

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“Dr. Wilman Ruíz Vigo”

Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica

Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus

Jessica Loruhana Díaz Alva

Hilda Maribel Vargas Prado

Asesora:

Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda

Cajamarca - Perú

Junio - 2017

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO



Facultad de Ciencias de la Salud

“Dr. Wilman Ruíz Vigo”

Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica

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

Bach. Jessica Loruhana Díaz Alva

Bach. Hilda Maribel Vargas Prado

Asesora: Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda

Cajamarca - Perú

Junio - 2017

COPYRIGHT © 2017 by
JESSICA LORUHANA DÍAZ ALVA
HILDA MARIBEL VARGAS PRADO
Todos los derechos reservados.

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR:

Dando cumplimiento a lo establecido por el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, sometemos a vuestra consideración y elevado criterio profesional el presente trabajo de investigación intitulado: **Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus**, para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

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

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

Cajamarca, junio 2017

Díaz Alva, Jessica Loruhana
Bach. en Farmacia y Bioquímica

Vargas Prado, Hilda Maribel
Bach. en Farmacia y Bioquímica

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO GUILLERMO URRELO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

“DR. WILMAN RUÍZ VIGO”

CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

APROBACIÓN DE TESIS PARA OPTAR TÍTULO

PROFESIONAL

**Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de
Verbena officinalis “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus**

JURADO EVALUADOR

Q.F. Walter Nelson Gutiérrez Zerpa
PRESIDENTE

Q.F. Fredy Martos Rodríguez
MIEMBRO

Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda
MIEMBRO

DEDICATORIA

MIS PADRES:

Humberto Díaz Herrera y María Devora Alva Acuña. Al final de esta etapa de mi vida no encuentro la forma de agradecer todo lo que han hecho por mí. Gracias por darme la vida, por enseñarme a amar a Dios por su apoyo incondicional, por sus regaños, por sus sí y sus no; por enseñarme a luchar con razón, por su ejemplo, amor y confianza a ustedes que fueron testigos del camino andado para llegar hasta aquí y porque sé que mi sueño era el suyo también. El logro hoy alcanzado es también de ustedes, resultado de sus esfuerzos sacrificios y el tiempo invertido en mí. Por lo que ha sido y será, gracias. Con amor y admiración.

MI ADORADO ESPOSO:

Marco Marín Medina. La ayuda que me has brindado ha sido sumamente importante, estuviste a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas, siempre ayudándome. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto pero sin embargo fuiste muy motivador y esperanzador, me decías que lo lograría perfectamente. Muchas gracias, amor

MI QUERIDO HIJO:

Elam Marín Díaz. Hijo eres mi orgullo y mi motivación, liberas mi mente de todas las adversidades que se presentan, y me impulsas cada día a superarme en la carrera de ofrecerte siempre lo mejor, no es fácil, eso lo sé, pero tal vez sino te tuviera no habría logrado tantas grandes cosas, tal vez mi vida sería un desastre sin ti.

Jessica Loruhana Díaz Alva.

DEDICATORIA

A mis padres; Fredesvinda Prado Guevara y Osias Vargas Cotrina, porque creyeron en mí y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, porque en gran parte gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, aya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y porque el orgullo que sienten por mí, fue lo que me hizo ir hasta el final. Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A mis queridos hermanos, Juana, Celinda, Edita, Domidel y a mi querido novio Alberto por el apoyo incondicional siempre que lo necesite y, gracias por haber fomentado en mí el deseo de superación y el anhelo de triunfo en la vida. Mil palabras no bastarían para agradecerles su apoyo, su comprensión y sus consejos en los momentos difíciles. A todos, espero no defraudarlos y contar siempre con su valioso apoyo, sincero e incondicional.

Hilda Maribel Vargas Prado.

AGRADECIMIENTO

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como es, el desarrollo de nuestra tesis, es inevitable el tener un sentimiento de satisfacción por el mérito en la culminación del trabajo. Sin embargo, nos damos cuenta que hubiese sido imposible sin la participación de personas que han facilitado los hechos para llegar a un feliz término. Por ello, es para nosotras un verdadero placer utilizar este espacio para expresar nuestros agradecimientos.

A Dios por darnos salud para seguir adelante y ser el motor que da fuerza a nuestra vida. También de manera especial y sincera al Dr. Q.F. Roberto Ibáñez por apoyarnos a la adquisición de los especímenes de investigación; igualmente a la Dra. Q.F. Martha Adriana Sánchez Uceda por aceptar ser nuestra asesora y orientarnos con sus conocimientos; al profesor César Guaylupo Álvarez por su asesoría en los análisis estadísticos. Agradecer también a todos nuestros compañeros por su amistad incondicional.

A nuestra querida Alma Mater, la Universidad Privada Antonio Guillermo Urrelo, y a sus profesores, por los aprendizajes recibidos para nuestra formación profesional y por haber permitido el uso de sus equipos y materiales del laboratorio para la realización de nuestro trabajo de investigación.

Jessica e Hilda.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar el efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus. Para el diseño metodológico se contó con 6 grupos de estudio, cada uno con 4 especímenes de investigación, clasificados en tres grupos problema, dos grupos control y un grupo blanco.

El método estuvo basado en la inducción de herida por incisión a los especímenes de los diferentes grupos, para luego administrar el gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a diferentes concentraciones para el caso de los grupos problema, con la finalidad de determinar su efecto cicatrizante basados en las comparaciones de sus resultados con los que se obtuvieron en los grupos control negativo (el cual no recibió tratamiento) y positivo (al cual se le administró el gel cicatricure).

Los resultados obtenidos fueron: tamaño de las heridas, gramos obtenidos para abrir las heridas cicatrizadas y porcentaje de eficacia de cicatrización. Mediante el análisis estadístico T de Student se obtuvo valores de $p < 0,05$ lo que indican que existieron diferencias significativas entre los resultados, concluyendo que el gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” presenta efecto cicatrizante, siendo este directamente proporcional a la concentración del gel.

Palabras Claves: *Verbena officinalis*, gel, efecto cicatrizante, alternativa fitoterapéutica, cicatriz.

ABSTRACT

The present research aimed to determine the cicatrization effect of the gel made based on the tincture of *Verbena officinalis* “Verbena” in experimental animals. For the methodological design, there were 6 study groups, each with 4 research specimens, classified into three problem groups, two control groups and one target group.

The method was based in the induction of wound by incision to them specimens of them different groups, to then manage the gel made based it tincture of *Verbena officinalis* “Verbena” to different concentrations for the case of them groups problem, with the purpose of determine its effect healing based in them comparisons of their results with which is obtained in them groups control negative (which not received treatment) and positive (to which the cicatricure gel was administered).

The results obtained were: wound size, grams obtained to open healed wounds and percentage of healing efficacy. Statistical analysis of Student's T test yielded values of $p < 0,05$ indicating that there were significant differences between the results; concluding that the gel based on the tincture of *Verbena officinalis* “Verbena” has cicatrizing effect, being this directly proportional to the gel concentration.

Keywords: *Verbena officinalis*, gel, healing effect, phytotherapeutic alternative, scar.

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	I
JURADO EVALUADOR	II
DEDICATORIAS	III
AGRADECIMIENTOS	V
RESUMEN	VI
ABSTRACT	VIII
ÍNDICE	IX
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE GRÁFICOS	XII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
III. MÉTODOLÓGÍA DE INVESTIGACIÓN	33
3.1. Unidad de análisis, universo y muestra.....	33
3.1.1. Unidad de análisis.....	33
3.1.2. Universo.....	33
3.1.3. Muestra.....	34
3.2. Métodos de investigación.....	35
3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue.....	35
3.2.2. De acuerdo al objeto de estudio.....	36
3.2.3. De acuerdo a la técnica de contrastación.....	37

3.3. Técnicas de investigación	38
3.4. Equipos, instrumentos, materiales y reactivos	44
3.5. Técnica de análisis e interpretación de datos	45
3.6. Aspectos éticos de la investigación	45
IV. RESULTADOS	48
V. DISCUSIÓN	53
VI. CONCLUSIONES	59
VII. RECOMENDACIONES	61
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS	66

LISTA DE TABLAS

Tabla N° 01: Peso en gramos obtenidos de las especies <i>Rattus rattus</i> variedad albinus de todos los grupos estudiados.....	48
Tabla N° 02: Tamaño de heridas de los especímenes de los especímenes de los diferentes grupos de estudio	49
Tabla N° 03: Resistencia a la tracción de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.....	50
Tabla N° 04: Eficacia de la cicatrización de los especímenes de los diferentes grupos de estudio.....	51
Tabla N° 05: Análisis estadístico de los resultados obtenidos de la eficacia de la cicatrización.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01: Pesos promedio en gramos obtenidos de las especies <i>Rattus rattus</i> variedad albinus de los diferentes grupos estudiados.....	48
Gráfico N° 02: Tamaño promedio de heridas de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.....	49
Gráfico N° 03: Resistencia a la tracción promedio de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.....	50
Gráfico N° 04: Eficacia de la cicatrización promedio de los especímenes de los diferentes grupos de estudio.....	51

I. INTRODUCCIÓN

Las heridas son lesiones del tejido afectado por una falta de absorción de la fuerza traumática que las ha provocado. Cuando el tejido que ha sido roto no puede curar de forma natural, debe ser reparado manteniendo sus bordes unidos por medios mecánicos, hasta que haya cicatrizado lo suficiente como para resistir tensiones sin necesidad de dichos soportes.⁸

Sus causas son múltiples; las más frecuentes son las ocasionadas por caída casual o accidentes de tráfico, laboral, deportivo, arma blanca, arma de fuego y mordeduras. Los mecanismos que la han ocasionado orientan si los tejidos han sido arrancados o contundidos y si puede haber cuerpos extraños.⁸

Las heridas por mordeduras humanas y animales se caracterizan por arrancamientos parciales o totales, bordes contundidos, contaminación polimicrobiana aerobia y anaerobia y necesitar reconstrucción posterior con frecuencia.⁸

Las heridas por arma de fuego no son sistematizables, suelen tener bordes irregulares, imprecisos y tatuados, gran atracción y pérdida de tejidos, presencia de cuerpos extraños y lesiones asociadas como quemaduras en el orificio de entrada si éste se realiza a corta distancia.³

La curación satisfactoria de una herida se produce por cicatrización de la misma. Su tratamiento básico consistirá en afrontar por planos sus bordes y mantener este contacto en reposo el tiempo suficiente para que el organismo ponga en marcha el fenómeno de cicatrización.⁴

Existen estrategias para el apoyo a nuestro organismo para el aceleramiento del proceso de cicatrización, tal es el caso de la utilización de plantas medicinales en preparaciones entéricas y tópicas.³

En muchos sistemas de salud de América, Asia y Europa, es frecuente el uso de drogas vegetales y fitomedicinales, como parte integral de la medicina convencional. En estos casos, basándose en la información médica tradicional, ha sido posible para la medicina científica validar la acción terapéutica y establecer los correctos usos de los recursos vegetales.³

La medicina tradicional, es utilizada ampliamente y desde tiempos ancestrales en nuestro país. El conocimiento sobre salud, enfermedad, prevención y tratamiento; ha sido transmitido de una generación a otra, a través del tiempo; este saber se basa exclusivamente en la experiencia y las observaciones. La especie *Verbena officinalis* “Verbena” es de uso frecuente como medicina en la sierra del Perú, y en algunas zonas de la selva y la costa; en este sentido es necesario estudiar científicamente sus efectos, con el fin de permitir su uso racional.⁴

Por tal motivo como estudiantes de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica, enfocados al área de investigación se decidió evaluar el efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus, por ser un tema que está tomando mucho interés en la actualidad y por contar con las herramientas necesarias para poder obtener resultados objetivos sin dejar de lado la parte legal y ética del empleo de especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus.

Frente a lo expuesto sobre este problema de salud y el interés de brindar un aporte científico acerca de la especie *Verbena officinalis* “Verbena” se planteó la siguiente interrogante:

¿Presentará efecto cicatrizante el gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus?

Teniendo como objetivo general:

- Determinar el efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus.

Y como objetivos específicos:

- Formular y elaborar el gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 %.

- Comparar la eficacia de cicatrización del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 %.

- Comparar la eficacia de cicatrización del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % frente al gel cicatricure.

Con el propósito de dar respuesta al problema de investigación formulado, se planteó las siguientes hipótesis:

- ❖ **Hipótesis de trabajo:** Los geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % presentan efecto cicatrizante en heridas ocasionadas por incisión.

- ❖ **Hipótesis nula:** Los geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % no presentan efecto cicatrizante en heridas ocasionadas por incisión.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.

Guillermo R (2002)¹¹ en su estudio titulado “Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico” utilizó el método tensiométrico y corroborando con corte histológico, para observar la evaluación histológica de cada caso. Se utilizaron ratones albinos de entre 25 y 75 gramos de peso; y como tratamientos geles al 5 %, 10 %, 20 % y 30 % por tres días cada 12 horas; comparando los resultados con el grupo control sin tratamiento y con el grupo tratado con un medicamento comercial. Se obtuvo mayor efecto cicatrizante con el gel al 5 %. Se determinó la presencia de flavonoides derivados del núcleo de los dihidroflavonoles e isoflavonas; identificados por espectrofotometría ultravioleta-visual, espectrofotometría infrarroja; y reacciones de coloración.

Gallardo J, Barboza L (2002)¹⁰, en su estudio titulado “Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* (Sangre de Drago)”, el objetivo del trabajo fue determinar el efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* “Sangre de Drago” a diferentes concentraciones (0,5 %, 1 % y 2 %); para la utilización como principio activo del gel a base de sepigel. Se necesitaron 15 ratones *Rattus rattus* var. albinus con pesos entre 23 a 25 g en

los que se empleó el método de test de cicatrización. Los ratones fueron aclimatados y distribuidos al azar en 5 grupos de 3 ratones. Se depiló en la mitad del tercio superior del lomo de los ratones albinos para realizar las incisiones de 1 cm de longitud con un bisturí y aplicar los respectivos geles. Al octavo día del procedimiento, los ratones fueron sacrificados por sobredosis de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal, se midió la fuerza de tensión con un dinamómetro para determinar la cicatrización de heridas, obteniéndose resultados favorables en un 95 % de confianza mediante las pruebas estadísticas: ANOVA y Prueba de Tukey. Comparando los resultados se obtuvo mayor efecto cicatrizante con el gel al 2 % de látex de *Croton lechleri* “Sangre de Drago”.

Arroyo D, Pareja B, Raes J (1999)³ en su estudio titulado “Efecto cicatrizante del *Piper angustifolium* R. & P., sobre lesiones de piel inducidas en animales de experimentación”, la finalidad de la investigación fue comprobar el efecto cicatrizante de los extractos acuoso y alcohólico de las hojas de *Piper angustifolium* R & P. Se identificaron los principios activos responsables de la actividad farmacológica, los cuales se determinaron como metabolitos secundarios, presentes en una fracción del extracto administrado, obteniéndose una fracción farmacológicamente más efectiva, por contener flavononas, flavonas o isoflavonas. Experimentalmente se observó mejor efecto cicatrizante con la administración del extracto alcohólico por vía peroral que por la tópica en lesiones inducidas en lomo del ratón, evidenciado porque los tratados con matico necesitaron mayor fuerza de tensión en gramos

para abrir la lesión cicatrizada, y así como por la presencia de una reacción granulosa cicatricial al estudio histológico.

Calvo M (2006)⁴ en su estudio titulado “Actividad antiinflamatoria y analgésica de la preparación tópica de *Verbena officinalis* L”, la finalidad de la investigación fue determinar la actividad antiinflamatoria de *Verbena officinalis* 50% de extracto metanólico y la administración tópica; los efectos de varias formulaciones fueron preparadas y estudiadas usando edema inducido por carragenina y la prueba de formalina. El gel piroxicam y el ungüento de salicilato de metilo se estudiaron como control positivo para la actividad anti-inflamatoria y analgésica, respectivamente. La inhibición del edema de las preparaciones que contienen extracto a las dosis de 1 a 3 % w/w fueron significativamente diferentes del grupo control. El efecto antiinflamatorio de *Verbena officinalis* al 3 % fue similar al efecto de gel piroxicam 3 h después de la inyección de carragenina. La actividad analgésica de preparación tópica con más de 2,5 % w/w se observó en la fase temprana. Se observó que esta actividad en concentraciones de más de 2 % w/w en la fase tardía. La actividad analgésica tópica del extracto fue de menos de la actividad analgésica de ungüento salicilato de metilo.

2.2. Cicatrización.⁸

La cicatrización es un proceso biológico con reacciones bioquímicas y mitóticas celulares, con tendencia a la curación y reparación de las úlceras y heridas, ya sea por primera intención o por segunda.

La piel es el mayor órgano de nuestro cuerpo y cumple diferentes funciones:

- Mantener la integridad del cuerpo.
- Proteger de las agresiones externas.
- Absorber y excretar líquidos.
- Regular la temperatura.
- Impermeabilidad.
- Absorber radiación ultravioleta.
- Metabolizar la vitamina D.
- Detectar los estímulos sensoriales.
- Propiedades cosméticas.
- Función barrera frente a microorganismos.
- Interviene en mecanismos inmunológicos.

Una herida es una pérdida de continuidad de la piel o mucosa producida por algún agente físico o químico, que cursa con una serie de signos y síntomas, tales como separación de bordes de la piel, dolor, inflamación, hemorragia etc.

Las heridas agudas son de corta evolución y se caracterizan por una curación completa en un tiempo aproximado de 6 semanas, y están causadas por un agente externo traumático. En cuanto a las heridas crónicas, suele haber un componente endógeno principal, ya sea de origen metabólico o alguna enfermedad de base produciendo un retraso en el tiempo de curación y una

ausencia de crecimiento de los tejidos, como; úlceras vasculares, úlceras diabéticas, procesos neoplásicos o iatrogénicas como las úlceras por presión.

La cicatrización de las heridas se puede dar de dos maneras:

- Primera intención: se dará en heridas limpias no contaminadas, en las cuales se pueden aproximar bien, los bordes con una sutura precisa. Requiere una pequeña formación de tejido nuevo, su cicatriz es más estética.

- Segunda intención: son heridas en las cuales se ha producido una pérdida de sustancia, si se suturarán se formaría un seroma debajo, con la posibilidad de acumular bacterias e infectarse la herida. También se produce este tipo de cierres en heridas contaminadas o infectadas.

Independientemente de la naturaleza y el tipo de herida, la cicatrización requerirá los mismos procesos bioquímicos y celulares para su reparación, aunque con mayor o menor formación de tejido conectivo.

La cicatrización comienza en el momento de producirse la lesión y su velocidad de reparación vendrá marcada por una serie de factores, como son:

- Daño vascular producido en la herida.

- La superficie afectada.

- La profundidad.
- La zona anatómica afectada.
- Infección.
- Alteraciones genéticas (hemofílicas, defectos en las metaloproteasas).
- Enfermedades concomitantes.
- Administración de algunos fármacos.

2.2.1. Fisiología de la cicatrización.⁸

Las fases de la cicatrización se dividen básicamente en: fase hemostática e inflamación, fase proliferación y fase de maduración, aunque algunos autores la describen con algunas fases intermedias, principalmente se darán esas tres fases que se solapan unas con otras.

A nivel nervioso, el traumatismo, va a desencadenar una serie de acontecimientos que supondrá el comienzo de la cicatrización. A nivel de la piel, las células sensoriales del dolor transmitirán la señal a través de sus inervaciones a la médula espinal y al encéfalo, se estimulará el sistema nervioso central causando dos tipos de respuesta, una motora refleja, de alejamiento del foco de dolor, y una respuesta emotiva, que afectará al sistema límbico generando una mezcla de emociones (miedo, angustia, rabia, tristeza, impotencia) que mezcladas con el dolor, explicarán la conducta del individuo. Además se producirá una respuesta autónoma del sistema nervioso simpático, liberando

noradrenalina que provocará una vasoconstricción en la zona afectada, aumentando la fuerza miocárdica y la dilatación pulmonar.

El traumatismo supondrá una destrucción celular, se liberará su contenido, el cual será detectado por las células de Langerhans de la piel, que comenzarán a segregar sustancias quimioattractivas para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Con ello, comenzará activarse el sistema inmunológico que estará en un estado de alerta por posibles entradas de agentes infecciosos que compliquen la situación.

La hemostasia comienza con la contracción de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, gracias al sistema nervioso autónomo, disminuyendo el flujo sanguíneo a la zona afectada.

En condiciones normales, las células endoteliales segregan sustancias anticoagulantes, pero la rotura de los vasos va a provocar que este equilibrio se desestabilice y las células del endotelio comiencen a liberar sustancias agregantes, como el factor de Von Williebrand una glucoproteína que actúa de puente de unión entre las plaquetas y las fibrillas de colágeno. Estas primeras plaquetas se unirán y modificarán su estructura y segregarán sustancias que favorecerán la formación del trombo de fibrina. La formación del trombo de fibrina se basa en una cascada de reacciones bioquímicas en la que intervienen trece factores distintos. Estos factores están constituidos por enzimas inactivas y una

molécula activadora, la serina, estas actuarían entre sí para activarse con otras sustancias y así poder interactuar con la siguiente enzima inactiva.

La formación de fibrina se puede dar por dos vías, la vía extrínseca que está mediada por el factor de exposición tisular, liberado en el sitio de la lesión y que actuará como cofactor para la activación del factor X, esta reacción está catalizada por el factor VII. Mientras que otra vía intrínseca se da por la activación de los factores XII y XI, estimulados por la agregación plaquetaria y el factor de Von Williebrand liberados por las plaquetas. Entonces, las dos vías se unen, para obtener el producto final que es la fibrina. Esta proteína filamentosa se une a las paredes de los vasos para formar una malla que atrapa los elementos plasmáticos impidiendo su extravasación y conseguir reestablecer la hemostasis en los capilares, además este coágulo de fibrina realizará una función fundamental para el inicio de la fase de proliferación, actuando de matriz provisional para la migración de los fibroblastos, durante la proliferación el coágulo será reabsorbido por los macrófagos para dar lugar a la matriz madura para la epitelización.

Los mastocitos son los encargados de liberar histamina y heparina, con lo cual aumentará la vasodilatación de los vasos y su

permeabilidad, de esta manera llegarán al lecho de la herida un mayor número de fibroblastos.

Durante la inflamación, los neutrófilos y monocitos acudirán al lugar de la lesión atraídos por las células de Langerhans, los factores de agregación plaquetaria y la interleucina, segregados durante la coagulación. Los neutrófilos son los primeros en acudir a la herida ya que son las células de defensa que más abundan en la sangre, liberarán enzimas (elastasas y colagenasa) que destruirán el tejido dañado, además por medio de la fagocitosis destruirán bacterias presentes en la herida, luego quedarán atrapados en el coagulo y sufrirán apoptosis.

Los monocitos, estimulados por interleucinas y fragmentos de la matriz extracelular, viajan como tales por el torrente circulatorio hasta llegar a la zona de la lesión. En la periferia vascular, estos monocitos quedarán unidos a la pared del endotelio, a través del cual, migrarán al lecho de la herida transformándose en macrófagos, convirtiéndose en el componente principal de limpieza de la herida y proliferación celular. Habrá macrófagos cuya función será de desbridamiento del tejido dañado, pero otros macrófagos reparadores sufrirán un cambio genético en su RNAm, cuya función principal será la de segregar citoquinas (factores de crecimiento e interleucinas), proteínas que dirigen las fases de la cicatrización y establecen el comienzo de una fase u otra 5, como el factor estimulante de colonias de granulocitos

(G-CSF), el TNF-alfa, PDGF, TGF-alfa, IL-1, TGF-beta, IGF, estas sustancias estimularán a los fibroblastos y células epidérmicas para el cierre de la herida.

Los factores de crecimiento e interleucinas son liberados en la herida por plaquetas, macrófagos, linfocitos y células endoteliales.

Es importante resaltar que los macrófagos segregan la mayoría de sustancias que favorecen la cicatrización, por lo tanto, se demuestra el papel importante que juegan en la transición de la inflamación a la reparación de la herida. El inicio de la proliferación celular, se inicia con la segregación de citoquinas y PDGF por parte de los macrófagos, estas sustancias estimularán la migración de los fibroblastos al lecho de la herida para formar la matriz extracelular, y la epitelización desde los bordes de la herida. Los fibroblastos son células especializadas en la formación de fibras de colágeno y de sustancia fundamental, como el ácido hialurónico y los proteoglicanos. Estas células, gracias a sus receptores de fibronectina, migran por el coagulo y sintetizan colágeno estimulados por los factores de crecimiento e interleucinas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o los interferones sintetizados por los linfocitos; cuando el tejido de granulación progresa, los macrófagos van reabsorbiendo el coagulo hacia el lecho de la herida, de tal manera que el coagulo va

disminuyendo de grosor para dar paso al tejido conectivo de fibras de colágeno de tipo I, II, III.

No hay que olvidar que la migración fibroblástica va acompañada siempre de una neovascularización de la zona, los fibroblastos segregan factores angiogénicos, como el PDGF o IL-8, generando un ambiente idóneo para esta nueva formación capilar, y así aportar el oxígeno y los nutrientes necesarios para la síntesis de colágeno. El tejido de granulación adquiere una tonalidad rojiza debido a la intensa angiogénesis que se está realizando.

Mientras se está reabsorbiendo el coágulo, se está formando una nueva matriz, aunque aún no definitiva. Esta matriz intermedia está compuesta principalmente por fibroblastos, que sintetizan sustancias como colágeno de tipo I, II, III y la sustancia fundamental formada por ácido hialurónico y proteoglicanos. La formación de una matriz secundaria más estable, esta inducida por el TGFbeta, el ácido hialurónico disminuye y se produce un cambio en la estructura de los fibroblastos, su Aparato de Golgi y su Retículo Endoplasmático aumentan de tamaño para producir una mayor número de proteínas, y se sintetiza un nuevo colágeno de tipo I, III, V, y también elastina para darle a la matriz un componente elástico, además hay un aumento en la síntesis de proteoglicanos. Una vez formada esta matriz, algunos fibroblastos adquirirán propiedades de músculo liso, son los

miofibroblastos, que tienen la función de contraer la herida gracias a las miofibrillas formadas en su citoesqueleto. La contracción de la herida podrá ser de unos 0,6-0,7 mm/día.

Los fibroblastos, quedan unidos al colágeno y a los fragmentos de fibronectina, las fibras de colágeno a su vez se unen a los bordes de la herida, y de esta manera se forma una red por la cual podrá comenzar la epitelización de la herida.

La angiogénesis que se ha ido formando paralelamente al tejido de granulación, se forma a partir de la periferia vascular. La membrana basal de las células endoteliales se rompen y estas células comienzan a proliferar, este proceso está inducido por citoquinas segregadas por las propias células endoteliales y los fibroblastos como; el VEGF, PDGF, IL 8, TNF-alfa, FGF-2, TGF-beta. Los bordes de las células endoteliales se anastomosan para formar una nueva red de capilares, que con frecuencia sobresale a la superficie de la herida, dando lugar a unos pequeños gránulos rojos. Luego se diferenciarán en arteriolas y vénulas.

La epitelización de la herida comienza al poco tiempo de haberse formado el tejido de granulación maduro. La transición dermoepidérmica está gobernada sobre todo por los factores de crecimiento PDGF y KGF. Los queratinocitos proliferan desde los

bordes de la herida hacia el centro, y están estimulados por factores de crecimientos liberados por las propias células epiteliales del borde de la herida, como; el factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) o el factor de crecimiento queratocítico (KGF). Las moléculas de unión desmosómicas y hemidesmosómicas de los queratinocitos desaparecen, y así poder proliferar a través de la matriz estable de colágeno, proteoglicanos y fibronectina. Para que los queratinocitos puedan transitar debe de haber un tejido de granulación maduro, por ello es indispensable la degradación de la fibrina por parte de los macrófagos. Los queratinocitos migran gracias a sus receptores de membrana que tienen gran afinidad por la fibronectina de la matriz extracelular. Al contactar células epiteliales entre sí, se forma de nuevo la membrana basal y las proteínas de unión, para volver a una proliferación epidérmica normal. Durante esta fase, aparecen unos signos evidentes que nos indican que se está produciendo una epitelización de la herida, por ejemplo; la herida se sitúa al mismo nivel que la piel circundante, el lecho debe tener una tonalidad rojiza, y en los bordes de la herida aparece un epitelio rosado.

La maduración de este nuevo tejido conectivo, comienza a partir de la tercera o cuarta semana, gracias a una remodelación de las fibras de colágeno. Para que pueda producirse esta fase, la herida debe de estar cerrada completamente. Los capilares sufren una necrosis y son

reabsorbidos por los macrófagos y su espacio es ocupado por fibras de colágeno. Para conseguir esta reorganización de las fibras, aparecen una serie de metaloproteasas con actividad colagenolítica que degradan el colágeno desnaturalizado y los proteoglicanos. Este proceso produce en la cicatriz un cambio en la textura de la piel, en el grosor y el color. La herida se contrae gracias a la acción de los miofibroblastos, llegando a una capacidad de contracción del 20 % de la piel normal a los 21 días y hasta un máximo de contracción del 80 % a los 6 meses. El tejido cicatrizal es un tejido poco vascularizado, sin pelo, sin glándulas sebáceas ni sudoríparas. Esta fase puede continuar a lo largo de los meses e incluso uno o dos años. En la tabla 2 se exponen, a modo de resumen, la activación celular que se produce durante el proceso de cicatrización de una herida.

2.2.2. Factores que influye en la cicatrización de las heridas.

Toda herida puede estar afectada por una serie de factores que pueden dificultar su cicatrización, habrá una serie de factores generales y otros que se dan a nivel local.⁸

❖ Factores generales:

- La edad.
- La cicatrización sanguínea.

- La nutrición.
- Enfermedades.
- Consumo de medicamentos.

❖ **Factores locales:**

- Contaminación.
- Exceso de exudado.
- La temperatura.
- Deshidratación.

2.3. *Verbena officinalis* (verbena).⁷

Hierba perenne de hasta 0,7 m de altura, con tallos de sección cuadrangular de ángulos escábridos (con pelos cortos, rígidos y ásperos). Tallo y hojas con pelos dispersos. Hojas opuestas, las inferiores pecioladas, con limbo triangular de hasta 9 cm de longitud, pinnatífido a pinnatipartido, con los lóbulos más o menos divididos o dentados; las superiores casi sésiles, menores y de forma más sencilla. Las inflorescencias son laxas espigas multifloras, largas y estrechas, agrupadas en panículas. Flores pequeñas, sésiles, con cáliz tetrámero o pentámero, de 2 mm de longitud, y corola pentámera formando un corto tubo (3-5 mm) que se abre en 5 lóbulos, ligeramente bilabiada, de color lila. 4 estambres fusionados a la corola e incluidos dentro del tubo corolino. Ovario súpero, bicarpelar, que fructifica

en un lomento con clusas pequeñas (1,5 - 2 mm), longitudinalmente acostilladas, pardo oscuras. Florece durante el verano.

A. Clasificación taxonómica.

Reino	:	Plantae
División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Orden	:	Lamiales
Familia	:	Verbenaceae
Género	:	<i>Verbena</i>
Especie	:	<i>Verbena officinalis</i>



Verbena officinalis L.

Fuente: Fahmi T. Estudio de la actividad sobre el sistema nervioso central de especies vegetales procedentes de la flora egipcia. [Tesis para optar el Grado de Doctor]. España - Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2013.⁷

B. Usos y forma de consumo tradicionales.

La infusión o decocción de la planta se deja en reposo toda la noche antes de ser utilizada como calmante, relajante y para combatir el insomnio. Por otra parte, en Egipto, las hojas se emplean como diurético, galactogogo, emenagogo, estimulante, tónico y antiespasmódico. También se consideran útiles en el tratamiento de diarrea, fiebre, reumatismo, anemia y, por vía tópica, como vulnerario para tratar eczemas y heridas; en este último sentido, las cenizas que resultan de quemar la planta entera se aplican para facilitar la curación de quemaduras.⁷

C. Actividad farmacológica.

El aceite esencial obtenido de la parte aérea posee actividad antioxidante, antibacteriana y proapoptótica. Además, se ha comprobado que el extracto metanólico de las hojas presenta efecto antifúngico, mientras que el extracto acuoso de la planta muestra actividad neuroprotectora.⁷

D. Composición química.

La verbena está compuesta por mucílagos, glucósidos cardiotónicos, aceite esencial (cital, terpenos, alcoholes terpénicos y geraniol), saponina, ácido silícico, ácido cafeico, taninos y principios amargos.⁷

E. Toxicidad.

Los extractos de verbena pueden presentar una cierta acción hipotiroidea (disminuyen la actividad del tiroides) por lo que pueden bloquear la acción de determinadas hormonas. Está prohibido su uso en mujeres embarazadas porque el verbenalósido (heterósido irioideo que se hidroliza en verbenalol) puede causar un efecto uterotónico y dificultar las contracciones características del parto.⁷

Dosis elevadas de verbenalina provocan la parálisis del Sistema Nervioso Central, lo que causa la aparición de estupor y convulsiones.⁷

F. Funciones farmacológicas de los fitoconstituyentes.

- **Mucílagos:** Son una fibra soluble especialmente recomendada en casos de colesterol alto y triglicéridos, gracias a que forma una especie de gel cuya principal virtud es conseguir atrapar el colesterol, evitando que éste pase por el torrente sanguíneo. Uno de los beneficios más importantes de la fibra soluble pasa por sus virtudes para evitar o tratar el estreñimiento. Precisamente por ello, la fibra soluble destaca por ayudar a regular el tránsito intestinal. Beneficios que se une a las virtudes hipocolesterolemiantes que te indicábamos anteriormente. Gracias a que ayuda a regular el tránsito intestinal, es fundamental para ayudar a nuestro organismo a

expulsar los diferentes residuos fecales y tóxicos que se acumulan, estos residuos tienden a aumentar los riesgos de padecer cáncer, de ahí que su eliminación óptima sea fundamental. Otra de sus ventajas importantes pasa porque los mucílagos son útiles para estabilizar los niveles de azúcar en la sangre. Por ello, es interesante incluir en la dieta del diabético alimentos ricos en mucílagos.¹⁷

- **Glucósidos cardiotónicos:** La principal propiedad de los glucósidos cardiotónicos es el incremento de la fuerza y velocidad de las contracciones cardíacas, la denominada acción inotrópica positiva. Su efecto en el miocardio se produce tanto en los pacientes enfermos como en los de corazón sano. Cuando aumenta la fuerza de la contracción en pacientes enfermos, se incrementa el *output* cardíaco, el vaciado sistólico es más completo y disminuye el tamaño diastólico del corazón. La presión final diastólica ventricular es menor y en consecuencia disminuye la presión venosa. En los pacientes con fallo cardíaco congestivo, los glucósidos cardiotónicos producen disminución refleja de resistencia periférica por aumento de la contracción miocárdica. Esta acción compensa el efecto directo vasoconstrictor del fármaco y en total la resistencia periférica se reduce. Los efectos serán máximos en insuficiencia cardíaca sistólica, pero no está aconsejado su uso en insuficiencia diastólica.¹⁷

- **Citral:** Regulan importantes procesos celulares, como proliferación celular, diferenciación, apoptosis y organización del citoesqueleto. Mutaciones en los genes que codifican estas proteínas forman oncogenes encontrados en una amplia variedad de tumores; en un 90 % de las neoplasias de páncreas, 50 % de las tumoraciones de colon y tiroides y, aproximadamente, en un 30 % de las leucemias mieloides y en el cáncer de pulmón. La etapa limitante de la velocidad de la vía del mevalonato es catalizada por la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMGCR), enzima que se encuentra regulada a nivel transcripcional, traduccional y postraduccional a través del propio colesterol y de algunos intermediarios de la vía. La vía del mevalonato está presente en células de todos los tejidos estudiados y es particularmente activa en el hígado, órgano que cumple un rol central en el mantenimiento de la homeostasis del colesterol corporal.¹⁷
- **Terpenos:** Los terpenos son metabolitos secundarios sintetizados por vegetales; se clasifican de acuerdo al número de unidades de isopreno ensambladas en hemiterpenos, monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, sesterterpenos, triterpenos y tetraterpenos. La actividad antiviral de varios terpenos ha sido evaluada en líneas celulares de linfocitos T infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (células linfocíticas H9), identificándose para estos metabolitos valores significativos con

dosis mínimas inhibitorias que oscilan desde 3.7 hasta 100 µg/mL, permitiendo con ello sugerir su potencial uso farmacológico en la prevención de esta enfermedad. Algunos de los mecanismos de acción antiviral propuestos para los terpenos son: inhibición de la transcriptasa inversa, de las proteasas, inhibición de la α -glucosidasa I, interferencia con el ensamblaje de viriones, entre otras. Esta revisión presenta los resultados de investigaciones sobre plantas medicinales y metabolitos secundarios tipo terpenoide con actividad antiviral frente al VIH y pretende suscitar intrínsecamente el interés de la comunidad científica por el estudio de las bases farmacológicas que rodean a dichos metabolitos.¹⁷

- **Geraniol:** El geraniol es un monoterpeno alifático y alcohol producido naturalmente por numerosas plantas. presenta propiedades antiparasitarias. Hay reportes de que afecta a la quitina de la cutícula causando deshidratación y asfixia del parásito. También se dice que tiene efecto larvicida y ovicida sobre algunas especies. También se ha reportado efecto repelente sobre ciertos mosquitos y garrapatas.¹⁷

- **Saponina:** Son glucósidos de esteroides o de triterpenoides vegetales que las plantas que los contienen se utilizan como producto mucolítico ya que provocan un aclaramiento del mucus denso, facilitando la expectoración. Mediante una ligera acción irritativa

sobre las mucosas gástricas, se produce vía reflejo un aumento de la secreción de todas las glándulas, lo cual se refleja muy favorablemente en los bronquios. Muchas plantas medicinales con saponinas poseen también efecto diurético y se las utiliza con frecuencia para la depuración de la sangre, impurezas cutáneas y dolencias reumáticas ya que estimulan la producción de orina facilitando con ello, la eliminación de materia tóxica.¹⁷

- **Ácido silícico:** Tras diversos estudios, los investigadores han averiguado que tiene múltiples beneficios tanto para los animales, como para el cuerpo humano. En investigaciones realizadas a pollos y ratas descubrieron que se requiere para una correcta formación ósea. Otros estudios más avanzados, extrapolaron los resultados al cuerpo humano, para descubrir que era responsable directo en el desarrollo de unos huesos fuertes y sanos, unas articulaciones flexibles, un cabello sano, unas uñas resistentes y una piel joven y firme.¹⁷

- **Ácido cafeico:** El ácido cafeico es un poderoso antioxidante que protege contra el cáncer, además una de sus mayores ventajas es que se encuentra en todas las plantas puesto que es un intermediario en el proceso de biosíntesis de la lignina. Su activo principal es el café, de allí proviene su nombre y es muy recomendable incluirlo en la dieta diaria por las grandes propiedades que posee. Esta es una

sustancia muy utilizada para tratar enfermedades tan graves como lo son el cáncer, el herpes y el VIH, principalmente por sus grandes efectos antioxidantes y anti-inflamatorios. Asimismo, ayuda a potencializar el sistema inmune para que pueda combatir los virus y gran infinidad de anticuerpos malignos, los cuales pueden desencadenar muchas enfermedades más.¹⁷

- **Taninos:** Los taninos son compuestos polifenólicos, más o menos complejos, de origen vegetal, masa molecular relativamente elevada, los cuales presentan propiedades como astringencia y vasoconstricción los que les brindan propiedades como cicatrizante, esto se debe a su capacidad para unirse a macromoléculas como hidratos de carbono y proteínas, estableciendo enlaces entre las fibras de colágeno de la piel; los taninos y las macromoléculas se combinan gracias a los grupos fenólicos de los primeros formando puentes de hidrógeno, a la vez se establecen enlaces covalentes que son los que aseguran que la unión perdure a lo largo del tiempo, y se puedan emplear por vía tópica en heridas, en diversos problemas de la piel, en ciertas dermatosis; así como en cosmética como tónicos astringentes.¹

2.4. Gel.¹⁵

Los geles son sistemas dispersos, por lo general transparentes o translucidos, formados por líquidos (hidrófilos o hidrófobos) a los que se adiciona sustancias de naturaleza coloidal capaces de formar una estructura continua, cuya naturaleza y características definen las propiedades reológicas del conjunto.

Otro modo de definir los geles es a partir de su método de obtención; en este sentido, estos se obtienen a partir de las soluciones coloidales que, por diferentes modificaciones en su entono, adquieren una estructura ordenada tridimensional que fija las partículas de soluto alrededor de las de coloide.

2.4.1. Tipos de geles.¹⁵

Existen diferente criterios de clasificación de los geles, considerados como forma de aplicación tópica.

Tabla N° 01. Tipos de geles.

Criterios de clasificación	Tipos de Gel (denominación)
Según su comportamiento frente al agua.	Geles hidrófobos u oleogeles
	Geles hidrófilos
Según el número de fases que estén constituidos.	Geles monofásicos
	Geles bifásicos

Fuente: Juvé J, Viscasillas A, Pozo A. Geles en demofarmacia: conceptos generales y elementos para su formulación. España: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya; 2007. p. 58 – 68.¹⁵

En función de su consistencia y propiedades reológicas, algunos de ellos pueden acondicionarse en aplicadores (barras) o bien en tarros y tubos. Algunos autores consideran también dentro de esta forma de aplicación a preparaciones líquidas bizcochadas de diferente naturaleza (serums, roll.on).

Los oleogeles o lipogeles son aceites gelificados mediante la incorporación de aditivos reológicos lipófilos. Se caracterizan por tener una mejor termoestabilidad y extensibilidad que los respectivos lípidos constituyentes, en cuyo seno se ha dispersado finalmente el gelificante lipofílico, por lo general, derivados de sílice pirogénica de bentonita lipofílica que a proporciones de 2 - 5 % transforman un aceite en una masa pastosa y transparente no presentan un especial

interés a nivel cosmético, aunque pueden representar una posible opción para la formulación de sticks.

En relación a los geles bifásicos se pueden subdividir en dos grupos:

A. TOW geles (transparent oil in water emulsions). Son geles bifásicos transparentes obtenidos mediante solubilización miceral de la parte oleosa de la fórmula, un emulgente que se comporta realmente como agente solubilizante. Se presenta en forma de un sistema de cristales líquidos, transparentes y viscosos que pueden incorporar activos tanto liposolubles como hidrosolubles.

Suelen ser simples en cuanto a ejecución y, en cuanto a componentes, integran uno o varios emulgentes hidrófilos de elevado HLB, capaces de formar micelas, un cosolvente que facilita la micelación del lípido y un lípido (o mezcla de lípidos fluidos y agua).

B. TAS geles (Transparents Aqua Silicone emulsions). Son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W/S. Hay que considerarlos como cremas transparentes de agua en silicona.

Para prepararlos, se incorpora la fase acuosa sobre la fase oleosa lentamente y con agitación media-alta. Se elaboran en frío.

Pueden incorporar diferentes activos cosméticos tales como clorhidrato de aluminio, filtros solares, entre otros.

2.5. Gel cicatricure.⁵

Es un gel perteneciente al laboratorio Genomma Lab[®] el cual disminuye líneas de expresión y reduce las cicatrices. Mejora el proceso de cicatrización y desvanece las cicatrices ya formadas por heridas, cirugías, quemaduras, acné o estrías.

La efectividad de Cicatricure Gel para desvanecer cicatrices, quemaduras y estrías entre otras marcas en la piel se debe a los componentes de su exclusiva fórmula.

La fórmula clínicamente comprobada de Cicatricure Gel para cicatrices estimula la regeneración de las fibras de colágeno del tejido cutáneo e hidrata la piel.

Es por esto que logra disminuir visiblemente la longitud, el grosor y la coloración de cicatrices nuevas así como reducir la profundidad de las estrías y las marcas provocadas por quemaduras y acné.

- **Los pentapéptidos:** Son cadenas de aminoácidos que intervienen en el proceso de formación del colágeno y la elastina estimulando así su producción en la piel.

El colágeno es una proteína natural en la epidermis y cuya concentración disminuye en el organismo de acuerdo al paso del tiempo. Aporta elasticidad y firmeza a la piel mientras favorece la regeneración celular.

Por su parte, la elastina, también una proteína presente en todos los organismos vivos, cumple la función de otorgar elasticidad a las fibras de la piel reafirmando y evitando la flacidez.

Es por eso que los pentapéptidos son tan importantes en el proceso antiaging: intervienen en la producción de estos componentes fundamentales para el rejuvenecimiento de la epidermis.

Por su alta concentración de estas cadenas de aminoácidos llamadas pentapéptidos, la fórmula de Cicatricure es altamente efectiva en el desvanecimiento de arrugas y líneas de expresión en el rostro, el cuello y el escote.

III. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1. Unidad de Análisis, Universo y Muestra.

3.1.1. Unidad de Análisis:

- a) **Especie vegetal:** Hojas de *Verbena officinalis* “Verbena” procedente del distrito de Baños del Inca, provincia de Cajamarca – departamento de Cajamarca – Perú.

- b) **Preparado:** Gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” procedente del distrito de Baños del Inca, provincia de Cajamarca – departamento de Cajamarca – Perú.

- c) **Especímenes de investigación:** Especímenes *Rattus rattus* variedad *albinus*, los cuales fueron obtenidos del Bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo.

3.1.2. Universo:

- a) **Especie vegetal:** Todas las especies vegetales de *Verbena officinalis* “Verbena”.

b) Preparado: Geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena”.

c) Especímenes de investigación: Todos los especímenes *Rattus rattus* variedad albinus.

3.1.3. Muestra:

a) Especie vegetal: Estuvo constituido por 100 g de *Verbena officinalis* “Verbena”.

❖ **Criterios de inclusión:** Especies vegetales secas, libres de impurezas y sin contaminación.

❖ **Criterios de exclusión:** Especies vegetales que no cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados.

b) Preparado: Estuvo constituido por 100 g de geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 %.

❖ **Criterios de inclusión:** Geles de buen aspecto y consistencia, sin indicios de contaminación.

- ❖ **Criterios de exclusión:** Geles que no cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados.

- c) **Especímenes de investigación:** Se trabajó con 24 especímenes *Rattus rattus* variedad albinus, con un peso promedio entre 50 – 100 g, los cuales fueron obtenidos del Bioterio de la Universidad Nacional de Trujillo.

- ❖ **Criterios de inclusión:** Especímenes *Rattus rattus* variedad albinus, mayores de 2 meses, albinos con un peso entre 50 – 100 g.

- ❖ **Criterios de exclusión:** especímenes que no cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados.

3.2. Metodología de investigación

3.2.1. De acuerdo al fin que se persigue:

Básica. El propósito de esta investigación fue buscar el conocimiento puro por medio de la recolección de datos de forma que añade antecedentes que profundizan cada vez los conocimientos ya constados en la realidad. Se construye, a base de esto, un mayor conocimiento en sus hipótesis, teorías y leyes; por eso, es importante

conocer los antecedentes para poder generar criterios nuevos por medio de la investigación donde se especifique la forma detallada de su estudio. Sus conclusiones obtenidas se basan en hechos.¹²

La presente investigación estuvo encaminada a la resolución de problemas prácticos, con un margen de generalización limitado. Su propósito es de realizar aportes al conocimiento científico sobre el efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 %, siendo este el punto de partida para la generación de la nueva hipótesis, la cual al asociarse al método “tensiométrico” permitió obtener conocimientos nuevos sobre la especie en estudio y su efecto cicatrizante.

3.2.2. De acuerdo al objeto de estudio:

Explicativa. El propósito de esta investigación está dirigido a responder por las causas de los eventos y fenómenos físicos o sociales. Se enfoca en explicar por qué ocurre un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta, o por qué se relacionan dos o más variables.¹²

La presente investigación se llevó a cabo una vez establecida las pautas, y conocido el problema de investigación para su posterior

comparación de sus variables presentes en los diferentes grupos de estudio con la finalidad de buscar el fundamento de los resultados obtenidos.

3.2.3. De acuerdo a la técnica de contrastación:

Experimental. Estudio en el que se manipulan intencionalmente una o más variables independientes (supuestas causas-antecedentes), para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre una o más variables dependientes (supuestos efectos-consecuentes) dentro de una situación de control para el investigador.¹²

La presente investigación estuvo basada en un procedimiento diseñado para manipular la variable dependiente en condiciones especiales guiados por una metodología estandarizada, para observar el comportamiento de la variable independiente y determinar mediante estas, los resultados del estudio.

Esquema:

Grupo Problema N° 01	: I.H	-	X ₁	-	R ₁
Grupo Problema N° 02	: I.H	-	X ₂	-	R ₂
Grupo Problema N° 03	: I.H	-	X ₃	-	R ₃
Grupo Control Positivo	: I.H	-	T	-	R ₄
Grupo Control Negativo	: I.H	-	-	-	R ₅
Grupo Blanco	: -	-	-	-	R ₆

Donde:

- I.H : Inducción de Heridas.
- X : Tratamiento Tópico con Gel.
- T : Tratamiento Tópico con Cicatricure.
- R : Resultados.

3.3. Técnicas de investigación.

A. Obtención y preparación de la especie vegetal.

1. Recolección y secado de la especie vegetal.

La muestra se obtuvo del distrito de Baños del Inca, provincia y departamento de Cajamarca – Perú, utilizando guantes de látex, tijeras y bolsas.

El secado de la especie vegetal se realizó mediante el método tradicional llamado “secado al aire libre” en donde se colocó sobre una manta al aire libre, bajo techo sin exposición directa al sol, durante 15 días.

Después de la recolección y el secado se seleccionaron las hojas, descartando aquellas que no cumplieran con los criterios de inclusión, luego se procedió a pulverizarlas con la ayuda del mortero y el pilón.

2. Elaboración de tintura a base *Verbena officinalis* “Verbena”.

Se pesó 5, 10 y 20 g de *Verbena officinalis* “Verbena” para ser vertidas en 100 mL de alcohol de 80°, dejándola macerar por 8 días en un frasco de color ámbar y de tapa rosca, agitando de tiempo en tiempo, para luego ser filtrado con algodón obteniendo así las tinturas de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 %.

3. Elaboración del gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena”.

Las concentraciones del gel a utilizar (5, 10 y 20 %) fueron referidos del estudio realizado por Guillermo R (2002)¹¹ titulado “Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico” el cual utilizó como tratamiento geles al 5 %, 10 %, 20 % y 30 % por tres días cada 12 horas; obteniendo mayor efecto cicatrizante con el gel al 5 %.

➤ Formulaciones según concentración:

✓ **Formulación del gel al 5 %:**

- | | |
|----------------------------------|--------------|
| - Carbomer (Carbopol 940 m.r.). | 1,0 g |
| - Propilenglicol. | 5,0 g |
| - Metilparabeno. | 0,1 g |
| - Hidróxido de sodio (5%) c.s.p. | pH = (6 - 7) |
| - Tintura al 5 % c.s.p. | 100,0 g |

✓ **Formulación del gel al 10 %:**

- Carbomer (Carbopol 940 m.r.).	1,0 g
- Propilenglicol.	5,0 g
- Metilparabeno.	0,1 g
- Hidróxido de sodio (5%) c.s.p.	pH = (6 - 7)
- Tintura al 10 % c.s.p.	100,0 g

✓ **Formulación del gel al 20 %:**

- Carbomer (Carbopol 940 m.r.).	1,0 g
- Propilenglicol.	5,0 g
- Metilparabeno.	0,1 g
- Hidróxido de sodio (5%) c.s.p.	pH = (6 - 7)
- Tintura al 20 % c.s.p.	100,0 g

➤ **Método de preparación.**

1. En un recipiente previamente tarado, se hizo una solución con el propilenglicol, metilparabeno y dos terceras partes de la tintura.
2. Se calentó sin llegar a ebullición. Se retiraron del fuego y se dispersó el carbomer agregándolo poco a poco, mientras se agitaba con alta velocidad, hasta total homogeneidad.
3. Se midió el pH del preparado y a continuación, se agregó gota a gota la solución de Hidróxido de sodio (5%), hasta pH 6.
4. Se llevó al peso deseado con la tintura y luego se dejó reposar para su posterior uso.

4. Inducción de heridas.

Se procedió a realizar la depilación de todos los especímenes de los diferentes grupos de estudio apoyados con una crema de depilación en la mitad del tercio superior del lomo (dorso del animal) de cada ratón (excepto los especímenes del grupo blanco).

Después de las 24 horas del depilado de los especímenes, al no observar irritación en su piel, se procedió a realizar los cortes de 1 centímetro (1 cm) de longitud con la ayuda de un bisturí, previo anestesiado de los especímenes con Ketamina a dosis de 100 mg/kg por vía intraperitoneal.

5. Administración tópica de los geles.

Este procedimiento se realizó en base al estudio de Guillermo R (2002)¹¹, quien menciona en el método “tensiométrico” el tratamiento cicatrizante con geles por un lapso de tres días cada 12 horas, tiempo en que los resultados del estudio referido fueron óptimos y confiables.

- **Grupo Problema N° 01.** Este grupo de estudio recibió vía tópica la administración del gel de *Verbena officinalis* “Verbena” a la concentración de 5 % en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.

- **Grupo Problema N° 02.** Este grupo de estudio recibió vía tópica la administración del gel de *Verbena officinalis* “Verbena” a la concentración de 10 % en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.
- **Grupo Problema N° 03.** Este grupo de estudio recibió vía tópica la administración del gel de *Verbena officinalis* “Verbena” a la concentración de 20 % en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.
- **Grupo Control Positivo.** Este grupo de estudio recibió vía tópica la administración del gel cicatricure en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.
- **Grupo Control Negativo.** Este grupo de estudio **NO** recibió tratamiento en el lapso de 3 días que duró esta fase del estudio.
- **Grupo Blanco.** Este grupo de estudio no recibió tratamiento durante 3 días, debido a que a este grupo no se le generó las heridas por incisión.

6. Sacrificio de los especímenes.

Para poder obtener los resultados fue necesario sacrificar a los especímenes de investigación, para lo cual se empleó una sobredosis de Ketamina por vía intraperitoneal.

7. Lectura de resultados.

Para el presente trabajo de investigación se obtuvo tres tipos de resultados que determinaron si el gel a base de *Verbena officinalis* "Verbena" presentó efecto cicatrizante, entre los cuales se consideró:

- 1) **Tamaño de las heridas:** Tuvo como fundamento evaluar la regeneración de tejido que sufrió por la incisión de 1 cm, mediante la medición del tamaño de la herida luego de haber sido aplicado el tratamiento por un periodo de tres días.
- 2) **Resistencia de tracción:** Se fundamentó en la adición de la fuerza de tensión (medida en gramos), necesaria para abrir la herida de 1cm de longitud producidas en el lomo del ratón.

Se procedió a abrir las heridas apoyados con un dinamómetro, con la finalidad de determinar en gramos cual es el valor que abre la herida.

- 3) **Eficacia de cicatrización:** Se fundamentó en el resultado obtenido de la división de la resistencia de tracción necesaria para abrir una herida entre la resistencia de tracción necesaria para abrir piel sana por cien:

$$\text{Eficaciacatrización (\%)} = \frac{\text{"g" que abren piel cicatrizada}}{\text{"g" que abren piel sana}} \times 100$$

3.4. Equipos, instrumentos, materiales y reactivos.

3.4.1. Equipos:

- Balanza “Adventure TEMNAR 2140 modelo explorer”.
- Termo-agitador magnético modelo “práctica pro”.
- Peachímetro mettler toledo con serie MP220.
- Dinamómetro tubular acrílico “Transparent Body”.

3.4.2. Instrumentos:

- Programa IBM SPSS® Statistics versión 20.0.

3.4.3. Materiales:

- Materiales de uso común en el Laboratorio de Biología.

3.4.4. Reactivos:

- Carbopol, 940 del laboratorio Spectrum Chemical MFG. Corp.
- Propilenglicol propanadiol, M = 76,10 de procedencia alemana.
- Metilparabeno del laboratorio Ciencia y Tecnología.
- Hidróxido de sodio del laboratorio Macron Fine Chemicals.
- Gel cicatricure del laboratorio Genomma Lab®.
- Ketamina de 500 mg del laboratorio “Bagó”.
- Alcohol de 96° del laboratorio Alkofarma E.I.R.L.

- Agua destilada en la UPAGU.

3.5. Técnicas de análisis e interpretación de datos.

El análisis de datos se realizó por el programa IBM SPSS® Statistics versión 20.0 aplicando prueba estadística T de Student con la finalidad de determinar la diferencia significativa entre los diferentes grupos de estudio teniendo en cuenta el valor de la probabilidad (p).

3.6. Aspectos éticos de la investigación.

Las consideraciones éticas y de sentido común restringen la investigación en humanos, desde los principios de la Biología, la utilización de animales como reactivos biológicos en el ámbito de la investigación científica ha sido fundamental para el establecimiento de nuevos postulados y la constante validación de los mismos. Es así, como el desarrollo científico en las áreas biomédicas, está directamente relacionado con el nivel de desarrollo de la tecnología y experimentación animal. Por esta razón, el uso de modelos animales para el estudio de enfermedades como la diabetes mellitus ha jugado un papel importante entender los procesos de la misma y han sido de gran valor para el diseño y evaluación de regímenes de tratamiento.⁹

El tema ético compete a todos los individuos pero, con mayor razón, a los involucrados en la investigación biológica, desde el auxiliar a cargo de los animales hasta el directivo de la institución productora o usuaria.¹⁶

La primera condición del científico que trabaja con animales de laboratorio es el respeto por la vida, el dolor o el sufrimiento a que estos pueden ser sometidos en los trabajos de experimentación bajo su responsabilidad.¹⁶

Siempre que se usen animales en investigación, se debe considerar que un objetivo tan importante como el de obtener resultados experimentales, será el minimizar cualquier dolor o angustia que dichos animales pueden sufrir. El refinamiento de los procedimientos para conseguir que estos no causen sufrimiento debe ser parte integrante de toda investigación científica esto es importante tanto del punto de vista de la preocupación humanitaria como para cumplir con los requisitos de la legislación sobre animales de investigación.¹⁶

Los investigadores que trabajen y experimenten con animales están moralmente obligados a manifestarles tres tipos de actitudes: respeto, afecto y gratitud.¹⁶

- **Respeto:** Por tratarse de seres vivos y sensibles, que están experimentando sufrimiento y podrían terminar perdiendo la vida, tratárseles con todas las condiciones que el caso merece.
- **Afecto:** Considerándolos participes con nosotros, del misterio de la vida.
- **Gratitud: Reconocimiento por la importante ayuda al constituirse** nuestros más íntimos colaboradores.

Así mismo, se puede decir que la investigación biomédica en animales es éticamente aceptable, si se sigue el principio de las tres R de la experimentación humanizada para con los animales, propuesta por William Russell (zoólogo y psicólogo) y Rex Burch (microbiólogo) en 1959: reducir, reemplazar y refinar.⁹

- ❖ **Reducir:** Al máximo el número de ellos y, por ende, el total de animales utilizados en investigación.
- ❖ **Reemplazar:** Siempre que sea posible el animal de experimentación por otro modelo experimental, cuando no resulte imprescindible el uso de animales.
- ❖ **Refinar:** Los métodos y técnicas utilizados de modo que produzcan al animal el menor sufrimiento posible.

Muchos laboratorios experimentales han adoptado estos principios éticos igualmente, se cuenta con abundante bibliografía sobre el tema. Por último, cursos y textos que comprenden la formación en las ciencias de los animales de laboratorio, incluyen las pertinentes lecciones sobre la ética en el manejo y la utilización de los animales de laboratorio.⁹

En la práctica, el cuidado de los animales de laboratorio recae en varias personas, pero legalmente y dependiendo de las leyes del país donde se lleve a cabo el estudio, la responsabilidad final con frecuencia recae en el investigador principal que esté realizando el procedimiento científico.¹⁶

IV. RESULTADOS

TABLA N° 01: Peso en gramos obtenidos de las especies *Rattus rattus* variedad albinus de todos los grupos estudiados.

PESO DE ESPECÍMENES DE INVESTIGACIÓN						
ESPECIMENES	Grupo Control Positivo (+)	Grupo Control Negativo (-)	Grupo Problema N° 01	Grupo Problema N° 02	Grupo Problema N° 03	Grupo Blanco
Espécimen N° 01	98,12 g	96,44 g	88,65 g	90,53 g	90,34 g	98,55 g
Espécimen N° 02	95,78 g	87,21 g	95,03 g	97,43 g	94,44 g	89,99 g
Espécimen N° 03	99,29 g	97,27 g	80,54 g	99,54 g	93,98 g	97,12 g
Espécimen N° 04	85,44 g	96,59 g	93,98 g	93,33 g	96,43 g	87,56 g
PROMEDIO	94,66 g	94,38 g	92,55 g	95,21 g	93,80 g	93,31 g

*Fuente: Datos obtenidos el (17/11/2016) en el laboratorio de Biología de la UPAGU.

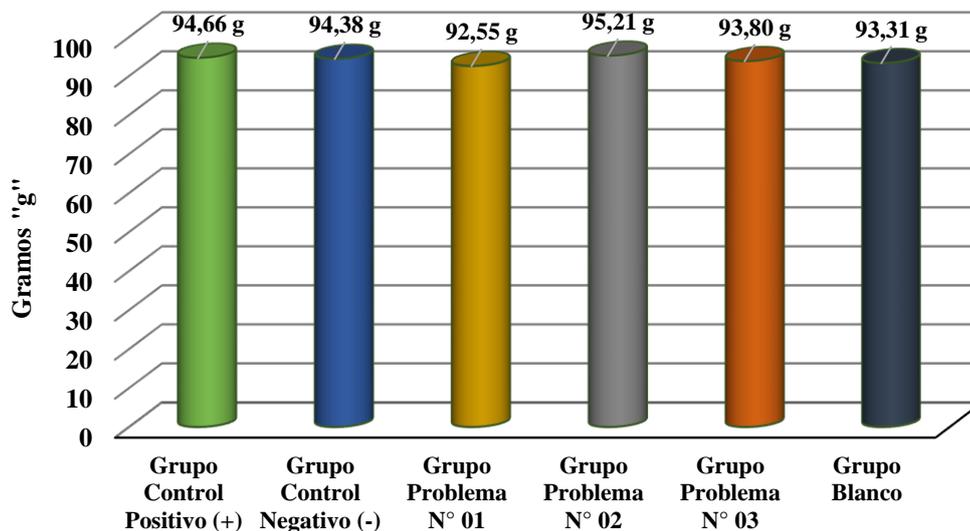


GRÁFICO N° 01: Pesos promedio en gramos obtenidos de las especies *Rattus rattus* variedad albinus de los diferentes grupos estudiados.

TABLA N° 02: Tamaño de heridas de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.

TAMAÑO DE HERIDA POST TRATAMIENTO DE TRES DÍAS					
ESPECÍMENES	Grupo Control Negativo (-)	Grupo Control Positivo (+)	Grupo Problema N° 01	Grupo Problema N° 02	Grupo Problema N° 03
Espécimen N° 01	1,00 cm	0,90 cm	1,00 cm	0,80 cm	0,70 cm
Espécimen N° 02	1,00 cm	1,00 cm	0,90 cm	0,90 cm	0,80 cm
Espécimen N° 03	1,00 cm	1,00 cm	1,00 cm	0,90 cm	0,80 cm
Espécimen N° 04	1,00 cm	0,90 cm	1,00 cm	0,90 cm	0,80 cm
PROMEDIO	1,00 cm	0,95 cm	0,98 cm	0,88 cm	0,78 cm

*Fuente: Datos obtenidos el (17/11/2016) en el laboratorio de Biología de la UPAGU.

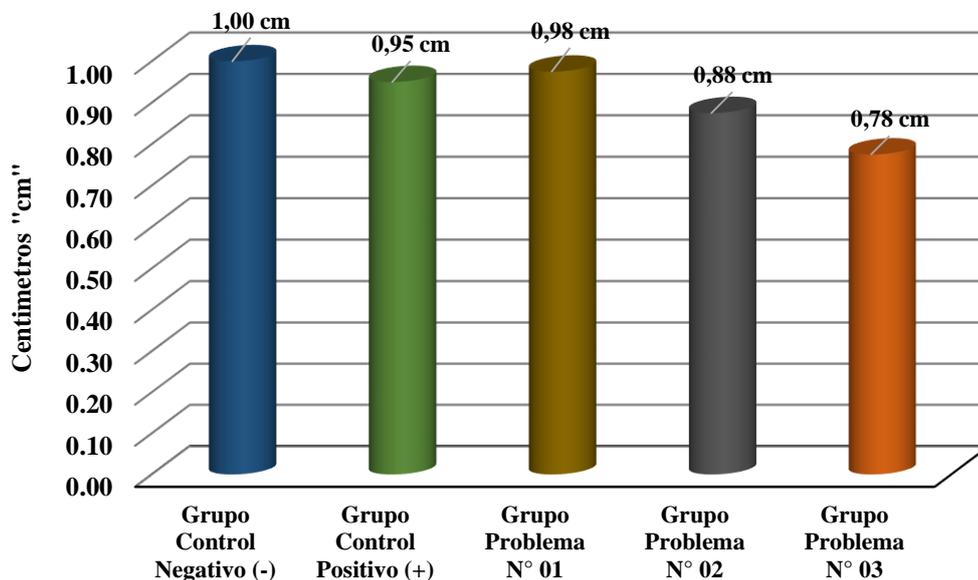


GRÁFICO N° 02: Tamaño promedio de las heridas de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.

TABLA N° 03: Resistencia de tracción de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.

RESISTENCIA DE TRACCIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO						
ESPECÍMENES	Grupo Control Positivo (+)	Grupo Control Negativo (-)	Grupo Problema N° 01	Grupo Problema N° 02	Grupo Problema N° 03	Grupo Blanco
Especímen N° 01	48 g	35 g	41 g	57 g	95 g	125 g
Especímen N° 02	49 g	28 g	38 g	70 g	88 g	146 g
Especímen N° 03	52 g	37 g	42 g	59 g	79 g	134 g
Especímen N° 04	46 g	37 g	48 g	61 g	92 g	175 g
PROMEDIO	48,75 g	34,25 g	42,25 g	61,75 g	88,50 g	145,00 g

*Fuente: Datos obtenidos el (17/11/2016) en el laboratorio de Biología de la UPAGU.

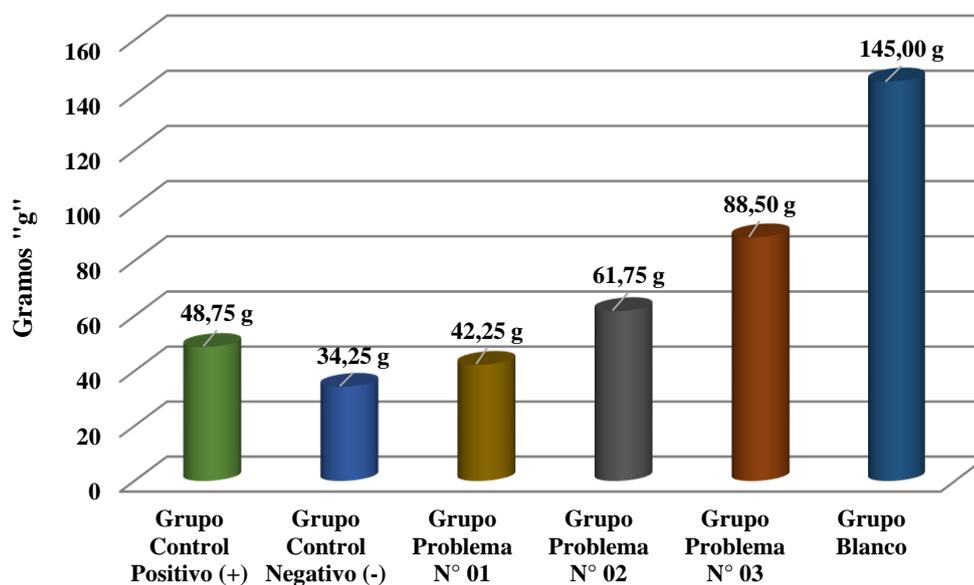


GRÁFICO N° 03: Resistencia de tracción promedio de los especímenes de los diferentes grupos de estudio post tratamiento.

TABLA N° 04: Eficacia de la cicatrización de los especímenes de los diferentes grupos de estudio.

EFICACIA DE LA CICATRIZACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO						
ESPECÍMENES	Grupo Control Positivo (+)	Grupo Control Negativo (-)	Grupo Problema N° 01	Grupo Problema N° 02	Grupo Problema N° 03	Grupo Blanco
Espécimen N° 01	33,10 %	24,14 %	28,28 %	39,31 %	65,52 %	86,21 %
Espécimen N° 02	33,79 %	19,31 %	26,21 %	48,28 %	60,69 %	100,69 %
Espécimen N° 03	35,86 %	25,52 %	28,97 %	40,69 %	54,48 %	92,41 %
Espécimen N° 04	31,72 %	25,52 %	33,10 %	42,07 %	63,45 %	120,69 %
PROMEDIO	33,62 %	23,62 %	29,14 %	42,59 %	61,03 %	100,0 %

*Fuente: Datos obtenidos el (17/11/2016) en el laboratorio de Biología de la UPAGU.

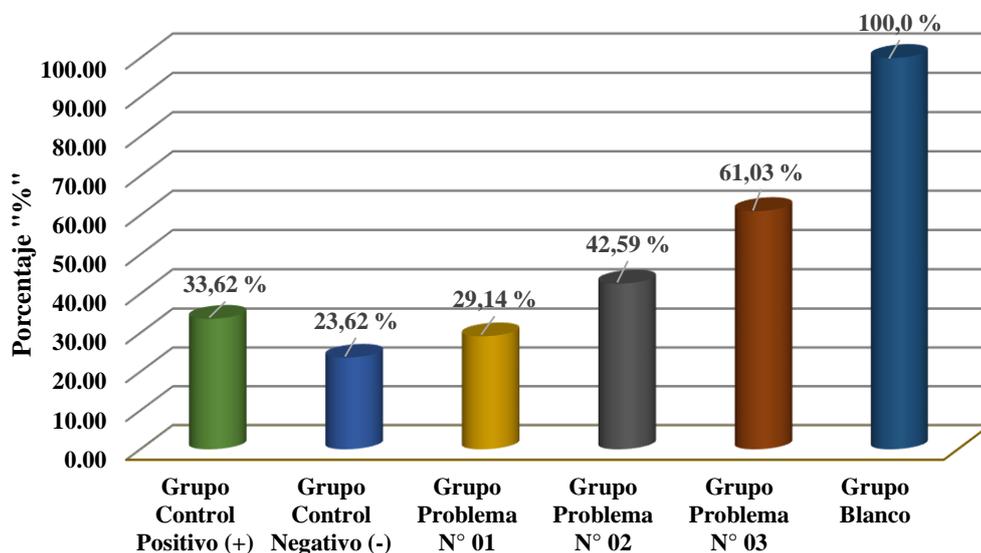


GRÁFICO N° 04: Eficacia de la cicatrización promedio de los especímenes de los diferentes grupos de estudio.

TABLA N° 05: Análisis estadístico T de Student de los resultados obtenidos de la eficacia de la cicatrización.

COMPARACIÓN DE GRUPOS		Sig.	INTERPRETACIÓN
	<i>Control Negativo</i>	0,0102	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Problema N° 01</i>	0,1155	No hay diferencia significativa
Control Positivo	<i>Problema N° 02</i>	0,0261	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Problema N° 03</i>	0,0033	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Blanco</i>	0,0038	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Problema N° 01</i>	0,0122	<i>Si hay diferencia significativa</i>
Control Negativo	<i>Problema N° 02</i>	0,0109	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Problema N° 03</i>	0,0010	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Blanco</i>	0,0020	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Problema N° 02</i>	0,0195	<i>Si hay diferencia significativa</i>
Problema N° 01	<i>Problema N° 03</i>	0,0011	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>blanco</i>	0,0017	<i>Si hay diferencia significativa</i>
Problema N° 02	<i>Problema N° 03</i>	0,0108	<i>Si hay diferencia significativa</i>
	<i>Blanco</i>	0,0041	<i>Si hay diferencia significativa</i>
Problema N° 03	<i>Blanco</i>	0,0137	<i>Si hay diferencia significativa</i>

*Fuente: Programa IBM SPSS® Statistics versión 20.0

Leyenda:

- $P > 0,05$: *No hay diferencia significativa*
- $P < 0,05$: *Si hay diferencia significativa*

V. DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados se acepta la hipótesis de trabajo que establece que los geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % si presentan efecto cicatrizante en heridas ocasionadas por incisión.

Los valores obtenidos que se exponen en las tablas y gráficos de los resultados muestran cómo fue evolucionando el proceso de cicatrización durante tres días de aplicación del gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a diferentes concentraciones, basándose en tres indicadores concretos entre los cuales tenemos tamaño de la herida, resistencia de tracción y eficacia de la cicatrización, obteniéndose como resultado:

- ✓ **Grupo problema N° 01:** Presentó como resultado una disminución de tamaño de herida de 1 cm a 0,98 cm en el tercer día de estudio (Tabla y Gráfico N° 02), así como 42,25 g a la resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y un 29,14 % de eficacia de cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

- ✓ **Grupo problema N° 02:** Presentó como resultado una disminución de tamaño de herida de 1 cm a 0,88 cm en el tercer día de estudio (Tabla y Gráfico N° 02), así como 61,75 g a la resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y un 42,59 % de eficacia de cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

- ✓ **Grupo problema N° 03:** Presentó como resultado una disminución de tamaño de herida de 1 cm a 0,78 cm en el tercer día de estudio (Tabla y Gráfico N° 02), así como 88,50 g a la resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y un 61,03 % de eficacia de cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

- ✓ **Grupo control positivo:** Presentó como resultado una disminución de tamaño de herida de 1 cm a 0,95 cm en el tercer día de estudio (Tabla y Gráfico N° 02), así como 48,75 g a la resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y un 33,62 % de eficacia de cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

- ✓ **Grupo control negativo:** Presentó como resultado una homogeneidad de tamaño de herida promedio durante los tres días de estudio (Tabla y Gráfico N° 02), así como 34,25 g de resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y un 23,62 % de eficacia de la cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

- ✓ **Grupo blanco:** No presentó resultados sobre tamaños de herida debido a que este no fue sometido a este procedimiento basado en la metodología, debido a que este grupo fue tomado como base para los resultados de resistencia de tracción y eficacia en la cicatrización, resultados que fueron 145 g de resistencia de tracción (Tabla y Gráfico N° 03) y 100 % de eficacia de la cicatrización (Tabla y Gráfico N° 04).

De los resultados obtenidos se puede analizar que teniendo en cuenta el grupo control negativo (proceso de cicatrización fisiológica normal); el cual no contó con

tratamiento cicatrizante y que obtuvo como resultado una homogeneidad de tamaño promedio de la herida durante los tres días que duró el estudio así como 34,25 g de resistencia de tracción y un 23,62 % de eficacia de la cicatrización; al ser comparado con los grupos problema de estudio a los cuales se les administró el gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a diferentes concentraciones, se puede observar que estos presentan mejores resultados y una diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$ (Tabla N° 05) debido a que presentaron menor tamaño de heridas así como una mejor resistencia de tracción y eficacia de cicatrización al finalizar el estudio.

Estos resultados demuestran que el gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a diferentes concentraciones influyen en el tamaño de las heridas generadas a los especímenes del genero *Rattus rattus* variedad albinus así como en el mejoramiento de la eficacia de la cicatrización, esto puede asociarse a los diferentes fitocomponentes presentes en esta especie vegetal tale como lo mencionan Arango G y Vásquez M (2008)² en su estudio “Efecto tóxico de *Verbena officinalis* (familia *verbenaceae*) en *Sitophilus granarius* (coleoptera: *curculionidae*)” en el cual refieren que la *Verbena officinalis*, presenta abundancia de los metabolitos secundarios correspondientes a los grupos de: fenoles y taninos, de mediana cantidad los esteroides, flavonoides, antraquinonas, lactonas sesquiterpénicas, y bajas cantidades de glicósidos cardiotónicos.

Deepak M y Handa S (2000)⁶ en su estudio “Actividad antiinflamatoria y química composición de extractos de *Verbena officinalis*” dan a resaltar los componentes

presentes en esta especie vegetal entre los cuales existen diferentes tipos de polifenoles y taninos a los que se les atribuye los diferentes efectos terapéuticos, entre los cuales refieren la actividad antiinflamatoria que se encontró en especímenes de investigación.

Hisaza J (2007)¹³ en su artículo “Taninos o polifenoles vegetales” publicado en la revista ciencia y tecnología refiere que los taninos son compuestos polifenólicos, más o menos complejos, de origen vegetal, masa molecular relativamente elevada, los cuales presentan propiedades como astringencia y vasoconstricción los que les brindan propiedades como cicatrizante, esto se debe a su capacidad para unirse a macromoléculas como hidratos de carbono y proteínas, estableciendo enlaces entre las fibras de colágeno de la piel; los taninos y las macromoléculas se combinan gracias a los grupos fenólicos de los primeros formando puentes de hidrógeno, a la vez se establecen enlaces covalentes que son los que aseguran que la unión perdure a lo largo del tiempo, y se puedan emplear por vía tópica en heridas, en diversos problemas de la piel, en ciertas dermatosis; así como en cosmética como tónicos astringentes.

Alvares J (2007)¹ en su artículo “Taninos la revolución enológica” publicado en la revista Enología refiere que no solo la capacidad astringente de algunas especies vegetales dotan a estas de capacidad cicatrizante y regenerativa de los tejidos y la piel, sino que a ésta, se suma la capacidad antioxidante de los compuestos polifenólicos, los cuales sirven como cofactor en la síntesis de colágeno,

proteoglicanos y proteínas necesarias para el proceso de cicatrización y regeneración de la piel y tejidos.

Cabe destacar que *Verbena officinalis* “Verbena” pertenece a una familia de especies que es característica su actividad cicatrizante, tal es el caso de *Verbena litoralis* “Verbena de litoral” la cual es descrita por Jaramillo A (2003)¹⁴ en su investigación “Plantas Medicinales en los Jardines de las Veredas Mancilla, la Tribuna, Pueblo Viejo y Tierra Morada” en la cual refiere que *Verbena litoralis* es una especie muy utilizada para diferentes patologías así como agente cicatrizante de heridas.

Todo ello permite evidenciar que los geles elaborados a base de la tintura de *Verbena officinalis* “Verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % si presentan efecto cicatrizante en heridas ocasionadas por incisión, resultados que se asemejan a los obtenidos por Guillermo R (2002)¹¹ en su estudio titulado “Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico”, el cual utilizó el método tensiométrico y corroborando con corte histológico, para observar la evaluación histológica de cada caso, obteniendo como resultado que el gel presentó efecto cicatrizante, siendo la concentración del 5 % la que obtuvo mejor efecto.

Estos resultados también se asemejan a los obtenidos por Gallardo J y Barboza L (2002)¹⁰ en su estudio titulado “Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* (Sangre de Drago)”, estudio que también empleó el método

tensiométrico, el cual analizó los geles a concentraciones de 0,5 %, 1 % y 2 %, obteniéndose resultados favorables al gel al 2 % de látex de *Croton lechleri* “Sangre de Drago” a comparación de las otras concentraciones.

Los resultados obtenidos pueden deberse al alto contenido de metabolitos secundarios como los taninos (por sus propiedades de astringencia y vasoconstricción los que les brindan propiedades como cicatrizante, esto se debe a su capacidad para unirse a macromoléculas como hidratos de carbono y proteínas, estableciendo enlaces entre las fibras de colágeno de la piel)¹³ y polifenoles (como cofactor en la síntesis de colágeno, proteoglicanos y proteínas necesarias para el proceso de cicatrización y regeneración de la piel y tejidos)¹; teniendo en cuenta que estos resultados presentan diferencia estadísticamente significativa al comparar las diferentes concentraciones $p < 0,05$, resultados que son a favor de los geles de mayor concentración, los cuales superan al gel “cicatricure” a excepción del gel al 5 % de *Verbena officinalis* “Verbena”, lo que demuestra que éste presenta la misma capacidad cicatrizante que el gel cicatricure (gel que debe su propiedad a los pentapéptidos que lo constituyen, los cuales le dan la capacidad de intervenir en el proceso de formación del colágeno y la elastina estimulando así su producción en la piel) y que los geles al 10 y 20 % presentan mejor efecto que el cicatricure lo que se podría asociar a la mayor cantidad de taninos y polifenoles presentes en estos.

VI. CONCLUSIONES

- El efecto cicatrizante del gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” a concentraciones de 5 %, 10 % y 20 % en *Rattus rattus* variedad albinus disminuyó el tamaño de herida de 1 cm a 0,98 cm, 0,88 cm y 0,78 cm respectivamente en los diferentes grupos problema y arrojó un 29,14 %, 42,59 % y 61,03 % de eficacia de cicatrización en cada caso.
- Se formuló y elaboró el gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % obteniendo preparados homogéneos y de pH adecuado para su utilización.
- El gel a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” a las concentraciones de 5, 10 y 20 % arrojó mayor eficacia de cicatrización 61,03% en el de mayor concentración (20%) y menor eficacia 29,14 % a la menor concentración (5%), resultados que presentan una diferencia estadísticamente significativa de $p < 0,05$ respecto al grupo blanco.
- El gel elaborado a base de la tintura de *Verbena officinalis* “verbena” a las concentraciones de 10 y 20 % presentó eficacia similar al gel cicatricure con una diferencia significativa de $p < 0,05$; no así la concentración del 5 %, la que presentó menor eficacia en comparación al gel cicatricure con una diferencia significativa de $p > 0,05$.

VII. RECOMENDACIONES

- Incentivar estudios de efecto cicatrizante con otras especies vegetales, ya que nuestro departamento cuenta con gran variedad de especies que aún no han sido estudiadas.

- Dar a conocer los resultados de esta tesis a los profesionales de salud para que opten por el uso de esta especie vegetal como terapia alternativa o complementaria por las propiedades que se le atribuyen.

- Tener en cuenta al momento de calentar los insumos, no dejar que llegue a ebullición porque al momento de dispersar el carbomer puede formarse grumos y no lograr la homogeneidad deseada.

- Si se quiere continuar investigando los geles con las concentraciones mencionadas en este trabajo, se recomienda realizar un control de calidad de los productos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvares J. Taninos la revolución enológica. Rev. Enología. (España). 2007; 2 (1): 01 - 15.
2. Arango G, Vásquez M. Efecto tóxico de *Verbena officinalis* (familia *verbenaceae*) en *Sitophilus granarius* (coleoptera: *curculionidae*). Rev. Lasallista Investig. (Colombia). 2007; 5 (2): 74 - 82.
3. Arroyo D, Pareja B, Raes J. Efecto cicatrizante del *Piper angustifolium* R. & P. sobre lesiones de piel inducidas en animales de Experimentación. Rev. Dermatol. (Perú). 1999; 10 (1): 48 - 51.
4. Calvo M. Actividad antiinflamatoria y analgésica de la preparación tópica de *Verbena officinalis* L. Rev. J Ethnopharmacol. (EE.UU). 2006; 107 (3): 380 - 382.
5. cicatricure.com.ar. Cicatricure. [sede Web]. Argentina: Gel par cicatrices; 2010. [actualizado en febrero del 2016; acceso 01 de febrero del 2017]. Disponible en: <https://www.cicatricure.com.ar/productos/cicatrices-y-estrias/cicatricure-gel/>.

6. Deepak M, Handa S. Actividad Antiinflamatoria y Química Composición de Extractos de *Verbena Officinalis*. Rev. Phytother Res. (EE.UU). 2000; 14 (6): 463 - 465
7. Fahmi T. Estudio de la actividad sobre el sistema nervioso central de especies vegetales procedentes de la flora egipcia. [Tesis para optar el Grado de Doctor]. España - Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2013.
8. Fernández L, Muñoz V, Fornes B. Enfermería dermatológica: La cicatrización de las heridas. 3ª ed. España: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia; 2003. p. 1 - 23.
9. Fuentes F, Mendoza R, Rosales A y Cisneros R. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio. [Resumen en internet]. Perú - Lima: Centro Nacional de Productos Biológicos; 2008. [actualizado en noviembre del 2013; acceso 20 mayo del 2016]. p. 1 - 54. Disponible en:
http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/GUIA_ANIMALES_RATON.pdf.
10. Gallardo G, Barboza M. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* "Sangre de Drago". Rev. Cient Cienc Med (Perú). 2015; 18 (1): 10 - 16.

11. Guillermo R. Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]. Perú - Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2002.
12. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ª ed. México: Mc Graw Hill Educación; 2003. p. 1 - 23.
13. Hisaza J. Taninos o Polifenoles. Rev. Scientia et Technica (Colombia). 2007; 13 (33): 13 - 18.
14. Jaramillo A. Plantas Medicinales en los Jardines de las Veredas Mancilla, la Tribuna, Pueblo Viejo y Tierra Morada. [Tesis para optar el Título Profesional de Biólogo]. Colombia - Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias; 2003.
15. Juvé J, Viscasillas A, Pozo A. Geles en demofarmacia: conceptos generales y elementos para su formulación. España: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya; 2007. p. 58 - 68.
16. Mrad A. Ética de la Investigación con los Animales. [Resumen en internet]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2001. [actualizado en febrero

del 2013; acceso 13 de mayo del 2016]. p. 13-36. Disponible en:
http://www.bdigital.unal.edu.co/783/21/263__20_Capi_19.pdf.

17. Osorio E. Aspectos Básicos de Farmacognosia. Turquía: Universidad de Antioquia; 2009. p. 41 - 80.

ANEXOS

ANEXO N° 01 GALERÍA FOTOGRÁFICA



Fotografía N° 01: Especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” en su hábitat natural en proceso de crecimiento.



Fotografía N° 02: Recolección de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” de su hábitat natural.



Fotografía N° 03: Especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” recolectada de su hábitat natural.



Fotografía N° 04: Secado de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” recolectada de su hábitat natural.



Fotografía N° 05: Selección de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” teniendo en cuenta los criterios de inclusión.



Fotografía N° 06: Pulverización de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” para su uso.



Fotografía N° 07: Pesado de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” para la elaboración de la tintura a diferentes concentraciones.



Fotografía N° 08: dilución del alcohol de 96° a 80° con agua destilada para la elaboración de la tintura de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena”.



Fotografía N° 09: Inserción de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a un recipiente con su peso establecido para las diferentes concentraciones de la tintura.



Fotografía N° 10: Administración del alcohol de 80° sobre la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” para la obtención de las tinturas a diferentes concentraciones.



Fotografía N° 11: Especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” más alcohol de 80° para la obtención de las tinturas a concentraciones de 5, 10 y 20 %.



Fotografía N° 12: Embalaje de los recipientes que contienen la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” más alcohol de 80° para la obtención de las tinturas a concentraciones de 5, 10 y 20 %.



Fotografía N° 13: Recipientes rotulados que contienen la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” más alcohol de 80° para la obtención de las tinturas a concentraciones de 5, 10 y 20 %.



Fotografía N° 14: Resultados (tinturas a concentraciones de 5, 10 y 20 %) luego de 8 días de maceración de la especie vegetal con alcohol de 80° y movimiento constante del recipiente.



Fotografía N° 15: Filtración de las tinturas de diferentes concentraciones (5, 10 y 20 %) apoyadas con embudo y papel filtro.



Fotografía N° 16: Almacenamiento de las tinturas en recipientes apropiados de color ámbar y de tapa rosca para su inserción en el gel a diferentes concentraciones a preparar posteriormente.



Fotografía N° 17: Tinturas al 5, 10 y 20 % de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” almacenada en recipientes de color ámbar y de tapa rosca para su incorporación de extracto en el gel a diferentes concentraciones a preparar posteriormente.



Fotografía N° 18: Materiales y reactivos para la elaboración de los geles a base de las tinturas al 5, 10 y 20 % de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a preparar posteriormente.



Fotografía N° 19: Pesado de los reactivos para la elaboración de los geles a base de las tinturas al 5, 10 y 20 % de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a preparar posteriormente.



Fotografía N° 20: Elaboración de la solución a base de los reactivos (propilenglicol y metilparabeno) y dos terceras partes de la tintura para la elaboración de los geles a concentración de 5, 10 y 20 %.



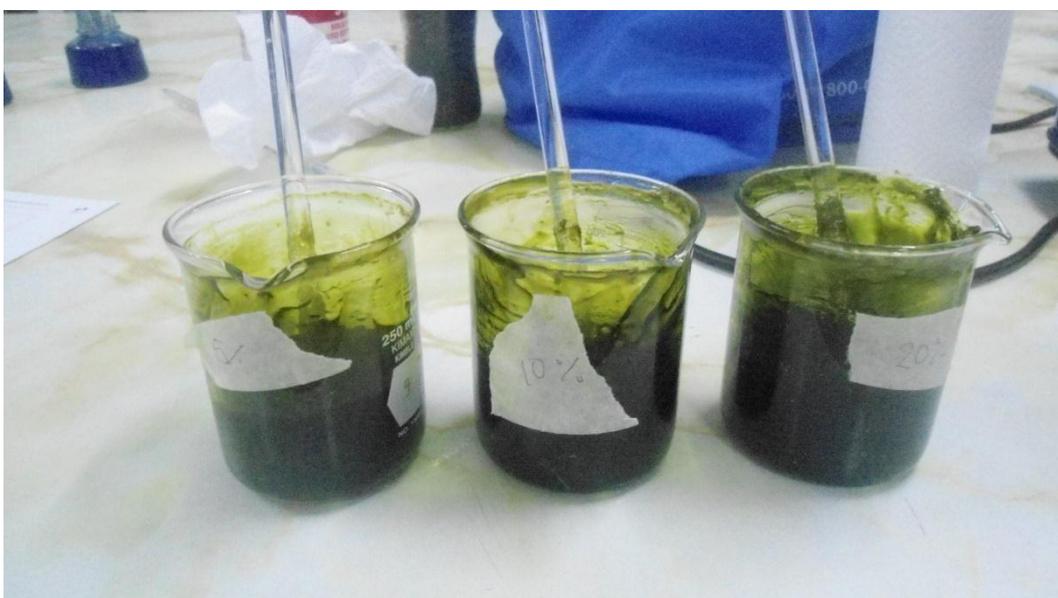
Fotografía N° 21: Agitación de la solución a temperatura elevada (sin llegar a ebullición) e incorporación del carbomer poco a poco hasta homogeneidad de la solución.



Fotografía N° 22: Medición del pH de la solución e inserción de los dos tercios de la tintura sobrantes hasta llegar a su peso establecido en la fórmula de elaboración del gel a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena”.



Fotografía N° 23: Agitación del gel a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” hasta coger consistencia.



Fotografía N° 24: Geles obtenidos a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” de 5, 10 y 20 %.



Fotografía N° 25: Almacenamiento de los geles obtenidos a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” de 5, 10 y 20 % en su recipiente definitivo elaborado por las investigadoras o tesistas.



Fotografía N° 26: Geles a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a concentraciones de 5, 10 y 20 % en su recipiente definitivo elaborado por las investigadoras o tesistas.



Fotografía N° 27: Tesista Jessica Loruhana Días Alva con los geles a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a concentraciones de 5, 10 y 20 % en su recipiente definitivo.



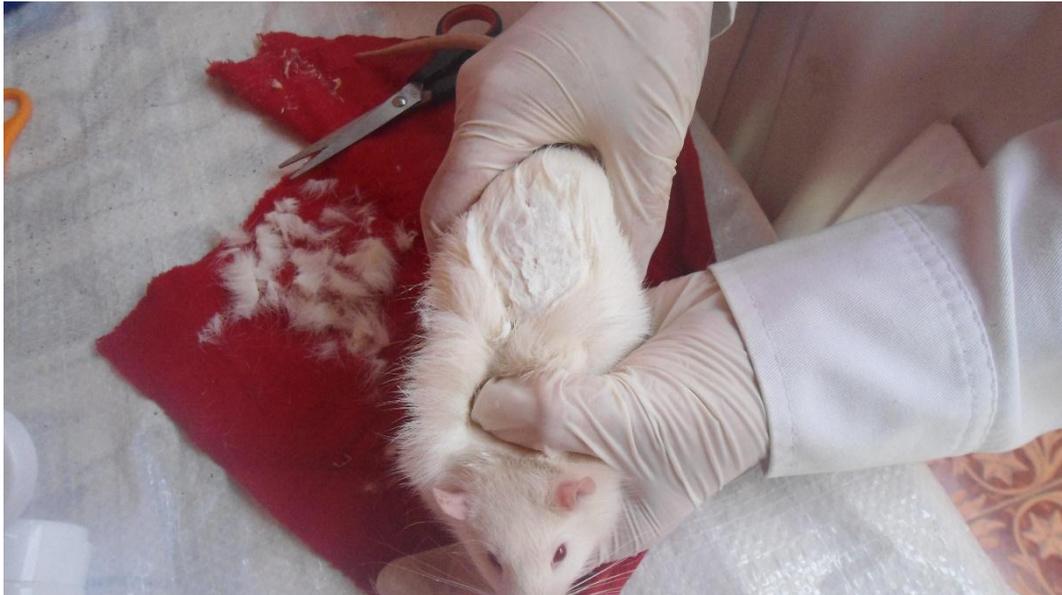
Fotografía N° 28: Tesista Hilda Maribel Vargas Prado con los geles a base de la especie vegetal *Verbena officinalis* “verbena” a concentraciones de 5, 10 y 20 % en su recipiente definitivo.



Fotografía N° 29: Proceso de pesado de los especímenes de investigación del género *Rattus rattus* variedad albinus para su empleo en el trabajo de investigación y el cálculo para la administración de los diferentes preparados.



Fotografía N° 30: Proceso de clasificación de los especímenes de investigación del género *Rattus rattus* variedad albinus en grupos de cuatro para su empleo en el trabajo de investigación.



Fotografía N° 31: Administración de la crema de depilación en la mitad del tercio superior del lomo (dorso del animal) de cada espécimen del género *Rattus rattus* variedad albinus (excepto los especímenes del grupo blanco).



Fotografía N° 32: Proceso de depilación en la mitad del tercio superior del lomo (dorso del animal) de cada espécimen del género *Rattus rattus* variedad albinus (excepto los especímenes del grupo blanco).



Fotografía N° 33: Proceso de descarte de irritación en el área depilada de los especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus luego de 24 horas de la depilación para su inclusión al estudio.



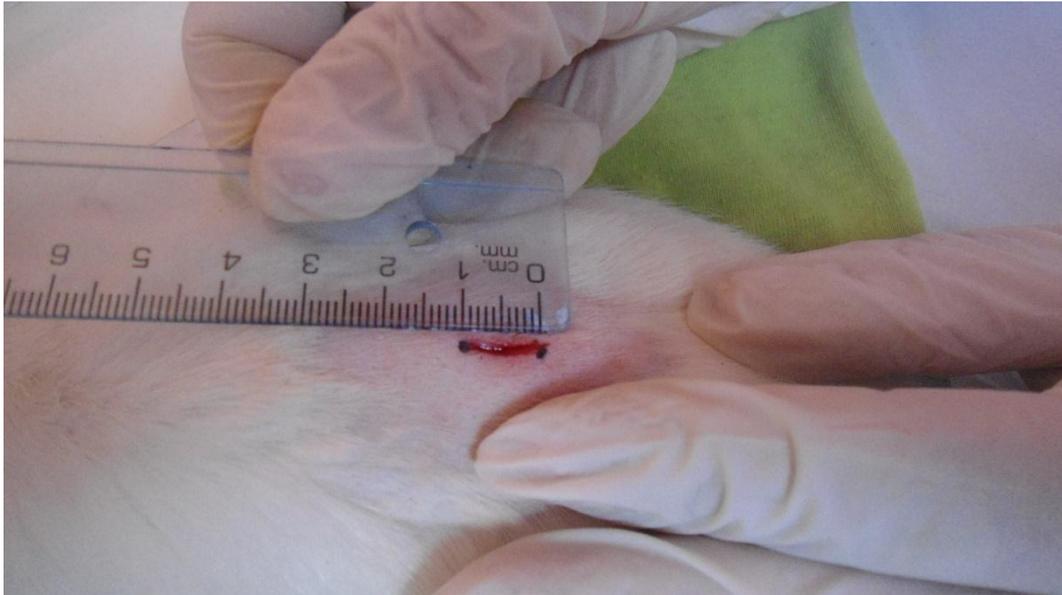
Fotografía N° 34: Dosificación de Ketamina para el anestesiado de los especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus a dosis de 100 mg/kg.



Fotografía N° 35: Administración de Ketamina para el anestesiado de los especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus por vía intraperitoneal a dosis de 100 mg/kg.



Fotografía N° 36: Medición y marcación del área (1 cm) de los especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus anestesiados y que van a ser sometida a incisión con bisturí con medidas correctas de bioseguridad.



Fotografía N° 37: Incisión de un centímetro realizada con bisturí a los especímenes del género *Rattus rattus* variedad albinus anestesiados con medidas correctas de bioseguridad.



Fotografía N° 38: Administración vía tópica de los gel de *Verbena officinalis* “Verbena” a sus respectivos grupos en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.



Fotografía N° 39: Administración vía tópica del gel cicatricure al grupo control positivo en las heridas generadas por incisión apoyados con un hisopo por cada 12 horas durante 3 días.



Fotografía N° 40: Sacrificio de los especímenes género *Rattus rattus* variedad *albinus* con sobredosis de Ketamina administrada por vía intraperitoneal para la obtención de resultados.



Fotografía N° 41: Lectura de resultados obtenidos del tamaño de la herida al tercer día de la administración de los preparados (gel cicatricure y geles de *Verbena officinalis* “Verbena” a diferentes concentraciones) respectivamente.



Fotografía N° 42: Lectura de resultados obtenidos de la resistencia a la tracción (abrir las heridas apoyados con un dinamómetro, con la finalidad de determinar en gramos cual es el valor que abre la herida) al tercer día de la administración de los preparados respectivamente.



Fotografía N° 43: Lectura de resultados obtenidos de la resistencia a la tracción del grupo blanco (abrir la piel sana con un dinamómetro, con la finalidad de determinar en gramos cual es el valor que abre la herida).

ANEXO N° 02

ANÁLISIS PARAMÉTRICO T DE STUDENT DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control positivo</i>	<i>control negativo</i>
Media	33.6207	23.6207
Varianza	2.9727	8.6801
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.0234	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	5.8	
P(T<=t) una cola	0.0051	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.010199	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control positivo</i>	<i>problema N° 01</i>
Media	33.6207	29.1379
Varianza	2.9727	8.3631
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.5326	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	2.1974	
P(T<=t) una cola	0.0577	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.115452	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control positivo</i>	<i>problema N° 02</i>
Media	33.6207	42.5862
Varianza	2.9727	15.6560
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.02905	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-4.1110	
P(T<=t) una cola	0.0130	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.026066	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control positivo</i>	<i>problema N° 03</i>
Media	33.6207	61.0345
Varianza	2.9727	22.9885
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.8726	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-8.6272	
P(T<=t) una cola	0.0016	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.003275	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control positivo</i>	<i>blanco</i>
Media	33.6207	100.0000
Varianza	2.9727	225.4459
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.6308	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-8.2163	
P(T<=t) una cola	0.0019	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.003774	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control negativo</i>	<i>problema N° 01</i>
Media	23.6207	29.1379
Varianza	8.6801	8.3631
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.7583	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-5.4349	
P(T<=t) una cola	0.0061	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.012228	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control negativo</i>	<i>problema N° 02</i>
Media	23.6207	42.5862
Varianza	8.6801	15.6560
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.8806	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-5.6628	
P(T<=t) una cola	0.0055	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.010906	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control negativo</i>	<i>problema N° 03</i>
Media	23.6207	61.0345
Varianza	8.6801	22.9885
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.0954	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-12.7647	
P(T<=t) una cola	0.0005	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.001037	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>control negativo</i>	<i>blanco</i>
Media	23.6207	100.0000
Varianza	8.6801	225.4459
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.1111	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-10.1999	
P(T<=t) una cola	0.0010	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.002008	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 01</i>	<i>problema N° 02</i>
Media	29.1379	42.5862
Varianza	8.3631	15.6560
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.4538	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-4.5856	
P(T<=t) una cola	0.0097	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.019477	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 01</i>	<i>problema N° 03</i>
Media	29.1379	61.0345
Varianza	8.3631	22.9885
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.1887	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-12.4822	
P(T<=t) una cola	0.0006	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.001108	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 01</i>	<i>blanco</i>
Media	29.1379	100.0000
Varianza	8.3631	225.4459
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.7156	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-10.8170	
P(T<=t) una cola	0.0008	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.001690	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 02</i>	<i>problema N° 03</i>
Media	42.5862	61.0345
Varianza	15.6560	22.9885
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	-0.0961	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-5.6736	
P(T<=t) una cola	0.0054	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.010847	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 02</i>	<i>blanco</i>
Media	42.5862	100.0000
Varianza	15.6560	225.4459
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.2962	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-8.0022	
P(T<=t) una cola	0.0020	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.004073	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas

	<i>problema N° 03</i>	<i>blanco</i>
Media	61.0345	100.0000
Varianza	22.9885	225.4459
Observaciones	4	4
Coefficiente de correlación de Pearson	0.1740	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	-5.2142	
P(T<=t) una cola	0.0069	
Valor crítico de t (una cola)	2.3534	
P(T<=t) dos colas	0.013715	
Valor crítico de t (dos colas)	3.1824	

*Fuente: Programa IMB SPSS® Statistics versión 20.0