratones albinos (Pinardi, 2001).

Se emplearon 42 ratones distribuidos en siete grupos: G1 recibió suero 2 mL/Kg, el grupo G2, G3 y G4 recibieron los medicamentos paracetamol 200mg/Kg, y diclofenaco 8mg/Kg, tramadol 5mg/kg y los G5, G6 y G7 recibieron extracto 50, 100 y 200mg/kg respectivamente; se empleó la metodología de contorsiones abdominales producida por 10 ml/kg CH₃COOH administrado por vía intraperitoneal, midiendo las contorsiones durante 5 minutos.

d) Procesamiento y análisis de la información

El procesamiento de información cumple un rol fundamental dentro del campo investigativo ya que al analizar los datos se puede describir las características de la población o realizar inferencias de algún fenómeno, así como aceptar o rechazar una hipótesis (Valderrama, 2015). Los resultados serán representados haciendo el uso de figuras y tablas, para analizar los datos empleamos el programa estadístico SPSS versión libre ($p < 0,05$).

8 Resultados

Tabla 1

Rendimiento del extracto de chirimoya

Cantidad de muestra empleada	Cálculo del porcentaje de rendimiento
100 g de hojas de chirimoya	$\%R = \frac{\text{Extracto obtenido (g)}}{\text{Hojas empleadas (g)}} \times 100$ $\%R = (8.8\text{g}/100\text{g}) \times 100 = 8.8\%$ Se obtiene un rendimiento del 8.8%

En la tabla 1. Se muestra que por cada 100 gramos de hojas pulverizadas de chirimoya se llega a obtener 8.8 gramos de extracto, siendo el rendimiento del 8.8%

Tabla 2

Estudio fitoquímico del extracto de chirimoya

Reacción	componente	cantidad
- Reacc. Dragendorff.	- Alcaloides.	regular
- Reacc. Cloruro férrico.	- Metabolito taninos.	regular
- Reacc. Espuma.	- Saponinas.	regular
- Reacc. Shinoda.	- Flavonoides.	regular

En la tabla 2. El análisis de los componentes bioactivos del extracto de chirimoya, presentaron alcaloides, taninos, saponinas y flavonoides en regular cantidad.

Tabla 3

Datos obtenidos al evaluar el efecto analgésico del extracto de chirimoya en ratones.

Tratamiento	Valor medio	Error estándar	Intervalo confianza 95%	
			Inferior	Superior
SSF 5 mL/Kg	24,67	0,49	23	26
Paracetamol 200 mg/Kg	21,83	0,70	20	24
Diclofenaco 8 mg/kg	14,17	0,87	11	17
Tramadol 5 mg/kg	3,83	0,31	3	5
Chirimoya 100 mg/kg	21,83	0,31	21	23
Chirimoya 200 mg/kg	18,83	0,60	17	21
Chirimoya 400 mg/kg	13,83	0,40	13	15

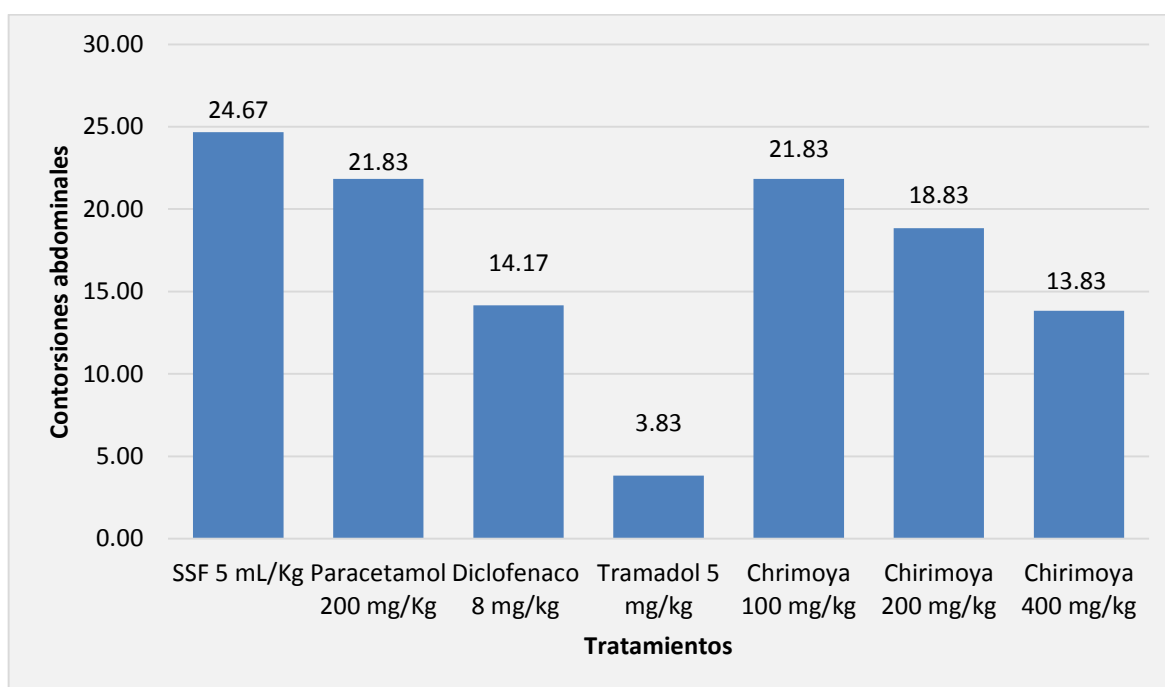


Figura 1. Valor medio de las contorsiones abdominales en ratones.

En la figura 1 se observa el número promedio de las contorsiones abdominales en ratones, encontrándose que para el control suero mostraron 24,67 contorsiones, paracetamol 21.83 contorsiones, diclofenaco 14.17 contorsiones, tramadol 3,83 contorsiones, mientras que para el extracto de chirimoya el número de contorisones fueron de 21.83 (extracto 100 mg/kg); 18.83 (extracto 200 mg/kg); 13.83 (400 mg/kg).

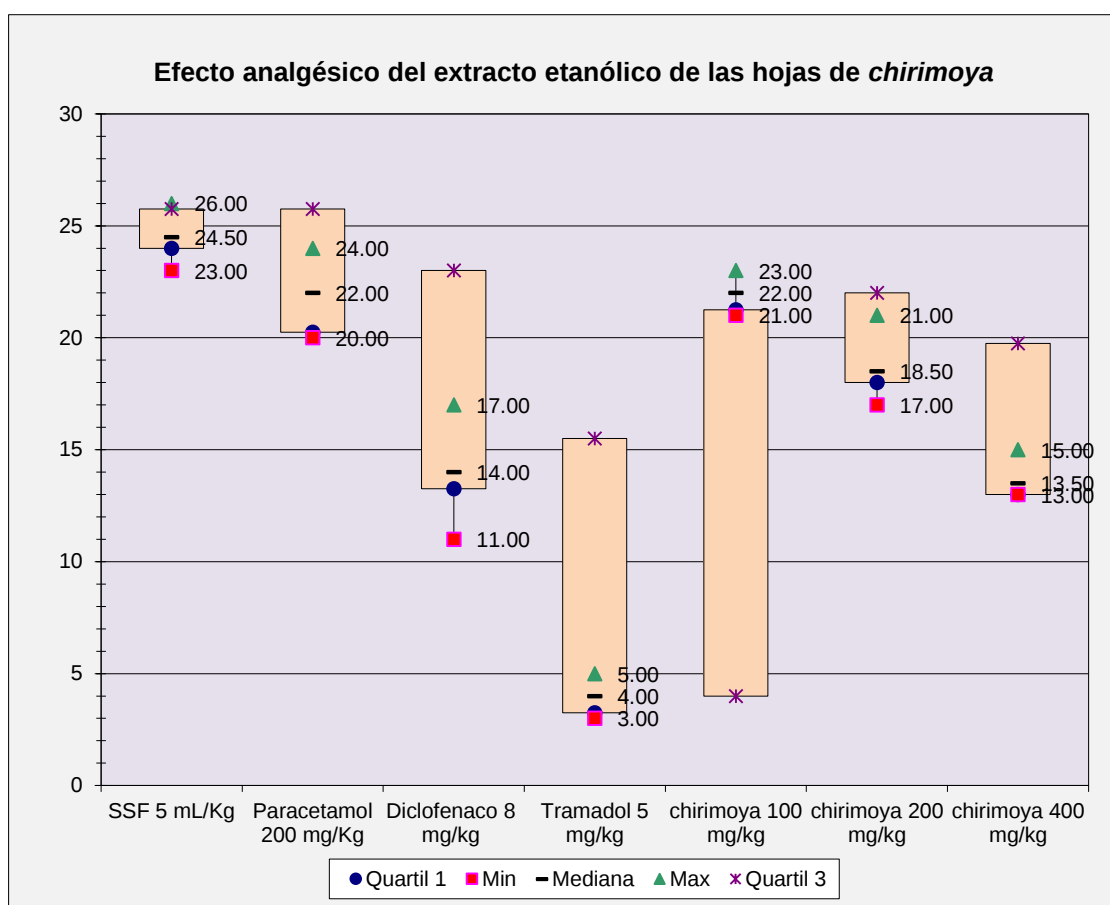


Figura 2. Diagrama de cajas para número de contorsiones abdominales en ratones.

En la figura 2 se observa la tendecnia de las contorsiones abdominales según grupos experimentales, siendo los valores encontrados de chirimoya 100 mg/kg fueron atípicos.

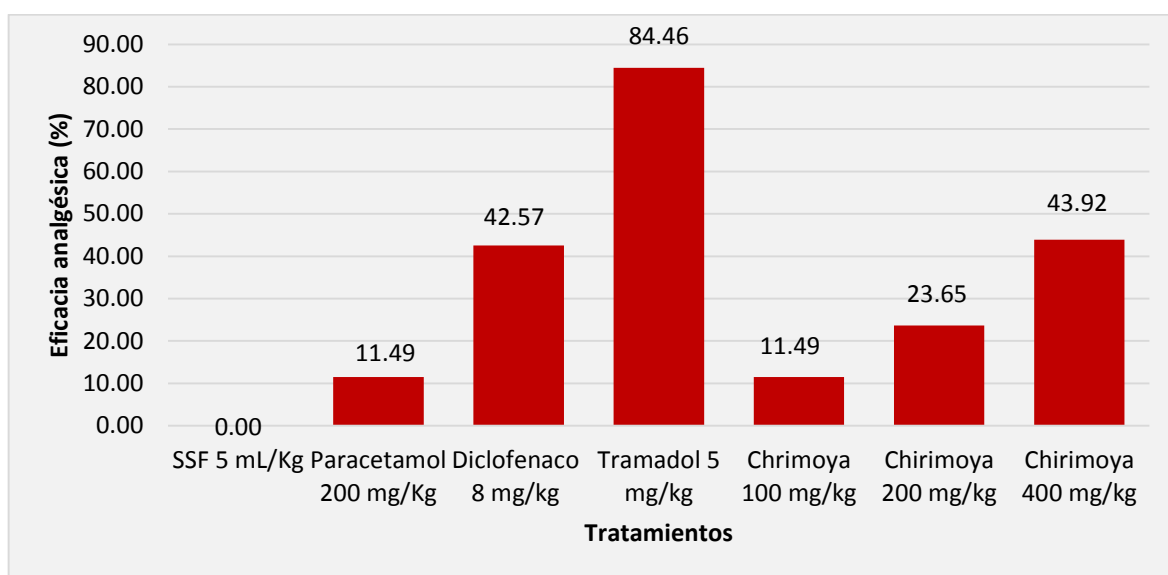


Figura 3. Eficacia analgésica del extracto de chirimoya en ratones.

En la figura 3 se observa la eficacia de los tratamientos siendo de 11.49% para paracetamol, diclofenaco 42.57%, tramadol 84.46%, y para los extractos fueron de 11.49% (extracto 100 mg/kg); 23.65 (extracto 200 mg/kg); 43.92 (400 mg/kg).

9 Análisis y discusión

Los extractos naturales se han constituido como alternativas medicinales para tratar enfermedades comunes en la población, siendo su práctica de uso tradicional y algunas de ellas ancestral, así mismo las comunidades han venido usándolas teniendo en cuenta la parte de la planta utilizada, su preparación incluso la forma de administración, debido a su uso en el cuidado de la salud es necesario evaluar su eficacia, por tales motivos es necesario obtener un extracto medicinal que nos permita establecer un diseño experimental, por tales motivos al obtener el extracto obtuvimos que cada 100 gramos de hojas de chirimoya se logró obtener 8.8 gramos de extracto etanólico puro, siendo nuestro rendimiento del 8.8% (Tabla 1).

Los metabolitos secundarios presentes en los productos vegetales son de vital importancia ya que cada uno de ellos presenta actividad medicinal, por tanto, al realizar el estudio fitoquímico de extracto de chirimoya evidenciado la presencia de taninos, alcaloides, flavonoides y saponinas en regular cantidad. (Tabla 2).

La inducción de dolor abdominal se indujo con una solución de ácido acético que se administra por vía intraperitoneal en ratones, considerándose las contorsiones que dan en cierta cantidad de minutos, ésta sustancia irrita el peritoneo, activando receptores ubicados en la periferia, estimulando la

liberación de PG, interleucinas, factores de necrosis tumoral, etc. (Current protocols in Pharmacology, 2017).

En la figura 1, 2 y 3, encontramos que el promedio de las contorsiones en los ratones fueron de 24.67 en el grupo que recibió el suero fisiológico, el número fue alto debido a que el suero solo funciona con control negativo, los estándares farmacológicos como el paracetamol fue de 21.83 contorsiones con una eficacia del 11.49% debido a que el paracetamol es un AINE empleado para dolor leve, por otro lado se observó que el grupo que recibió diclofenaco presentó 14.17 contorsiones abdominales con 42.57% de eficacia debido a que este medicamento se emplea para dolores moderados, mientras que el grupo tramadol sólo se evidenció 3.83 contorsiones abdominales relacionado a que este fármaco pertenece a la familia de los opiáceos; por otro lado el extracto a dosis de 100, 200 y 400 mg/kg presentaron un número de contorsiones abdominales de 21.83 (eficacia 11.49%), 18.83 (eficacia 23.65%) y 13.83 (eficacia 43.92%) respectivamente, siendo dosis dependiente, así mismo el extracto de chirimoya 400 mg/kg presentó actividad analgésica similar al diclofenaco. Así mismo Nieto en el 2021 al evaluar el efecto de guanábana reportó que el extracto de sus hojas mostró elevada eficacia a 600 mg/kg incluso superiores al tramadol.

El efecto analgésico podría estar asociado a la presencia de flavonoides los mimos que actúan inhibiendo el metabolismo del ácido araquidónico, reduciendo la formación de prostaglandinas, citoquinas y aminas simpaticomiméticos a través de receptores peritoneales locales (López, 2011),

así mismo el tramadol, al ser un medicamento analgésico de acción central, inhibe la recaptación neuronal de noradrenalina e intensifica de la liberación de serotonina (Souza y Ashmawi, 2015).

10 Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

1. Se obtuvo un 8.8% de rendimiento del extracto etanólico de las hojas de chirimoya.
2. El estudio fitoquímico mostró que el extracto de chirimoya contenía taninos, alcaloides, flavonoides y saponinas en abundante cantidad.
3. La mayor eficacia analgésica lo mostró el extracto de chirimoya a dosis de 400 mg/kg con 1.83 contorsiones y una actividad analgésica del 43.92%.
4. Se concluyó que de manera experimental el extracto de las hojas de chirimoya presenta efecto analgésico.

Recomendaciones

1. Evaluar el efecto analgésico empleando el fruto de la chirimoya y compararlo con el extracto de las hojas de chirimoya.
2. Evaluar la seguridad oral del extracto de chirimoya para evitar muertes de los especímenes.
3. Evaluar la actividad analgésica empleando diversos modelos y así comprar la eficacia de manera mas precisa.

11 Referencias bibliográficas

- Abarca, D. (2014). Efectividad del *Chenopodium ambrosioides* y *Cucurbita*
- Arias-Gómez, J., Villasís-Keever, M. Á., & Novales, MGM (2016). El protocolo de investigación III: la población de estudio. *Revista Alergia México* , 63 (2), 201-206.
- Arzapalo Campos, J., & Castillo Jiménez, M. B. (2021). Evaluación del efecto analgésico y antiinflamatorio del extracto etanólico de las hojas de *Maquira coriacea* (H. KARST.) CC BERG “Capinuri” en ratones.
- Alcántara Villegas, L. N. (2020). Efecto analgésico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Dysphania ambrosioides* (paico) en *Rattus rattus* var. *Alvinus*.
- Bagchi, D., Carryl, O., Tran, M., Bagchi, M., Garg, A., Milnes, M, et al. (1999). Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate. *Mol Cell Biochem.* 196(1–2):109–116.
- Bejarano, I., Quispe, S., Silva, S., Crisóstomo, O. (2014). Licuefacción enzimática y caracterización de las propiedades reológicas de pulpa de maracuyá amarillo (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*). *Revista de Investigación Universitaria.* 3 (1): 31 – 42. Disponible en: <https://doi.org/10.17162/riu.v3i1.38>
- Calzada, J. (1993). *Frutales nativos*. Lima: Universidad Nacional Agraria la Molina; 1993.
- Carrillo Castillo, J. A. (2023). Efecto analgésico del extracto etanólico del fruto de *Physalis peruviana* (Aguaymanto) en *Mus musculus* var. *swis*.

- CYTED. (1995). Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. Proyecto X-I.. Búsqueda de principios bioactivos de plantas de la región. Manual de técnicas de investigación; 220.
- Duran-Gomez, M., & Rodriguez-Benito, A. J. (2020). Fortalecimiento de Competencias Matemáticas de Predicción, Interpretación y Cálculo de Probabilidades, Mediante Schoology, Scratch y Aplicación del Pensamiento Computacional en Estudiantes de Grado Cuarto.
- Flórez, J. (2004). Fármacos y dolor [Internet]. Madrid: Ergon. C/ Arboleda; Publicado: 2004. [Consultado el 2 julio de 2020]. Disponible en: <http://clinicalevidence.pbworks.com/f/Farmacosydolor.pdf>
- Gamez Alayo, P. L. (2022). Efecto antiinflamatorio del gel elaborado a base de extracto etanólico de las hojas de *Malvaviscus arboreus* Cav.(Amapola) En *Rattus Rattus* var *Albinus*.
- González, M. (2013). Chirimoya (*Annona cherimola* Miller), frutal tropical y subtropical de valores promisorios. *Cultivos Tropicales*. 34 (3): 52-63.
- Hernández, R., Fernández, C. & Baptista, P. (2006). Metodología de la Investigación. México: Mc Graw Hill.
- Hernández, R., Fernández, C y Baptista, M. (2014). Metodología de la investigación sexta edición. México D.F, México: McGRAW –HILL.
- Ibañez, S., Morales, C., Calleja, M., Moreno, P., Galvez, R. (2010). Terapéutica: tratamiento del dolor. *Form Contin para Farm Hosp*. 122-51.

- Inga Gonzales, G. C., & Paulino Rojas, B. J. (2022). Efecto antiinflamatorio del gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de hojas de senecio rudbeckiifolius (ramilla) en ratas albinas.
- Kinnear, C y Taylor, R. (1998). Investigación de mercados. México. Mc. Graaw Hill.
- Licastro, F., Candore, G., Lio, D., Porcellini, E., Colonna- Romano, G., Franceschi, C & Caruso, C. (2005). Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*.5;2:8.
- Lock, O. (2017). Generalidades sobre el análisis fitoquímico. En Investigación Fitoquímica. Métodos en el Estudio de Productos Naturales (3.a ed.). Recuperado de http://167.249.11.60/anc_j28.1/index.php?option=com_content&view=article&id=333:3ra-edicion-del-libro-investigacion-fitoquimica-metodos-en-el-estudio-de-productos-naturales-de-a-t-dra-olga-lock&catid=61.
- López Márquez, A. K. (2022). Evaluación del efecto analgésico del extracto de *Heliopsis longipes* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).
- Loyola Flecsher, O. B. Efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base del extracto hidroalcohólico de hojas de *coriandrum sativum*" culantro" en *rattus rattus* var. *albinus*.
- Mendoza, M. (2019). Efecto Antiinflamatorio del extracto Hidroalcoholico de las hojas de *Annona cherimola* (CHIRIMOYA) EN *Rattus rattus* var. *Albinus*.
- Mendoza, M. (2022). Efecto antiinflamatorio del gel a base de extracto hidroalcohólico de hojas de *annona cherimola* (chirimoya) en *rattus rattus* var. *Albinus*.

- Morton, J. (1987). Fruits of warm climates. Winterville, N.C.: Creative Resource Systems.
- Nieto Inca, R. M. (2021). Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de *annona muricata* (guanábana) en ratones albinos.
- Pinardi, G., Sierralta, F., Miranda, H. (2001). Interaction between the Antinociceptive Effect of Ketoprofen and Adrenergic Modulatory Systems. *Inflammation*.4:235-239, 2001.
- Portilla, E., Muñoz, W. & Sierra, C. (2014). Mecanismos celulares y moleculares de la aterotrombosis. *Rev. Colomb. Cardiol.* Vol.21(1):35-43.
- Quispe Pilco, D. F., & Condori Bobadilla, J. P. (2021). Efectos analgésico y antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Munnozia hastifolia* (POEPP.) H. ROB. & Brettell “Ala de murciélago”.
- Rafaile Pantoja, S. N. (2020). Efecto analgésico del extracto hidroalcoholico de las hojas de *Echeveria peruviana* Meyen (siempreviva) en *Rattus Rattus*.
- Ramos Tello, L. J., & Ccorahua De La Cruz, M. C. (2024). Evaluación del efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de la raíz de *Dracontium spruceanum* (Schott) GH Zhu “jergón sachá” en ratones.
- Saavedra Vera, F. S. (2022). Evaluación del efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de hojas de *Tessaria integrifolia* "Pájaro Bobo" en edema subplantar inducido en *Mus musculus* VAR. *Albinus*.
- Sánchez Tolentino, M. E. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las flores de *Cantua buxifolia* “Cantuta” EN *Rattus rattus* var. *Albinus*.

- Tomas Vergara, G. J. (2019). Efecto antiinflamatorio del gel elaborado a base del extracto etanólico de las flores de *Pelagornium zonale* (Geranio rojo) en *Rattus rattus* var. *albinus*.
- Us-Medina, U., Millán-Linares, M. D. C., Arana-Argaes, V. E., & Segura-Campos, M. R. (2020). Actividad antioxidante y antiinflamatoria in vitro de extractos de chaya (*Cnidoscolus aconitifolius* (Mill.) IM Johnst). *Nutrición Hospitalaria*, 37(1), 46-55.
- Villalba, E. (2014). Inflamacion I Rev. Act. Clin. Med V.43:2261-2265.
- Villacorta Antón, S. E., & Vásquez Quispe, Á. D. (2022). Efecto antiinflamatorio y analgésico del extracto etanólico de la cáscara *Inga feuillei* DC. Pacay en ratones.
- Young, L., Kheifetl, J., Ballaran, S., Young, J. (1989). Edema and cell infiltration in the phorbol ester treated mouse ear are temporally separated and can be differentially modulated by pharmacologic agents. *Agents actions*. 26:335-341.

12 Agradecimiento.

A Dios por darme fuerzas para salir adelante, a mis padres, familiares y amigos por su apoyo y mis docentes por sus conocimientos impartidos.

Gracias.

13 Anexos

Anexo 1

Ficha de recolección de datos.

N°	Tratamientos	Contorsiones abdominales
1	SSF 5 mL/Kg	26
2	SSF 5 mL/Kg	25
3	SSF 5 mL/Kg	26
4	SSF 5 mL/Kg	24
5	SSF 5 mL/Kg	23
6	SSF 5 mL/Kg	24
7	Paracetamol 200 mg/Kg	20
8	Paracetamol 200 mg/Kg	21
9	Paracetamol 200 mg/Kg	23
10	Paracetamol 200 mg/Kg	20
11	Paracetamol 200 mg/Kg	24
12	Paracetamol 200 mg/Kg	23
13	Diclofenaco 8 mg/kg	14
14	Diclofenaco 8 mg/kg	13
15	Diclofenaco 8 mg/kg	16
16	Diclofenaco 8 mg/kg	11
17	Diclofenaco 8 mg/kg	17
18	Diclofenaco 8 mg/kg	14
19	Tramadol 5 mg/kg	3
20	Tramadol 5 mg/kg	3
21	Tramadol 5 mg/kg	4
22	Tramadol 5 mg/kg	5
23	Tramadol 5 mg/kg	4
24	Tramadol 5 mg/kg	4
25	chirimoya100 mg/kg	22
26	chirimoya100 mg/kg	21
27	chirimoya100 mg/kg	22
28	chirimoya100 mg/kg	23
29	chirimoya100 mg/kg	22
30	chirimoya100 mg/kg	21
31	chirimoya 200 mg/kg	21
32	chirimoya 200 mg/kg	18

33	chirimoya 200 mg/kg	17
34	chirimoya 200 mg/kg	20
35	chirimoya 200 mg/kg	19
36	chirimoya 200 mg/kg	18
37	Chirimoya 400 mg/kg	13
38	Chirimoya 400 mg/kg	14
39	Chirimoya 400 mg/kg	15
40	Chirimoya 400 mg/kg	13
41	Chirimoya 400 mg/kg	15
42	Chirimoya 400 mg/kg	13

Anexo 2

Matriz de consistencia

<i>Problema</i>	Variables	Objetivos	Hipótesis	Metodología
¿Cuál será el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones albinos?	Analgésico	Objetivo general Determinar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones albinos	Hipótesis alternativa: Ha= El extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> (chirimoya) tiene efecto analgésico en ratones.	Tipo de Investigación: Básica Diseño de Investigación: Experimental Población: <i>Mus musculus</i> Muestra: 42 <i>Mus musculus</i> , 500 g hojas de chirimoya. Técnica e Instrumento de recolección de datos: Se utilizó la técnica de la observación y como instrumento una tabla de recolección de datos.
	<i>Annona cherimola</i> (chirimoya)	Objetivos específicos 1. Obtener el extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> (chirimoya). 2. Realizar el estudio fitoquímico de las hojas de <i>Annona</i>	Hipótesis nula: Ho= El extracto etanólico de las hojas de <i>Annona cherimola</i> (chirimoya) no tiene efecto	

		<i>cherimola</i> (chírimoya). 3. Evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de <i>Annona</i> <i>cherimola</i> (chírimoya) sobre el dolor abdominal en ratones albinos.	analgésico en ratones.	
--	--	--	---------------------------	--

Anexo 3

Estadística descriptiva del promedio de contorsiones abdominales al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de chirimoya en ratones.

<i>PARAMETRO</i>	SSF 5 mL/Kg	Paracetamol 200 mg/Kg	Diclofenaco 8 mg/kg	Tramadol 5 mg/kg	Chirimoya 100 mg/kg	Chirimoya 200 mg/kg	Chirimoya 400 mg/kg
Media	24,67	21,83	14,17	3,83	21,83	18,83	13,83
Error típico	0,49	0,70	0,87	0,31	0,31	0,60	0,40
Mediana	24,50	22,00	14,00	4,00	22,00	18,50	13,50
Moda	26,00	20,00	14,00	4,00	22,00	18,00	13,00
Desviación estándar	1,21	1,72	2,14	0,75	0,75	1,47	0,98
Varianza de la muestra	1,47	2,97	4,57	0,57	0,57	2,17	0,97
Curtosis	-1,55	-2,37	-0,27	-0,10	-0,10	-0,86	-2,39
Coefficiente de asimetría	-0,08	0,03	-0,14	0,31	0,31	0,42	0,46
Rango	3,00	4,00	6,00	2,00	2,00	4,00	2,00
Mínimo	23,00	20,00	11,00	3,00	21,00	17,00	13,00
Máximo	26,00	24,00	17,00	5,00	23,00	21,00	15,00
Suma	148,00	131,00	85,00	23,00	131,00	113,00	83,00
Cuenta	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Nivel de confianza(95,0%)	1,27	1,81	2,24	0,79	0,79	1,54	1,03

Anexo 3.1 Análisis de varianza (ANOVA) del promedio de contorsiones abdominales al evaluar el efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de chirimoya en ratones.

Análisis de varianza de un factor

RESUMEN

<i>Grupos</i>	<i>Cuenta</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
SSF 5 mL/Kg	6	148	24,6666667	1,46666667
Paracetamol 200 mg/Kg	6	131	21,8333333	2,96666667
Diclofenaco 8 mg/kg	6	85	14,1666667	4,56666667
Tramadol 5 mg/kg	6	23	3,8333333	0,56666667
Chirimoya 100 mg/kg	6	131	21,8333333	0,56666667
Chirimoya 200 mg/kg	6	113	18,8333333	2,16666667
Chirimoya 400 mg/kg	6	83	13,8333333	0,96666667

ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	1801,66667	6	300,277778	158,438023	7,2063E-24	2,3717812
Dentro de los grupos	66,3333333	35	1,8952381			
Total	1868	41				

Anexo 4

Formato de publicación en repositorio.


USP
 UNIVERSIDAD SAN PEDRO

REPOSITORIO INSTITUCIONAL DIGITAL

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE DOCUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

1. Información del Autor			
PÉREZ RODRÍGUEZ MERSEY		46812563	MEERS13-2010@hotmail.com
Apellidos y Nombres		DNI	Correo Electrónico
2. Tipo de Documento de Investigación			
☒ Tesis	☐ Trabajo de Suficiencia Profesional	☐ Trabajo Académico	☐ Trabajo de Investigación
3. Grado Académico o Título Profesional¹			
☐ Bachiller	☒ Título Profesional	☐ Título Segunda Especialidad	☐ Maestría ☐ Doctorado
4. Título del Documento de Investigación			
EFECTO ANALGESICO DEL EXTRACTO ETANOLICO DE LAS HOJAS DE ANNONA CHERIMOLA (CHIRIMOYA) SOBRE EL DOLOR ABDOMINAL EN RATONES.			
5. Programa Académico			
FARMACIA Y BIOQUIMICA			
6. Tipo de Acceso al Documento			
☒ Abierto o Público ² (info.eu-repo/semantics/openAccess)		☐ Acceso restringido ⁴ (info.eu-repo/semantics/restrictedAccess) (*)	
(*) En caso de restringido sustentar motivo			

A. Originalidad del Archivo Digital

Por el presente dejo constancia que el archivo digital que entrego a la Universidad, es la versión final del trabajo de investigación sustentado y aprobado por el Jurado Evaluador y forma parte del proceso que conduce a obtener el grado académico o título profesional.

B. Otorgamiento de una licencia CREATIVE COMMONS⁵

El autor, por medio de este documento, autoriza a la Universidad, publicar su trabajo de investigación en formato digital en el Repositorio Institucional Digital, al cual se podrá acceder, preservar y difundir de forma libre y gratuita, de manera íntegra a todo el documento.⁶

Huella Digital



Lugar

Chimbote

Día

14

Mes

11

Año

2014


 Firma

Importante

1. Según Resolución de Consejo Directivo N° 003-2010-SUNEDU-CD, Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar Grados Académicos y Títulos Profesionales, Art. 8, inciso 8.2.

2. Ley N° 30003, Ley que regula el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto y D.S. 008-2015-PCM.

3. Si el autor elige el tipo de acceso abierto o público, otorga a la Universidad San Pedro una licencia no exclusiva, para que se pueda hacer arreglos de forma en la obra y difundir en el Repositorio Institucional Digital. Respetando siempre los Derechos de Autor y Propiedad Intelectual de acuerdo y en el Marco de la Ley 822.

4. En caso de que el autor elija la segunda opción, únicamente se publicará los datos del autor y resumen de la obra, de acuerdo a la directiva N° 004-2016-CONCYTEC-DEIC (numerales 5.2 y 6.2) que norma el funcionamiento del Repositorio Nacional Digital.

5. Las Licencias Creative Commons (CC) es una organización internacional sin fines de lucro que pone a disposición de los autores un conjunto de licencias flexibles y de herramientas tecnológicas que facilitan la difusión de información, recursos educativos, obras artísticas y científicas, entre otros. Estas licencias también garantizan que el autor obtenga el crédito por su obra.

6. Según el inciso 12.2 del artículo 12º del Reglamento del Registro Nacional de Trabajos de Investigación para optar grados académicos y títulos profesionales (RENATI) Las universidades, instituciones y entes de educación superior tienen como obligación registrar todos los trabajos de investigación y proyectos, incluyendo los metadatos en su repositorio institucional prestando el servicio de acceso abierto o restringido, los cuales serán posteriormente incorporados por el Repositorio Digital RENATI, a través del Repositorio ALICIA*.

Nota: * En caso de fiabilidad en los datos, se procederá de acuerdo a Ley (Ley 27444, art. 32, núm. 3º.º).

UNIVERSIDAD SAN PEDRO | Repositorio Institucional Digital

Efecto analgésico del extracto etanólico de las hojas de Annona cherimola (chirimoya) sobre el dolor abdominal en ratones.

INFORME DE ORIGINALIDAD

24%	18%	%	5%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	1library.co	Fuente de Internet	8%
2	repositorio.uwiener.edu.pe	Fuente de Internet	3%
3	hdl.handle.net	Fuente de Internet	2%
4	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga	Trabajo del estudiante	1%
5	alicia.concytec.gob.pe	Fuente de Internet	1%
6	renati.sunedu.gob.pe	Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca	Trabajo del estudiante	1%
8	repositorio.uladech.edu.pe	Fuente de Internet	1%

9	Submitted to Universidad Cesar Vallejo Trabajo del estudiante	1 %
10	wjbphs.com Fuente de Internet	1 %
11	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
12	www.acofarma.com Fuente de Internet	<1 %
13	de.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
14	issuu.com Fuente de Internet	<1 %
15	pdfcookie.com Fuente de Internet	<1 %
16	repositorio.unas.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
17	www.amqa.org.mx Fuente de Internet	<1 %
18	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
19	www.nacion.com Fuente de Internet	<1 %
20	46.210.197.104.bc.googleusercontent.com Fuente de Internet	<1 %

21	Submitted to Universidad Wiener	<1 %
Trabajo del estudiante		

22	clubensayos.com	<1 %
Fuente de Internet		

23	digitum.um.es	<1 %
Fuente de Internet		

24	repositorio.ucv.edu.pe	<1 %
Fuente de Internet		

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 6 words

Excluir bibliografía

Activo