

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de la Salud**

**“Dr. Wilman Ruíz Vigo”**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**EFEECTO CICATRIZANTE DE LAS CREMAS TÓPICAS ELABORADAS A  
BASE DEL EXTRACTO SECO DE LOS TALLOS Y HOJAS DE *Sonchus  
oleraceus* L “CERRAJA” Y *Solanum nigrum* L “HIERBA MORA” SOBRE  
HERIDAS INCISAS EN *Rattus rattus* var. ALBINUS**

**Karito Mercedes Carrera Machuca**

**Yudith Rosbeth Gil Vásquez**

**Asesora**

**Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda**

**Cajamarca – Perú**

**Septiembre – 2019**

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**



**Facultad de Ciencias de la Salud**

**“Dr. Wilman Ruíz Vigo”**

**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**

**EFEECTO CICATRIZANTE DE LAS CREMAS TÓPICAS ELABORADAS A  
BASE DEL EXTRACTO SECO DE LOS TALLOS Y HOJAS DE *Sonchus  
oleraceus* L “CERRAJA” Y *Solanum nigrum* L “HIERBA MORA” SOBRE  
HERIDAS INCISAS EN *Rattus rattus* var. ALBINUS**

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título  
Profesional de Químico Farmacéutico

**Karito Mercedes Carrera Machuca**

**Yudith Rosbeth Gil Vásquez**

**Asesora**

**Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda**

**Cajamarca – Perú**

**Septiembre – 2019**

COPYRIGHT © 2019 by

KARITO MERCEDES CARRERA MACHUCA

YUDITH ROSBETH GIL VÁSQUEZ

Todos los derechos reservados

## PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO DICTAMINADOR

De conformidad con el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, someto a su evaluación y elevado criterio profesional la tesis intitulada:

**EFFECTO CICATRIZANTE DE LAS CREMAS TÓPICAS ELABORADAS A BASE DEL EXTRACTO SECO DE LOS TALLOS Y HOJAS DE *Sonchus oleraceus* L “CERRAJA” Y *Solanum nigrum* L “HIERBA MORA” SOBRE HERIDAS INCISAS EN *Rattus rattus* var. ALBINUS.**

Con la cual aspiro obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

Es propicia esta oportunidad para manifestar mi sincero reconocimiento a mi Alma Mater y a toda su plana docente, que con su capacidad y buena voluntad contribuyeron a mi formación profesional.

Señores miembros del jurado, dejo a su disposición la presente tesis para su evaluación y sugerencias.

Cajamarca, septiembre del 2019

---

Karito Mercedes Carrera Machuca  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

---

Yudith Rosbeth Gil Vasquez  
BACH. EN FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”**

**ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**EFECTO CICATRIZANTE DE LAS CREMAS TÓPICAS ELABORADAS  
A BASE DEL EXTRACTO SECO DE LOS TALLOS Y HOJAS DE *Sonchus  
oleraceus* L “CERRAJA” Y *Solanum nigrum* L “HIERBA MORA” SOBRE  
HERIDAS INCISAS EN *Rattus rattus* var. ALBINUS**

**JURADO EVALUADOR**

-----  
Mg. Q.F. Fredy Martos Rodríguez

(PRESIDENTE)

-----  
Mg. Q. F. Rafael Ricardo Tejada Rossi

(SECRETARIO)

-----  
Dra. Q. F. Martha Adriana Sánchez Uceda

(VOCAL)

## **DEDICATORIA**

*A Dios por concedernos la oportunidad de vivir una de las mejores experiencias, fortaleciendo nuestro corazón e iluminando nuestra mente, por haber puesto en vuestro camino a aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*

*A nuestros familiares por depositar su confianza, cariño y apoyo incondicional para lograr nuestros sueños con el cual florece varias metas.*

*A familiares que a pesar de su distancia física, sentimos que están con nosotras siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que en estos momentos hubieran sido tan especiales para ellos como lo es para nosotras.*

*A nuestra asesora Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda quien nos enseñó que el mejor conocimiento que se puede tener es el que se aprende por sí mismos.*

**Mercedes y Rosbeth**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A DIOS por la vida y las oportunidades de luchar día a día por nuestros sueños.*

*A nuestra patria que permitió realizarnos y concedernos el don de la libertad para buscar nuestro propio existir.*

*A nuestros familiares que nos han heredado el tesoro más valioso que puede darse a los hijos (educación, amor), que sin esquivar esfuerzo alguno, han sacrificado gran parte de su vida para formarnos; también por los triunfos y momentos difíciles que nos han enseñado a valorar cada día más.*

*A nuestros maestros que han sido nuestro gran ejemplo, siendo la brújula que nos dirige por el libro abierto donde encontramos enseñanzas, para poder salvar los obstáculos en el sendero de la vida y dejar huella para seguir triunfando.*

*A nuestros amigos (as), por las noches que acabaron en mañanas, por cada momento compartido juegos risas, caídas y sueños.*

*A todos los que fueron y serán parte de una etapa que culmina y quedara guardado en los recuerdos de la vida.*

**Mercedes y Rosbeth**

## RESUMEN

La presente investigación se diseñó con la finalidad de evaluar el efecto cicatrizante de las cremas a base de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, *Solanum nigrum* L “hierba mora” y combinación de especies estudiadas sobre heridas incisas en *Rattus rattus var. albinus*.

Para ello se identificó la presencia de metabolitos secundarios de dichas especies mediante ensayos fitoquímicos (cualitativos y cuantitativos), luego se elaboraron cremas a concentraciones del 10 %. Para evaluar el efecto cicatrizante de las formas farmacéuticas mencionadas, se emplearon 30 especímenes *Rattus rattus var. albinus*, con heridas incisas en la zona dorsal lugar que se administraron las formulaciones cada 24 horas por un periodo de 15 días. Durante y al finalizar el tratamiento se utilizaron parámetros como: Medición del tamaño de la herida, escala de valoración macroscópica y examen histológico. Las formulaciones con mayor actividad cicatrizante fueron crema de *Solanum nigrum* L “hierba mora”, crema a base de la combinación de especies estudiadas, seguido por crema de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y cicatricure gel en orden de mayor a menor actividad cicatrizante, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ; IC=95%); el análisis histológico corroboró los resultados obtenidos en el tamaño de la herida y la escala de valoración macroscópica. Estas evidencias sugieren que las especies estudiadas tienen compuestos prometedores que son fuentes importantes para el desarrollo de nuevos fármacos eficaces para la curación de heridas.

**Palabras claves:** *Sonchus oleraceus* L, *Solanum nigrum* L, efecto cicatrizante.



## ABSTRACT

The present investigation was designed with the purpose of evaluating the healing effect of creams based on the stems and leaves of the *Sonchus oleraceus* L "smooth sow-thistle", *Solanum nigrum* L "nightshade" and combination of species on injured incised in *Rattus rattus var . albinus*.

This was identified the presence of secondary metabolites of these species by testing (qualitative and quantitative) phytochemicals, then they were prepared at concentrations of 10% creams. To assess the healing effect of the pharmaceutical forms, used 30 specimens *Rattus rattus var. albinus*, with injured incised in the dorsal area place formulations were administered every 24 hours for a period of 15 days. During and at the end of treatment were used parameters such as: the wound size measurement, scale of valuation macroscopic and histological examination. Formulations with greater healing activity were cream of *Solanum nigrum* L "nightshade", cream based on the combination of species studied, followed by cream of *Sonchus oleraceus* L "smooth sow-thistle" and Tan gel in order from highest to lowest healing activity showing statistically significant differences ( $p < 0,05$ ; CI = 95%); histological analysis confirmed the results obtained in the wound size and the scale of macroscopic estimation. These evidences suggest that the species studied are promising compounds that are important sources for the development of new effective drugs for wound healing.

## ÍNDICE

PRESENTACIÓN.....	iii
JURADO EVALUADOR.....	iv
DEDICATORIA .....	v
AGRADECIMIENTOS .....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ÍNDICE .....	ix
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE GRÁFICOS .....	xiii
LISTA DE TABLAS .....	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xv
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. Teorías que sustentan la investigación.....	4
2.2. Bases teóricas.....	8
2.2.1. La piel .....	8
2.2.2. Heridas.....	10
2.2.3. Cicatrización.....	12
2.2.4. <i>Sonchus oleraceus</i> L “cerraaja” .....	23
	<b>ix</b>

2.2.5. <i>Solanum nigrum</i> L “hierba mora” .....	25
2.2.6. Metabolitos secundarios de las plantas estudiadas .....	31
2.2.7. Análisis preliminar fitoquímico.....	34
2.2.8. Estructuras químicas de las plantas estudiadas .....	38
2.2.9. Cremas .....	41
2.2.10. Cicatricure gel (producto comercial) .....	46
2.2.11. Definición de términos básicos.....	47
III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....	48
3.1. Unidad de análisis, universo y muestra.....	48
3.1.1. Unidad de análisis.....	48
3.1.2. Universo.....	48
3.1.3. Muestra .....	48
3.2. Métodos de investigación.....	50
3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue.....	50
3.2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación.....	50
3.3. Técnicas de investigación .....	51
3.3.1. Recolección y preparación de la droga vegetal .....	51
3.3.2. Preparación del extracto seco .....	52
3.3.3. Ensayos fitoquímicos.....	53
3.3.4. Cuantificación de metabolitos secundarios .....	55
3.3.5. Proceso de preparación de las cremas .....	58

3.3.6. Diseño experimental .....	61
3.3.7. Instrumentos, equipos, materiales y reactivos .....	67
3.3.8. Técnicas de análisis de datos .....	69
3.3.9. Aspectos éticos de la investigación.....	70
IV. RESULTADOS.....	73
V. DISCUSIÓN .....	82
VI. CONCLUSIONES .....	94
VII. RECOMENDACIONES .....	96
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	97
ANEXOS .....	122

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01:</b> Respuesta inmediata a la lesión.....	13
<b>Figura 02:</b> Cascada de la coagulación.....	15
<b>Figura 03:</b> Respuesta inflamatoria. ....	18
<b>Figura 04:</b> Proliferación, migración y contracción. ....	19
<b>Figura 05:</b> Cierre de la herida. ....	20
<b>Figura 06:</b> Reacción química prueba de Shinoda para determinación de flavonoides. ....	35
<b>Figura 07:</b> Reacción de la prueba de $\text{FeCl}_3$ 1%. ....	36
<b>Figura 08:</b> Reacción de Dragendorff para determinación de alcaloides. ....	37
<b>Figura 09:</b> Reacción de precipitación con reactivo de Mayer. ....	38
<b>Figura 10:</b> Kaempferol.....	38
<b>Figura 11:</b> Isoquercetina (quercetina 3 glucósido). ....	39
<b>Figura 12:</b> Quercetin-3-gentiobioside.....	39
<b>Figura 13:</b> Taninos.....	40
<b>Figura 14:</b> Luteonina 7 -glicosideo isolada.....	40
<b>Figura 15:</b> Ácido betulinico. ....	40

## **LISTA DE GRÁFICOS**

<b>Gráfica 01:</b> Cicatrización según el tamaño de la herida de todos los grupos experimentales. ....	76
--	----

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 01</b> : Cuantificación de taninos.....	57
<b>Tabla 02</b> : Escala de valoración macroscópica.....	64
<b>Tabla 03</b> : Escala de valoración histológica. ....	66
<b>Tabla 04</b> : Resultado fitoquímico de <i>Sonchus oleraceus</i> L “cerraja” y <i>Solanum nigrum</i> L “hierba mora”.....	73
<b>Tabla 05</b> : Cuantificación de flavonoides de <i>Sonchus oleraceus</i> L "cerraja" y <i>Solanum nigrum</i> L “hierba mora”.....	74
<b>Tabla 06</b> : Cuantificación de taninos de <i>Sonchus oleraceus</i> L "cerraja" y <i>Solanum nigrum</i> L “hierba mora”.....	74
<b>Tabla 07</b> : Prueba de T- de Student de la comparación de los grupos que mostraron mejor efecto durante el proceso cicatricial, (tamaño de heridas en cm).....	77
<b>Tabla 08</b> : Escala de valoración macroscópica según los puntajes de evaluación al finalizar el tratamiento. ....	79
<b>Tabla 09</b> : Análisis de varianza de la escala de valoración macroscópica. ....	79
<b>Tabla 10</b> : Resumen de los resultados del análisis histológico.....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

Dr.	:	Doctor
SNS	:	Sistema Nervioso Simpático
FT	:	Factor tisular
TNF $\alpha$	:	Factor de necrosis tumoral alfa
TGF $\beta$	:	Factor de crecimiento transformante beta
FP	:	Factor plaquetario
EGF	:	Factor de crecimiento epidérmico
PDGF	:	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
NO	:	Óxido nítrico
NOS	:	Óxido nítrico sintasa
COX-1	:	Ciclo Oxigenasa Tipo I
COX-2	:	Ciclo Oxigenasa Tipo II
LOX	:	Lipooxigenasa
MMP	:	Metaloproteinasas
ROS	:	Especies reactivas de oxígeno.
iNOS	:	Sintasa óxido nítrico inducible.
pH	:	Potencial de hidrógeniones.
OMS	:	Organización Mundial de la Salud.



## I. INTRODUCCIÓN

En situaciones de la vida surgen lesiones en la piel ya sea por traumas físicos, incisiones, quemaduras, vacunas e incluso picaduras de insectos <sup>1,2</sup> y son motivos frecuentes de consultas en nuestra región ya que requieren de tratamientos costosos y de tiempo prolongado.

La cicatrización está constituida por procesos dinámicos de fenómenos bioquímicos, fisiológicos que se desarrolla a través de eventos celulares, moleculares que interactúan de manera coordinada para la restauración y constitución de células. <sup>3,4,5</sup> En general, el proceso de curación sigue un patrón que se divide en tres fases: Inflamatoria, proliferación fibroblástica y remodelación; estos procesos son esenciales para acelerar el proceso cicatricial,<sup>2,6</sup> además el cuidado incorrecto de las heridas como la exposición de patógenos a mayor tiempo puede retrasar su curación, causando que el área se infecte resultando en heridas crónicas.

En consecuencia es necesario que el tratamiento empleado contribuya a acelerar este proceso, tomando en cuenta que las complicaciones dérmicas causan un gran malestar en los pacientes. De modo que se afronta un problema que perjudica la calidad de vida y más aún si se trata de pacientes cuyo nivel socio-económico no les permite acceder a tratamientos de larga duración que son los más frecuentes, se recurre a la utilización de plantas, aprovechando sus propiedades curativas.

Por lo tanto en la investigación realizada las especies estudiadas tienen metabolitos secundarios responsables del efecto cicatrizante como flavonoides, taninos, saponinas y alcaloides,<sup>7,8</sup> es por ello que se utilizaron estos principios activos mediante preparados farmacéuticos “cremas”, determinando el efecto cicatrizante y encontrando un tratamiento adecuado para la curación de heridas; que servirá como referencia para futuras investigaciones, en estudios de otras plantas con propiedades similares, desarrollo de nuevos productos de similar o mayor calidad que aquellos ya existentes; por lo tanto se fomentará el regreso a la medicina natural “fitoterapia” basada en la experiencia y la observación para el cuidado de la salud como en la industria que es uno de los pilares de nuestra economía que contará con nuevas y mejores alternativas para el futuro.

Por ello se planteó el siguiente problema de estudio.

**¿Tendrán efecto cicatrizante las cremas tópicas elaboradas a base del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” sobre heridas incisas en *Rattus rattus* var. *albinus*?**

Postulándose los siguientes objetivos.

### **Objetivo general**

- Determinar el efecto cicatrizante de las cremas a base de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, *Solanum nigrum* L “hierba mora” y combinación de especies estudiadas sobre heridas incisas en *Rattus rattus* var. *albinus*.

### **Objetivos específicos**

- Identificar la presencia de metabolitos secundarios responsables de la actividad cicatrizante atribuidas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”.
- Evaluar el efecto cicatrizante de la crema a base de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” mediante parámetros, tamaño de la herida, escala macroscópica y examen histológico.
- Evaluar el efecto cicatrizante de la crema a base de los tallos y hojas de *Solanum nigrum* L “hierba mora” mediante parámetros, tamaño de la herida, escala macroscópica y examen histológico.
- Evaluar el efecto cicatrizante de la crema a base de la combinación de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” mediante parámetros, tamaño de la herida, escala macroscópica y examen histológico.

Para lo cual se formuló la siguiente hipótesis:

Las cremas elaboradas a partir del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” presentan efecto cicatrizante sobre heridas incisas en *Rattus rattus* var. albinus.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Teorías que sustentan la investigación

- **Chaglla L (2015)** <sup>8</sup> en la investigación titulada “actividad cicatrizante del extracto de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” en ratones *Mus musculus*”, determinó que la planta *Sonchus oleraceus* L “cerraja” contiene metabolitos secundarios, flavonoides, taninos, fenoles; en muestra seca, en mayor cantidad y en fresca en menor. Para la evaluación cicatrizante se utilizó 18 ratones (*Mus musculus*) divididos en 3 grupos de experimentación induciendo heridas de 2 cm de longitud, por 2 mm de profundidad concluyendo que el extracto hidroalcohólico de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” a concentración de 80%, resulta con mayor efecto cicatrizante.

- **Anjos I, Amaro C, Domingos G, et al (2016)** <sup>9</sup> en el estudio titulado “efecto del extracto de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” en la reparación de heridas experimentales en ratas”, tuvo como objetivo evaluar la expresión de colágeno tipo I y III en heridas tratadas con el extracto de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” a concentraciones del 5%, 10% y 15% en forma de ungüento y bálsamo, para ello las hojas de la planta fueron deshidratadas, trituradas y sometidas a ultrasonido durante 60 minutos en una solución alcohólica y después concentradas en

rotavapor para proporcionar un extracto acuoso. Los animales fueron divididos en 8 grupos cada uno con su tratamiento respectivo, al finalizar el tratamiento las biopsias se recogieron y procesaron mediante tinción roja picosirius donde se concluyó que el extracto de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” en las tres concentraciones repara las heridas por un proceso que no implica la expresión de colágeno tipo I y III.

• **Prichoa F, Roman S, Manfredini V (2015)** <sup>10</sup> en la investigación titulada “lesiones tisulares de ratas *Wistar* tratadas con extracto hidroalcohólico de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, utilizaron el extracto al 10% y se comparó con el producto comercial Dersani para la reparación de lesiones cutáneas, donde se utilizaron 36 ratones machos *Wistar* que fueron sometidos a una lesión por punción, las lesiones fueron evaluadas macroscópicamente y microscópicamente donde concluyen que el extracto hidroalcohólico de *Sonchus oleraceus* L propició la reparación del tejido en menor tiempo obedeciendo a patrones fisiológicos normales, mientras que el producto comercial Dersani presenta una reparación más lenta.

• **Huerta L, Carbonell Y, León J (2013)** <sup>11</sup> en el estudio sobre la “composición fitoquímica de los tallos y hojas de la especie *Solanum nigrum* L hierba mora”, se concluyó la significativa presencia de

flavonoides, alcaloides, taninos y cumarinas, que resultan de interés biológico y farmacológico por sus posibles aplicaciones terapéuticas.

- **Yungán S, Piedad S (2010)** <sup>12</sup> en la investigación titulada “elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio de *Bacharis latifolia* “chilca” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” Ecuador”, se elaboró un gel al 1% de uso tópico a base de ambas especies en comparación con diclofenaco al 1%. El método utilizado fue la inducción de edema plantar con carragenina al 2% en ratas *Wistar* donde se comprueba que la mezcla del gel a base de la combinación de los extractos fluidos de *Bacharis latifolia* “chilca” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” disminuye la inflamación, al igual que el diclofenaco 1%.

- **Fahimi S, Abdollahi M, Mortazavi, S, et al (2015)** <sup>13</sup> en la investigación sobre la “actividad de curación de heridas de un producto herbal polivalente utilizado tradicionalmente en un modelo de heridas por quemaduras en ratas”, tuvo como objetivo evaluar la actividad de curación de heridas de una crema poliuretano (PHC), a base de hojas de *Malva sylvestris* y *Solanum nigrum* L y extracto oleoso de pétalos de *Rosa Damascena*, además se evaluó el porcentaje de curación de heridas en los días 2, 6, 10, 14 y los parámetros histopatológicos de las heridas curadas en el día 14. Se concluyó que la crema poli-herbal tiene efecto cicatrizante en quemaduras debido a las actividades

antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianas de sus componentes fitoquímicos.

## 2.2. Bases teóricas

### 2.2.1. La piel <sup>14</sup>

Membrana fibroelástica, considerada la “envoltura viva del cuerpo”, que cumple funciones como barrera de protección frente a agresiones externas como termorregulación, absorción de radiaciones ultravioleta y producción de vitamina D.

#### A. Capas

##### a. Dermis <sup>14</sup>

Compuesta por fibras de colágeno, elásticas y de sustancia fundamental, brinda soporte a la piel además de proporcionar elasticidad, resistencia a la tensión y plegabilidad.

- **Estrato papilar:** Compuesto por tejido conectivo laxo, fibras de colágeno tipo III, y asas capilares.

- **Estrato reticular:** Compuesto por tejido conectivo denso, fibras gruesas de colágeno tipo I dispuestas en grandes haces, fibras elásticas.

##### b. Hipodermis <sup>15</sup>

Llamada “grasa subcutánea o tejido adiposo”, capa más interna de la piel que funciona como aislante térmico, protector mecánico (ante golpes y presiones externas para que no dañen planos más profundos) cuando hay un traumatismo y como reservorio energético.



### c. Epidermis <sup>15,16</sup>

Llamado “Epitelio escamoso poliestratificado queratinizado”, es la capa con mayor número de células que cubre la superficie del cuerpo, constituida por queratinocitos, que se conforman de Melanocitos (secretan melanina e introducen dentro de los queratinocitos), Células de Langerhans (protección inmunológica) y Células de Merkel (mecanorreceptor del tacto superficial).

- **Estrato germinativo o basal:** Compuesta de una capa de células cilíndricas bajas con núcleos ovalados, citosol basófilo que presenta tonofibrillas.

- **Estrato espinoso:** Compuesto por células con forma poligonal, los núcleos centrales son redondos y el citosol tiene prolongaciones en forma de espinas donde presenta también tonofibrillas en mayor cantidad.

- **Estrato granuloso:** Compuesta de 3 a 5 capas de células aplanadas, el citosol contiene gránulos basófilos denominados gránulos de queratohialina (sustancia precursora de la queratina).

- **Estrato lúcido:** Tiene una zona muy delgada de características eosinófilas, escasas capas de células aplanadas densamente empaquetadas.

- **Estrato córneo:** Células planas, queratinizadas y anucleadas, capa más gruesa y eosinófila, además formada por hileras de células aplanadas y muertas que son los corneocitos (compuestos por queratina).

### 2.2.2. Heridas <sup>1,17,18</sup>

Lesiones que afectan la piel produciendo una pérdida de su integridad o una solución de continuidad en los tejidos, puede ser ocasionada por agentes externos o internos.

#### A. Clasificación.

- a. **Agudas** <sup>17</sup> Caracterizadas por la curación completa en el tiempo previsto.
  - **Cortantes o incisas:** Ocasionadas por objetos como cuchillos, bisturí, latas que destrozan músculos, tendones y nervios.
  - **Contusas:** Producidas por objetos duros como piedras, palos, golpes de puño, presenta dolor y hematoma.
  - **Punzantes:** Producida por objetos puntiagudos, como clavos, agujas, mordeduras de serpientes, presentan lesión dolorosa con hemorragia externa escasa.
  - **Raspaduras, excoriaciones o abrasiones:** Pérdida de la epidermis con ardor, y hemorragia escasa.

- **Avulsivas:** Se rasga y separa el tejido del cuerpo y presenta abundante hemorragia.

- **Magulladuras:** Heridas cerradas producidas por golpes.

- **Aplastamiento:** Incluyen fracturas óseas, lesiones en órganos externos y a veces hemorragia externa e interna abundante.

- **Quemaduras:** Producidas por contacto térmico, químico o físico presentan edema y pérdida de líquidos.

**b. Crónicas** <sup>17,19</sup> Requieren periodos prolongados de tiempo para cicatrizar, debido al proceso complejo que elimina y reemplaza el tejido dañado.

- **Úlceras por presión:** Lesión ocasionada por factores extrínsecos como fuerzas de presión, que producen una disminución en el aporte sanguíneo del área afectada.

- **Úlceras venosas:** Producida por incapacidad funcional o anatómica de las válvulas, dando poco aporte de sangre a los tejidos.

- **Úlceras neoplásicas:** Lesiones cutáneas que aumentan de tamaño (tumor), que originan la no cicatrización y destruyen el tejido circundante.

### **2.2.3. Cicatrización** <sup>9,20</sup>

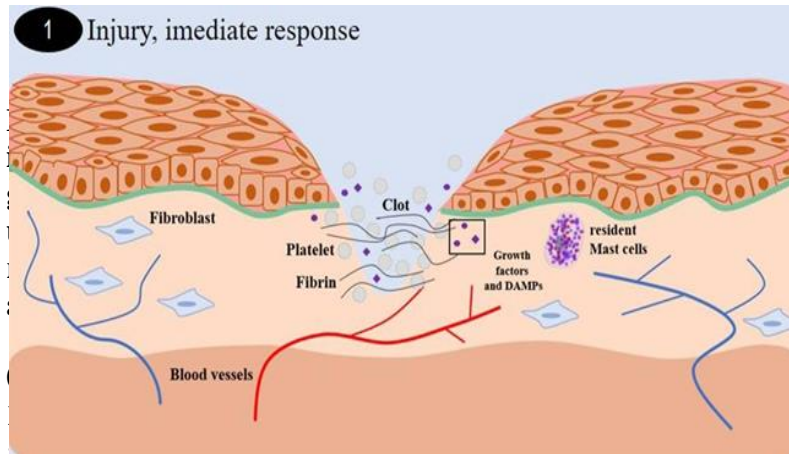
Es la respuesta a la agresión severa de los tejidos, habiendo perdido la capacidad de renovar células con las características previas a la lesión, dejando como secuela, tejido fibroso o laxo que no tiene la función celular del órgano o tejido afectado, estos mecanismos serán mediados por una serie de señales químicas, responsables de la remodelación y migración de las células encargadas en la reparación o cicatrización de los tejidos lesionados.

#### **A. Fisiología** <sup>21</sup>

El proceso de curación de las heridas es complejo e intervienen varios procesos celulares y moleculares, pero para su estudio se han dividido en 3 fases principalmente.

##### **a. Lesión** <sup>9,22</sup>

La cicatrización empieza con una herida, esta puede ocurrir por cualquier tipo de fuerza mecánica o térmica que rompen la piel y daña el tejido conjuntivo y los vasos.



### Respuesta inmediata a la lesión

**Fuente:** Carvalho A, Diniz R, Suarez M, et al. Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. *Front Pharmacol.* [Revista en línea]. 21 de agosto del 2018; 9: 784. <sup>4</sup>

## b. Hemostasia <sup>23</sup>

Proceso que cumple dos funciones importantes.

Mantener la sangre en estado líquido logrando la circulación en los vasos sanguíneos y suprimir la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado.

### • Vasoconstricción <sup>22</sup>

La primera respuesta a la lesión vascular es la contracción del músculo liso en el interior del endotelio, esta ocurre antes de la activación plaquetaria y la coagulación (aportan estímulos adicionales a través de mediadores como bradicinina, fibrinopéptidos, serotonina y tromboxano A<sub>2</sub>)

El endotelio de los vasos dañados produce su propia endotelina, además a los mediadores de la vasoconstricción que derivan de catecolaminas (adrenalina), del SNS (noradrenalina) y las prostaglandinas liberadas por células dañadas.

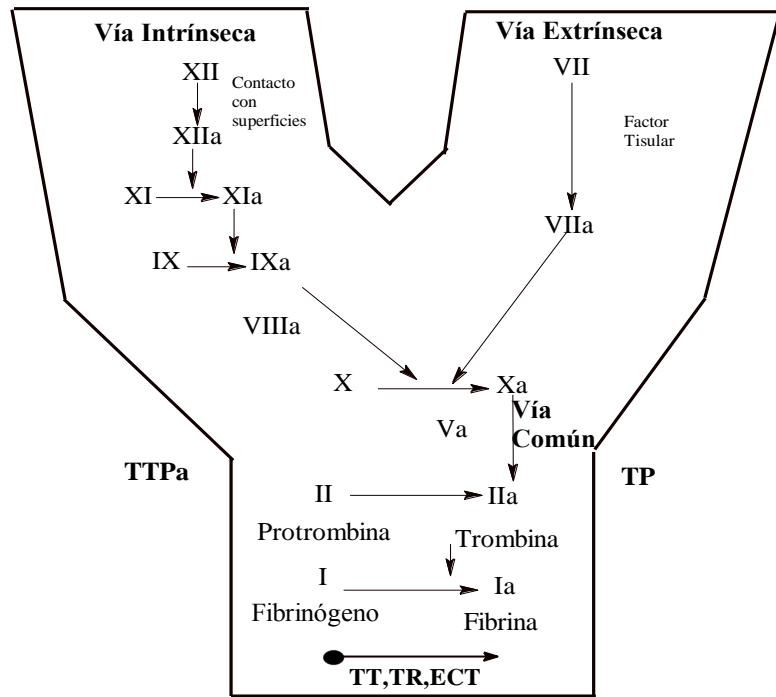
#### • Cascada de coagulación

**Vía extrínseca:** <sup>22,24</sup> Esencial para la formación normal del trombo, comienza con la exposición del factor tisular sobre la superficie subendotelial.

Cuando hay daño endotelial se libera factor tisular (FT), el cual inicia el proceso de la coagulación mediante la activación del factor VII, el que activa al factor X, para luego convertir la protrombina en trombina, esta última es uno de los más potentes agonistas de plaquetas que activa y convierte el fibrinógeno en fibrina dando estabilidad al trombo.

**Vía intrínseca:** <sup>24</sup> Esencial para la coagulación, todos los componentes son intrínsecos al plasma circulante. El inicio tiene lugar por la autoactivación del factor XII, el cual posee la capacidad singular de cambiar de forma en presencia de superficies con carga negativa. El factor XII en su forma activada estimula los factores VIII, IX, X y XI. Las dos vías tienen desencadenantes diferentes pero las dos

activan el factor X y la producción de trombina la que cumple dos funciones esenciales en la formación del coágulo, cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina e inicia la activación plaquetaria.



**Figura 02:** Cascada de la coagulación

**Fuente:** Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. Rev Esp Cardiol Supl. 2006. 6(H):2-10.<sup>25</sup>

• **Adherencia, agregación y desgranulación de las plaquetas**<sup>9,22</sup>

La presencia de plaquetas en el lugar de la lesión se estimula por el colágeno y la trombina. El colágeno del interior de la matriz subendotelial contacta con la sangre que fluye y hace que se adhieran las plaquetas circulantes.

### **c. Fase de inflamación (3 a 6 días)** <sup>4,9,21</sup>

Inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno en las plaquetas mediante mediadores como fibronectina, serotonina, etc. Provocando una desgranulación de las mismas y activación de la cascada de coagulación, originando la movilización de células inflamatorias al sitio de la lesión.

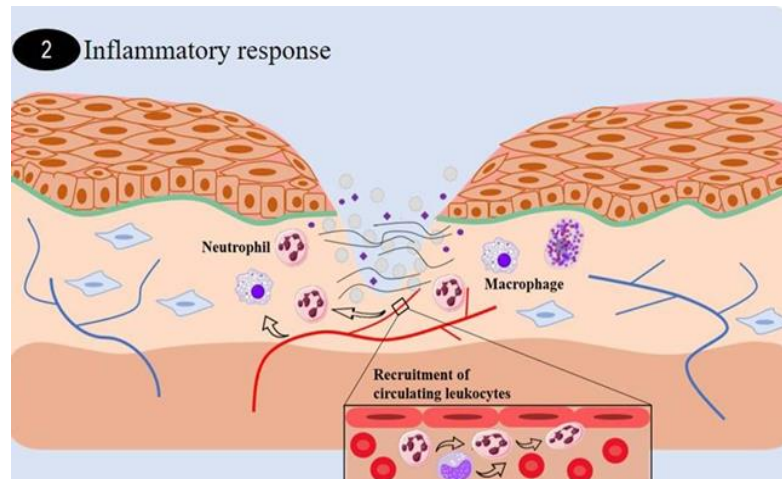
• **Vasodilatación y aumento de la permeabilidad:** La vasodilatación está mediada por la presencia de cininas, histamina, prostaglandinas y leucotrienos, que aumentan el flujo de sangre hacia la herida dando signos de eritema y calor. A medida que se dilatan los vasos, se forman ranuras entre las células endoteliales aumentando la permeabilidad vascular.

• **Migración y quimiotaxis de los leucocitos:** El desplazamiento celular, desde la superficie endotelial hacia el espacio extravascular de la herida es mediada por factores químicos (quimiotaxis), histamina, prostaglandinas, leucotrienos y factores de crecimiento que reúnen a neutrófilos, macrófagos y linfocitos hasta el lugar de la inflamación.



- **Neutrófilos:** Leucocitos que alcanzan el lugar de la lesión pasadas 24 a 48 horas por el estímulo de prostaglandinas, complemento, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor plaquetario (PF4) y productos bacterianos, tienen la función de proteger la herida frente a bacterias y eliminar detritus tisulares.
- **Macrófagos:** Procedentes de monocitos extravasados que predominan entre 48 y 96 horas después de producida la herida, son esenciales para la cicatrización ya que eliminan los detritos de la herida a través de la fagocitosis continua, secreción de proteasas, esterilización bacteriana; estos permanecen dentro de la herida hasta que termina la cicatrización.
- **Linfocitos:** Atraídos al lugar de la lesión por la (IL-2), imprescindibles en las fases inflamatorias y proliferativas de reparación. Además de inmunidad celular y producción de anticuerpos, actúan como mediadores dentro de la herida mediante secreción de linfocitos y el contacto directo entre ellos y los fibroblastos.

**figura 03:**  
Respuesta  
inflamatoria



t

e: Carvalho A, Diniz R, Suarez M, et al. Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. *Front Pharmacol.* [Revista en línea]. 21 de agosto del 2018; 9: 784.<sup>4</sup>

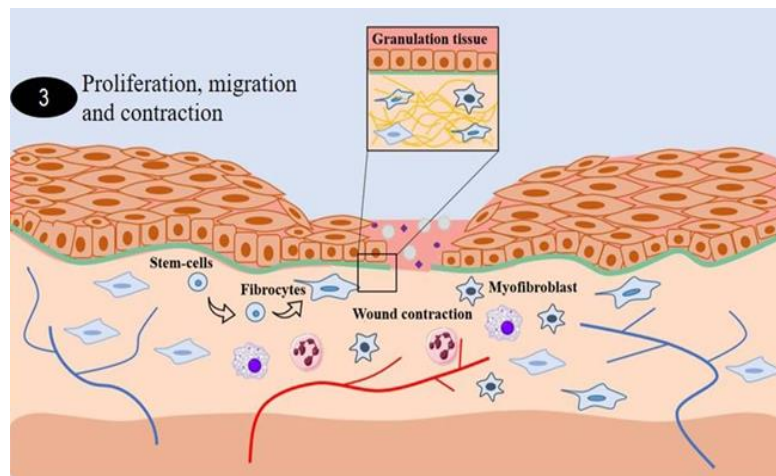
#### **d. Fase de proliferación (4 a 14 días)** <sup>4,9,21</sup>

Los procesos inflamatorios llevan al desbridamiento de la herida ahí la cicatrización entra en una fase constructiva es decir de reparación. La estimulación se lleva a cabo mediante el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ).

- **Angiogénesis:** Estimulada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), marcada por la migración de células endoteliales y formación de capilares.

- **Granulación:** Los fibroblastos comienzan a migrar al sitio lesionado, sintetizan colágeno desorganizado y proliferan; el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es el factor quimiotáctico y mitógeno más potente de los fibroblastos.

**figura 04:**  
Proliferación,  
migración y  
contracción

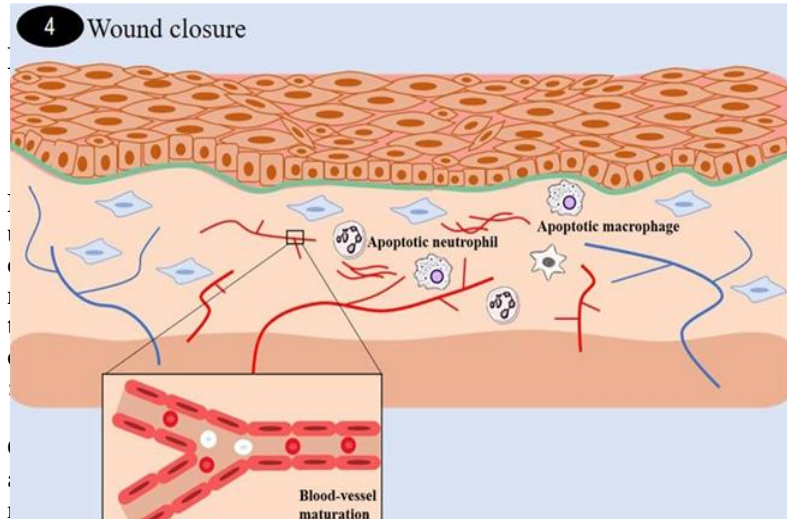


Carvalho A, Diniz R, Suarez M, et al. Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. *Front Pharmacol.* [Revista en línea]. 21 de agosto del 2018; 9: 784.<sup>4</sup>

#### e. Fase de remodelación (día 8 hasta 1 año)<sup>4,21</sup>

Caracterizada por el depósito de colágeno en una red bien organizada, la síntesis de colágeno dura de 4 a 5 semanas, el colágeno que se deposita al inicio es más delgado y está orientado paralelo a la piel (colágena tipo III), luego se reabsorbe y se deposita el colágena más fuerte.

**igura 05:** Cierre de la herida



valho A, Diniz R, Suarez M, et al. Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. *Front Pharmacol.* [Revista en línea]. 21 de agosto del 2018; 9: 784.<sup>4</sup>

#### **f. Factores que influyen en la cicatrización de heridas**

- **Factores generales**<sup>9,26,27</sup>

**Edad:** La cicatrización de heridas se da con mayor facilidad en niños que en ancianos debido a que la piel es más delgada por la pérdida de elasticidad.

**Circulación sanguínea:** La actividad regenerativa está disminuida a causa del consumo inapropiado de nutrientes, disminuye la presión parcial del oxígeno en heridas, abreviando la síntesis de colágeno por el consumo de tabaco.

**Alimentación:** Consumir alimentos ricos en vitaminas (A retinol para la síntesis de colágeno y la epitelización), (B tiamina, riboflavina y piridoxina; son cofactores para el enlace cruzado de colágeno), (C ácido ascórbico importante para las fibras de colágeno) y (K fitomenadiona es necesaria para la síntesis de factores de coagulación II, VII, IX y X) proteínas minerales, Zn, Ca, Cu, Fe, son esenciales para la síntesis de ADN y división celular en el proceso de cicatrización de heridas.

• **Enfermedades a base**<sup>9,26</sup>

**Diabetes:** Disminución de glóbulos blancos y síntesis de colágeno.

**Aterosclerosis:** En las paredes de los vasos sanguíneos se produce un descenso del aporte sanguíneo por la acumulación de lípidos y colesterol.

**Hipertiroidismo:** Disminuye la síntesis de colágeno.

• **Medicamentos**<sup>26,27</sup>

**Corticoides:** Aumentan la infección de las heridas por su interferencia de la fagocitosis de los glóbulos blancos, disminuye la síntesis de colágeno, actividad de los fibroblastos, neovascularización y reepitelización.

**Anticoagulantes:** (Heparina y warfarina) evita la formación del coagulo que es el responsable de acabar con la hemorragia inicial de la herida.

**Povidona yodada:** Puede eliminar las células durante la fase proliferativa, de esta manera provocando el aplazamiento de la cicatrización.

**Hormonas:** La progesterona beneficia la formación de vasos sanguíneos y deprime la fibroplasia y los estrógenos inhiben ambas fases.

• **Factores locales** <sup>9,27</sup>

**Exceso de exudado:** Retrasa la proliferación de los fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos ya que, estas enzimas alteran la sustancia fundamental de la matriz extracelular.

**Temperatura:** La superficie de la herida debe ser de 37 °C, si disminuye produce una alteración en el transporte de oxígeno y nutrientes ocasionando una vasoconstricción.

**Deshidratación de la herida:** Retarda la cicatrización, por lo que se debe realizar curas en ambiente húmedo, si la herida se encuentra descubierta, facilitamos la formación de la costra que actúa como barrera física para los queratinocitos.

**Infección:** La herida se encuentra infectada si tiene más de 10<sup>5</sup> bacterias por gramo de tejido, se caracteriza por los siguientes síntomas: Dolor, edema, calor, eritema, cambio de color del exudo, olor característico, secreción purulenta, aumento de la temperatura corporal y leucocitosis.

#### 2.2.4. *Sonchus oleraceus* L “cerraja”

##### A. Etimología<sup>28</sup>

*Sonchus oleraceus* L “cerraja” fue nombrado por Carolus Linnaeus en el año 1753 en su "Species Plantarum", donde "*Sonchus*" es el nombre griego para sembrar cardo y significa "hueco". El epíteto *Oleraceus* significa "vegetal de cocina".

##### B. Nombres comunes<sup>29</sup>

Cerraja, cerrajón, forraja, cerrajilla, crujiera, cardaña, lechuguilla.

##### C. Distribución<sup>30</sup>

Planta común conocida en toda Sudamérica. Considerada como planta invasora de los cultivos.

#### **D. Hábitat**<sup>31</sup>

*Sonchus oleraceus* L. “cerraaja” crece en hasta 2350 m.s.n.m. En la mayoría de tipos de suelo, prefiere áreas perturbadas como campos, pastos, jardines, bordes de caminos, áreas de desechos, tierras de cultivo y campos recientemente quemados.

#### **E. Clasificación Taxonomía**<sup>32</sup>

Reino : Plantae.  
División : Magnoliophyta.  
Clase : Magnliopsida.  
Orden : Asterales.  
Familia : Asteraceae.  
Género : *Sonchus*.  
Especie : *Sonchus oleraceus*.

#### **F. Descripción botánica**<sup>33</sup>

Hierba erecta de 0,4 a 0,7 m de alto; tallo hueco con exudación de color blanco; hojas alternas con segmentos laterales, dentados, abrazadores y con pequeñas espinas en el borde; flores en la primera etapa se muestran como cabezuelas con 100 a 200



flores, corolas por lo común amarillas de 10 a 13 mm de largo; fruto aquenio plateado.

#### **G. Composición química**<sup>8,9,10</sup>

**Flavonoides.** Apigenina, kaempferol, luteolina, oxidasas, terpenoides, linarina, cinarina, isocinarina, cosmosína, crepidiásido A, vitamina C, pirísidos B y C, taraxasterol.

#### **H. Propiedades farmacológicas y terapéuticas**<sup>8,9,10</sup>

**a. Hojas:** Usada para la indigestión, como febrífuga, purificador de sangre, antiinflamatorio, antidiarreico, calma los nervios, limpia las infecciones, cura para la adicción al opio, digestivo, purgante, diurético, emenagogo, emoliente.

**b. Raíces.** Actúa como vermífugo.

**c. Tallo.** Catártico, sedante.

#### **2.2.5. *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

##### **A. Etimología**<sup>34</sup>

Nombre que deriva del vocablo Latino equivalente al Griego strychnos para designar el *Solanum nigrum* L "hierba mora" Podría ser relacionado con el Latín sol is, "el sol", debido a que la planta sería propia de sitios algo soleados.

El género *Solanum* L (solanácea) fue establecido por Toumefort (1694 – 1770) y validado en Lineo (1753 – 1754).

## **B. Nombre común** <sup>35</sup>

Hierba mora, hanchingya, mangiski, tomate de monte, yerba morro, yora mora, hierba del diablo.

## **C. Distribución y hábitat** <sup>7</sup>

*Solanum nigrum* L “hierba mora” es una especie bastante común que crece a 2500 m.s.n.m. en bosques húmedos, cerca del río, acequias y tierras cultivadas. Su gran tolerancia a los tipos de hábitats, su capacidad de florecer cuando aún son jóvenes y su prolífica producción de semillas contribuye al éxito de estas especies como malezas generalizadas.

## **D. Distribución en Perú** <sup>35</sup>

Está presente en todo el territorio Peruano, como Cajamarca, Huánuco, Junín, La Libertad, Pasco, Piura, Puno, San Martín, Tumbes, Lambayeque, Cuzco, etc.

## **E. Clasificación taxonómica** <sup>7,36</sup>

Reino : Plantae.  
División : Magnoliophyta.  
Clase : Magnliopsida.  
Sub clase : Asteridae.  
Orden : Solanales.

Familia : Solanaceae.

Género : Solanum.

Especie : *Solanum nigrum*.

#### **F. Descripción botánica**<sup>7,34,36,37</sup>

Planta herbácea anual de 30-100 cm de altura; tallos angulosos y pubescentes; hojas opuestas con la extremidad entera de forma ovalada, romboidal ligeramente dentada, bases cuneadas, 4-10 cm de alto y 3-7 cm de ancho, pubescentes, de color verde oscuro, el ápice es obtuso; inflorescencias umbelas extra-axilares, con cáliz en forma de copa, la corola es blanca de 8-10 mm de largo; flores en forma de estrellas blancas con centros amarillos y los frutos son esféricos de 8-10 mm de diámetro, verde a negro cuando maduran.

#### **G. Composición química**<sup>7,34,37,38</sup>

**a. Alcaloides:** Solasodine, 12 $\beta$ , 27 - dihidroxisolasodina, 23 - O - acetyl - 12 $\beta$  - Hydroxysolasodine, N - metilsolasodina, Solasonina (-Solanigrina),  $\alpha$  - Solamargine (- Solanigrina), Solanigridine,  $\beta$  - Solamargine, Solanina ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), tomatidenol, solanaviol, solanaviol, solanocapsina, solasodi - 3,5 - eno.

**b. Taninos:** Antocianina.

**c. Saponinas:** Diosgenin, tigogenin, desgalactotigonina, nigrumnin I, nigrumnin II.

**d. Esteroles.** Campesterol, stigmasterol,  $\beta$ -sitosterol.

**e. Flavonoides:** Quercetin – 3 – glucosyl - galactósido, quercetin – 3 -gentiobioside, quercetin – 3 - galactósido, quercetin – 3 -glucósido, quercetin 3 – O - (2Galramnosyl) – glucosyl – galactósido, quercetin3 – O – ramnosil – galactósido.

**f. Carotenoides:**  $\beta$ -caroteno.

**g. Vitaminas:** Vitamina C.

**h. Hidratos de carbono:** Fructosa, D-glucosa, L-Rhamnosa.

## **H. Propiedades farmacológicas y terapéuticas**<sup>7,36,37,38</sup>

Se utiliza en curación de heridas superficiales, resfriados, tratamientos gastrointestinales, urticarias.

El cocimiento de hojas y semillas tiene amplio uso medicinal.

**a. Por vía oral:** Se administra en el tratamiento de afecciones gastrointestinales, tales como cólico, diarrea, estreñimiento, gastritis, úlcera gástrica, asma, amigdalitis, tos ferina, anemia, cirrosis, odontalgias, escorbuto, inflamación, meningitis, nerviosismo, paludismo, presión alta, retención urinaria, reumatismo, calmantes y narcóticas.

**b. Vía tópica:** La decocción de hojas se usa para el tratamiento de afecciones dermatológicas mucosas (acné, abscesos, dermatitis, eczema, erisipela, exantema, heridas, leucorrea, llagas, tiña, úlceras y vaginitis).

**c. Toxicidad:** <sup>7,36</sup> Se consideran nocivas y venenosas para los animales y los humanos, su toxicidad atribuida por el alcaloide solanina, este tiene efectos como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, dolor de cabeza, mareos, pérdida del habla, fiebre, sudoración, taquicardia, frecuencia cardíaca reducida, dilatación de la pupila, ceguera, confusión mental, convulsiones, coma y muerte.

Sin embargo el grado de toxicidad depende de la cantidad de solanina que tolera una gran concentración de nitrato de nitrógeno ( $\text{NO}_3\text{-N}$ ). Si se excede más de 30 mg resulta ser tóxico, actúa como un veneno, en casos más graves afecta el sistema nervioso, la presencia de alcaloides potencialmente tóxicos se encuentran en los frutos verdes.

## **2.2.6. Metabolitos secundarios de las plantas estudiadas**

### **A. Flavonoides**<sup>3,7,8,9,39,40</sup>

Son pigmentos amarillos naturales de los vegetales que protegen al organismo de los rayos ultravioletas y la contaminación ambiental; se trata de metabolitos secundarios de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos ( $\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$ ), se encuentran de forma natural como O - glicósidos o C-glicósidos, tienen origen biosintético común e igual elemento estructural básico con diferentes grados de oxidación, dando lugar a las diferentes familias estructurales: Flavonas, flavonoles, flavanonas, catequinas o flavanoles, isoflavonas, antocianidinas, chalconas y auronas. Presentan todos los matices de solubilidad, en éter etílico (las agliconas muy esterificadas), etanol (agliconas), e insolubles en éter de petróleo. Los de mayor interés farmacológico son las flavonas, flavonoles y flavanonas.

#### a. **Propiedades** <sup>7,36,39,40</sup>

- **Fragilidad capilar:** En los vasos sanguíneos regulan la permeabilidad capilar, deteniendo el flujo de proteínas y células de la sangre permitiendo el flujo de oxígeno, dióxido de carbono y nutrientes, además incrementan la fortaleza de los vasos y capilares (evitan que se cierren o se rompan). Los que proporcionan mejores resultados en este campo son la hesperidina, rutina y quercetina.
- **Cicatrizante:** La quercetina, kaempferol, favorecen el incremento de fibroblastos normales de la piel en presencia de vitamina C (síntesis de colágeno y fibronectina extracelular). Las antocianidinas promueven la expresión del factor de crecimiento endotelial en los queratinocitos, favoreciendo la angiogénesis en las heridas.
- **Antiinflamatoria y analgésica:** Por sus efectos antioxidantes actúan contra las histaminas y mediadores de los procesos inflamatorios (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos).
- **Antioxidante.** Capacidad de neutralizar los radicales libres, participa inhibiendo la lipooxigenasa, enzima que convierte la oxigenasa en leucotrienos (mediadores en la inflamación, alergias y asma), además estabiliza el colágeno.



## **B. Taninos**<sup>26</sup>

Constituidos por un grupo amplio de compuestos hidrosolubles con estructura polifenólica capaces de precipitar proteínas, alcaloides, celulosa, gelatina de origen vegetal, presentan masa molecular elevada, sabor astringente y amargo. Se disuelven en agua formando disoluciones coloidales, son solubles en alcoholes y acetona.

### **a. Clasificación**<sup>26,40</sup>

- **Taninos hidrolizables:** Llamados gálicos o pirogálicos, son más pequeños que los taninos condensados e hidrolizados con más facilidad.
- **Taninos condensados o proantocianidinas:** Son polímeros del flavonoide antocianidina, tienen la capacidad para estabilizar el colágeno y elastina.

### **b. Propiedades**<sup>26,40</sup>

- **Astringente:** Por su capacidad de unión a proteínas
- **Uso externo:** Como cicatrizante uniéndose a la piel originando una capa protectora regenerando los tejidos subyacentes. Al coagular las proteínas de la epidermis disminuye la permeabilidad, secreción, inflamación y escozor.

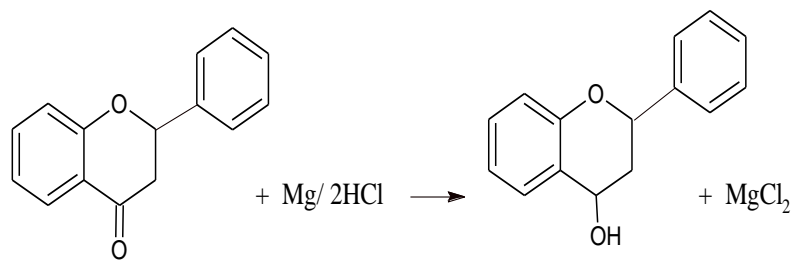
- **Hemostático local y cicatrizante:** Acelera la curación de heridas y detiene el sangrado facilitando la coagulación de la sangre; además cicatriza por la formación de fibrina (unión de proteínas y taninos) que crea un ambiente “seco” e impide el desarrollo de bacterias.
- **Antiséptico local:** Por precipitar proteínas brinda propiedades antibacterianas, para el tratamiento de heridas y llagas en la piel.
- **Efecto vasoconstrictor:** Por vía tópica actúa sobre pequeños vasos superficiales restringiendo la pérdida de fluidos y permitiendo la regeneración de tejidos.
- **Antiinflamatorio:** Por su capacidad de secar y desinflamar mucosas.
- **Antioxidante:** Tiene la capacidad de estabilizar especies reactivas de oxígeno.

### 2.2.7. Análisis preliminar fitoquímico

#### A. Flavonoides

##### a. Ensayo de Shinoda o cianidina <sup>41,42</sup>

Esta reacción del Mg en medio ácido, reduce el flavonoide originando una coloración que va del rojo anaranjado al violeta.



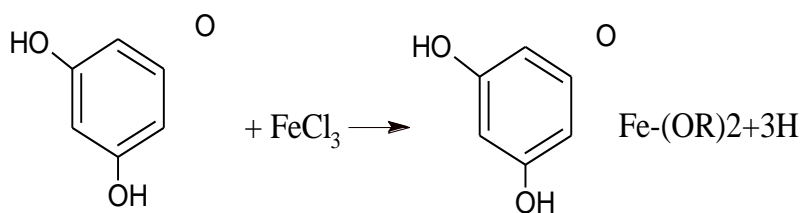
**Figura 06:** Reacción química prueba de Shinoda para determinación de flavonoides

**Fuente:** Ochoa S, Sarmiento J. Estudio fitoquímico de la especie vegetal *bucquetia glutinosa* (l. f.) dc. (melastomataceae) y evaluación de su actividad biológica.<sup>41</sup>

## B. Taninos

### a. Ensayo de cloruro férrico FeCl<sub>3</sub> 1%<sup>43</sup>

Determina flavonoides, fenoles (taninos); presentes en los extractos mediante la formación de un compuesto de color verde fuerte o verde oliva.



**Figura 07:** Reacción de la prueba de  $\text{FeCl}_3$  1%

**Fuente:** Durango D. Evaluación de la actividad citotóxica de los extractos etanólicos de las plantas *annona muricata*, *annona cherimola* y *physalis peruviana* en la línea celular mcf-7 de adenocarcinoma de seno.<sup>43</sup>

### C. Saponinas

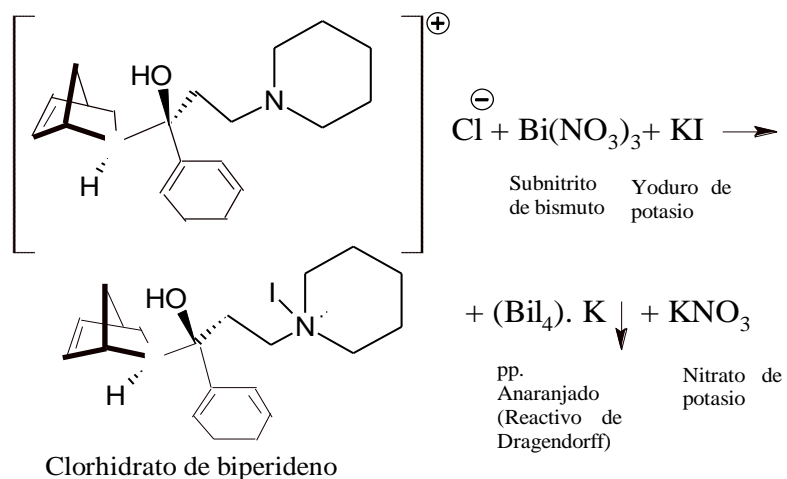
#### a. Ensayo de espuma<sup>44</sup>

**Poder tensoactivo:** Al disolverse en agua caliente disminuye la tensión superficial, más la agitación se formara una espuma abundante. Es positiva cuando la espuma permanece 15 minutos o más y es ( $> \text{ó} = 0,5 \text{ cm}$ ).

### D. Alcaloides

#### a. Ensayo con reactivo de Dragendorff<sup>41</sup>

Este reactivo contiene  $\text{BiI}_3$ , donde al reaccionar  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$  con el HCl y con KI, forma complejos de color naranja, este precipitado es un compuesto de coordinación que está formado por tres moléculas de alcaloides en coordinación electrostática con el Bi del reactivo de Dragendorff.

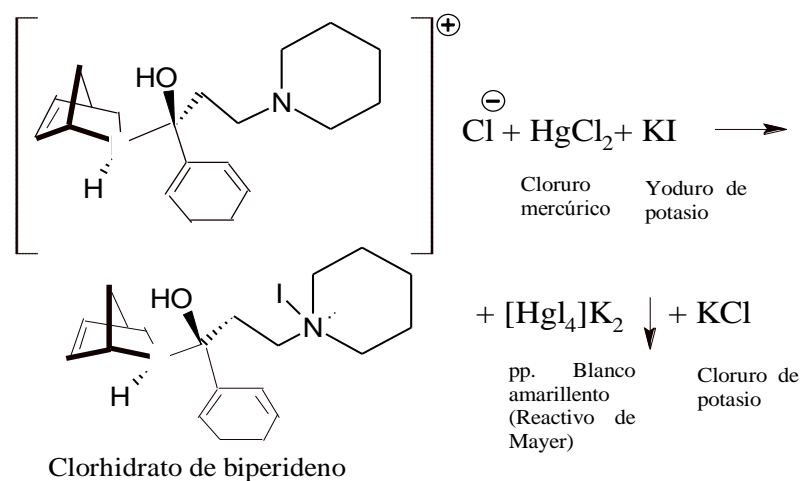


**Figura 08:** Reacción de Dragendorff para determinación de alcaloides

**Fuente:** Cárdenas C. Reacciones de la aspirina. 2010. <sup>45</sup>

**b. Ensayo de Mayer** <sup>41</sup>

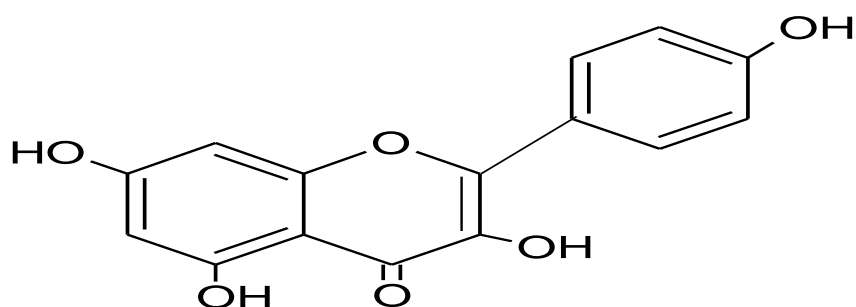
Este reactivo contiene mercuriyoduro el cual en medio ácido favorece la formación de precipitados cristalinos de color blanco; cuando el KI reacciona con el HgCl<sub>2</sub> forma un precipitado rojo de HgI<sub>2</sub>, el cual es soluble en exceso de iones de yoduro dando la formación de un anión complejo incoloro.



**Figura 09:** Reacción de precipitación con reactivo de Mayer

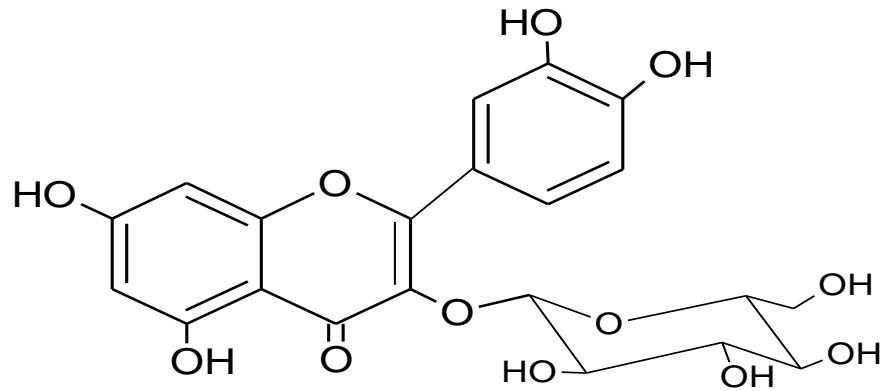
**Fuente:** Cárdenas C. Reacciones de la aspirina. 2010. <sup>45</sup>

### 2.2.8. Estructuras químicas de las plantas estudiadas



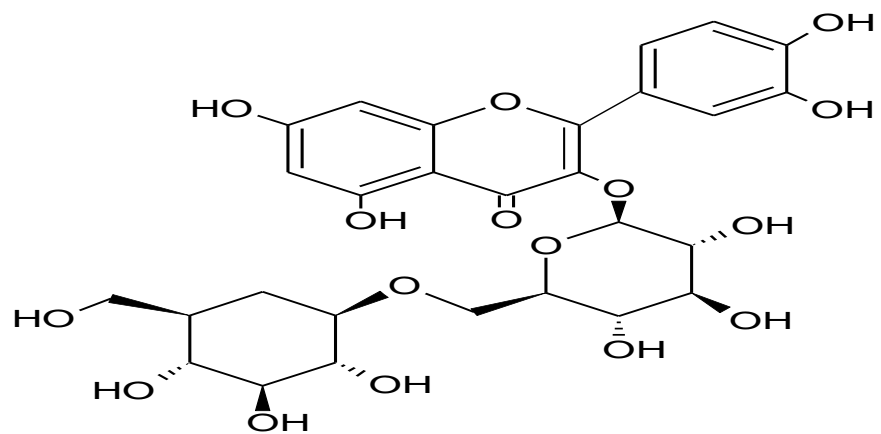
**Figura 10:** Kaempferol

**Fuente:** Chen, L; Teng, H; Xie, Z.; et al. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. Revista. 2018. <sup>39</sup>



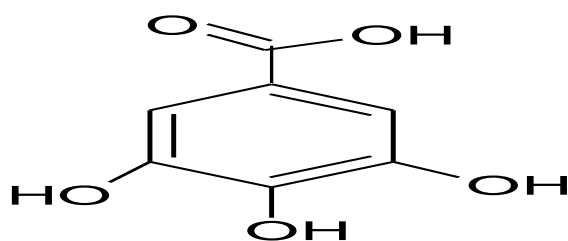
**Figura 11:** Isoquercetina (quercetina 3 glucósido)

**Fuente:** Chen, L; Teng, H; Xie, Z.; et al. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. *Revista*.2018.<sup>39</sup>



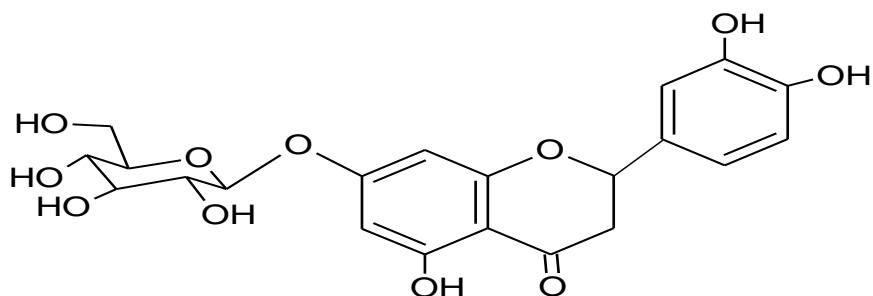
**Figura 12:** Quercetin-3-gentiobioside

**Fuente:** Chen, L; Teng, H; Xie, Z.; et al. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. *Revista*.2018.<sup>39</sup>



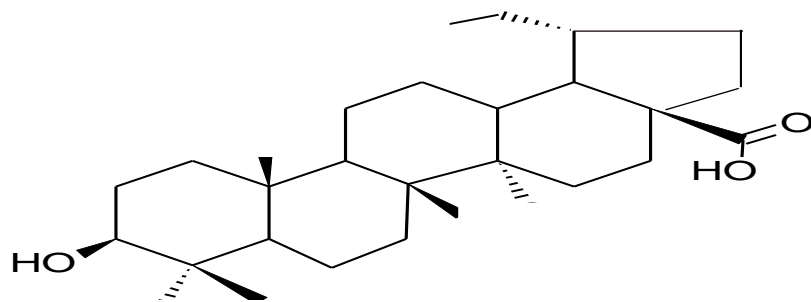
**Figura 13:** Taninos

**Fuente:** Vilela, F. Efeito antinociceptivo, antidepressivo e ansiolítico dos extratos das partes aéreas de *Sonchus oleraceus* L. (serralha). Tesis.2009.<sup>46</sup>



**Figura 14:** Luteonina 7 -glicosideo isolada

**Fuente:** Vilela, F. Efeito antinociceptivo, antidepressivo e ansiolítico dos extratos das partes aéreas de *Sonchus oleraceus* L. (serralha). Tesis.2009.<sup>46</sup>



**Figura 15:** Ácido betulinico

**Fuente:** Vilela, F. Efeito antinociceptivo, antidepressivo e ansiolítico dos extractos das partes aéreas de *Sonchus oleraceus* L. (serralha). Tesis.2009.<sup>46</sup>



### 2.2.9. Cremas <sup>47</sup>

Son formas farmacéuticas constituidas por una fase lipofílica e hidrofílica, estas preparaciones líquidas o semisólidas contienen principios activos y aditivos necesarios para tener una emulsión aceite en agua con un contenido de agua superior al 20%.

Son aplicadas sobre la piel o mucosas con el fin de desempeñar una acción local o permitir la penetración cutánea de los medicamentos que contienen.

#### A. **Características** <sup>47, 48</sup>

Buena tolerancia (no irritación o sensibilización), inercia al principio activo (compatibilidad física y química), así como al material de acondicionamiento. Estabilidad a factores ambientales que aseguren su conservación, consistencia, conveniente para que su extensión en la piel sea fácil.

Caracteres organolépticos (aspecto, color, olor y consistencia), capacidad para incorporar sustancias solubles en agua y aceite, actuar en piel grasa o seca, facilidad para ceder rápidamente a la piel las sustancias activas y no deshidratar, ni desengrasar la piel.

## **B. Clasificación** <sup>47,48</sup>

### **a. Hidrófilas (O/W)**

Fase externa de naturaleza acuosa por la composición de emulgentes tipo O/W. Se recomienda su uso en casos de piel normal o ligera resequedad porque las gotitas oleosas de la preparación se sitúan dentro de la fase acuosa logrando la absorción en la piel sin dejar un rastro oleoso.

### **b. Hidrófobas (W/O)**

La fase externa es lipófila debido a la composición de emulgentes tipo W/O. Se recomienda su uso en casos de piel seca o dermatosis crónica, no se absorben con tanta rapidez en la piel, reduciendo la pérdida transepidérmica de agua en la piel.

## **C. Excipientes** <sup>47,48</sup>

Sustancias auxiliares que permiten la formulación de una forma farmacéutica específica, sirve de soporte al principio activo que se desea aplicar pero también influye en la penetración de este hacia lugares menos o más profundos. Además conserva las características fisicoquímicas de la piel normal (grado de humedad y pH) favoreciendo sus mecanismos de defensa.

#### **a. Características de los excipientes**

Presentar buena tolerancia (no ser irritantes), compatibilidad física y química frente al principio activo así como al material de acondicionamiento, además buena consistencia para que su extensión sobre la piel sea fácil.

- **Ácido esteárico:** Se utiliza como emulgente para la formación de cremas base, las cuales pueden aparecer con grumos, debido a reacciones del ácido esteárico con sales de Zn o Ca, pero posee propiedades emolientes, protectoras y se absorbe fácilmente por la piel.
- **Glicerina:** Líquido incoloro e inodoro, insoluble en éter, benceno y cloroformo.
- **Propilenglicol:** Líquido incoloro, utilizado en la elaboración de ungüentos y permite conservar el agua contenida en las cremas.
- **Metil parabeno:** Polvo cristalino blanco, soluble en agua, alcohol, éter, utiliza para preservar los medicamentos en la industria farmacéutica, alimentaria y cosmética.
- **Propil parabeno:** Sólido cristalino de color blanco. Se usa como conservador para cosméticos (es el segundo producto de este tipo más utilizado).

## **D. Preparación** <sup>47</sup>

La primera parte es la oleosa (aceites), todos los compuestos oleosos de la crema, además del emulgente tendrán que ser calentados hasta que se fundan debido a que se mezclarán productos sólidos y líquidos. La segunda parte es la fase acuosa (agua, humectante), la cual se calienta al igual que la fase anterior para unir las a la misma temperatura. La tercera parte contendrá los componentes que no se pueden calentar y que hay que añadir cuando la crema ya está hecha y fría (perfume).

## **E. Control de calidad de las cremas** <sup>47,49,50</sup>

**a. Características organolépticas:** En la observación la crema presenta aspecto homogéneo, color, olor agradable y textura suave luego de la aplicación tópica, observada a distintos intervalos de tiempo (1, 7, 15, 30 y 42 días).

**b. Estabilidad térmica:** Se determina la estabilidad física de las preparaciones a diferentes temperaturas (30 °C y 50 °C), por medio de observación macroscópica de fenómenos de floculación y/o coalescencia, a diversos tiempos (1, 7, 15, 21, 30 y 42 días).

- c. Contenido volátil:** Pérdida de peso que experimenta el producto, durante 24 horas en una estufa a 110 °C se determina por diferencia de peso el contenido volátil y se expresa en porcentaje.
- d. Pérdidas por evaporación:** Se realiza en el envase definitivo debido a que la formulación contiene una proporción de agua y componentes volátiles. Se determina a partir de medidas de peso y la pérdida se expresa en porcentaje.
- e. Conductividad:** Pueden ocurrir inversiones de fase que cambian las características y la estabilidad de la emulsión, se puede determinar por medidas de conducción de la electricidad (la fase oleosa no conduce electricidad).
- f. Estudio reológico:** Fundamental en la investigación y desarrollo de formas farmacéuticas semisólidas como las cremas, (influye en la estabilidad y textura del producto).
- **Extensibilidad.** Emplea un extensómetro y toma el aumento de superficie que experimenta cierta cantidad de producto cuando se le somete a la acción de una serie de pesos.

### 2.2.10. Cicatricure gel (producto comercial) <sup>37,40,51</sup>

Ayuda a disminuir la inflamación y desvanecer gradualmente las cicatrices, como hipertróficas y queloides, estimulando la regeneración de la piel, mejorando su textura y color. Sus principales principios activos de los extractos del cicatricure gel son. Flavonoides como quercetina, kaempferol, rutina; taninos; mucilagos; vitamina C; hidratos de carbono, pentapéptidos, etc, y se encuentran en:

- *Allium cepa* “cebolla”.
- *Chamomilla recutita* “manzanilla”.
- *Thymus vulgaris* “tomillo”.
- Concha nácar.
- *Juglans regia* “nogal”.
- *Aloe vera* sábila.
- *Gotu kola* “centella asiática”.
- Aceite esencial de *Citrus aurantium bergamia* “bergamota”.

### 2.2.11. Definición de términos básicos <sup>52</sup>

- **Heridas.** Son lesiones en el cuerpo, pueden ser producidos por muchos factores, aunque generalmente se deben a golpes o desgarros en la piel.
- **Lesiones.** Alteraciones anormales que se detectan y observan en la estructura o morfología de un área de la estructura corporal.
- **Incisas.** Herida producida por instrumentos de hoja afilada y cortante, en general la longitud del corte en la superficie supera la profundidad de su penetración, los bordes son limpios sin contornos tortuosos.
- **Cicatrización.** Proceso biológico normal de reparación de heridas, mediado por proteínas solubles y células encargadas de la proliferación celular.
- **Percolación o lixiviación.** Consiste en hacer circular el solvente sobre la droga por intermedio de bombas, renovando el solvente constantemente, hasta que la extracción exhaustiva sea completada.
- **Extractos.** Son mezclas o preparados complejos, que permite extraer de los vegetales un sin número de sustancias útiles, a través de procesos físicos-químicos y microbiológico.
- **Crema.** Preparación farmacológica para la administración de medicamentos pueden ser emulsiones de aceite en agua o viceversa.
- **Histológico.** Ciencia que estudia todo lo referente a los tejidos orgánicos, estructura microscopía, desarrollo y funciones.

### **III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **3.1. Unidad de análisis, universo y muestra**

##### **3.1.1. Unidad de análisis**

Cremas tópicas a concentraciones del 10% elaboradas a partir del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” y *Rattus rattus* var. albinus.

##### **3.1.2. Universo**

Todo el lote de cremas elaboradas a partir del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” y todos los *Rattus rattus* var. albinus.

##### **3.1.3. Muestra**

###### **A. Cremas tópicas**

03 cremas de 100g a concentraciones del 10% del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, *Solanum nigrum* L “hierba mora” y la combinación de especies estudiadas.



**a. Criterios de inclusión:** Cremas tópicas que cumplan con los atributos de calidad establecidos, homogéneas, untuosas al tacto, libre de grumos, con pH en el rango de 4 a 6, color y olor característicos de los excipientes y material vegetal usados para su elaboración.

**b. Criterios de exclusión:** Cremas tópicas que no cumplan con los atributos de calidad previamente establecidos.

## **B. Animales de experimentación**

Para evaluar la actividad farmacológica planteada en la presente investigación, se emplearon animales de experimentación como modelos “in vivo” en un total de 30 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. albinus (machos) que fueron obtenidos del Bioterio del Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud (INS, Lima), los cuales estuvieron bajo una alimentación balanceada y en las mismas condiciones ambientales.

**a. Criterios de inclusión:** Especímenes de la especie *Rattus rattus* var. albinus machos sanos con peso promedio de 180 a 220 g y de 3 a 4 meses de edad con un buen estado de salud.

**b. Criterios de exclusión:** Especímenes que no pertenezcan a la especie de *Rattus rattus* var. *albinus*, sometidos a previos experimentos, con algún tipo de afección, que no cumplan con la edad, peso adecuado o presentan otro tipo de lesiones y alguna patología.

### 3.2. Métodos de investigación

#### 3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue

**Básica:** Debido a que se examinaron los datos de manera científica, buscando crear nuevos conocimientos y contribuir a la mejora de los ya existentes.

#### 3.2.2. De acuerdo a la técnica de contrastación

**Experimental:** Se manipuló la variable (cremas a base de los extractos secos de tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, *Solanum nigrum* L “hierba mora” y combinación de especies estudiadas) con la finalidad de observar el efecto cicatrizante y alcanzar los objetivos planteados, adicionalmente se realizó comparaciones de la variable dependiente entre los grupos experimentales y de control.

### 3.3. Técnicas de investigación

#### 3.3.1. Recolección y preparación de la droga vegetal

Los tallos y hojas frescas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” fueron recolectadas en el distrito de Tongod, provincia de San Miguel, Región Cajamarca, a 2645 m.s.n.m. La cantidad que se recolectó fue aproximadamente 15 kg de cada especie y se realizó antes de la floración y a la hora que aparecieron los rayos solares (9:00 a.m. y 12:00 a.m.), debido a que el efecto de la luz solar permite desarrollar en las plantas la fotosíntesis y por tanto hay mayor concentración de metabolitos secundarios.<sup>53</sup>

Para el traslado adecuado de las especies vegetales se colocaron en bolsas de papel, luego fueron llevadas al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo donde serán clasificadas con el objetivo de eliminar las partes que no reúnan las condiciones para el estudio, posteriormente fueron sometidas a un proceso de desinfección que consistió en lavar con agua potable, luego en una disolución de hipoclorito de sodio al 2%, asegurando de este modo la calidad del principio activo desde el punto de vista higiénico sanitario.

El material separado en tallos y hojas fue secado a estado natural durante 15 días, luego se estabilizó a una temperatura de 40° C en una estufa con circulación de aire, finalmente se pulverizó el

material seco utilizando un molino de cuchillas. Para la adecuada conservación de las drogas vegetales, éstas se colocaron en frascos de vidrio color ámbar respectivamente rotulados, con el nombre de cada especie indicando la fecha de envasado, hasta su utilización.<sup>54</sup>

### **3.3.2. Preparación del extracto seco<sup>55</sup>**

Se pesó 500 g de la droga vegetal *Sonchus oleraceus* L “cerraja” luego se colocó en dos matraz Erlenmeyer de 1000 mL de capacidad cada uno y se adicionó 1800 mL de alcohol a 80° en partes iguales. Se llevó a agitación constante en el agitador magnético por 24 horas a temperatura ambiente, pasado este tiempo, el extracto obtenido se filtró con la ayuda de un embudo y apósito a otro matraz Erlenmeyer de 1500 mL. El mismo procedimiento se realizó para el extracto hidroalcohólico de *Solanum nigrum* L “hierba mora”.

Para obtener los extractos secos las muestras se colocaron en equipos de rotavapor por 2 horas a presión ambiente y a una temperatura cercana a la ambiental hasta extraer el alcohol contenido en las disoluciones. Luego se separó 1 mL de cada extracto que se llevó a secar para determinar el contenido de droga seca por mL. Pasado el tiempo de estos procesos los extractos hidroalcohólicos se depositaron en cápsulas de porcelana, éstas se llevaron posteriormente a la estufa a una

temperatura constante de 60 °C por un tiempo de 48 horas. Una vez secos los extractos, fueron envasados en viales de vidrio color ámbar con tapas anchas almacenándose en refrigeración a una temperatura de 4 °C hasta su utilización.

### **3.3.3. Ensayos fitoquímicos**

#### **A. Flavonoides**

##### **a. Ensayo de Shinoda**<sup>26,37,56</sup>

A 1 mL de cada extracto hidroalcohólico se añadió una limadura de Mg y III gotas de ácido clorhídrico HCl concentrado. Se observa un intenso burbujeo por reacción y la solución adquiere una débil coloración naranja al principio, conforme va reaccionando la coloración naranja se va intensificando, lo que indica la presencia de flavonoides.

##### **Prueba positiva**

Coloración que va de rojo anaranjado al violeta.

#### **B. Taninos**

##### **a. Reacción de cloruro férrico Fe Cl<sub>3</sub>**<sup>43</sup>

A 1 mL de cada extracto hidroalcohólico se añadió II gotas de FeCl<sub>3</sub> al 5% en solución etanólica.

### **Prueba positiva**

**Color verde intenso:** Taninos del tipo pirocatecólicos o condensados “Catecol”.

**Color azul:** Taninos del tipo pirogalotánicos o hidrosolubles “derivados de ácido gálico.

### **C. Saponinas**

#### **a. Ensayo de la espuma**<sup>26</sup>

Se colocó 2 mL de cada extracto hidroalcohólico a las cuales se diluyó 5 veces su volumen en agua y se agitó la mezcla fuertemente durante 5-10 minutos. El ensayo se considera positivo si aparece espuma en la superficie del líquido de más de 2 mm de altura y persistente por más de 2 minutos.

### **D. Alcaloides**<sup>26,37</sup>

#### **a. Ensayo de Dragendorff**

En un tubo de ensayo se colocó 2 mL del extracto hidroalcohólico, se adicionó II gotas de reactivo Dragendorff.

• **Prueba positiva:** La presencia de opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++).

#### **b. Ensayo de Mayer**

En un tubo de ensayo se colocó 2 mL del extracto hidroalcohólico, se adicionó II gotas de reactivo Mayer.

• **Prueba positiva:** La presencia de opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado coposo (+++).

### **3.3.4. Cuantificación de metabolitos secundarios**

#### **A. Flavonoides** <sup>57,58</sup>

Se reflujo 0,5 g de cada una de las muestras secas por 2 horas con 20 mL de etanol al 50% y 20 mL de ácido sulfúrico  $H_2SO_4$  al 10% luego se enfrió y se filtró con ayuda de la bomba al vacío. El residuo se lavó con 30 mL de etanol al 50% y se desechó; el filtrado se evaporó en baño de agua hasta la mitad del volumen inicial, se enfrió con hielo durante 30 minutos, se filtró, se lavó el precipitado llegando a formar 4 porciones de 10 mL de agua destilada fría (10 °C). Se eliminó el filtrado y los lavados, y el residuo tanto del filtro como del recipiente se disolvió con 70 mL de etanol al 96%, se calentó a 50 °C, se completó el volumen de 100 mL con etanol al 96% (solución muestra).

Como patrón se empleó 0,04 g de quercetina, los cuales se disolvieron con etanol al 96% y se aforó hasta completar un volumen de 50 mL, de esta solución se transfirió 1 mL a una fiola de 100 mL aforándose con etanol al 50%.

Como blanco se utilizó etanol al 50%.

Posteriormente se procedió a realizar la lectura a una absorbancia de 350 nm.

$$X = \frac{A_m \times P_R \times 5 \times 100}{A_R}$$

Dónde:

X: Contenido de flavonoides totales expresados como quercetina (%).

A<sub>m</sub>: Absorbancia de la solución muestra (nm).

P<sub>R</sub>: Peso de la sustancia de referencia (g).

A<sub>R</sub>: Absorbancia de la solución de referencia (nm).



## B. Taninos <sup>43,54,57,58</sup>

Se pesó y agitó 5 g de cada una de las muestras secas con 500 mL de etanol al 50% durante 6 horas, se dejó reposar 8 horas y se agitó nuevamente por 30 minutos luego se filtró y se transfirió 3 mL del filtrado a un matraz de 50 mL y se aforó con agua destilada (solución muestra), finalmente se prepararon matraces aforados de 25 mL de acuerdo con la tabla mencionada a continuación.

T

a	Reactivos	Blanco	Patrón	Problema
b	Sol. Muestra			0,5 mL
l	Sol. Referencia de		1,5 mL	
a	C <sub>76</sub> H <sub>52</sub> O <sub>46</sub> .			
	Agua destilada.	2,5 mL	1,0 mL	2,0mL
0	Rx. Folin ciocalteu.	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL
1	Agitar y dejar reposar por 5 min.			
:	Solución de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,5 mL	0,5 mL	0,5 mL
	<b>Se aforó y mezcló con agua destilada hasta los 25 mL,</b>			
C	<b>finalmente se realizó la lectura a 700 nm.</b>			
u				

### antificación de taninos

**Fuente:** Gaitén Y, Martínez M, Torres N, Rodríguez A. Validación de 2 métodos espectrofotométricos para la cuantificación de taninos y flavonoides (quercetina) en *Psidium guajaba*, L. <sup>58</sup>

**Solución referencia de ácido tánico C<sub>76</sub>H<sub>52</sub>O<sub>46</sub>:** Se disolvió 25 mg de ácido tánico en 100 mL de agua destilada, luego se tomó 20 mL y se agregó 100 mL de agua destilada,

$$X = \frac{A_m \times P \times 1000 \times 100}{A_p \times PM \times (100 - p)}$$

X: Contenido de taninos en la droga (%).

A<sub>m</sub>: Absorbancia de la muestra problema (nm).

P: Masa de la sustancia de referencia (g).

A<sub>p</sub>: Absorbancia de la solución de referencia (nm).

PM: Masa de la droga (g).

p: Humedad de la droga (%).

### 3.3.5. Proceso de preparación de las cremas

Las concentraciones de las cremas que se utilizó 10% fueron tomadas del estudio realizado por Kumar N, Prakash D, Kumar P. (2010) titulado “actividad de curación de heridas de los frutos de *Solanum xanthocarpum* S kantakari”, el extracto metanólico se formuló en 10% p / p en vaselina blanca.<sup>59</sup>

Las cantidades a considerar para la elaboración de la crema fueron tomadas del estudio realizado por Sánchez R, Hilario A.(2017)<sup>60</sup> titulado “efecto cicatrizante de una crema a base de *Solanum*

*tuberosum* (tocosh) y membrana testácea de huevo de gallina en ratones albinos con lesiones por heridas punzocortantes”, donde se determinó los tipos de excipientes y formuló una crema cicatrizante para un lote de 100g, detallando a continuación los excipientes por cada fase:

- **Fase oleosa:** En un beacker de 250 mL se mezcló 6 g de cera Lanette, 4 g de vaselina sólida 3 g de ácido esteárico y 4 g de alcohol cetílico hasta disolución en baño maria, luego se agitó hasta completar la fundición de la cera a una temperatura de 70°, se procedió a retirar del fuego la mezcla fundida y permaneció en constante agitación.
- **Fase acuosa:** En un beacker de 250 mL se mezcló 0,15 g de metil parabeno, 0,15 g de propil parabeno, 5 g de glicerina y 78 g de agua destilada hasta su disolución a una temperatura de 70°C.

La fase acuosa se vertió sobre la fase oleosa agitando con una bagueta por las paredes del beacker en forma vigorosa hasta la formación de la crema y por último se agregó los principios activos en las siguientes cantidades.

Para las cremas individuales, 10 g de extracto seco de los tallos y hojas *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, 10 g de extracto seco de tallos y hojas de *Solanum nigrum* L “hierba mora” y para la crema en combinación 5 g de extracto seco de los tallos y hojas *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y 5 g de extracto seco de los tallos

y hojas *Solanum nigrum* L “hierba mora”, que se siguió agitando hasta homogeneizar por completo luego que estuvieron frías las formulaciones se envasaron en frascos rotulados.

#### **A. Control de calidad de cremas tópicas**<sup>47,48,49,59</sup>

Determinaciones de las características organolépticas en las cremas elaboradas:

**a. Color:** Se colocó la muestra hasta la mitad en un tubo de ensayo limpio y seco, se observó la transparencia, presencia de partículas y el color.

**b. Aspecto y textura:** Cremas que presentan un fácil desplazamiento sobre la piel, homogéneas dejando una sensación de suavidad a la piel en el momento de su aplicación, se realizaron mediante visualización directa.

**c. Olor:** Se colocó una pequeña porción de las cremas formuladas en la palma de la mano frotando y se olió característicamente a la droga vegetal y excipientes empleados.

**d. Determinación de la presencia de grumos de la crema:** Se tomó una pequeña cantidad de las cremas y aplicó en el

dorso de la mano observando si hay presencia o ausencia de grumos.

**e. Determinación del pH de las cremas:** Se midió en el instrumento peachímetro previamente calibrado con soluciones tampón, se sacó el electrodo del tampón, se lavó con agua destilada y secó luego con papel filtro. En los potes que estuvieron las muestras, se introdujo el electrodo limpio, homogenizando y se determinó el pH.

### **3.3.6. Diseño experimental**

#### **A. Acondicionamiento de especímenes**<sup>26,37,40</sup>

Se trabajó con 30 especímenes machos cuya especie fue *Rattus rattus* var. *albinus* de 180 a 220 g de peso y de 3 a 4 meses de edad, provenientes del Bioterio del Centro Nacional de Producción de Biológicos del Instituto Nacional de Salud (INS, Lima), fueron distribuidas al azar en 5 grupos de 6 especímenes cada uno. Se mantuvieron en un periodo de adaptación por un lapso de 7 días, verificando que las condiciones sean las establecidas para la investigación, además de contar con alimentación, agua apropiada, también tuvieron un periodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad a una temperatura ambiente de 12°C.

## **B. Inducción de lesiones en animales de experimentación** <sup>3,8,27,40</sup>

Pasados los 7 días de aclimatación, los especímenes fueron anestesiados con inyección intraperitoneal de ketamina 70 mg/kg, luego se procedió a cortar el pelaje en la mitad inferior del lomo o espalda (zona dorsal) de los especímenes con una tijera y luego depilarlos con una crema depiladora “depilé” por un tiempo máximo de 5 minutos con la ayuda de gasas húmedas, en una área aproximada de 3 cm de largo y 3 cm de ancho. Posteriormente se marcó y realizó la incisión de aproximadamente 2 cm de largo por 2 mm de profundidad, con un bisturí en condiciones asépticas que incluyó piel y tejido subcutáneo. Transcurridas 5 horas después de haber realizado las incisiones, se inició los tratamientos para los 5 grupos.

## **C. Diseño de contrastación (administración de las cremas cicatrizantes y cicatricure gel)**

- **Grupo blanco:** Constituido por 06 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. albinus con lesiones en la piel. No se administró ningún tratamiento.
- **Control:** Constituido por 06 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. albinus con lesiones en la piel. Se administró por vía tópica el cicatricure gel con hisopos estériles hasta cubrir toda el área de la herida cada 24 horas por un periodo de 15 días.

- **Problema I:** Constituido por 06 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. *albinus* con lesiones en la piel. Se administró por vía tópica la crema elaborada a base del extracto seco de las tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, en una concentración del 10% con hisopos estériles hasta cubrir toda el área de la herida cada 24 horas por un período de 15 días.
- **Problema II:** Constituido por 06 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. *albinus* con lesiones en la piel. Se administró por vía tópica la crema elaborada a base del extracto seco de las tallos y hojas de *Solanum nigrum* L “hierba mora”, en una concentración del 10%, con hisopos estériles hasta cubrir toda el área de la herida cada 24 horas por un período de 15 días.
- **Problema III:** Constituido por 06 especímenes de la especie *Rattus rattus* var. *albinus* con lesiones en la piel. Se administró por vía tópica la crema elaborada a base de la combinación del extracto seco de las tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”, en una concentración del 10%, con hisopos estériles hasta cubrir toda el área de la herida cada 24 horas por un período de 15 días.

En todos los grupos experimentales, se mantuvo la misma alimentación, ventilación y temperatura.

## D. Parámetros de evaluación para la curación de heridas

### a. Tamaño de la herida

Se evaluó el tamaño de la herida producida inicialmente con 2 cm de longitud por 2 mm de profundidad, la medición se realizó los días 1, 3, 6, 9, 12 y 15 durante el proceso cicatricial con la ayuda de una cinta métrica.

### b. Escala de valoración macroscópica

La valoración macroscópica se realizó al finalizar el tratamiento.

**Tabla 02: Escala de valoración macroscópica**

Respuesta	Aspecto morfológico	Puntuación
Ninguna	Piel rojiza, caliente y con signos de inflamación leve y/o moderada	1
Regular	Se podía ver cambio de color de la piel (disminución)	2
Buena	Mejoría de la inflamación, y desaparición de las lesiones superficiales.	3
Muy buena	Proceso de cicatrización muy notorio mejoramiento de la epidermis y recuperación de la piel	4

F  
u

**ente:** Herrera B, Arroyo J, Herrera O, et al. Efecto cicatrizante del champú líquido de *colletia spinosissima j. gmelin* "tacsana" en ratones. 2014. 17(2): 69-73. <sup>61</sup>



### **c. Examen histológico**

Al culminar los 15 días de tratamiento, 2 especímenes de cada grupo del diseño de contrastación fueron sacrificados por el método de eutanasia con sobredosis de ketamina. Posteriormente se extrajo la piel correspondiente a la cicatriz y se colocó en frascos estériles en un medio de conservación (formol al 10 %), debidamente etiquetados cada una de ellas, para su análisis histológico, donde se realizó la tinción hemoxilina-eosina para ser observada en un microscopio óptico, con el propósito de verificar el proceso de regeneración celular del tejido <sup>22,26,27,40</sup>

El análisis de la piel para evaluar el proceso de cicatrización de las muestras biológicas se realizó en el laboratorio de DIAGNOCENTER ubicado en la Av. Mario Urtega 651 Cajamarca.

**Tabla 03: Escala de valoración histológica**

<b>Puntaje</b>	<b>Regeneración epitelial</b>	<b>Capa granular</b>	<b>Angiogénesis</b>
F u 1 e n t e	Poca	Capa	Angiogénesis
	organización epitelial	granular delgada	alterada (1-2 vasos por sitio)
: 2 A s a d i	Moderada	Capa	Pocos vasos
	organización epitelial	granular moderada	capilares recién formados (3-6 vasos por sitio)
S 3 ,	Organización epitelial	Capa granular	Recipientes capilares recién
	completa	gruesa	formados (7-10 vasos por sitio)
s 4 e i	Organización epitelial	Capa granular	Recipientes capilares recién
	completa	muy gruesa	formados y bien estructurados (>
P ,			10 recipientes
			por sitio)

mi M, Et al. Efecto del extracto de té verde (*Camellia sinensis*) en el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas en ratas. 2013. Vol 11(4) Pg. 332-337.<sup>62</sup>

### **3.3.7. Instrumentos, equipos, materiales y reactivos**

#### **A. Fichas de recolección de datos**

Fichas para identificación de metabolitos secundarios. (Ver anexo N°2).

Ficha para cuantificación de flavonoides y taninos. (Ver anexo N°2).

Ficha de control de calidad para las cremas elaboradas. (Ver anexo N°6).

Ficha de control del tamaño de la herida. (Ver anexo N°9).

Ficha de valoración macroscópica. (Ver anexo N°11).

Ficha de examen histológico. (Ver anexo N°12).

#### **B. Equipos, materiales de laboratorio**

Balanza analítica Adventurer, OAUS.

Cocina eléctrica.

Equipo de disección Nafarrete 560 x 530.

Espectrofotómetro.

Estufa Memmert.

Molino de cuchillas.

Agitador magnético IKA® C-MAG

Equipo de protección personal (guantes, mascarilla, cofia, guardapolvo).

Materiales de vidrio (tubos de ensayo, beakers 250 mL, baguetas, matraces 2000 mL, fiolas de 50 mL y 100 mL) y otros de uso común en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Material biológico. Extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” *Solanum nigrum* L “hierba mora” y *Rattus rattus* var. *albinus*.

### **C. Reactivos**

Agua destilada.

Cloruro de sodio NaCl. .

Ácido clorhídrico HCl.

Ácido sulfúrico H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Anhídrido acético C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>.

Reactivo de Dragendorff.

Reactivo de Mayer.

Limadura de magnesio.

Cera lanette.

Vaselina sólida.

Ácido esteárico [CH<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>COOH].

Alcohol cetílico [C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>O].

Metil parabeno (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>).

Propil parabeno (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>).

Hipoclorito de sodio (NaClO).

Carbonato de sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

Reactivo de Folin- Ciocalteu.

Quercetina.

### **3.3.8. Técnicas de análisis de datos**<sup>63</sup>

El correspondiente tratamiento estadístico, se realizó comparando los resultados obtenidos de los parámetros de evaluación de heridas mediante el análisis de varianza ANOVA y el cálculo estadístico “T - de Student”.

#### **Análisis de varianza (ANOVA)**

Establece diferencias entre todos los grupos experimentales. Un nivel de significancia menor a 0,05 ( $p < 0,05$ ), se considerará como una diferencia significativa, con una confiabilidad del 95 %. El análisis de varianza se utiliza para la comparación de datos obtenidos de los parámetros entre los grupos blanco, control, problema I, problema II y problema III.

### **T - de Student**

Permite determinar si hay diferencia significativa entre las medias de dos grupos experimentales. Comprueba la diferencia significativa o no entre los grupos analizados. Teniendo como base de interpretación del valor de p:

- Si  $p \leq 0,05$ ; la diferencia es significativa, con una confiabilidad del 95%.
- Si  $p > 0,05$ ; la diferencia no es significativa, con una confiabilidad del 95%.

### **3.3.9. Aspectos éticos de la investigación**

Según la ley de aprovechamiento sostenible de las plantas medicinales, tiene por objetivo regular y promover el aprovechamiento de las plantas medicinales en armonía con el interés ambiental, social, sanitario y económico de la Nación, además de ser empleadas con fines científicos, mencionando que el Ministerio de Salud a través del Instituto Nacional de Medicina Tradicional (INMETRA), con la participación de las universidades y organismos vinculados a la materia, son los encargados de la investigación y divulgación de los usos farmacológicos, toxicológicos, clínicos y formas de consumo adecuados. En cuanto a la protección preventiva de plantas medicinales el Poder Ejecutivo estableció el régimen de protección preventiva a aquellas plantas medicinales que se encuentren en vías de extinción, con el

fin de tomar medidas que aseguren su conservación y utilización. Por lo tanto conociendo que las plantas en estudio de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” son especies invasoras no se tomarán medidas mencionadas por el régimen del Poder Ejecutivo.<sup>64</sup>

Desde los principios de la biología, los animales han sido utilizados como reactivos biológicos en el ámbito de la investigación científica, es así, que el desarrollo científico de las áreas biomédicas está relacionado con la tecnología y experimentación animal, además las instituciones como las personas deben guiarse según los principios rectores internacionales para la investigación biomédica con animales que son resultado de una asociación entre el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencia (CIOMS) y el Consejo Internacional de Ciencias de Animales de Laboratorio (ICLAS), donde el uso de animales para fines científicos conlleva obligaciones y responsabilidades tanto en su bienestar, cuidado y uso.<sup>65,66</sup>

La primera condición del científico que trabaja con animales de laboratorio es el respeto por la vida, el dolor o el sufrimiento a que éstos pueden ser sometidos en los trabajos de experimentación bajo su responsabilidad ya que cada vez que se utilice animales en investigaciones, se debe considerar que su principal objetivo es minimizar cualquier dolor o angustia que puedan sufrir.

Los investigadores están moralmente obligados a manifestarles tres tipos de actitudes como el respeto por tratarse de seres vivos y sensibles que están experimentando sufrimiento y podrían terminar perdiendo la vida; el afecto considerándolos partícipes del misterio de la vida; la gratitud; así mismo se puede decir que la investigación en animales es aceptable si se sigue el principio de las tres R de la experimentación humanizada con los animales, propuesta por William Russell y Rex Burch, que son reducir al máximo el número total de animales utilizados en las investigaciones, reemplazar siempre que sea posible el animal por otro modelo experimental cuando no resulte imprescindible el uso de estos, refinar los métodos y técnicas utilizadas de modo que produzcan al animal el menor sufrimiento posible con ayuda de técnicas experimentales como la anestesia.<sup>67</sup>



## IV. RESULTADOS

Identificación de metabolitos secundarios de las especies estudiadas (drogas vegetales secas).

**Tabla 04: Resultado fitoquímico de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

Resultados fitoquímicos				
Metabolitos	Ensayo	Característica	<i>Sonchus oleraceus</i> L	<i>Solanum nigrum</i> L
Flavonoides	Shinoda	Coloración rojo anaranjado	++	+++
Taninos	Reacción de FeCl <sub>3</sub>	Coloración verde oliva	+++	+++
Saponinas	Espuma	Espuma	+++	+++
	Dragendorff	Turbidez	+	++
Alcaloides		definida		
F u e	Mayer	Turbidez definida	+	++

**nte:** Datos de reacciones obtenidos en el Laboratorio – UPAGU.

### Leyenda:

- (-) Negativo.
- (+) Baja presencia.
- (++) Presencia.
- (+++) Alta presencia.

**Interpretación:** En la tabla 04 se aprecia que hay mayor presencia de flavonoides y alcaloides para *Solanum nigrum* L “hierba mora”.

**Tabla 05: Cuantificación de flavonoides de *Sonchus oleraceus* L**

" e

Cuantificación de flavonoides					
Soluciones	Blanco (Etanol)	Patrón (Quercetina)	Problema I ( <i>Sonchus oleraceus</i> L)	Problema II ( <i>Solanum nigrum</i> L)	
r	Abs (350nm)	1, 070	1,779	0,926	1,378
a	j Porcentaje de flavonoides		5, 2%	7,7 %	

a" y *Solanum nigrum* L “hierba mora”

**Fuente:** Datos cuantitativos obtenidos en laboratorio – UPAGU.

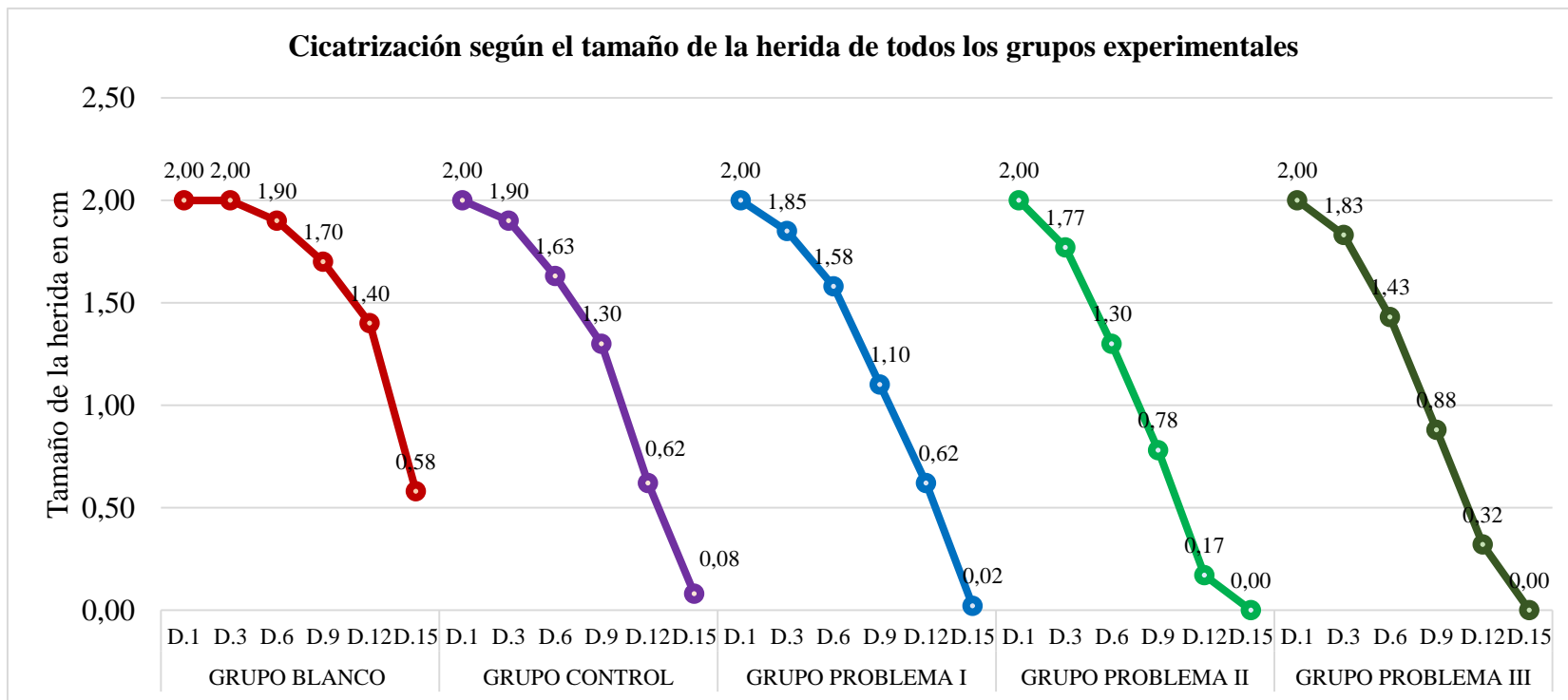
**Interpretación:** En La tabla N° 05 se aprecia mayor porcentaje de flavonoides para *Solanum nigrum* L “hierba mora”.

**Tabla 06: Cuantificación de taninos de *Sonchus oleraceus* L "cerraja" y *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

<b>Cuantificación de taninos</b>				
<b>Soluciones</b>	<b>Blanco</b>	<b>Patrón</b>	<b>Problema I</b>	<b>Problema II</b>
	(agua destilada)	(ácido tánico)	( <i>Sonchus oleraceus</i> L)	( <i>Solanum nigrum</i> L)
Abs (700nm)	0,015	0,025	0,070	0,168
<b>Porcentaje de taninos</b>			<b>15,21%</b>	<b>22,15 %</b>

Datos cuantitativos obtenidos en laboratorio – UPAGU.

**Interpretación:** En La tabla N° 06 se aprecia mayor porcentaje de taninos para *Solanum nigrum* L “hierba mora”.



**Gráfica 01: Cicatrización según el tamaño de la herida de todos los grupos experimentales**

**Interpretación:** El grafico N° 01 recoge los promedios obtenidos del tamaño de la herida en cm de todos los grupos experimentales durante el proceso cicatricial. (Ver anexo N° 09).

**Tabla 07: Prueba de T- de Student de la comparación de los grupos que mostraron mejor efecto durante el proceso cicatricial, (tamaño de heridas en cm)**

Días	Versus entre grupos	Promedios	Valor	P- value	Decisión
3	Problema II	1,17	-2,24	0,049	p<0,05: Hay diferencias significativas ( $\mu_1 < \mu_2$ )
	Problema III	1,83			
6	Problema II	1,30	-2,70	0,022	p<0,05: Hay diferencias significativas ( $\mu_1 < \mu_2$ )
	Problema III	1,43			
9	Problema II	0,78	-1,48	0,169	p>0,05: No hay diferencias significativas ( $\mu_1 = \mu_2$ )
	Problema III	0,88			
12	Problema II	0,17	-3,31	0,008	p<0,05: Hay diferencias significativas ( $\mu_1 < \mu_2$ )
	Problema III	0,32			
15	Control	0,08	1,91	0,086	No hay diferencias significativas
	Problema I	0,02			
s	Problema II	0,00	----	----	
	Problema III	0,00			

el análisis estadístico según la prueba T - de Student.

**Interpretación:** Comparación los grupos experimentales en pares que mostraron mejor efecto durante el proceso cicatricial en relación al tamaño de la herida (cm); donde se determinó que la crema elaborada a partir de *Solanum nigrum* L “hierba mora” en el tratamiento del Problema II y la crema en combinación en el tratamiento del Problema III tienen mejor

efecto cicatrizante que la crema elaborada a partir de *Sonchus oleraceus* L  
“cerraaja” y cicatricure gel estudiados en la investigación.

**Tabla 08: Escala de valoración macroscópica según los puntajes de evaluación al finalizar el tratamiento**

Nº Orden	Blanco	Control	Problema I	Problema II	Problema III
F 1	2	3	3	4	4
u 2	3	3	4	4	4
e 3	2	3	4	4	4
n 4	2	2	4	4	4
t 5	3	3	4	4	4
e 6	2	3	3	4	4
<b>e Prom.</b>	<b>2,33</b>	<b>2,83</b>	<b>3,66</b>	<b>4</b>	<b>4</b>
:	<b>Regular</b>	<b>Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Muy buena</b>	<b>Muy buena</b>

Ficha de registro de resultados elaborada para la investigación.

**Interpretación:** En la tabla N° 08 se muestran los resultados de puntuación de cada uno de los grupos experimentales y se determinó que la crema elaborada a partir de *Solanum nigrum* L “hierba mora” y la crema en combinación tienen mejor efecto cicatrizante que la crema elaborada a partir de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y cicatricure gel.

**Tabla 09: Análisis de varianza de la escala de valoración macroscópica**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
F Entre grupos	13,4666667	4	3,36666667	24,0	0,00000003	2,75871047
u Dentro de los grupos	3,5	25	0,14			
e Total	16,9666667	29				

**n**te: Resultados del análisis de varianza ANOVA

**Interpretación:** En la tabla N° 09 el valor de F es 24,0 y la probabilidad de 0,00000003 indicando mediante ANOVA que hay diferencia significativa y el valor de  $p < 0,05$  con una confiabilidad del 95%

**Tabla 10: Resumen de los resultados del análisis histológico realizado en el laboratorio DIAGNOCENTER**

Grupos		VALORACION HISTOLÓGICA		
		Epidermis	Capa granular	Angiogénesis (X400)
Sin tratamiento	Blanco 1	3-4 capas	2-3 filas	1-2 XC
	Blanco 2	3-4 capas	2-3 filas	1-2 XC
cicatricure gel	Control 1	5-6 capas	3-4 filas	7-10 XC
	Control 2	5-6 capas	3-4 filas	7-10 XC
crema de <i>Sonchus oleraceus L</i>	Problema I 1	5-6 capas	3-4 filas	12-15 XC
	Problema I 2	5-6 capas	3-5 filas	12-15 XC
Crema de <i>Solanum nigrum L</i>	Problema II 1	7-8 capas	5-7 filas	15-18 XC
	Problema II 2	7-8 capas	5-7 filas	15-17 XC
crema a base de la combinación	Problema III 1	7-8 capas	5-7 filas	15-18 XC
	Problema III 2	7-9 capas	5-7 filas	15-18 XC

**Fuente:** Resultados del examen histológico – DIAGNOCENTER:

**Interpretación:** En la tabla N° 10 se muestran los resultados del examen histológico realizado a 2 especímenes de cada grupo del diseño de contrastación, determinando que la crema elaborada a partir de *Solanum nigrum L* “hierba mora” y la crema en combinación tienen mejor efecto



cicatrizante que la crema elaborada a partir de *Sonchus oleraceus* L  
“cerraia” y cicatricure gel.

## V. DISCUSIÓN

La cicatrización de heridas involucra una cascada compleja de eventos como procesos celulares y bioquímicos, que interactúan con la reconstitución del tejido. Este proceso consiste en tres fases. La inflamación ocurre poco después de la lesión, en esta etapa se forma un coágulo para detener el sangrado y también para hacer una matriz viable rica en factores de crecimiento y quimiocinas, que a su vez contribuyen a la migración de leucocitos y células estromales; la proliferación es la fase responsable del cierre de la herida, que se produce 4 días después de la lesión, implica la reepitelización (movimiento de las células epiteliales), la formación de tejido de granulación (responsable en el llenado del tejido lesionado) y la angiogénesis (transportan oxígeno y nutrientes necesarios para el metabolismo celular local); la remodelación comienza aproximadamente 3 semanas después de la lesión, esta fase se caracteriza por una deposición aleatoria de colágeno, y luego, las metaloproteinasas (producidas por macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y células epiteliales) que regulan la degradación y deposición de la matriz extracelular esenciales para la reepitelización de heridas <sup>2,4,68,69</sup>

Los productos obtenidos a partir de las plantas medicinales pueden ser administrados por vía tópica, esto por su potencial de curación en heridas.<sup>68</sup>



La presente investigación tuvo como objetivo determinar el efecto cicatrizante de las cremas tópicas a base del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” sobre heridas incisas en *Rattus rattus* var. albinus.

Los resultados de la presente investigación demostraron el efecto cicatrizante puede deberse a los fitoconstituyentes que tienen las especies estudiadas y fueron identificadas mediante ensayos fitoquímicos (cualitativos), obteniéndose reacciones positivas mediante la interpretación de cruces de acuerdo a los siguientes metabolitos secundarios como flavonoides (Shinoda), el magnesio es oxidado por el ácido clorhídrico concentrado dando cloruro de magnesio ( $Mg Cl_2$ ) que forma complejos con los flavonoides dando coloraciones de rojo anaranjado;<sup>41,54</sup> taninos (reacción de cloruro férrico  $FeCl_3$ ), el hierro se une al grupo fenóxido, así los iones tienen una carga negativa y reaccionan con el hierro que es un electrófilo para formar complejos verdes o azules debido al ataque producido por el ion cloruro de hidrogeno HCl del grupo hidroxilo que ocasiona una ruptura del enlace y unión del grupo fenóxido al hierro;<sup>41,54</sup> saponinas (prueba de espuma), son glucósidos que por hidrolisis liberan uno o más unidades de azúcares, la característica general que sirve de base para la identificación es la formación de espuma por ser compuestos tensoactivos y la altura formada depende de su concentración presente en las especies estudiadas;<sup>70,71,72</sup> alcaloides (ensayo de Dragendorff y Mayer), al realizar los ensayos para su identificación se observó la formación de precipitados que se deben a la formación de complejos poli-

yodatos ya que los reactivos utilizados contienen yodo,<sup>12,41</sup> en las especies estudiadas se encontró que *Sonchus oleraceus* L “cerraaja” tiene baja presencia en ambos ensayos a diferencia de *Solanum nigrum* L “hierba mora” con presencia considerable para dicho metabolito.

La cuantificación para *Sonchus oleraceus* L “cerraaja” presentó 5, 2% de flavonoides y 15,2% de taninos, en cambio *Solanum nigrum* L “hierba mora” presentó 7, 7 % de flavonoides y 22, 15 % de taninos, afirmando que a mayor concentración de metabolitos secundarios mejor es el proceso de cicatrización.<sup>26</sup>

Dentro de las formas farmacéuticas a ser administradas en la piel tenemos las cremas que están indicadas para la incorporación de extractos por su aplicabilidad, versatilidad; además de presentar características como buena tolerancia e inercia al principio activo y compatibilidad con los aditivos especiales. Los excipientes son bases aniónicas más utilizadas por presentar estabilidad significativa al producto teniendo en cuenta el interés médico y cosmético.<sup>5,22,47</sup>

Montes E (2003)<sup>73</sup> en su artículo analiza los ensayos y controles que deben llevarse a cabo a las diferentes formas farmacéuticas de uso tópico, con el fin de averiguar la calidad de los preparados que tienen como propósito determinar su eficacia y seguridad.

Una vez elaboradas las cremas cicatrizantes de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, *Solanum nigrum* L “hierba mora” y la combinación de las especies estudiadas se llevaron a cabo controles de calidad organolépticos y físicos adecuados, entre los parámetros realizados encontramos que fueron de aspectos homogéneos; textura suave; libre de grumos de color verde claro para *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, verde oscuro para *Solanum nigrum* L “hierba mora” y verde intenso para la combinación; el color y olor fueron característicos de los excipientes y material vegetal utilizados en su elaboración; y con pH de 5,59 - 5,68 - 5,65 para la crema de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”; 5,90 - 5,81 - 5,74 para la crema de *Solanum nigrum* L “hierba mora”; 5,69 - 5,67 - 5,77 para la crema en combinación, presentando compatibilidad con el pH de la piel, favoreciendo la estabilidad de los compuestos fenólicos y evitando la proliferación de microorganismos en los márgenes de las heridas por ser ligeramente ácidas.<sup>27</sup> Los controles de calidad se realizaron el tiempo que duró el proceso experimental.

Valenzuela C et al (2017)<sup>74</sup> en su investigación sobre la actividad cicatrizante de aceites en ratas Wistar con heridas, evaluó el proceso de cierre del tamaño de herida, argumentando que los fibroblastos sufren cambios fenotípicos, donde primero se observa un fenotipo migratorio, profibróticos con producción de colágeno, el que se une a través de enlaces covalentes cruzados con haces del borde de la herida, creando una red a través de esta.



Herrera B et al (2014) <sup>61</sup> en su investigación sobre efecto cicatrizante del champú líquido de *colletia spinosissima* j. gmelin “tacsana” en ratones realizó la escala de valoración macroscópica a los diferentes grupos experimentales para evaluar el efecto cicatrizante presentó una respuesta muy buena es decir mejoramiento de la epidermis y recuperación de la piel.

En la investigación los resultados obtenidos después de los 15 días de tratamiento se evidenció según la escala de valoración histológica que el proceso de cicatrización fue notorio, mejoramiento de epidermis y recuperación de la piel en los grupos; problema II (crema al 10% de *Solanum nigrum* L “hierba mora”) y problema III (crema al 10% a base de la combinación), seguido por el problema I (crema al 10 % de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”), debido a la aplicación de cremas elaboradas que actúan favorablemente sobre la cicatrización de las heridas por sus constituyentes fitoquímicos; con respecto al grupo control (cicatricure gel) presentó solo mejoría de la inflamación y desaparición de las lesiones superficiales, por último el grupo blanco (sin tratamiento) donde se observó cambio de color de la piel (disminución), así lo demuestra el análisis estadístico ANOVA, reportándose una diferencia estadísticamente significativa donde  $p < 0,05$  ( $p=0,0000$ ) con un 95% de confiabilidad.

Los análisis histológicos corroboraron la escala de valoración macroscópica realizada mediante puntaje, problema II y III: Epidermis 7-8 capas, capa granular 5-7 filas y vasos en la dermis reticular 15-18 XC (11 puntos); Problema I: Epidermis 5-6 capas, capa granular 3-4 filas y vasos



en la dermis reticular 12-15 XC (9 puntos); control: Epidermis 5-6 capas, capa granular 3-4 filas y vasos en la dermis reticular 7-10 XC (7 puntos); por último el grupo blanco con epidermis 3-4 capas, capa granular 2-3 filas y vasos en la dermis reticular 1-2 XC(4 puntos).

Por lo tanto, estos resultados sugieren que en el proceso de cicatrización la crema elaborada a base de *Solanum nigrum* L “hierba mora” y la combinación tienden a tener mejor efecto durante el proceso cicatricial debido a presentar mayor concentración de metabolitos secundarios entre ellos flavonoides, taninos y alcaloides después de dos semanas de tratamiento demostrando que hay regresión vascular y el tejido de granulación se convierte en una cicatriz avascular sin inflamación, que está cubierta por epitelio intacto, como resultado de la deposición de colágeno.

Los constituyentes fitoquímicos encontrados en las especies estudiadas que presentan actividad positiva en el proceso de curación de heridas lo hacen por diversos mecanismos.

Lee H et al (2018),<sup>2</sup> Oguntibejo O (2018),<sup>75</sup> Pang Y et al (2017)<sup>76</sup> y Ribeiro V et al (2018)<sup>77</sup> informan que los flavonoides tienen actividades astringentes, antimicrobianas, responsables de la contracción de la herida, síntesis de colágeno, proporciona resistencia frente a las infecciones, también actúa como anti-inflamatorio porque inhibe la producción de óxido nítrico (NO) lo que reduce la expresión de sintasa de óxido nítrico inducible iNOS; la biosíntesis de las prostaglandinas, COX-1 y COX-2;

por lo tanto la fosfolipasa por cualquier agente terapéutico bloquea las vías de COX y LOX en la cascada araquidónica y ha demostrado ser efectiva en el tratamiento y manejo de las afecciones inflamatorias, donde el primer inhibidor para flavonoides en la fosfolipasa A2 es la quercetina que inhibe a los neutrófilos humanos ejerciendo acciones antifibróticas (mediadas por la inducción de MMP-1 de expresión).

Junior J et al (2019),<sup>5</sup> Orłowski P et al (2018),<sup>78</sup> y Kumari J et al (2018)<sup>79</sup> informan que los taninos tienen actividades antioxidantes, antiinflamatorias, astringentes, antibacterianas, ayudando a acelerar el proceso cicatricial. Se cree que pueden promover la cicatrización de heridas a través de varios mecanismos, entre ellos eliminación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS), promover la contracción de la herida, aumento de la formación de vasos, capilares y proliferación de fibroblastos que desempeñan un papel importante al sintetizar y secretar colágenos de la piel, ya que los colágenos recién formados pueden rellenar defectos tisulares, proporcionar un andamiaje para la migración de células epidérmicas y regular la migración y proliferación celular.

Dávila M et al (2017),<sup>70</sup> Kim Y et al (2011),<sup>71</sup> y Kumari J et al (2018)<sup>79</sup> informan que las saponinas tienen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y hemolíticas (detienen el sangrado), con capacidad de contraer la herida promoviendo la angiogénesis durante la reparación y

provocando alta deposición de colágeno, es beneficiosa para curar heridas incisionales de la piel.

Yampuezan L (2017)<sup>37</sup>, Ribeiro V et al (2018)<sup>77</sup> y Kumari J et al (2018)<sup>79</sup> informan que el contenido de alcaloides puede ser uno de los principales factores que contribuyen a la actividad cicatrizante de heridas, ya que se han observado promover las primeras fases de la cicatrización con la capacidad de estimular la quimiotaxis, promoviendo el aumento de contracción de heridas y reducción en el período de epitelización.

El colágeno, proteína esencial en el proceso cicatricial cuya molécula es llamada tropocolágeno; está conformado por cadenas polipeptídicas. Esta proteína esencial se sintetiza en el organismo a partir de procolágeno que requiere cofactores como la vitamina C, la que también está presente en *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” permitiendo la hidroxilación de los aminoácidos lisina y prolina logrando estabilizar la estructura de triple hélice del colágeno, dando origen al tropocolágeno (molécula madura) que se une entre si formando microfibrillas de colágeno.

Por otra parte las especies estudiadas poseen fitoconstituyentes como flavonoides (Kaempferol, Isoquercetina, quercetina 3 gentibiosa y luteolina 7 glicosideo), taninos, saponinas y alcaloides, de los cuales según los estudios consultados poseen mayor potencial para el efecto cicatrizante son (flavonoides y taninos) ya que presentan actividad farmacológica contra histaminas, prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos reduciendo

la primera y segunda fase de cicatrización, formando matriz rica en factores de crecimiento (quimiocinas), reepitelización, formación de capa granular; esta acción farmacológica específica se puede deber al flavonol (quercetina) presente en *Solanum nigrum* L “hierba mora” . El flavonol en combinación con la vitamina C puede mostrar efecto sinérgico permitiendo mantener la actividad antioxidante por mayor tiempo, aumentando la angiogénesis y viabilidad en la fuerza del colágeno, reduce la lipoperoxidación evitando daño celular, su actividad antimicrobiana ayuda a controlar el incremento de patógenos sobre la piel (taninos que precipitan proteínas) favoreciendo el proceso cicatricial.

Respecto al cicatricure gel se sabe que presenta compuestos fitoquímicos como flavonoides, taninos, mucilagos, pero su actividad cicatrizante según Alva J, Prado H (2017)<sup>80</sup> se debe a los pentapéptidos (cadena de aminoácidos) que participan en la formación de colágeno y elastina estimulando su producción en la piel.

En lo que se refiere a la cuantificación de metabolitos secundarios en las especies estudiadas, se determinó contenido significativo de flavonoides totales equivalentes a quercetina y taninos totales semejantes de ácido gálico por gramo en materia seca. Estos metabolitos según Guano G (2015) justifica la actividad cicatrizante en las pruebas “in vivo”, debido a que los flavonoides actúan como antiinflamatorios y los taninos presentan actividad hemostática que provoca el incremento de la coagulación sanguínea actuando como antihemorrágico.<sup>26</sup>

Por lo tanto las formulaciones planteadas a concentraciones del 10% en la presente investigación tienen mejor efecto cicatrizante, aunque cada una en diferentes tiempos, que cicatricure gel el cual requirió periodos más largos de tiempo. También se observó que el preparado a base de *Solanum nigrum* L “hierba mora” al 10% presenta cicatrización en menor tiempo, probablemente por la mayor cantidad de flavonoides y taninos.

Zhou X et al (2016) <sup>81</sup> informa que el proceso más rápido de curación de heridas puede ser una función de los efectos individuales o sinérgicos de moléculas bioactivas. Estos constituyentes promueven el proceso de curación de heridas al aumentar la viabilidad de las fibrillas de colágeno aumentando la fuerza ya sea por la circulación o al prevenir el daño celular.

## VI. CONCLUSIONES

- Las cremas a base de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” y la combinación de las especies estudiadas sobre heridas incisas en *Rattus rattus* var. *albinus*, mostraron efecto cicatrizante aunque cada una en diferentes tiempos.
- Los ensayos cualitativos para la identificación de metabolitos secundarios revelaron la presencia de flavonoides, taninos, saponinas y alcaloides como metabolitos responsables de la actividad cicatrizante atribuidas a *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”.
- Se evaluó el efecto cicatrizante de la crema a base de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” demostrando mediante el test ANOVA y T-de Student que tiene eficacia para la curación de heridas, y el proceso de cicatrización fue en periodos más largos de tiempo a diferencia de los grupos problemas, la escala de valoración macroscópica y examen histológico comprueban el efecto cicatrizante.
- Se evaluó el efecto cicatrizante de la crema a base de los tallos y hojas de *Solanum nigrum* L “hierba mora” demostrando mediante el test ANOVA y T- student que tiene mayor eficacia para la curación de heridas, ya que el proceso de cicatrización fue en periodos más cortos de tiempo a diferencia de los demás grupos experimentales, la escala de valoración macroscópica y examen histológico comprueban el efecto cicatrizante.

- Se evaluó el efecto cicatrizante de la crema a base de la combinación de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” demostrando mediante el test ANOVA y T- student que tiene eficacia para la curación de heridas, ya que el proceso de cicatrización fue en periodos similares al tratamiento del problema II, la escala de valoración macroscópica y examen histológico comprueban el efecto cicatrizante.

## VII. RECOMENDACIONES

- Elaborar diferentes formas farmacéuticas con concentraciones mayores al 10% a base del extracto seco de los tallos y hojas de *Sonchus oleraceus* L “cerraña” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”.
- Realizar estudios reológicos como extensibilidad, viscosidad, para definir la estabilidad de los preparados elaborados.
- Realizar un estudio de estabilidad acelerado para demostrar que los preparados mantienen los parámetros de calidad físicos químicos y microbiológicos.
- Evaluar el efecto cicatrizante de las cremas tópicas elaboradas mediante otros parámetros como método tensiométrico para observar la resistencia a la tracción de los tejidos de la herida, además de incrementar el tiempo de tratamiento de 12 semanas para ver la deposición de colágeno tipo I y regeneración de la piel.
- Realizar distintas tinciones para tener una mejor diferenciación de los constituyentes del tejido conjuntivo pueden utilizarse Van Gieson para observar las fibras elásticas o el tricrómico de Masson para revelar el colágeno tipo I.
- Aplicar las formulaciones farmacéuticas estudiadas cada 12 horas, para mejores resultados al finalizar los tratamientos.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Calero F, Méndez G, Albán H, Pacheco J. Tratamiento en heridas de piel. Recimundo. [Revista en línea] 2017; 1 (4): 577-609. [Citado el 15 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<file:///C:/Users/Juanita/Documents/HERIDA.pdf>
2. Lee H, Jang Y. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. Int J Mol Sci. [Revista en línea]. 2 de marzo del 2018; 19(3): 711. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877572/?fbclid=IwAR0qNKn2UnqoqdH2Er53tUu8RMvGTsHuB2OppDKT749b9BffyFXT\\_rBWDVM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877572/?fbclid=IwAR0qNKn2UnqoqdH2Er53tUu8RMvGTsHuB2OppDKT749b9BffyFXT_rBWDVM)
3. Afshar M, Ravarian B, Zardast, M, et al. Evaluation of the activity of cutaneous wound healing of the aqueous extract of *Malva sylvestris* in mice BALB / c. Iran J Basic Med Sci. [Revista en línea. Junio 2015; 18 (6): 616 - 622. [Citado el 26 de julio del 2018]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509959/>

4. Carvalho A, Diniz R, Suarez M, et al. Use of Some Asteraceae Plants for the Treatment of Wounds: From Ethnopharmacological Studies to Scientific Evidences. *Front Pharmacol*. [Revista en línea]. 21 de agosto del 2018; 9: 784. [Citado el 28 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110936/?fbclid=IwAR2Cyj4yDZTHHlllyadZKkt3HbXMGVasWf-ATXsoPAwDCRMFScX3eMxxqWSC>
5. Júnior J, Estevão L, Ferraz A, et al. Ointment of *Ximenes americana* promotes acceleration of wound healing in rats. *Acta Cir. Bras*. [Revista en línea]. 18 de marzo del 2019; 34(3): 1678-2674. [Citado el 29 de marzo del 2019]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502019000300205&script=sci\\_arttext&fbclid=IwAR0oVv4GmTOJNehcPtUkLkG4AtoZeqcjybuA7MFxvTglOimt5Rp9zS8leVc](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-86502019000300205&script=sci_arttext&fbclid=IwAR0oVv4GmTOJNehcPtUkLkG4AtoZeqcjybuA7MFxvTglOimt5Rp9zS8leVc)
6. Ribeiro V, Arruda C, Salam M, et al. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. *Pharm Biol*. [Revista en línea]. 12 de abril del 2018; 56(1): 253–268. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130656/?fbclid=IwAR2YmVT28gpIDq8TOBom6nH7vuP1x\\_7G3DzzX-CBOMKmvPPxJkWHaofy3gA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130656/?fbclid=IwAR2YmVT28gpIDq8TOBom6nH7vuP1x_7G3DzzX-CBOMKmvPPxJkWHaofy3gA)

7. Albouchi F, Attia M, Hanana M, y Hamrouni, L. Notes Ethnobotanical and fitofarmacologicas of *Solanum nigrum* Linn. (Family: Solanaceae). American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. [Revista en línea]. 15 de febrero del 2018; 6 (1): 1-9. [Citado el 11 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.imedpub.com/articles/ethnobotanical-notes-andphytopharmacologiques-on-solanumnigrum-linn-family-solanaceae.php?aid=22171>
  
8. Chaglla L. “Actividad cicatrizante del extracto cerraja (*Sonchus oleraceus* L.) en ratones (*mus musculus*)”. [Tesis para optar el Título de Bioquímico Farmacéutico]. Riobamba- Ecuador. 2015. [Citado el 17 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4528/1/56T00578%20UDCTFC.pdf>
  
9. Anjos I, Amaro C, Domingos G, et al. Effect of *Sonchus oleraceus* extract on the repair of experimental wounds in rats. Experimental Pathology and Health Sciences. [Revista en línea] 2016; 8 (1): 19-20. [Citado el 11 de mayo del 2018]. Disponible en: [http://www.patolex.org/EPHS/revista/201601\\_files/7%20027.pdf](http://www.patolex.org/EPHS/revista/201601_files/7%20027.pdf)

10. Prichoa F, Roman S, Manfredini V. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. [Revista en línea] 2011; 47 (3): 605-613. [Citado 25 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v47n3/19.pdf>
  
11. Huerta L, Carbonell Y, León J. Composición fitoquímica de los tallos y hojas de la especie *Solanum nigrum* L. que crece en Cuba. Rev Cubana Plant Med [Revista en línea]. Enero – marzo del 2013; 18 (1): 10-16. [Citado el 21 de mayo del 2018]. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-47962013000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000100003)
  
12. Yungán S, Piedad S. Elaboración y Control de Calidad de Tintura y Gel Cicatrizante y Antiinflamatorio de Chilca (*Baccharis latifolia*) y Hierba mora (*Solanum nigrum* L). [Tesis de grado previa obtención del título de químico farmacéutico]Riobamba-Ecuador. 2009. [citado el 2 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/216/1/56T00190.pdf>
  
13. Fahimi S, Abdollahi, M, Mortazavi, SA; et al. Wound Healing Activity of a Traditionally Used Poly Herbal Product in a Burn Wound Model in Rats. PubMed. [Revista en línea]. Septiembre del 2015; 17 (9): 19960. [Citado el 10 de julio del 2018]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4601203/>

14. Corredor C, Santamaría P, Parra N. Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. Rev. Fac. Med. [Revista en línea] 16 de octubre del 2013; 61(4): 441-448. [Citado el 15 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v61n4/v61n4a14.pdf>
  
15. ondoño G. Actividad electrodérmica aplicada a la psicología: análisis bibliométrico. Rev Mex Neuroci. [Revista en línea] Julio- Agosto del 2017; 18 (4):46-56. [Citado el 22 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<https://docplayer.es/58583221-Neurociencia-revista-mexicana-de-publicacion-oficial-de-la-academia-mexicana-de-neurologia-a-c-academia-mexicana-de-neurologia-a-c.html>
  
16. Romera, A. Especificidades de la piel en ingeniería tisular. Revista Española de Podología. [Revista en línea] 2013; XXIV (2): 68 – 75. [Citado el 26 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-podologia-224-pdf-X0210123813502989>
  
17. Esteva E. El tratamiento de las heridas. OFFARM. [Revista en línea]. Septiembre del 2006; 25(8): 54-60. [Citado el 17 de mayo del 2018]. Disponible en:  
[http://www.gastromed.com.ar/images/fotos/583\\_El-tratamiento-de-las-heridas.pdf](http://www.gastromed.com.ar/images/fotos/583_El-tratamiento-de-las-heridas.pdf)

18. Hidalgo P. Investigación sobre las heridas. Scielo. [Revista en línea] 2016; 27 (3): 89-90. [Citado el 20 mayo del 2018]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v27n3/01\\_editorial.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/geroko/v27n3/01_editorial.pdf)
19. Hernández M, Cano R, Suárez M. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. Scielo. [Revista en línea]. Julio del 2014; 13(35): 23-31. [Citado el 19 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v13n35/clinica2.pdf>
20. Burgoa O. Regeneración y cicatrización. Rev. Act. Clin. Med. [Revista en línea] 2014; 43: 2256-2260. [Citado el 13 de mayo del 2018]. Disponible en: [http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000400003&script=sci\\_arttext](http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000400003&script=sci_arttext)
21. Ramírez D, Villordo D, Bravo L. Manejo de heridas. Elsevier. [Revista en línea]. Abril del 2014; 36 (2): 112-20. [Citado el 26 de mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-manejo-heridas-X1405009914551873>

22. Teller P, White T. Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. Elsevier. [Revista en línea]. 2010; 599–610. [Citado el 27 de mayo del 2018]. Disponible en:  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=13156493&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=504&ty=95&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&archivo=504v89n03a13156493pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13156493&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=504&ty=95&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&archivo=504v89n03a13156493pdf001.pdf)
23. Gómez F. Fisiología de la hemostasia. Revista Mexicana de Anestesiología. [Revista en línea] 2 de julio del 2017; 40(2): 398-400. [Citado el 18 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
24. Arias C. Heridas y cicatrización. 2014. Revista de la sociedad española de heridas. [Revista en línea]. Diciembre del 2014; 4 (17): 5-27. [Citado el 29 de septiembre del 2018]. Disponible en:  
[http://heridasycicatrizacion.es/images/site/archivo/2014/Revista\\_SEHE\\_R\\_17\\_diciembre.pdf](http://heridasycicatrizacion.es/images/site/archivo/2014/Revista_SEHE_R_17_diciembre.pdf)
25. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras, M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. Rev Esp Cardiol Supl. [Revista en línea]. Noviembre 2006; 6(H):2-10. [Citado el 13 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.revespcardiol.org/es/mecanismo-accion-los-farmacos-antitromboticos/articulo/13096227/>

26. Guano G. “Evaluación de la actividad cicatrizante del Extracto de las hojas de tomate (*Solanum lycopersicum* L) en lesión, inducida en ratones (*mus musculus*)”. [Trabajo de titulación presentado para optar al grado académico de: Bioquímica farmacéutica]. Riobamba Ecuador. 2015 [Citado el 25 de julio del 2018]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4576/1/56T00591%20UDCTFC.pdf>
27. Martínez R. “Evaluación de la actividad cicatrizante de un gel elaborado a base de los extractos de nogal (*Juglans neotrópica* Diels), ortiga (*Urtica dioica* L.), sábila (*Aloe vera*), en Ratones (*Mus musculus*)”. [Tesis de grado Previa la obtención del título de Bioquímico farmacéutico]. Riobamba – Ecuador. 2013[citado el 24 de julio del 2018]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2568/1/56T010335.pdf>
28. Jimoh F, Adedapo A, Afolayan A. Comparison of the Nutritive Value, Antioxidant and Antibacterial Activities of *Sonchus asper* and *Sonchus oleraceus*. Rec. Nat. Prod. [Revista en línea]. 2011; 5(1): 29-42. [Citado el 23 de mayo del 2018]. Disponible en: [https://www.acgpubs.org/doc/201808061452554\\_RNP-1002-186.pdf](https://www.acgpubs.org/doc/201808061452554_RNP-1002-186.pdf)



29. Pretel M, Sánchez M, Pérez V, Obón C. Usos y propiedades de plantas comestibles silvestres de la familia Asteráceas. Revista de Industria Distribución y Socioeconomía Hortícola. [Revista en línea]. 2008; 46-53. [Citado el 24 de mayo del 2018]. Disponible en:  
[http://www.mapama.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf\\_Hort%2FHort\\_2008\\_207\\_46\\_53.pdf](http://www.mapama.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf_Hort%2FHort_2008_207_46_53.pdf)
30. Jiménez J. "Las plantas medicinales de la sierra central de Piura".1995. Disponible en:  
[file:///C:/Users/Juanita/Downloads/7923-31160-1-PB%20\(7\).pdf](file:///C:/Users/Juanita/Downloads/7923-31160-1-PB%20(7).pdf)
31. Pagad S. Base de datos global de especies invasoras (GISD) 2015. Perfil de especies *Sonchus oleraceus* L. Disponible en:  
<http://www.issg.org/database/species/ecology.asp?fr=1&sts=sss&si=1451&lang=SC>
32. Villa Marín T. Determinación de la actividad antimicrobiana de los extractos de *Acmella repens* (Botoncillo), *Urtica dioica* (Ortiga negra) y *Sonchus oleraceus* (Kanayuyo), plantas registradas en la parroquia Esperanza-Imbabur, sobre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Cándida albicans*, causantes de enfermedades bucofaríngeas [Previa a la obtención de grado académico o título de ingeniería en biotecnología] [tesis en línea] 2010. Disponible en:  
<https://repositorio.espe.edu.ec/bitstream/21000/2648/1/T-ESPE-030037.pdf>

33. Marín B, Sáenz M. Registro de algunas plantas medicinales cultivadas en San Cristóbal, municipio de Medellín (Antioquia - Colombia). Rev.Fac.Nal.Agr. [Revista en línea] 12 de enero del 2015; 68(2): 7647-7658. [Citado el 23 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.co/pdf/rfnam/v68n2/v68n2a06.pdf>
34. Vesperinas E, Elorza M. *Solanum* L. [En línea]. [Citado el 18 de mayo del 2018]. Disponible en:  
[http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/11\\_134\\_01\\_Solanum.pdf](http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/11_134_01_Solanum.pdf)
35. Särkinen, T; Baden, M; Gonzáles, P; et al. Listado anotado de *Solanum* L. (Solanaceae) en el Perú. Revista peruana de biología. [Revista en línea]. 2015; 22(1): 003 – 062. [Citado el 27 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rpb/v22n1/a01v22n1.pdf>

36. Tetamuez, M. "Actividad antifúngica del extracto acuoso de la planta hierba mora (*Solanum nigrum*) sobre cepas de *Candida albicans* atcc®10231™" estudio in vitro. [Proyecto previo a la obtención del título de odontóloga]. Quito [Tesis en línea] 2018. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/15264/1/T-UCE-0015-920-2018.pdf>
37. Yampuezan L. "Evaluación de la actividad de los extractos totales de hojas y bayas de *solanum nigrescens* M. martens & galeotti, con alta concentración de alcaloides frente a *Candida albicans*". [Trabajo de investigación previo a la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Ecuador. [Tesis en línea]. 2017. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/13784/1/T-UCE-0008-QF020-2017.pdf?fbclid=IwAR0s63e6a1XLUta7xckqeOgOK5kWpxdWquucg8hnUgYvIWtI2Zb7G7M9slc>

38. Vega L. Estudio in vitro del efecto inhibitorio del extracto de hierba mora (*Solanum Nigrum*) sobre el *Streptococcus Mutans*. [Proyecto de investigación presentado como requisito previo a la obtención del título de Odontólogo]. Quito [Tesis en línea].2017. Disponible en:  
<http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/11134/1/T-UCE-0015-699.pdf>
39. Chen L, Teng H, Xie Z; et al. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure–activity relationship. *Journal critical reviews in food science and nutrition*. [Revista en línea]. 20 de julio del 2016; 58: 513-527. [Citado el 30 de julio del 2018]. Disponible en:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2016.1196334>
40. Guanoluisa M. “Evaluación de la actividad cicatrizante de un gel elaborado a base de los extractos de Molle (*Schinus molle*), Cola de caballo (*Equisetum arvense* L), Linaza (*Linum usitatissimum* L.) en ratones (*Mus musculus*)”. [Tesis de grado previa la obtención del título de bioquímico farmacéutico] Riobamba – Ecuador [Tesis en línea].2013. Disponible en:  
<https://docplayer.es/25688934-Bioquimico-farmaceutico.html>

41. Ochoa S, Sarmiento J. Estudio fitoquímico de la especie vegetal *Bucquetia glutinosa* (L. f.) DC. (Melastomataceae) y evaluación de su actividad biológica. [Trabajo de grado para optar para el título de Químico Farmacéutico] Bogotá D. C. 2018 [citado el 10 de septiembre del 2018]. Disponible en:  
<https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/996/1/TESIS%202018-05-22.pdf>
42. Ramos, A. Análisis fitoquímico, determinación cualitativa y cuantitativa de flavonoides y taninos, actividad antioxidante, antimicrobiana de las hojas de “*Muehlenbeckia hastulata* (J.E.Sm) I.M. Johnston” de la zona de Yucay (Cusco). [Tesis para optar el título profesional de químico]. Lima – Perú. 2016 [Citado el 26 de julio del 2018]. Disponible en:  
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/7121/Colinara.pdf?sequence=1>
43. Durango D. Evaluación de la actividad citotóxica de los extractos etanólicos de las plantas *Annona muricata*, *Annona cherimola* y *Physalis peruviana* en la línea celular mcf-7 de adenocarcinoma de seno. [Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de microbióloga industrial] Bogotá D. C. 2014. [Citado el 10 de septiembre del 2018]. Disponible en:  
<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/16178/ArdilaDurangoDaniela2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

44. Moreno N, Jaramillo B. Análisis fitoquímico preliminar de *Pachira quinata* (Jacq.) W.S. Alverson, [Revista en línea]. 2017; 11(1): 30 – 39. [Citado el 10 de septiembre del 2018]. Disponible en:  
<http://revistas.udistrital.edu.co/ojs/index.php/bsa/article/view/12230/12767#>
45. Cárdenas C. Reacciones de la aspirina. [En línea]. 2010; 7. [Citado el 29 de mayo del 2019]. Disponible en:  
<https://pt.slideshare.net/chanixxxx/tipo-de-reactivos-en-la-molecula-farmacos>
46. Vilela F. Efeito antinociceptivo, antidepressivo e ansiolítico dos extratos das partes aéreas de *Sonchus oleraceus* L. (serralha). Tesis.2009. Disponible en:  
<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/bitstream/tede/427/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Fabiana%20Cardoso%20Vilela.pdf>
47. Calderón P. “Elaboración y control de calidad de una crema a base de los extractos hidroalcohólicos de berro (*Nasturtium officinale*) y Llantén (*Plantago major*) y comprobación de su actividad cicatrizante en heridas inducidas en ratones”. [Tesis de grado previa la obtención del título de bioquímico farmacéutico] Riobamba – Ecuador. [Tesis en línea].2013. Disponible en:

- <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2473/1/56T00343.pdf>
48. Cayambe K. Métodos para la elaboración y control de calidad de cremas farmacéuticas. [en línea]. 2014. [Citado el 30 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<https://es.slideshare.net/khathybeth/control-de-calidad-cremas>
49. Utensilios y medidas. [En línea]. 19- 29. [Citado el 29 de mayo del 2018] Disponible en:  
<http://www.paidotribo.com/pdfs/DH0021/DH0021.0.pdf>
50. Signorelli I, Isla M. Elaboración de una crema para uso tópico a base de *Urtica dioica* L. Revista de la facultad de farmacia. [Revista en línea]. 2006; 47 (2): 26-31. [Citado el 29 de mayo del 2018]. Disponible en:  
<http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/23873/articulo6.pdf;jsessionid=67F11FDA551228E8507D482D91213A5C?sequence=1>
51. Genomma S. Línea cicatricure ficha técnica genomma institucional. [en línea]. [citado el 20 de mayo del 2018].Disponible en:  
<https://es.scribd.com/doc/58899781/Genomma-Lab-Cicatricure-Ficha-Tecnica.->
52. Martínez G. Diccionario médico Zamora. 2daed.Bogotá 2009. 1568 pg
53. Mera A, Vega I. Principios de botánica Farmacéutica. 1ra ed. Perú.2013.

54. Sánchez F, Gastelo W. Determinación de taninos y flavonoides del extracto acuoso de vainas de *Caesalpinia spinosa* (Molina) Kuntze “Taya” procedentes de las provincias de Jaén, Contumazá y Cajamarca. [Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cajamarca-Perú. [Tesis en línea]. 2017. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en: [http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/463/FYB-007-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y %20Carranza%20%20Rosa-%20Huamanchaqui%20Ayme.pdf?sequence=3](http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/463/FYB-007-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y%20Carranza%20%20Rosa-%20Huamanchaqui%20Ayme.pdf?sequence=3)
55. Saavedra R, Cahuaza W. Determinación de la actividad antifúngica in vitro del extracto hidroalcohólico de las flores de *Tropaeolum majus* L. “mastuerzo” frente a *Sporothrix schenckii*. [Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cajamarca- Perú. 2018. [Citado el 28 de abril del 2018]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/605/FYB-003-2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
56. Bernardino V. “Determinación del efecto cicatrizante de los extractos de *Amphiterygium adstringens* y *Datura innoxia* Miller” [Proyecto de investigación para obtener el título de Ingeniero Farmacéutico]. México. 2015. [Citado el 28 de julio del 2018]. Disponible en:



<https://tesis.ipn.mx/jspui/bitstream/123456789/18687/1/TESIS%201.pdf>

f

57. Astudillo L, Jaramillo C, Barros M. Métodos Analíticos para la determinación de metabolitos secundarios. Venezuela. 2015 [libro] 1ra edición. Disponible en:  
<http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/6653>
58. Gaitén Y, Martínez M, Torres N, Rodríguez A. Validación de 2 métodos espectrofotométricos para la cuantificación de taninos y flavonoides (quercetina) en *Psidium guajaba*, L. Rev Cubana Farm. [Revista en línea]. 2000; 34(1):50-5 [Citado el 28 de octubre del 2018].  
Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34\\_1\\_00/far07100.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol34_1_00/far07100.pdf)
59. Kumar N, Prakash D, y Kumar P. Wound healing activity of *Solanum xanthocarpum* Schrad. And Wendl. fruits. Indian J Nat Prod Resour. [Revista en línea]. 9 de noviembre del 2010; 1 (4): 470-475. [Citado el 29 de septiembre del 2018]. Disponible en:  
<https://pdfs.semanticscholar.org/8963/13c4ed828668977b1e574a49b9a400b09cc2.pdf>.

60. Sánchez R, Hilario A. “Efecto cicatrizante de una crema a base de *Solanum tuberosum* (tocosh) y membrana testácea de huevo de gallina en ratones albinos con lesiones por heridas punzocortantes”. [Tesis para optar el Título profesional de químico farmacéutico]Lima- Perú. 2017. [Citado el 13 de septiembre del 2018] Disponible en:  
<http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2135/Tesis->
61. Herrera B, Arroyo J, Herrera O, et al. Efecto cicatrizante del champú líquido de *Colletia spinosissima* j. gmelin “tacsana” en ratones. Ciencia e Investigación. [Revista en línea]. 2014; 17(2): 69-73. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[file:///C:/Users/Juanita/Downloads/13592-Texto%20del%20art%C3%ADculo-46914-1-10-20170801%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Juanita/Downloads/13592-Texto%20del%20art%C3%ADculo-46914-1-10-20170801%20(1).pdf)
62. Asadi S, Parsaei P, Karimi M, et al. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) extract on healing process of surgical wounds in rat. Int J Surg. [Revista en línea]. Mayo del 2013; 11(4): 332-337. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23459184>

63. Vásquez G, Mejía L. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* "Sangre de Drago". Revista Científica Ciencia Médica. [Revista en línea]. 2015; 18(1): 10-16. [Citado el 21 de junio del 2018]  
Disponible en:  
<http://www.redalyc.org/pdf/4260/426041256003.pdf>
64. Ley de aprovechamiento sostenible de las plantas medicinales. [En línea]. 2012[Citado el 18 de octubre del 2018]. Disponible en:  
<https://docplayer.es/62645290-Ley-de-aprovechamiento-sostenible-de-las-plantas-medicinales-ley-no-27300.html>
65. Principios Orientadores Internacionales para Investigación Biomédica que involucra animales. [En línea]. Diciembre del 2012. [Citado el 26 de julio del 2018]. Disponible en:  
[https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding\\_Principles\\_2012.pdf](https://olaw.nih.gov/sites/default/files/Guiding_Principles_2012.pdf)
66. Principios rectores internacionales para investigación biomédica con animales CIOMS – ICLAS [En línea. 2012. [Citado el 26 de julio del 2018]. Disponible en:  
<file:///C:/Users/Juanita/Downloads/principios%20rectores%20internacionales%20para%20investigacion%20biomedica%20con%20animales%20pdf%20230%20kb.pdf>

67. Paredes F, Yanavilca R, Fernández A, Tarmeño R. Guía de manejo y Cuidado de animales de Laboratorio: ratón. [En línea]. 2008 [Citado el 17 de octubre del 2018]. Disponible en:  
[http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA\\_ANIMALE\\_S\\_RATON.pdf](http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALE_S_RATON.pdf)
68. Builders M, Builders P. Effect of the polyherbal cream of *Andrographis paniculata* and *Vernonia amygdalina* in Truama wound. World J Pharm Sci. [Revista en línea]. 2018; 6(3): 98-109. [Citado el 29 de setiembre del 2018]. Disponible en:  
<https://www.wjpsonline.org/admin/uploads/ymOLz6.pdf>
69. Katyakyini M, Sivapragasam G, Tan W, et al. In Vitro Wound Healing Potential of Stem Extract of *Alternanthera sessilis*. Evid Based Complement Alternat Med. [Revista en línea]. 19 de febrero del 2018; 2018: 3142073. [Citado el 29 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5836361/?fbclid=IwAR2Bgaeyc1p1DEG3Fn-Lj3y78F07RCnCjzGFbm3hoI71jUE-xAxWvq1MW5M>

70. Dávila M, Arias, Y, Jaramillo C, et al. Saponin content and cicatrizing activity of *Cecropia peltata* and *Parthenium hysterophorus*. Revista cubana de farmacia. [Revista en línea]. 2017; 51(3). [Citado el 29 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<http://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/250>
71. Kim Y, Cho I, Jeong M, et al. Therapeutic Effect of Total Ginseng Saponin on Skin Wound Healing. J Ginseng Res. [Revista en línea]. Septiembre del 2011; 35(3): 360–367. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659532/?fbclid=IwAR3fnNiDKM\\_RyDOHTs3wtrVmUQaAGuo7\\_pCsYiAaCbWK6YzBvFW3K7yan2Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659532/?fbclid=IwAR3fnNiDKM_RyDOHTs3wtrVmUQaAGuo7_pCsYiAaCbWK6YzBvFW3K7yan2Q)
72. Romo A. Química de la flora mexicana. 1ra ed. Mexico. Capítulo 5: Saponinas; 143.
73. Montes E. Formulas dermatológicas. Elsevier. [Revista en línea]. Febrero del 2003; 17(2): 1-5 [Citado el 27 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13044494>

74. Valenzuela C, Mayorga A. Comparación de actividad cicatrizante entre los aceites de las semillas de *Azadirachta indica* y *Moringa oleífera* en heridas cutáneas en ratas wistar. [Trabajo de titulación presentado como requisito previo para optar al grado de química y farmacéutica]. Guayaquil- Ecuador. [Tesis en línea]. 2017. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/19435/1/BCIEQ-T-0182%20Gonz%C3%A1lez%20Valenzuela%20Connie%20Mar%C3%ADa%20%3B%20Romero%20Mayorga%20Andrea%20Elizabeth.pdf>
75. Oguntibeju O. Medicinal plants with anti-inflammatory activities from selected countries and regions of Africa. *J Inflamm Res.* [Revista en Línea]. 7 de Agosto del 2018; 11: 307–317. [Citado el 28 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086115/?fbclid=IwAR3DGVBMZuMvUcHuVnfAYLyVLbDfArHufXq4h7g8O7nf6bFpWz40vYyMEcY>
76. Pang Y, Zhang Y, Huang L. Effects and Mechanisms of Total Flavonoids from *Blumea balsamifera* (L.) DC. on Skin Wound in Rats. *Int J Mol Sci.* [Revista en línea]. 19 de diciembre del 2017; 18(12): 2766. [Citado el 29 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751365/?fbclid=IwAR3AUsHyMx\\_N36aKvM7u8aW8D-FP8zb3zuULCQPLEFiAOVaxl5Ncm\\_yv7Pc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751365/?fbclid=IwAR3AUsHyMx_N36aKvM7u8aW8D-FP8zb3zuULCQPLEFiAOVaxl5Ncm_yv7Pc)

77. Ribeiro V, Arruda C, Salam M, et al. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: a review. *Pharm Biol.* [Revista en línea]. 12 de abril del 2018; 56(1): 253–268. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130656/?fbclid=IwAR2YmVT28gpIDq8TOBom6nH7vuP1x\\_7G3DzzX-CBOMKmvPPxJkWHaofy3gA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6130656/?fbclid=IwAR2YmVT28gpIDq8TOBom6nH7vuP1x_7G3DzzX-CBOMKmvPPxJkWHaofy3gA)
78. Orłowski P, Zmigrodzka M, Tomaszewska E, et al. Tannic acid-modified silver nanoparticles for wound healing: the importance of size. *Int J Nanomedicine.* [Revista en línea]. 16 de febrero del 2018; 13: 991–1007. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818815/?fbclid=IwAR2ldcCsQlsWdkDChNEgWNtxBmtpLUaSb2j7c40U57kw2cbYkfl58xfJv1s>
79. Kumari J, Sangeetha M, Ali S. Formulation and evaluation of herbal gel from tannin-enriched fraction of *Psidium guajava* Linn. Leaves for diabetic wound healing. *International Journal of Green Pharmacy.* [Revista en línea]. Septiembre del 2018; 12 (3): 493- 496. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en:  
[http://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/2009/933?fbclid=IwAR3jQlZ54FCx5qV3d7zzcN6Kg40hSll1ocoauMESbZ\\_npqCIYyJ5eN8eLSM](http://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/2009/933?fbclid=IwAR3jQlZ54FCx5qV3d7zzcN6Kg40hSll1ocoauMESbZ_npqCIYyJ5eN8eLSM)

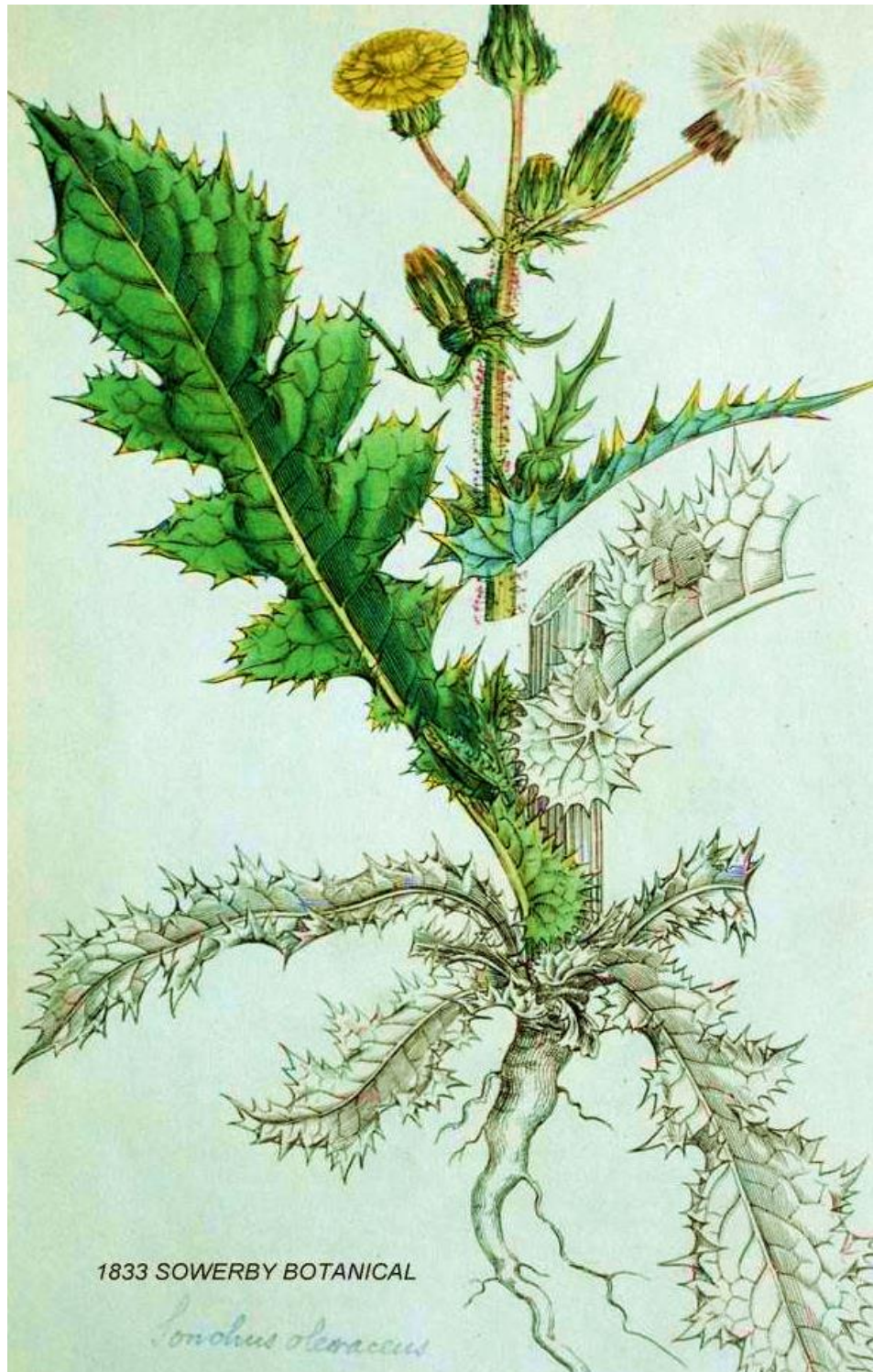


80. Alva J, Prado H. Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus. [Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Cajamarca- Perú. 2017. [Citado el 29 de mayo del 2019]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/470/FYB-014-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
81. Zhou X, Seto S, Chang D, et al. Synergistic Effects of Chinese Herbal Medicine: A Comprehensive Review of Methodology and Current Research. *Front Pharmacol*. [Revista en línea]. 12 de Julio del 2016; 7: 201. [Citado el 30 de marzo del 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940614/>

# **ANEXOS**

ANEXO N° 01

IMÁGENES DE LAS ESPECIES ESTUDIADAS



Planta botánica de *Sonchus oleraceus* L. "cerraja".



Planta botánica de *Solanum nigrum* L “hierba mora”.

## ANEXO N° 02

## FICHAS PARA RESULTADOS

<b>Resultados fitoquímicos</b>				
<b>Metabolitos</b>	<b>Ensayo</b>	<b>Característica</b>	<i>Sonchus oleraceus L</i>	<i>Solanum nigrum L</i>
Flavonoides	Shinoda	Coloración		
		rojo		
		anaranjado		
Taninos	Reacción de	Coloración		
	FeCl <sub>3</sub>	verde oliva		
Saponinas	Espuma	Espuma		
➤ (Alcaloides	Dragendorff	Turbidez		
-		definida		
)	Mayer	Turbidez		
		definida		

Negativo.

- (+) Baja presencia.
- (++) Presencia.
- (+++) Alta presencia.

Cuantificación de flavonoides de *Sonchus oleraceus* L "cerraja" y

S

Cuantificación de flavonoides				
Soluciones	Blanco	Patrón	Problema I	Problema II
	(Etanol)	(Quercetina)	( <i>Sonchus oleraceus</i> L)	( <i>Solanum nigrum</i> L)
Abs (350nm)				
Porcentaje de flavonoides				

*nigrum* L "hierba mora"

Cuantificación de taninos de *Sonchus oleraceus* L "cerraja" y

S

Cuantificación de taninos				
Soluciones	Blanco	Patrón	Problema I	Problema II
	(agua destilada)	(ácido tánico)	( <i>Sonchus oleraceus</i> L)	( <i>Solanum nigrum</i> L)
Abs (700nm)				
Porcentaje de taninos				

*nigrum* L "hierba mora"

## ANEXO N° 03

### CÁLCULOS PARA DETERMINAR EL GRADO ALCOHÓLICO

Cálculos para la preparación del alcohol a 80° a partir del alcohol de 96°

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

C1: Concentración que se tiene.

C2: Concentración que se quiere obtener.

V1: Volumen que se gastará.

V2: Volumen que se desea obtener

**Así se obtuvo**

$$96^\circ \times V1 = 80^\circ \times 1000mL$$

$$V1 = \frac{80^\circ \times 1000mL}{96^\circ}$$

$$V1 = \frac{80^\circ \times 1000mL}{96^\circ}$$

$$V1 = 833,33 mL$$

Se utilizó 833,33 mL de alcohol de 96° para preparar alcohol de 80°  
aforando 1000 mL con agua destilada.

## ANEXO N° 04

### CÁLCULOS REALIZADOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE METABOLITOS SECUNDARIOS

**Calculando el contenido de flavonoides totales expresados como  
quercetina de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”**

$$X = \frac{Am \times P_R \times 5 \times 100}{A_R}$$

$$X = \frac{0,926 \times 0,02 \times 5 \times 100}{1,779}$$

$$X = 5,2 \%$$

**Calculando el contenido de taninos de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”**

$$X = \frac{Am \times P \times 1000 \times 100}{A_p \times PM \times (100 - p)}$$

$$X = \frac{0,070 \times 0,025 \times 1000 \times 100}{0,025 \times 5 \times (100 - 8)}$$

$$X = 15,21 \%$$



**Calculando el contenido de flavonoides totales expresados como quercetina de *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

$$X = \frac{Am \times P \times 1000 \times 100}{Ap \times PM \times (100 - p)}$$

$$X = \frac{1,378 \times 0,02 \times 5 \times 100}{1,779}$$

$$X = 7,7 \%$$

**Calculando el contenido de taninos *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

$$X = \frac{Am \times P \times 1000 \times 100}{Ap \times PM \times (100 - p)}$$

$$X = \frac{0,168 \times 0,015 \times 1000 \times 100}{0,025 \times 5 \times (100 - 9)}$$

$$X = 22,15 \%$$

## ANEXO N° 05

### DETERMINACION DE EXTRACTOS SECOS

#### **Cálculos para determinar la cantidad de extracto seco a utilizar en la elaboración de la crema tópica *Sonchus oleraceus* L “cerraaja”**

El rendimiento real de extracto hidroalcohólico de *Sonchus oleraceus* L “cerraaja” fue de 1 L, este fue concentrado por evaporación de solvente en rotavapor a 45°C por espacio de 4 horas. El producto obtenido fue colocado en cápsulas de porcelana y llevarlos a sequedad.

N

<b>o Crema tópica de <i>Sonchus oleraceus</i> L “cerraaja”</b>			
<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>
<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>
<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>
<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>	<b>o</b>
C1	53,5g	56,9g	3,4g
C2	50,4g	53,4g	3,0g
C3	49,8g	58,8g	9,0g
C4	68,6g	69,0g	0,4g
C5	73,3g	88,3g	15g
C6	56,8g	59,6g	2,8g
C7	54,7g	56,5g	1,8g
C8	51,0g	56,8g	5,8g

notaron los pesos de las ocho cápsulas utilizadas.

El peso real de extracto seco obtenido fue de 41,2 g de donde se empleó 10 g para la elaboración de la crema tópica a concentración (10 %) de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”. Además se calculó el peso en gramos de la solución para obtener el promedio de extracto seco que fue de 0, 15 donde se obtuvo un resultado del 15%.

**Cálculos para determinar la cantidad de extracto seco a utilizar en la elaboración de la crema tópica de *Solanum nigrum* L “hierba mora”**

El rendimiento real de extracto hidroalcohólico de *Solanum nigrum* L “hierba mora” fue de 1 L, este fue concentrado por evaporación de solvente en rotavapor a 45°C por espacio de 4 horas. El producto obtenido fue colocado en cápsulas de porcelana para llevarlos a sequedad.

**Nota.** Se anotaron los pesos de las ocho cápsulas utilizadas.

<b>Crema tópica de <i>Solanum nigrum</i> L “hierba mora”</b>			
	<b>Peso de cápsulas vacías (CV)</b>	<b>Peso de cápsulas después de 48h de sequedad en estufa</b>	<b>Peso real de extracto seco</b>
C1	26,2g	30,6g	4,4g
C2	20,4g	24,8g	4,4g
C3	20,3g	25,0g	4,7g
C4	32,0g	40,1g	8,1g
C5	40,5g	50,0g	9,5g
C6	59,3g	69,6g	10,3g
C7	39,3g	50,9g	11,6g
C8	32,0g	34,3g	2,3g

El peso real de extracto seco obtenido fue de 55,3 g de donde se empleó 10g para la elaboración de la crema tópica al 10 % de *Solanum nigrum* L “hierba mora”. Además se calculó el peso en gramos de la solución para obtener el promedio de extracto seco que fue de 0,23 donde se obtuvo un resultado del 23%.

ANEXO N° 06

RESULTADOS DEL CONTROL DE CALIDAD DE LAS CREMAS

E

L

**Resultados del control de calidad de las cremas elaboradas**

A

**(propiedades físicas y controles organolépticos)**

B

O

R

A

D

A

S

A

S

A

S

A

S

A

S

Parámetros	<i>Sonchus oleraceus</i> "cerraja"	L L "hierba mora"	<i>Solanum nigrum</i> L "hierba mora"	Combinación de ambas especies.
<b>Color</b>	Verde claro		Verde oscuro	Verde intenso
<b>Aspecto</b>	Homogénea		Homogénea	Homogénea
<b>Textura</b>	Fácil desplazamiento		Fácil desplazamiento	Fácil desplazamiento
<b>Olor</b>	Característico a la droga vegetal		Característico a la droga vegetal	Característico a la droga vegetal
<b>Presencia de grumos</b>	Negativo		Negativo	Negativo
<b>pH</b>	5,59		5,90	5,69
	5,68		5,81	5,67
	5,65		5,74	5,77

ANEXO N° 07

DETERMINACION DE DOSIS ANESTÉSICO

**Cálculos para determinar la dosis de anestésico según peso corporal del espécimen**

**Medicamento:** Ampolla de ketamina 50 mg en 10 mL de solución.

**Dosis:** 70 mg/kg de ketamina.

**Peso corporal:** Grupo blanco ( $B_1=220g$ ).

**Dosis de ketamina según peso corporal del espécimen**

70 mg de ketamina — 1000 g de peso corporal

X mg de ketamina — 220 g de peso corporal

X=15,4 mg de ketamina

**Dosis de ketamina a administrar (mL)**

50 mg de ketamina — 10 ml de solución

15,4 mg de ketamina — Y ml de solución

X=3,08 ml de solución

ANEXO N° 08

DETERMINACION DE DOSIS POR GRUPO DE ESTUDIO  
Y PESO DE ESPECIMEN

F

i

c

h

a

s

d

e

l

a

d

o

s

i

s de anestésico por grupo experimental

<b>INDICADOR: DOSIS DE ANESTÉSICO (INDUCCIÓN DE LESIONES)</b>		
<b>N°</b>	<b>PESO (gramos)</b>	<b>DOSIS DE KETAMINA</b>
<b>ESPECIMEN</b>		<b>(70mg/kg de peso)</b>
<b>Blanco</b>		
B <sub>1</sub>	220 g	3,08 MI
B <sub>2</sub>	190 g	2,66 MI
B <sub>3</sub>	181 g	2,53 mL
B <sub>4</sub>	206 g	2,88 MI
B <sub>5</sub>	180 g	2,52 mL
B <sub>6</sub>	210 g	2,94 mL

**Observación:** Todos los especímenes sobrevivieron a la inducción de lesiones, a este grupo experimental no se le administró tratamiento tópico. Se mantuvo la misma alimentación, ventilación y T°.

---

**INDICADOR: DOSIS DE ANESTÉSICO (INDUCCIÓN DE LESIONES)**

---

N° ESPECIMEN	PESO (gramos)	DOSIS DE KETAMINA (70mg/kg de peso)
<b>CONTROL</b>		
C <sub>1</sub>	185	2,59 ml
C <sub>2</sub>	210	2,94 mL
C <sub>3</sub>	217	3,04 mL
C <sub>4</sub>	220	3,08 mL
C <sub>5</sub>	214	3,00 mL
C <sub>6</sub>	210	2,94 mL

---

**Observación:** Todos los especímenes sobrevivieron a la inducción de lesiones, a este grupo experimental n se le administró Cicatricure Gel como tratamiento tópico. Se mantuvo la misma alimentación, ventilación y T°.

---



---

**INDICADOR: DOSIS DE ANESTÉSICO (INDUCCIÓN DE LESIONES)**

---

N° ESPECIMEN	PESO (gramos)	DOSIS DE KETAMINA (70mg/kg de peso)
<b>PROBLEMA I</b>		
PI <sub>1</sub>	187	2,62 mL
PI <sub>2</sub>	184	2,58 mL
PI <sub>3</sub>	215	3,01 mL
PI <sub>4</sub>	217	3,04 mL
PI <sub>5</sub>	197	2,76 mL
PI <sub>6</sub>	218	3,05 ml

---

**Observación:** Todos los especímenes sobrevivieron a la inducción de lesiones, a este grupo experimental se le administró como tratamiento la crema tópica de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” al 10 %. Se mantuvo la misma alimentación, ventilación y T°.

---



---

**INDICADOR: DOSIS DE ANESTÉSICO (INDUCCIÓN DE LESIONES)**

---

**INDICADOR: DOSIS DE ANESTÉSICO (INDUCCIÓN DE LESIONES)**

N° ESPECIMEN PROBLEMA II	PESO (gramos)	DOSIS DE KETAMINA (70mg/kg de peso)
PII <sub>1</sub>	216	3,02mL
PII <sub>2</sub>	203	2,84 mL
PII <sub>3</sub>	213	2,98 mL
PII <sub>4</sub>	198	2,77 mL
PII <sub>5</sub>	185	2,59 mL
PII <sub>6</sub>	197	2,76 mL

---

**Observación:** Todos los especímenes sobrevivieron a la inducción de lesiones, a este grupo experimental se le administró como tratamiento la crema tópica de *Solanum nigrum* L “hierba mora” al 10 %. Se mantuvo la misma alimentación, ventilación y T°.

---

N° ESPECIMEN	PESO (gramos)	DOSIS DE KETAMINA (70mg/kg de peso)
<b>PROBLEMA III</b>		
PIII <sub>1</sub>	220	3,08 mL
PIII <sub>2</sub>	189	2,65 mL
PIII <sub>3</sub>	211	2,95 mL
PIII <sub>4</sub>	205	2,87 mL
PIII <sub>5</sub>	219	3,07 mL
PIII <sub>6</sub>	192	2,69 mL

**Observación:** Todos los especímenes sobrevivieron a la inducción de lesiones, a este grupo experimental se le administró como tratamiento la crema tópica a base de la combinación de de *Sonchus oleraceus* L “cerraaja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora” al 10 %. Se mantuvo la misma alimentación, ventilación y T°.

## ANEXO N°09

## TAMAÑO DE LA HERIDA DE CADA GRUPO EXPERIMENTAL

N°		TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 1				
Orden	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III	
1	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
2	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
3	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
4	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
5	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
6	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	
<b>Prom.</b>	<b>2,00</b>	<b>2,00</b>	<b>2,00</b>	<b>2,00</b>	<b>2,00</b>	

N°		TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 3				
Orden	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III	
1	2,00	1,90	1,80	1,70	1,80	
2	2,00	1,80	1,90	1,80	1,80	
3	2,00	1,80	1,80	1,80	1,80	
4	2,00	1,90	1,80	1,80	1,90	
5	2,00	2,00	1,90	1,70	1,80	
6	2,00	2,00	1,90	1,80	1,90	
<b>Prom.</b>	<b>2,00</b>	<b>1,90</b>	<b>1,85</b>	<b>1,77</b>	<b>1,83</b>	

N° Orden	TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 6				
	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III
1	1,9	1,60	1,60	1,40	1,50
2	1,8	1,70	1,50	1,30	1,30
3	1,9	1,60	1,50	1,30	1,40
4	1,9	1,70	1,60	1,40	1,40
5	1,9	1,60	1,70	1,20	1,50
6	1,8	1,60	1,60	1,20	1,50
<b>Prom.</b>	<b>1,9</b>	<b>1,63</b>	<b>1,58</b>	<b>1,30</b>	<b>1,43</b>

N° Orden	TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 9				
	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III
1	1,7	1,3	1,0	1,00	1,00
2	1,6	1,3	0,9	0,80	0,90
3	1,7	1,2	1,1	0,70	0,90
4	1,8	1,3	1,1	0,70	0,80
5	1,7	1,2	1,0	0,70	0,70
6	1,7	1,3	1,6	0,80	1,00
<b>Prom.</b>	<b>1,7</b>	<b>1,3</b>	<b>1,1</b>	<b>0,78</b>	<b>0,88</b>

N° Orden	TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 12				
	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III
1	1,40	0,70	0,50	0,20	0,40
2	1,20	0,50	0,60	0,30	0,40
3	1,40	0,60	0,60	0,10	0,30
4	1,40	0,60	0,60	0,10	0,30
5	1,30	0,60	0,50	0,20	0,30
6	1,70	0,70	0,50	0,10	0,20
<b>Prom.</b>	<b>1,40</b>	<b>0,62</b>	<b>0,55</b>	<b>0,17</b>	<b>0,32</b>

N° Orden	TAMAÑO DE LA HERIDA (cm): Día 15				
	Grupo blanco	Grupo Control	Grupo problema I	Grupo problema II	Grupo problema III
1	0,50	0,10	0,00	0,00	0,00
2	0,60	0,10	0,00	0,00	0,00
3	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,60	0,00	0,10	0,00	0,00
5	0,60	0,10	0,00	0,00	0,00
6	0,50	0,20	0,00	0,00	0,00
<b>Prom.</b>	<b>0,58</b>	<b>0,08</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>

ANEXO N°10

CICATRIZACIÓN SEGÚN TAMAÑO DE LA HERIDA EN CADA UNO  
DE LOS GRUPOS EXPERIMENTALES

Grupos		Promedios	ANOVA		
			F	p-value	Decisión
Día 1	Blanco	2,00	--	--	No diferencias significativas ( $\mu_1=\mu_2=\mu_3=\mu_4=\mu_5$ )
	Control	2,00			
	Problema I	2,00			
	Problema II	2,00			
	Problema III	2,00			
Día 3	Blanco	2,00	13,9	0,000	Hay diferencias significativas ( $\mu_1\neq\mu_2\neq\mu_3\neq\mu_4\neq\mu_5$ )
	Control	1,90			
	Problema I	1,85			
	Problema II	1,77			
	Problema III	1,83			
Día 6	Blanco	1,87	53,6	0,000	Hay diferencias significativas ( $\mu_1\neq\mu_2\neq\mu_3\neq\mu_4\neq\mu_5$ )
	Control	1,63			
	Problema I	1,58			
	Problema II	1,30			
	Problema III	1,43			
Día 9	Blanco	1,70	41,0	0,000	Hay diferencias significativas ( $\mu_1\neq\mu_2\neq\mu_3\neq\mu_4\neq\mu_5$ )
	Control	1,27			
	Problema I	1,12			
	Problema II	0,78			
	Problema III	0,88			
Día 12	Blanco	1,40	139,3	0,000	Hay diferencias significativas ( $\mu_1\neq\mu_2\neq\mu_3\neq\mu_4\neq\mu_5$ )
	Control	0,62			
	Problema I	0,55			
	Problema II	0,17			
	Problema III	0,32			
Día 15	Blanco	0,58	146,6	0,000	Hay diferencias significativas ( $\mu_1\neq\mu_2\neq\mu_3\neq\mu_4\neq\mu_5$ )
	Control	0,08			
	Problema I	0,02			
	Problema II	0,00			
	Problema III	0,00			

ANEXO N° 11

FICHA PARA EXAMEN MACROSCÓPICO

Escala de valoración macroscópica					
Grupos	N° orden	Ninguna (1)	Regular (2)	Buena (3)	Muy buena (4)
ANEXO N° 12	<b>Blanco</b>	1			
		2			
		3			
		4			
		5			
		6			
		Prom.			
RE SU LT AD OS DE L EX AM EN HIS TO LÓ GI CO DE	<b>Control</b>	1			
		2			
		3			
		4			
		5			
		6			
		Prom.			
	<b>Problema I</b>	1			
		2			
		3			
		4			
		5			
		6			
		Prom.			
	<b>Problema II</b>	1			
		2			
		3			
		4			
		5			
		6			
		Prom.			
	<b>Problema III</b>	1			
		2			
		3			
		4			
		5			
		6			
		Prom.			

LAS MUESTRAS DE HERIDAS EXPERIMENTALES, REPORTADAS  
POR EL LABORATORIO DIAGNOCENTER



EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (1) PIEL, LESION DE LOMO (sin tratamiento)  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 Nº: 18-Q-24946

---

RESULTADO: GRUPO BLANCO (1). Puntaje

EPIDERMIS: 3-4 CAPAS:	2 ptos.
CAPA GRANULAR: 2-3 FILAS:	1 pto.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 1-2 XC(X400):	1 pto.

MACROSCOPIA: SR. Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Kala Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGICO  
 C. N. P. 1037  
 RES. ESPECIALISTA TSM

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (2) PIEL, LESION DE LOMO (sin tratamiento)  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 Nº: 18-Q-24946

---

RESULTADO: GRUPO BLANCO (2). Puntaje

EPIDERMIS: 3-4 CAPAS:	2 ptos.
CAPA GRANULAR: 2-3 FILAS:	1 pto.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 1-2 XC(X400):	1 pto.

MACROSCOPIA: SR. Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Kala Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGICO  
 C. N. P. 1037  
 RES. ESPECIALISTA TSM



EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (1) PIEL, LESION DE LOMO (cicatricure gel)  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 N°: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO CONTROL (1).	Puntaje
EPIDERMIS: 5-6 CAPAS:	2 pts.
CAPA GRANULAR: 3-4 FILAS:	2 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 7-10 XC (X400):	3 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Luis Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGO  
 E. M. P. 1939  
 ESP. ESPECIALISTA 1998

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (2) PIEL, LESION DE LOMO (cicatricure gel)  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 N°: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO CONTROL (2).	Puntaje
EPIDERMIS: 5-6 CAPAS:	2 pts.
CAPA GRANULAR: 3-4 FILAS:	2 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 7-10 XC (X400):	3 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Luis Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGO  
 E. M. P. 1939  
 ESP. ESPECIALISTA 1998

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (1) PIEL, LESION DE LOMO (crema *sonchus oleraceus* L. "cerraia")  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 N°: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO PROBLEMA I (1).	Puntaje
EPIDERMIS: 5-6 CAPAS:	3 pts.
CAPA GRANULAR: 3-4 FILAS:	2 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 12-15 XC (X400):	4 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Luis Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGO  
 E. M. P. 1939  
 ESP. ESPECIALISTA 1998

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus  
 MUESTRA: (2) PIEL, LESION DE LOMO (crema *sonchus oleraceus* L. "cerraia")  
 INDICACION: PARTICULAR  
 FECHA: 28/02/2019 N°: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO PROBLEMA I (2).	Puntaje
EPIDERMIS: 5-6 CAPAS:	3 pts.
CAPA GRANULAR: 3-5 FILAS:	2 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 12-15 XC (X400):	4 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
 Luis Sánchez García  
 MEDICO-PATOLOGO  
 E. M. P. 1939  
 ESP. ESPECIALISTA 1998

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus

MUESTRA: (1). PIEL, LESION DE LOMO (crema de la combinación de especies en estudio)

INDICACION: PARTICULAR

FECHA: 28/02/2019 Nº: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO PROBLEMA III (1). Puntaje

EPIDERMIS: 7-8 CAPAS:	4 pts.
CAPA GRANULAR: 5-7 FILAS:	3 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 15-18 XC (X400):	4 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

  
Luis Sánchez García  
MÉDICO - PATÓLOGO  
C. H. P. 1810  
ESP. ESPECIALISTA 1998

EXAMEN ANATOMOPATOLOGICO

NOMBRE: Rattus rattus variedad. albinus

MUESTRA: (2). PIEL, LESION DE LOMO (crema de la combinación de especies en estudio)

INDICACION: PARTICULAR

FECHA: 28/02/2019 Nº: 18-Q-24946

RESULTADO: GRUPO PROBLEMA III (2). Puntaje

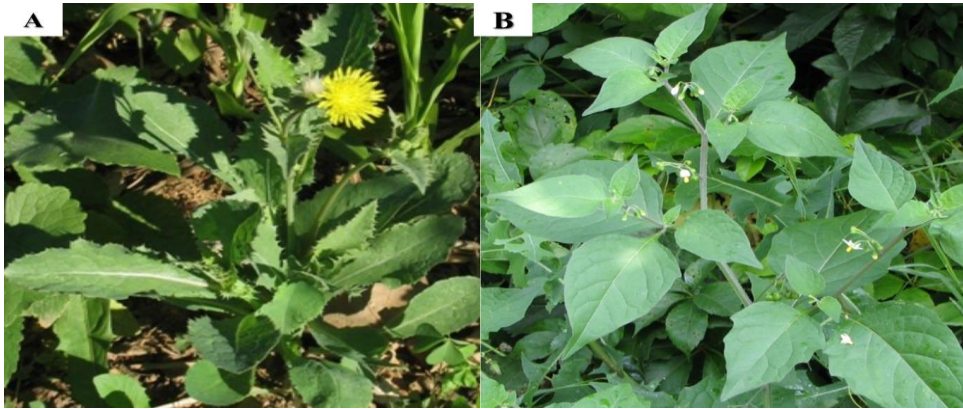
EPIDERMIS: 7-9 CAPAS:	4 pts.
CAPA GRANULAR: 5-7 FILAS:	3 pts.
VASOS EN LA DERMIS RETICULAR: 15-18 XC (X400):	4 pts.

MACROSCOPIA: SR: Un fragmento laminar de piel de 3 x 1 cm aproximadamente.

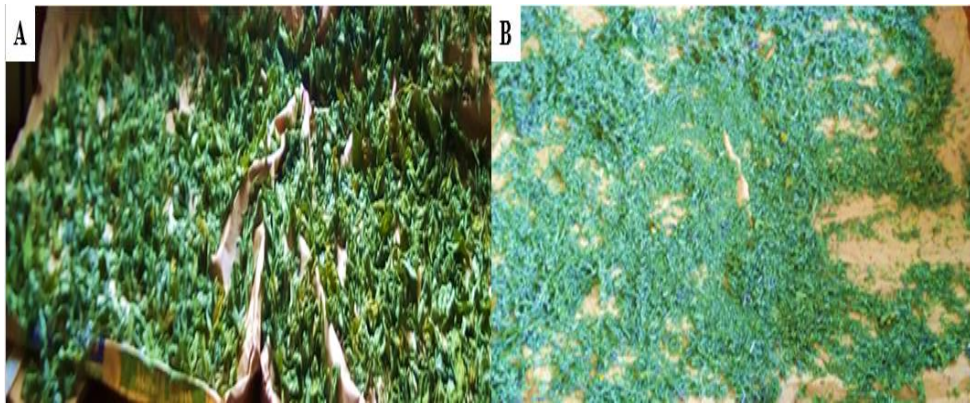
  
Luis Sánchez García  
MÉDICO - PATÓLOGO  
C. H. P. 1810  
ESP. ESPECIALISTA 1998

ANEXO N°13

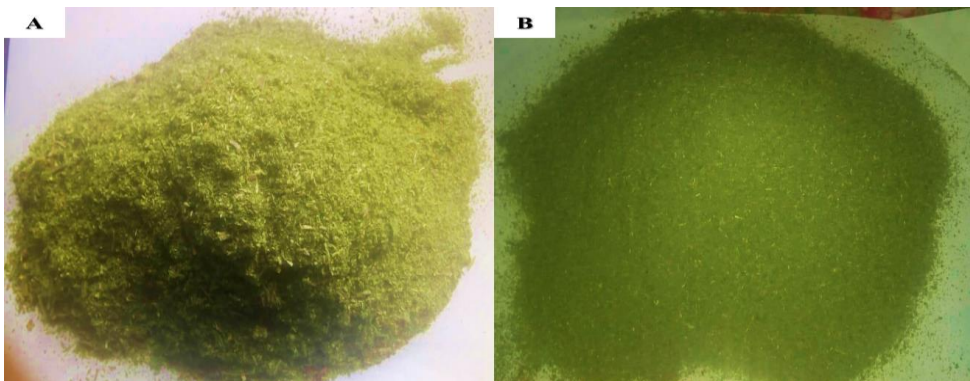
GALERIA DE FOTOS



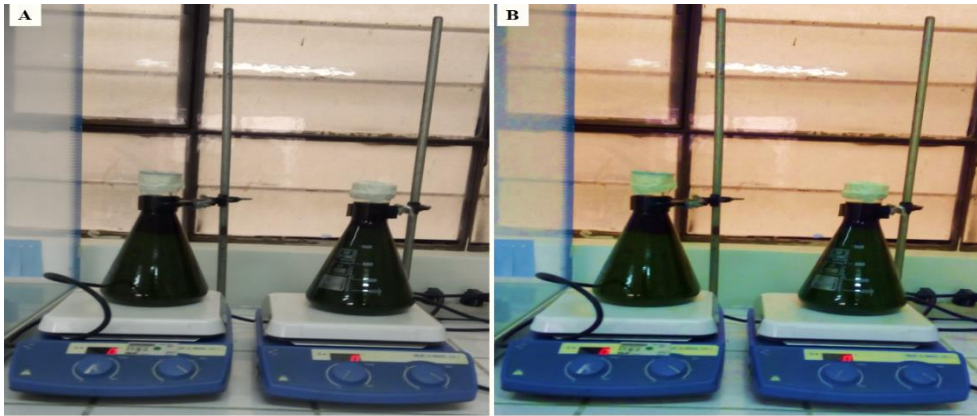
**Fotografía N° 01:** A: Tallos y hojas frescas de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” B: Tallos y hojas frescas de *Solanum nigrum* L “hierba mora”



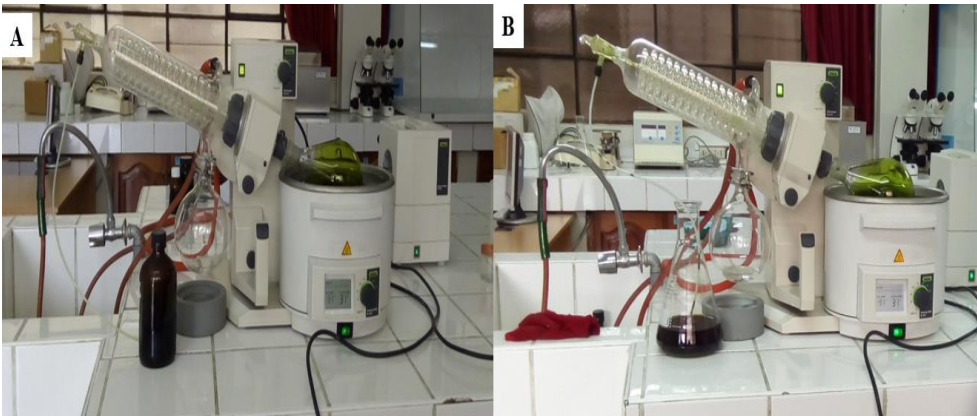
**Fotografía N° 02:** A: Hojas y tallos en proceso de secado de *Solanum nigrum* L “hierba mora” B: Hojas y tallos en proceso de secado de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”



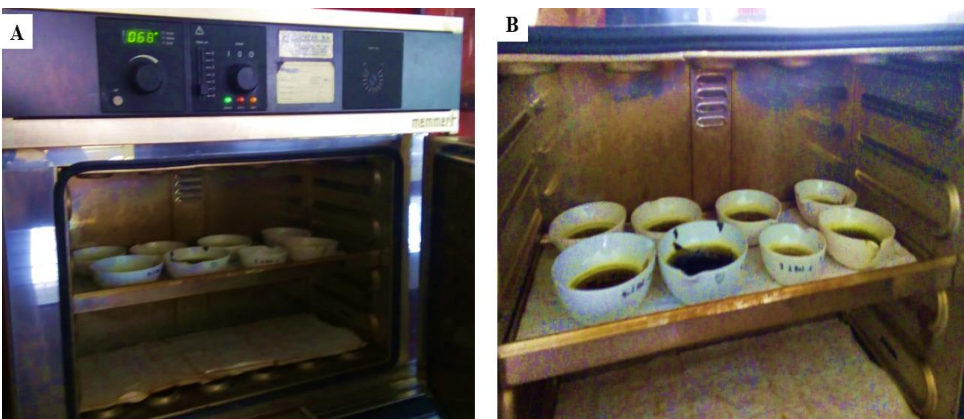
**Fotografía N° 03:** Muestras pulverizadas A: *Solanum nigrum* L “hierba mora” B: *Sonchus oleraceus* L “cerraja”



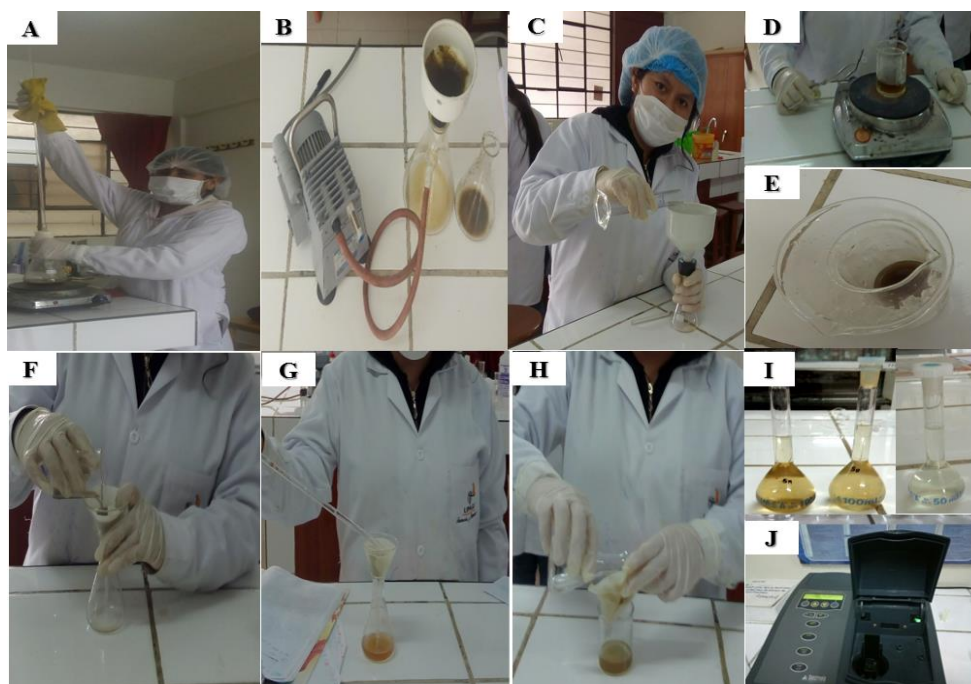
**Fotografía N° 04:** Preparación de los extractos hidroalcohólicos en agitación constante a temperatura ambiente, durante 24 horas. A: *Solanum nigrum* L “hierba mora B: *Sonchus oleraceus* L “cerraja”.



**Fotografía N° 05:** Eliminación del solvente de los extractos hidroalcohólicos de: A *Solanum nigrum* L “hierba mora: B: *Sonchus oleraceus* L “cerraja”, mediante el uso del rotavapor.



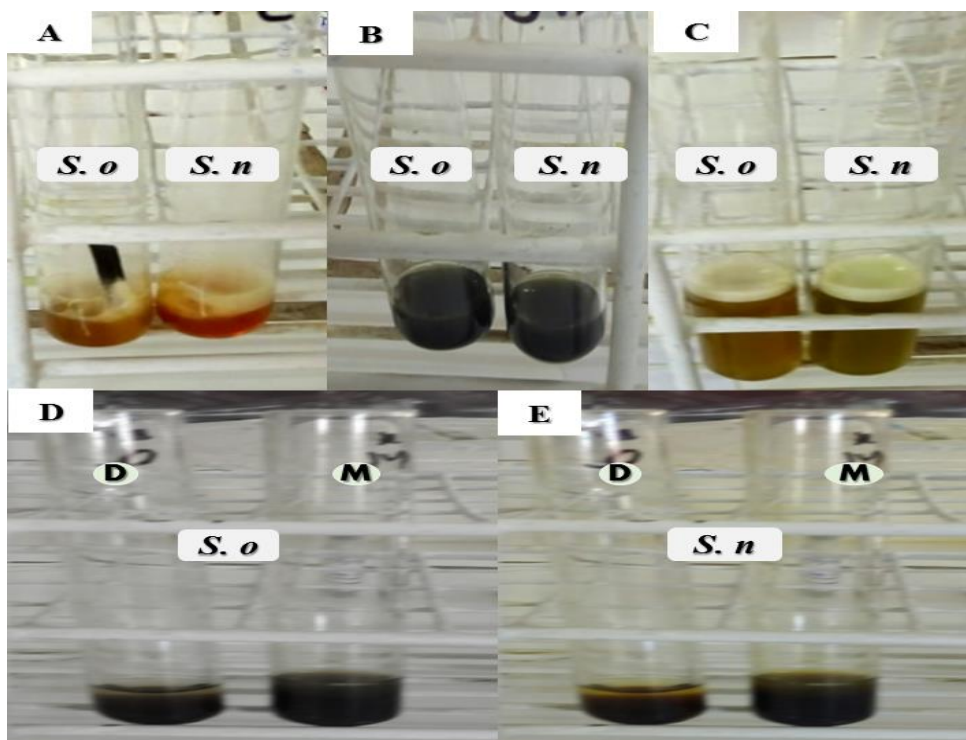
**Fotografía N° 06:** Proceso para la obtención de los extractos secos de: A *Solanum nigrum* L “hierba mora: B: *Sonchus oleraceus* L “cerraja”.



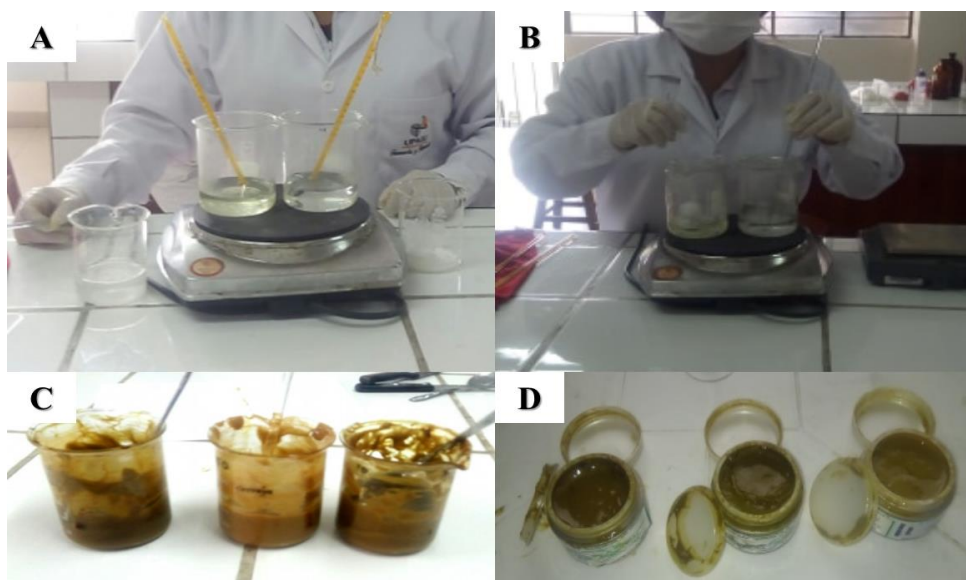
**Fotografía N° 07:** Cuantificación de flavonoides de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”. A: Reflujo las muestras secas B: Filtración con la bomba al vacío. C: Lavado de los residuos con etanol. D: Evaporación de los filtrados en baño de agua. E: Enfriamiento del precipitado evaporado con hielo. F: Filtración del precipitado. G: Lavado del precipitado. H: Eliminación de los lavados. I: Soluciones J: Lectura en el espectrofotómetro.



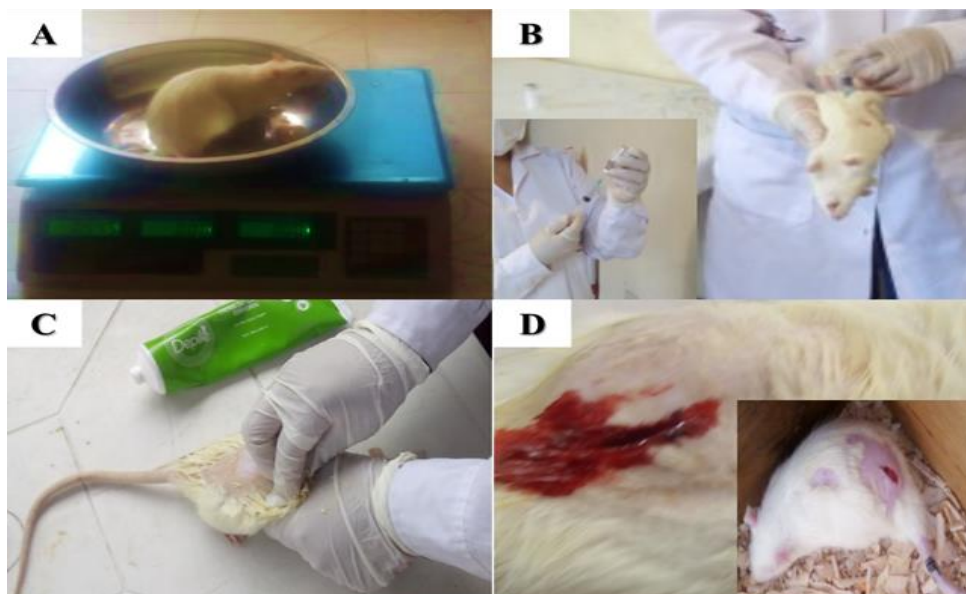
**Fotografía N° 08:** Cuantificación de taninos. A: Muestras secas con 500 mL de etanol. B: Agitación constante de las muestras a temperatura ambiente, durante 24 horas. C: Filtrado de las muestras de los extractos hidroalcohólicos. D: Soluciones para lectura de *Sonchus oleraceus* L “cerraja”: E: Soluciones para lectura de *Solanum nigrum* L “hierba mora” .I: Lectura en el espectrofotómetro.



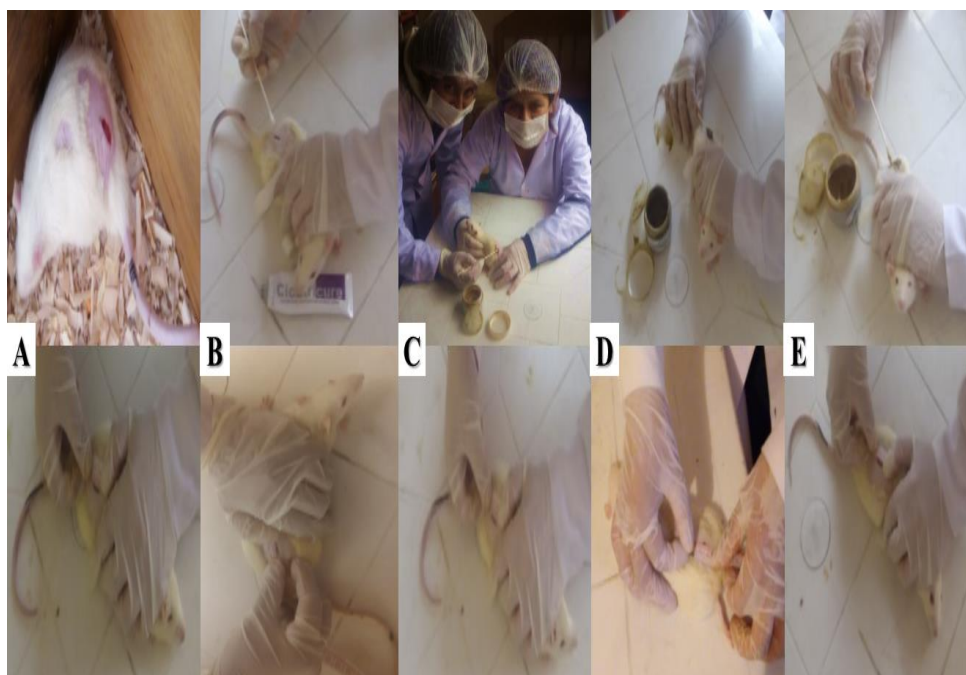
**Fotografía N° 09:** Ensayos fotoquímicos de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y *Solanum nigrum* L “hierba mora”. A: Shinoda. B: Cloruro férrico. C: Saponinas. D: Alcaloides de *Sonchus oleraceus* L. E: Alcaloides de *Solanum nigrum* L.



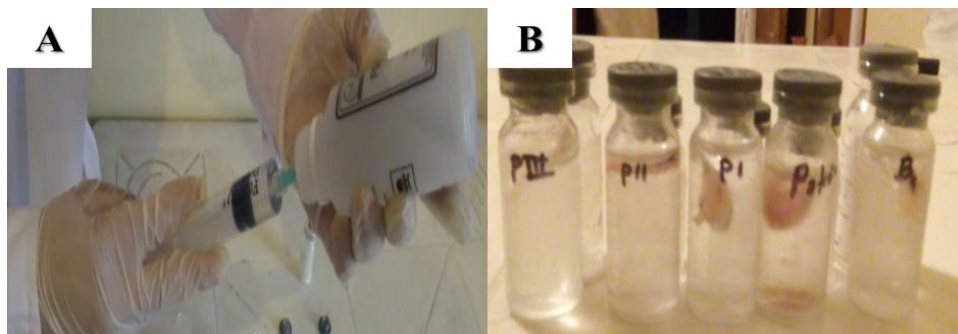
**Fotografía N° 10:** Preparación de las cremas tópicas: A: Preparación del baño maría a 70°. B: Fundición de las fases. C: Cremas tópicas elaboradas. D: Envasado de las cremas.



**Fotografía N° 11:** Especímenes *Rattus rattus* var. *albinus*. A: Proceso de pesado. B: Anestesia con inyección intraperitoneal de ketamina. C: Depilación con crema en la (zona dorsal). D: Inducción de las incisiones de 2 cm largo por 2mm de profundidad.



**Fotografía N° 12:** Administración de las cremas tópicas en los grupos experimentales. A: Sin tratamiento y medición de la incisión. B: Cicatricure gel y medición de la incisión. C: Crema de *Sonchus oleraceus* L “cerraja” y medición de la incisión. D: Crema *Solanum nigrum* L “hierba mora” y medición de la incisión. E. Crema a base de la combinación de especies estudiadas y medición de la incisión.



**Fotografía N° 13:** Para el examen histológico: A: Preparación del formol a concentración del 10%. B: Viales con las biopsias para el análisis histopatológico.