

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA.

**EFFECTO CICATRIZANTE DE LA CREMA A BASE DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *Cestrum auriculatum* L´
Héritier “Hierba santa” EN RATONES ALBINOS**

Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y
Bioquímico

TESISTAS:

Katerine Gaby Mayta Chahua

Yanet Giovana Caillahua Aquino

ASESOR:

Mg. Orlando Oscar Acosta Cornejo

LIMA – PERÚ

2019

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, brindándome la oportunidad de cumplir mis metas profesionales y personales.

A mis amados padres Hilda Chahua y Adolfo Mayta por su apoyo incondicional, cariño, comprensión, por enseñarme a no rendirme, alcanzar mis sueños y por ser ejemplo de perseverancia y constancia.

A mis hermanos Melisa M y Elmer B, por su confianza y por estar siempre ahí brindándome fuerzas para poder superarme cada día.

Katerine Gaby Mayta Chahua

Dedico este logro a nuestro creador por haberme bendecido a cumplir este hermoso sueño profesional.

A mi madre por su constante motivación para seguir adelante para poder cumplir mis objetivos.

Yanet Giovana Caillahua Aquino

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la inteligencia idónea y guiarme por los caminos rectos a lo largo de la carrera profesional.

A mi asesor de tesis Mg. Orlando Oscar Acosta Cornejo, por bríndame su asesoramiento y dedicación, para el desarrollo del presente trabajo.

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por los conocimientos impartidos y a los profesores que con nobleza y entusiasmo dejaron enseñanzas que nunca olvidare.

Katerine Gaby Mayta Chahua

Yanet Giovana Caillahua Aquino

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Acta de sustentación	
Dedicatoria	
Agradecimiento	
Índice general	
Índice tablas	
Índice de figuras	
Índice de anexos	
Resumen	
Abstract	
Introducción	1
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.1. Descripción de la realidad problemática	2
1.2. Formulación del problema	4
1.2.1. Problema general	4
1.2.2. Problemas específicos	4
1.3. Objetivos	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. Justificación e importancia del estudio	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes del estudio	6
2.1.1. Nacionales	6
2.1.2. Internacionales	8

2.2. Bases teóricas	9
2.3. Hipótesis	30
2.3.1. Hipótesis general	30
2.3.2. Hipótesis específicas	30
2.4. Variables	31
2.4.1. Tabla de operacionalización de variables	31
2.5. Marco conceptual	32
CAPÍTULO III: MÉTODO	33
3.1. Tipo de estudio	33
3.2. Diseño a utilizar	33
3.3. Población	37
3.4. Muestra	37
3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	38
3.6. Procesamiento de datos	38
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	39
4.1. Presentación de resultados	39
4.2. Contrastación de hipótesis	44
4.3. Discusión	48
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	53
5.1. Conclusiones	53
5.2. Recomendaciones	54
REFERENCIAS	55
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Capas de la piel	12
Tabla 2.	Estructura, función, procesos biológicos y patología de la piel	14
Tabla 3.	Factores que participan en la cicatrización	16
Tabla 4.	Reacciones positivas de identificación de metabolitos secundarios según reactivos específicos	22
Tabla 5.	Acción fisiológica de algunos alcaloides	23
Tabla 6.	Ensayo de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Héritier “Hierba santa”	39
Tabla 7.	Ensayo de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Héritier “Hierba santa”	41
Tabla 8.	Promedio de tensión de apertura de herida y porcentaje de efecto cicatrizante según grupos de tratamiento.	43
Tabla 9.	Prueba de ANOVA de un factor del efecto cicatrizante de la hierba santa	43
Tabla 10.	Prueba de Tukey de los subconjuntos de grupos de tratamientos	44
Tabla 11.	Análisis post hoc de Tukey del efecto cicatrizante de la hierba santa	47

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Planta de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Héritier “Hierba santa”	10
Figura 2. Anatomía de la Piel	13
Figura 3. Progresión del proceso de cicatrización	17
Figura 4. Bases y aminoácidos que originan a los alcaloides	24
Figura 5. Estructura química de flavonoles y flavonas	27
Figura 6. Estructura química de compuestos fenólicos C6-C3-C6	28
Figura 7. Ruta de biosíntesis de los flavonoides	28
Figura 8. Ensayo de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Héritier “Hierba santa”	40
Figura 9. Ensayo de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Héritier “Hierba santa”	42

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág
Anexo 1. Matriz de consistencia	61
Anexo 2. Efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Hérítier “Hierba santa”	63
Anexo 3. Ubicación taxonómica de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ Hérítier “Hierba santa”	65
Anexo 4. Certificado sanitario de los ratones albinos	66
Anexo 5. Testimonios fotográficos	67
Anexo 6. Validación de instrumentos	72

Resumen

El principal objetivo fue determinar el efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” en ratones albinos. Se usó ratones hembra de la especie *Mus musculus* con peso entre 26-32 g. Se formó 5 grupos experimentales, el grupo uno recibió excipiente de la crema, grupo dos Cicatricure® en crema, grupo tres, cuatro y cinco recibieron crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” en concentraciones de 3, 5 y 10% respectivamente. A cada ratón se realizó una incisión de 10 mm en el lomo previa depilación, los tratamientos se administraron cada 12 horas vía tópica durante 7 días. En el último día los animales fueron sacrificados y se realizó la prueba de tensión de apertura de herida. En la prueba de solubilidad, se evidenció que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” mostró ser soluble en solvente polar como el agua y etanol. En el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” se halló la presencia de esteroides y/o triterpenoides, flavonoides, alcaloides y compuestos fenólicos. El efecto cicatrizante fue a dosis dependiente, es decir mejor efecto para la concentración de crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” al 10% (56,1%) seguido del 5% (39,9) y del 3% (20,9%). El efecto del grupo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” al 10% no fue significativo comparado con el grupo de Cicatricure® ($p>0,05$) y comparado con los otros grupos si mostró significancia estadística ($p<0.05$). Finalmente, se concluye que la acción individual o sinérgica de los fitoconstituyentes como: triterpenos, compuestos fenólicos y alcaloides podrían ser los responsables del efecto cicatrizante de heridas en ratones albinos.

Palabras clave: *Cestrum auriculatum*, Hierba santa, cicatrización, ratones, tensión superficial

ABSTRACT

The main objective was to determine the healing effect of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cestrum auriculatum* Héritier “Holy grass” in albino mice. Female mice of the species *Mus musculus* weighing between 26-32 g were used. Five experimental groups were formed, group one received excipient of the cream, group two Cicatricure® in cream, group three, four and five received cream based on the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Holy grass” in concentrations of 3, 5 and 10% respectively. To each mouse a 10 mm incision was made in the back after hair removal, the treatments were administered every 12 hours via topical for 7 days. On the last day the animals were sacrificed and the wound opening tension test was performed. In the solubility test, it was shown that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Holy grass” proved to be soluble in polar solvent such as water and ethanol. The presence of steroids and / or triterpenoids, flavonoids, alkaloids and phenolic compounds was found in the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Holy grass”. The healing effect was at a dose-dependent basis, that is, a better effect for the concentration of cream based on the hydroalcoholic extract of the leaves of *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Holy grass” 10% (56.1%) followed by 5% (39.9) and 3% (20.9%). The effect of the hydroalcoholic extract cream group on the leaves of *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Holy grass” at 10% was not significant compared to the Cicatricure® group ($p > 0.05$) and compared to the other groups if it showed significance statistics ($p < 0.05$). Finally, it is concluded that the individual or synergistic action of phytoconstituents such as: triterpenes, phenolic compounds and alkaloids could be responsible for the healing effect of wounds in albino mice.

Keywords: *Cestrum auriculatum*, holy grass, healing, mice, surface tension

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano que se considera como la “envoltura viva del cuerpo”, cumple variadas funciones como; protección frente a agresiones externas, termorregulador, producción de vitamina D y absorción de luz ultravioleta, además de reconocimiento inmunitario, receptor de estímulos sensoriales y protección frente a microorganismos patógenos ¹. La piel está en constante exposición frente a agresiones por el entorno el cual suele sufrir lesiones que alteran su integridad, uno de ellos son las heridas, en especial las heridas crónicas como las producidas por úlceras por presión, como las personas que permanecen en cama por prolongados períodos de tiempo constituyendo un problema de salud pública ¹. En la reparación de heridas se debe tener presente la restauración del estado inicial como el cierre de la herida (cicatrización) ². Se ha empleado diversos compuestos químicos para tratar las heridas, uno de ellos son los obtenidos de plantas medicinales que sirven de materia prima para elaboración de fitomedicamentos. El uso de plantas medicinales se basa principalmente en el conocimiento tradicional para tratar variedades afecciones los mismos que se aprovechan para iniciar estudios a nivel preclínico y luego clínico en sus diversas etapas ³.

La investigación tuvo como finalidad validar el uso etnofarmacológico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L' Héritier “Hierba santa”, la cual es utilizada como cicatrizante de heridas. De esta manera, se busca brindar una alternativa natural a la población e incluso motivar a futuras investigaciones con el fin de lograr el desarrollo de un nuevo medicamento natural. En esta investigación se realizó una evaluación in vivo del efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L' Héritier “Hierba santa”, utilizando el modelo de herida por incisión. Se evaluaron los grupos de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L' Héritier “Hierba santa” al 3%, 5% y al 10% y como grupo control positivo la crema Cicatricure® con el fin de comparar el efecto cicatrizante.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Descripción de la realidad problemática

El proceso de cicatrización de heridas es basa en reacciones mitóticas celulares y eventos bioquímicos, orientadas a la reparación y curación de las heridas bien por primera o segunda intención ⁴. Las cicatrices aparecen cuando un corte afecte la epidermis y alcance a la dermis, el organismo no puede sustituir tejidos especializados que fueron destruidos, sin embargo, la herida es “reparada” por los tejidos conectivos que en ciertas circunstancias no sólo aparece irregular, además es menos resistente y elástico ⁵. Es un desafío atender las heridas (agudas o crónicas) tanto para el paciente como para los sistemas de salud en todo el planeta. Para el paciente, tener o vivir con herida crónica impacta su estado físico y psicológico, por presencia constante de dolor, incomodidad, alteraciones del sueño, disminución del apetito, limitaciones en la movilidad, así también sentimientos de depresión, ansiedad, frustración, enojo, alteración de su imagen corporal, aislamiento social, pérdida parcial o total de su independencia, alteraciones en la productividad laboral ⁶.

Según Webster J et al.2011, estiman que entre 187 y 281 millones de operaciones se realizan anualmente en todo el mundo, lo que equivale a una operación cada año por cada 25 personas (OMS 2009). Esta cifra es mayor en los países desarrollados. Por ejemplo, en Australia en 2008/09 se puede calcular a partir de las estadísticas del hospital que hubo una cirugía electiva por cada 12.4 personas (Instituto Australiano de Salud y Bienestar 2010). Las heridas quirúrgicas generalmente sanan por intención primaria; es decir, la herida se cura cuando los bordes de la herida se juntan para que estén adyacentes entre sí, incluido el injerto de piel o el cierre primario⁴⁰.

En otro estudio realizado por Reyes et al. (2011), describen en cuanto a los sectores económicos afectados por heridas incisas la mayor prevalencia corresponde al sector Servicios 46%, seguido de la Construcción 34,3%, la Industria 17% y en menor medida Agricultura 2,7%. Según el análisis individualizado de los oficios, se determinó que la ocupación en la que se producen heridas incisas con mayor frecuencia es en la de peón de la construcción 25,8%, seguido por albañil 21,1%, conductor en general 6,3 % y carpintero 5,9%. Además, se reporta que en el 74,4 % de los casos, este tipo de heridas se localizó en zona anatómica del antebrazo hasta los dedos de la mano⁴¹.

Ceballo et al. (2016), en estudio realizado en Ecuador, determinaron la prevalencia de enfermedades adquiridas por los trabajadores recolectores de basura durante el periodo de un año. Los resultados mostraron a heridas cortopunzantes con la mayor prevalencia de 44%, siguiendo las enfermedades virales por un 20%, gastroenteritis 15%, transmitidas por vectores por un 12%, problemas musculares un 9%⁴². Además de los factores antes mencionados, los accidentes de tránsito en nuestro país son en gran parte responsables de miles de heridas y muchas de ellas con consecuencias mortales. Según Pérez et al. reportaron que, en Perú, el año 2009, 48 395 personas resultaron heridas a consecuencia de los accidentes de tránsito. Así mismo, en Chile, durante el año 2011, 54 000 personas resultaron heridas, un 12,4 % de ellas de gravedad⁴³.

De lo expuesto, podemos deducir que las heridas son un problema de salud pública, que afecta a todos los sectores de la sociedad en el mundo; disminuyendo la productividad y generando un gran impacto negativo en la economía familiar; por lo tanto, con el trabajo de investigación se pretende buscar una nueva alternativa terapéutica a la convencional para el tratamiento de heridas tomando como referencia las propiedades benéficas que posee la especie vegetal *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”, en la cicatrización de heridas.

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Presentará efecto cicatrizante la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” en heridas incisas de ratones albinos?

1.2.2. Problemas específicos

1. ¿Tendrá metabolitos secundarios el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa”?
2. ¿Cuál será la concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” que posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos?
3. ¿Cuál será la actividad cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” comparado con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Evaluar el efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” en heridas incisas de ratones albinos.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Identificar los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” mediante análisis cualitativo.

2. Precisar la concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” con mayor efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.
3. Comparar el efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.

1.4. Justificación e importancia del estudio

En consultas dermatológicas son frecuentes las úlceras cutáneas, como heridas en pie de pacientes con neuropatía o heridas producidas por presión, otras menos comunes como pioderma gangrenoso, vasculitis, isquemias otras ocasionadas por algún tipo de infección ⁷. En 1978 se publicó la Declaración de Alma – Ata, el cual resalta la importancia para la salud y el bienestar de las personas el uso de la medicina tradicional y hace referencia de incluirlo en los sistemas de salud y promueve a que se realicen investigaciones sobre sus beneficios en la medicina ⁸. Esta investigación científica tiene por objetivo demostrar el efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa”, para considerarlo como una alternativa accesible para la cicatrización de heridas. Pretende dar aportes nuevos al conocimiento, debido a la elaboración de un producto nuevo con plantas ancestralmente usadas por la población. Con esta investigación se beneficia a gran parte de la población que no tiene acceso inmediato a centros de salud pública, la elaboración y producción de esta crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa”, beneficiará a la población de bajos recursos económicos, por ser un producto natural con grandes propiedades terapéuticas.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del estudio

2.1.1. Nacionales

Quispe N, et al. ⁹ 2018. realizaron el estudio “actividad cicatrizante y toxicidad dérmica del extracto etanólico de los tubérculos de *Ullucus tuberosus* Caldas “Olluco” en animales de experimentación”. Refieren que, el Olluco fue recolectado en distrito de Pachitea, departamento de Huánuco, a partir del cual prepararon cremas al 0,5%, 5% y 10%, los controles fueron con sangre de drago 1% y otro con vaselina, la toxicidad fue con dosis única de 5000 mg/Kg vía oral y dérmica del extracto. Hallaron que el extracto fue soluble en agua destilada, presentó metabolitos como, aminoácidos, azúcares reductores, taninos, flavonoides, vitamina C y compuestos fenólicos, así mismo la crema 10% obtuvo mejor actividad cicatrizante (86%) y no evidenció tener toxicidad dérmica. Concluyen que el extracto etanólico del Olluco presentó actividad cicatrizante en ratones y no es tóxico por vía dérmica en ratas.

Chávez K, et al. ¹⁰ 2017. realizaron el estudio “efecto cicatrizante de una crema formulada a partir de homogenizado de Cordón Umbilical Humano en heridas incisas inducidas en ratones”. Refieren que, el estudio fue experimental, usaron ratones albinos (n=24), peso promedio 24 g, a quienes realizaron en el dorso una incisión de 7 mm de diámetro previa depilación. Formaron 3 grupos, el primero recibió crema base, el segundo homogenizado 1% de cordón umbilical, el tercero, crema Hipoglós® el tratamiento fue por 10 días. Hallaron que el cierre de heridas fue para el control negativo (84.3%), homogenizado (90.3%) e Hipoglós® (83.3%), los resultados no son significantes respecto al grupo control, en el estudio histológico se evidenció incremento de fibroblastos y linfocitos con el

homogenizado. Concluyen que el homogenizado 1% de cordón umbilical mejora el proceso de cicatrización de heridas en ratones.

Rodas M. ¹¹ **2018.** realizó el estudio “actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ *Héritier* “Hierba santa” en ratones albinos”. Nos dice que, el estudio fue de tipo experimental, usaron ratones albinos a las cuales indujeron dolor con ácido acético 0.8% (0.1 mL/10 g), los controles fueron con tramadol y paracetamol en dosis de 40 mg/Kg y 300 mg/Kg respectivamente. Hallaron que el extracto fue muy soluble en etanol y agua destilada, la dosis de 200 mg/Kg del extracto presentó mejor inhibición del dolor (70%) fue significativo al comparar con el grupo control. Concluyen que las hojas de “Hierba santa” tienen efecto analgésico en ratones inducidos a dolor químico con ácido acético.

Zelada I, et al. ¹² **2018.** realizaron el estudio “efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ *Héritier* “Hierba santa” en ratas inducidas a inflamación”. Nos dicen que, indujeron inflamación en la pata de rata con carragenina 2%, midieron el volumen de inflamación con pletismómetro a las 1, 3, 5 y 7 horas. Hallaron que el extracto evidenció tener metabolitos secundarios como taninos, saponinas, alcaloides, esteroides y triterpenoides además de compuestos fenólicos y flavonoides. La dosis del extracto de 500 mg/Kg mostró tener mayor efecto antiinflamatorio, el cual fue significativo con el grupo control, el efecto fue atribuido a los compuestos fenólicos, flavonoides y alcaloides. Concluyen que las hojas de “Hierba santa” presentó efecto antiinflamatorio en ratas y no fue tóxico según condiciones del experimento.

2.1.2. Internacionales

Domínguez A, et al ¹³ **2001**. realizaron el estudio “efecto cicatrizante de extracto fluido de hojas de siempreviva”. Refieren que para el estudio que fue experimental usaron ratas Wistar de 8 semanas de edad y peso promedio de 200 g, realizaron herida en piel en el dorso, diámetro 2 cm, aplicaron tratamiento tópico durante una semana en días alternos, aplicaron 200 microlitros de extracto fluido, la misma cantidad al grupo control (solución buffer). A diario observaron las heridas por 21 días, luego sacrificaron a cada animal y tomaron muestras de 1 cm de piel en zona cicatrizada y realizaron estudios histológicos. Observaron que a los 15 días empezó a cerrar las heridas, a los 17 días el 75% de heridas estaban cerradas en los grupos experimentales tratadas con el extracto, comparado con el grupo control que fue de 41,6%. Concluyen que la aplicación tópica del extracto fluido de Siempreviva (*Bryophyllum pinnata*) tiene efecto favorable en el cierre de heridas, así mismo en el proceso de maduración de la dermis.

Tillán J, et al. ¹⁴ **2004**. realizaron el estudio “efecto cicatrizante de la crema de extracto etanólico de cera de caña”. Refieren que prepararon fórmulas semisólidas de extracto de cera de caña al 2.5%, 5%, 10%, 20%, 30% y 40%, el control positivo fue con Pantenol 5%. Emplearon ratones de 30 g de peso, realizaron heridas en el dorso de 2 cm² el tratamiento fue diario por 21 días, luego fueron sacrificados y tomaron muestras de piel regenerada para análisis histológico, observaron maduración de la dermis en 3 grados y 7 estadíos, los que alcanzaron estadíos 6 ó 7 fueron positivo para cálculo de dosis efectiva. Concluyen que, la crema al 5% y 10% obtuvieron mejores resultados cicatrizantes en ratones comparado con el grupo control Pantenol 5%.

Gallardo G, et al. ¹⁵ 2015. realizaron el estudio “efecto cicatrizante del gel elaborado del latex de *Croton lecheri* “sangre de drago”. Refieren que, elaboraron gel a base de sangre de drago en concentraciones de 0,5, 1 y 2%, usaron ratones albinos para el experimento, con peso medio de 24 g, depilaron el lomo en el tercio superior, seguido realizaron incisión de 1 cm con ayuda de un bisturí. Luego de ocho días de tratamiento sacrificaron a los ratones con pentobarbital vía intraperitoneal en sobre dosis, con ayuda de un diámetro midieron la fuerza de tensión de las heridas, los resultados fueron positivos para validar efecto cicatrizante, el cual fue significativo comparado con el control, el mayor efecto fue con gel al 2%.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Planta de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa”

a. Clasificación taxonómica

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Sub clase: Asteridae

Orden: Salanales

Familia: Solanacea

Género: *Cestrum*

Especie: *Cestrum auriculatum* L´Héritier

b. Descripción de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”

Es una planta que crece en forma silvestre todo el año, en especial en tiempos de lluvia, suele tener hasta 3 m de altura, sus hojas tienen forma ovalada y de color verde, simples alternas, en el envés prominentes y en haz son hendidas, sus flores son pequeñas en forma de racimos de color amarillo. Su fruto tiene forma ovoide, color negro violáceo, presenta un colorante en el que se encuentran compuestos antociánicos en forma de glicósidos. En la hierba santa se han reportado presencia de compuestos químicos comocestrúcidos A y B, cestrinos A y B, ácido ursólico, rutina, glucósidos pinosinol, beta sistosteril glucósido ¹⁶. La hierba santa tiene origen en América Tropical, en el Perú crece entre los 20 a 2400 msnm, se ubican con frecuencia en bordes de caminos, acequias o cercos de cultivo ¹⁷.



Figura 1. Planta de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”

Fuente. Ciudad de Tarma 2018, región Junín. ⁽¹⁹⁾

C. Composición química de las especies del género *Cestrum*

No hay antecedentes sobre la composición química del género.

D. Propiedades medicinales

Cestrum auriculatum, “Hierba santa” o “Hierba hedionda”, común en la costa peruana. Despide un olor desagradable y en medicina popular es considerada como febrífuga y astringente y antihemorroidal; las infusiones de las hojas se usan en baños como refrigerantes, en las erupciones del cuero cabelludo, contra la caspa y lavado de heridas ⁽⁵¹⁾. Cocimiento de hojas para cataplasma en caliente, para el reumatismo, es decir, la planta despide un olor desagradable; es considerada como febrífuga, astringente y antihemorroidal ⁽⁵²⁾.

Popularmente se ha usado para combatir el susto, sus hojas se suelen emplear para bajar la fiebre, en forma de cocimiento es sudorífico y se emplea para resfriado común, y control de dolores tipo cólico, en los niños se usa para el salpullido, el cual se prepara las hojas en agua fresca y se aplica en forma de baños ⁽¹⁸⁾.

2.2.2. La piel

La piel tiene como objetivo principal adaptar y conectar al organismo con el medio externo. La piel es denominada como el órgano más amplio, ya que puede medir entre dos a doce metros cuadrados, así mismo es el órgano más pesado, puede llegar hasta 4 kg de peso. La piel tiene la particularidad de diferenciar diversas zonas del cuerpo, existen piel de mayor grosor en unas partes que en otras, como es el caso de la planta de los pies y las palmas de las manos. Por otro lado, existen regiones que tiene una capa menos gruesa de piel como la región de los pliegues y párpados ²⁰. La piel está formada por capas, cada una cumple funciones específicas. Las capas son epidermis, dermis y grasa subcutánea ²¹.

Tabla 1. Capas de la piel

Epidermis	Capa externa, delgada, consta de tres tipos de células <ul style="list-style-type: none">- Célula escamosa. Capa más externa, con frecuencia se pela- Células basales. Están por debajo de las células escamosas- Melanocitos. Se ubican en todas las capas de la epidermis, forman la melanina, son los que dan coloración a la piel
Dermis	Es la capa intermedia de la piel, se mantiene unida por una proteína, el colágeno, está formada por fibroblastos, esta capa le da a la piel fuerza y flexibilidad, contiene también receptores de tacto y color, contiene: <ul style="list-style-type: none">- Vasos sanguíneos- Vasos linfáticos- Folículos capilares- Glándulas sudoríparas- Estructuras de colágeno- Fibroflastos- Nervios
Capa de grasa subcutánea	Es la capa más profunda, consta de una red de colágeno y células de grasa, ayuda a conservar el calor del organismo, actúan como absorbente de golpes, protege al cuerpo de golpes

Fuente. Clínica de enfermedades genéticas de la piel ²¹.

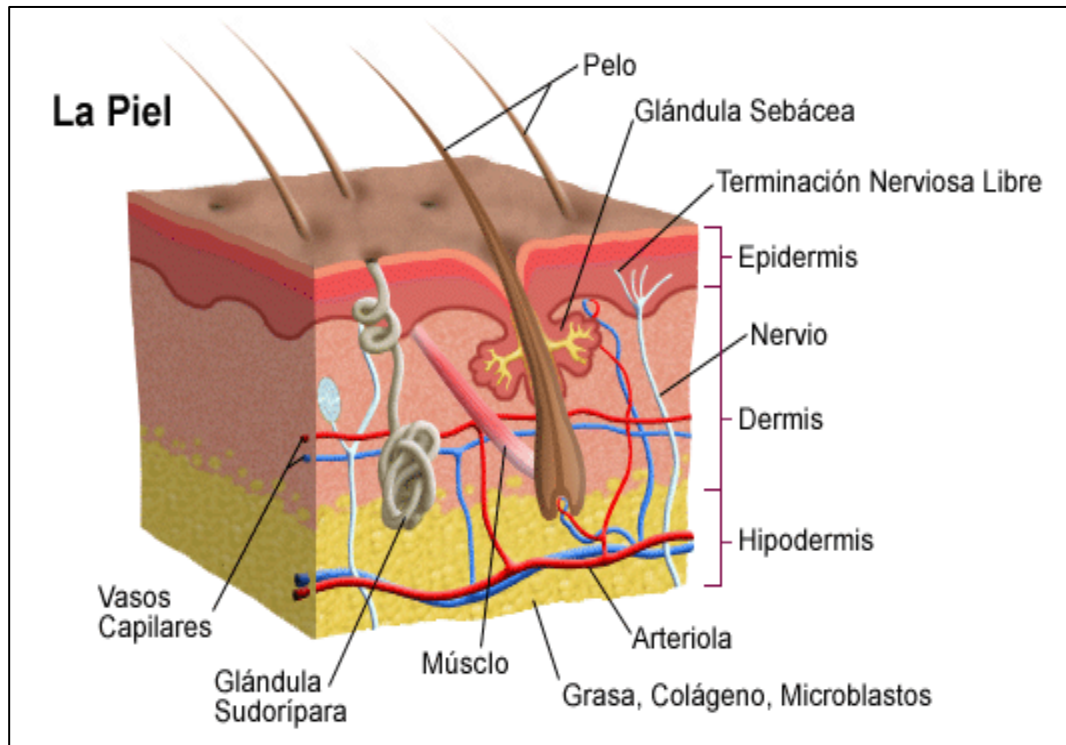


Figura 2. Anatomía de la Piel

Fuente. Clínica de enfermedades genéticas de la piel ⁽²¹⁾.

2.2.3. Estructura, función y patología de la piel

La piel cumple diversas funciones como de protección frente a agentes externos, protección de sostén, función inmunológica, función de termorregulación, en la tabla N°2 se aprecia sus funciones según estructura y su relación con procesos biológicos y patología ²².

Tabla 2. Estructura, función, procesos biológicos y patología de la piel

Estructura	Función	Proceso biológico	Patología	Enfermedad
Capa córnea	Protección	Descamación	Alteración de la descamación	Psoriasis
Queratinocitos	Síntesis de queratina	Queratinogénesis	Queratinogénesis alterada	Ictiosis
Melanocitos	Síntesis de melanina	Melanogénesis	Aumento o disminución de la melanización	Enfermedad de Addison Albinismo
Células de Langerhans	Inmunológica	Reconocimiento y procesamiento de antígenos	Alteración o proliferación de células de Langerhans	Ezema de contacto alérgico Histiocitosis langerhansiana
Dermis	Protección sostén Depósito de agua	Síntesis de colágeno Reacción inflamatoria	Degeneración solar de colágeno Inflamación edema	Elastosis solar Urticaria
Vasos	Temperregulación Nutrición	Reacción inflamatoria	Dilatación Constricción	Fenómeno de Raynaud
Glándulas sudoríparas ecrinas	Temperregulación	Secreción de sudor ecrino	Aumento o disminución de la producción de sudor	Hiperhidrosis Anhidrosis
Glándulas sudoríparas apocrinas	¿?	Secreción de sudor apocrino	Inflamación de glándulas apocrinas	Hidrosadenitis
Glándulas sebáceas	Lubricación	Secreción de lípidos	Formación de comedones	Acné
Pelo	Protección	Formación de pelo	Producción alterada	Alopecia Hirsutismo
Hipodermis	Aislante de calor	Síntesis de grasa	Inflamación	Eritema nudoso

Fuente. Buendia A. 2018 ⁽²²⁾.

2.2.4. Heridas

Las heridas son lesiones que suelen producirse en el cuerpo, las causas son múltiples, por lo general es debido a golpes, contacto con agentes punzocortantes, desgarros de la piel, infecciones entre otros. Entre los tipos podemos mencionar:

a. Herida por incisión

Este tipo de herida es comparable con heridas quirúrgicas. Son fáciles de reproducir y pueden realizarse en cualquier tipo de animal. El proceso de reparación ocurre por reepitelización posteriores a la generación de la herida. Estas heridas son ideales para análisis biomecánicos de la fuerza de tensión, así como análisis histopatológicos e inmunohistológicos ²³.

b. Heridas por escisión

Estas heridas pueden ser de espesor total o parcial, ambas involucran la remoción de tejido. Las de espesor parcial involucran la remoción de la epidermis y la capa papilar de la dermis. La reepitelización ocurre rápido a partir de los bordes de la herida y de los apéndices de la epidermis ²⁴. Por el contrario, las heridas de espesor total involucran la remoción desde la dermis hasta la grasa subcutánea subyacente a la fascia o cartílago. El proceso de reparación de heridas combina la contracción de la herida, la formación de tejido de granulación y la reepitelización a partir de los bordes.

c. Heridas por quemadura

Los modelos de heridas por quemaduras han sido desarrollados para evaluar el tratamiento de algunas variables como los tipos de cubrimiento utilizados, control de la infección, tiempo de debridamiento y los injertos de piel. La metodología experimental para producir las heridas por quemadura varía desde infringirlas con un flameador o con un objeto metálico de alta conductividad como el aluminio, caliente o congelado ²⁴.

2.2.5. Cicatrización de heridas

La cicatrización es una respuesta innata del organismo frente a injurias orientadas a restablecer la integridad tisular. Luego de la injuria tisular se altera el equilibrio homeostático y genera eventos propios de la inflamación que se acompañan de reacciones vasculares y celulares. La injuria tisular activa el factor de Hageman como resultado de la coagulación. El sistema de quininas y el complemento se activan y producen liberación de agentes vasoactivos que generan vasoconstricción de las arterias de pocos minutos de duración, seguido ocurre liberación local de PG (prostaglandinas) generando vasodilatación. Las quininas producidas, serotonina e histamina aumentan la permeabilidad de los capilares que

acompañan a la reacción. El efecto es debido a la contracción de las células endoteliales que originan formación de espacios intracelulares para facilitar el escape de macromoléculas plasmáticas al espacio intersticial. El daño al endotelio induce a la adhesión y activación plaquetaria, las plaquetas se acoplan a la superficie subendotelial por la exposición del colágeno de las membranas basales y la trombina originada en el proceso de formación del coágulo. Así también, la activación plaquetaria produce ADP (adenosina difosfato) que media la agregación plaquetaria y el crecimiento del coágulo genera a la vez TXA₂ (tromboxanos) el cual participa en la vasodilatación, otras proteínas que se liberan son los fibrinógenos, factor plaquetario-4, fibronectina y citoquinas. En la figura se aprecia el proceso de cicatrización ²⁵.

Tabla 3. Factores que participan en la cicatrización

Factor	Fuente	Blanco	Acción
TGF β	Todas las células	Todas las células	Fibrosis Fibrosis
TGFα	Plaquetas Queratinocitos Macrófagos	Cel. epiteliales Fibroblastos Cel. endoteliales	Proliferación
PDGF	Plaqueta Macrófagos Fibroblastos Endoteliales Músculo liso	Neutrófilo Macrófagos Fibroblastos Músculo liso	Quimiotaxis Proliferación Síntesis de colagenasa
FGF	Macrófagos Fibroblastos Endoteliales	Endoteliales Epiteliales Fibroblastos Condrioblastos	Proliferación Quimiotaxis Angiogénesis
EGF	Plaquetas Macrófagos Queratinocitos	Epiteliales Endoteliales Fibroblastos	Proliferación Quimiotaxis
IGF-I/Sm-c	Fibroblastos	Fibroblastos Endoteliales	Mitosis Síntesis de colágeno
IL-1 Quimiotaxis	Macrófagos	Fibroblastos Neutrófilos	Proliferación Síntesis de colagenasa
<small>Abreviaturas: TGFβ, factor de crecimiento transformadorβ; TGFα, factor de crecimiento transformador-α, PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; EGF, factor de crecimiento epidérmico; IGF-I/Smc, factor de crecimiento similar a la insulina-I/Somatomedina-C; IL-1, interleukina-1.</small>			

Fuente. Porras B. ²⁵

1. Proceso de cicatrización en piel

La cicatrización de heridas abiertas es un proceso complejo que requiere de una serie de fases que se encuentran entrelazadas, que depende una de la otra y que no están claramente delimitadas (Figura 3). Luego de que se presenta un rompimiento en la integridad epitelial de la piel que puede estar acompañada de la disrupción de la estructura y función del tejido, se inicia inmediatamente un proceso de reparación que involucra una fase de hemostasis y respuesta inflamatoria, una fase de proliferación y una fase de remodelamiento (Li y col., 2007). En la hemostasis, para muchos autores inmersa dentro de la fase de inflamación, se da la respuesta vascular donde la microvasculatura del tejido alterado permite la extravasación de sangre dentro de la herida e inicia la respuesta para la coagulación y vasoconstricción, el resultado es un coágulo formado por agregación plaquetaria, infiltración de leucocitos con variadas funciones en liberación de antimicrobianos y citoquinas, los cuales son claves en la respuesta inflamatoria.

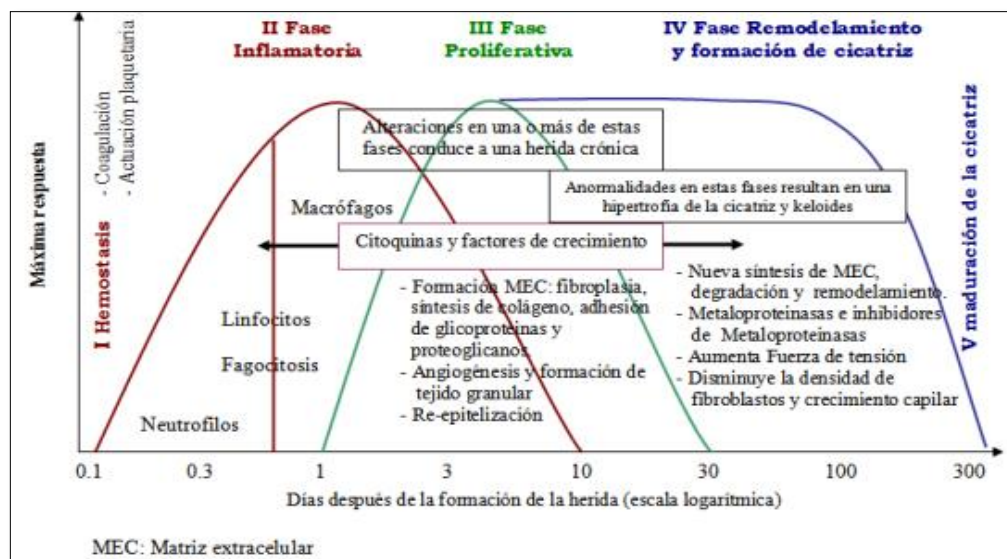


Figura 3. Progresión del proceso de cicatrización

Fuente. (Li y col., 2007).

1.1 Fase inflamatoria

La inflamación se divide en dos etapas, temprana y tardía, dependiendo del tiempo y duración de la respuesta y el tipo de células inflamatorias involucradas (Enoch y col., 2005).

En la fase temprana son atraídos los granulocitos neutrófilos (polimorfonucleares) (Guyton, 2003) y los monocitos a la región de la herida; estas células van seguidas en poco tiempo de linfocitos controlando la proliferación bacteriana incitados por inmunoglobulinas, alcanzando un máximo de granulocitos entre las 12 y 48 horas siguientes a la generación de la herida y disminuyendo después de tres (3) días luego de que la contaminación bacteriana ha sido eliminada. En esta fase de inicio se presentan además diferentes factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, siglas en inglés), factores plaquetarios, factor transformador del crecimiento β (TGF β), histamina, proteasas, leucotrienos (LT) y citoquinas (interleuquinas) (Li y col., 2007) que hacen parte de la respuesta inmunológica y que a su vez desencadenan diferentes cascadas de inflamación que favorecerán fases posteriores de la cicatrización.

Luego de la formación del coágulo y la consiguiente respuesta vascular, la herida contiene un buen número de elementos para combatir la migración microbiana y eliminar los agentes extraños y es durante este periodo donde la respuesta inflamatoria da inicio para favorecer la restauración del tejido, en parte debido a que el coágulo que es un compendio de fibrina, fibronectina, vitronectina, factores de crecimiento y trombopodina, proveen los elementos para la migración celular y consecuente formación de la matriz provisional (Enoch y col., 2005) en una etapa posterior llamada proliferación. Durante este último periodo inflamatorio las células basales del borde inician la actividad mitótica y hasta aquí se puede entender que termina una fase temprana de la inflamación (Enoch y col., 2005).

Después de esta fase los monocitos declinan y los macrófagos (derivados de los monocitos) predominan. Los macrófagos fagocitan, digieren y matan organismos patógenos, destruyen tejido de desecho, además favorecen la presencia de especies de oxígeno reactivas (ROS) y proteínas enzimáticas e inducen la angiogénesis y la formación de tejido de granulación por ser importantes mediadores de factores de crecimiento incluyendo factor de crecimiento endotelial vascular (Li y col., 2007).

1.2 Fase proliferativa

La fase de inflamación provee los elementos necesarios para la fase de proliferación en la cual predomina la actividad celular. Los eventos más representativos dentro de esta fase son la creación de una barrera permeable (reepitelización), el reestablecimiento del suministro de sangre y oxígeno (angiogénesis) y reforzamiento del tejido dermal (fibroplasia) (Li y col., 2007). Esta etapa se caracteriza por la migración de fibroblastos, la deposición de la matriz extracelular provisional (MEC) y formación del tejido granular. Con el avance de la fase proliferativa la matriz provisional (fibrina-fibronectina) es reemplazada por tejido granular con colágeno tipo I predominantemente (Enoch y col., 2005). En esta etapa proliferan predominantemente los fibroblastos los cuales producen una variedad de sustancias esenciales (factores de crecimientos) para la reparación de la herida que incluyen glicosaminoglicanos (GAG) y colágeno (Wayne y col., 1998). Los GAG son importantes constituyentes MEC y juegan un importante rol en la deposición y agregación de fibras como colágeno, fibrina, fibronectina y ácido hialurónico, lo que se relaciona con la fuerza de tensión del sitio. Estos constituyentes de la MEC provisional contribuyen a la formación del tejido de granulación y sirven de andamio para la migración de células (Singer y Clark, 1999).

1.3 Neovascularización

La formación de nuevos vasos sanguíneos es necesaria para la formación del tejido de granulación. La angiogénesis es un proceso complejo que requiere que en la MEC migren y se reproduzcan por mitosis células endoteliales (Singer y Clark, 1999), por lo general inicia con la activación de células endoteliales de vasos adyacentes a la herida. (Li y col., 2007). Existen diferentes moléculas que estimulan la angiogénesis incluyendo en esta lista el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), TGF β , angiogenina, angiotropina, angiopoyetina 1, trombospodina, adicionalmente a los factores de neovascularización, existen diferentes moléculas de adhesión que facilitan la unión célula - célula y célula - MEC como ICAM-1, ICAM-2, el CD31 o también conocida como molécula de adhesión de células epiteliales y plaquetas 1 (PECAM-1), la molécula de adhesión de leucocitos y endotelio (ELAM-1) y la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y el CD34 que sirven de marcadores de la angiogénesis (DeLisser y col., 1997; Mutsaers y col., 1997; Mahmoud, 2007).

1.4 Reepitelización

Es un proceso de restauración de la epidermis luego de una agresión a la piel. Este generalmente involucra varios procesos, incluyendo la migración de células epidermales adyacentes a la herida (Figura 3), la proliferación de los queratinocitos que formarán la epidermis y la diferenciación del neopitelio en la capa estratificada y la capa basal restaurada que conecta la dermis con la epidermis (Li y col., 2007). Varios elementos están implicados en la migración de queratinocitos incluyendo la matriz extracelular, receptores de integrinas, matriz de metaloproteinasas (MMPs) y factores de 33 crecimiento. En principio la MEC formada por fibrina, fibronectina y colágeno tipo V favorecen la migración de queratinocitos a la herida junto con las MMP que además degradan colágeno. Luego de esto se inicia la proliferación

hacia el centro de la herida y diferenciación de la neoepidermis (citoqueratinas 1 y 10), la dermoepidermis (laminina 5 y colágeno tipo IV) y la restauración de la membrana basal (Li y col., 2007). Los marcadores de diferenciación típicos de esta etapa pueden ser la forma de célula (la elongación y la longitud creciente de célula), la disminución en las cantidades de mitocondrias, la disminución en la dimensión de núcleos, una densidad más alta en la red de tono filamentos, el aumento del contenido de lípidos neutros y de citoqueratinas de alto peso molecular, con el predominio de diferenciación específica de citoqueratinas CK1 y CK10, acompañado por una disminución en citoqueratinas de bajo peso molecular 5 y 14 (Houghton y col., 2005).

1.5 Fase de remodelamiento

En la fase de remodelamiento, luego de la formación de la costra (formada por fibrina y fibronectina principalmente) y la consecuente unión de los bordes de la herida (según el tipo de cicatrización), la síntesis y remodelación de la matriz extracelular se inicia por la formación y degradación de colágeno IV a colágeno tipo I que constituye el 80% y colágeno tipo III que es aproximadamente el 10% del peso seco de la dermis humana y es la principal proteína que provee estructura, fuerza y rigidez al tejido dermal. En esta fase final se disminuye la actividad de las metaloproteinasas y consecuentemente aumenta la actividad de los inhibidores de las metaloproteinasas, hay una reducción en la densidad de macrófagos y fibroblastos al igual que se detiene la migración de factores de crecimiento desde los capilares, disminuye el tamaño de la herida y aumenta la fuerza de contracción del tejido. Finalmente, dentro del tejido formado por colágeno, elastina y otros compuestos de la matriz extracelular cierran la herida y permiten la maduración de la cicatriz aumentando la fuerza de tensión (Enoch y col., 2005).

2.2.6. Marcha fitoquímica

La marcha fitoquímica se realiza para identificar los principales grupos de metabolitos secundarios presentes en distintas partes de la planta, se fundamenta en reconocimiento de coloración y/o precipitación producida con el uso reactivos específicos ²⁶. En la tabla 4 se aprecia los colores de reacción y/o precipitación según empleo de reactivos específicos

Tabla 4. Reacciones positivas de identificación de metabolitos secundarios según reactivos específicos

Metabolito secundario	Reactivo	Reacción positiva
Alcaloides	Wagner	Color marrón
Alcaloides	Mayer	Color blanco o crema
Alcaloides	Dragendorff	Color rojo o naranja
Alcaloides	Scheibler	Color blanco
Alcaloides	Sonneschein	Color naranja
Compuestos fenólicos	Shinoda	Color rojo anaranjado o amarillo
Compuestos fenólicos	Cloruro férrico	Color azul, verde o negro
Compuestos fenólicos	Gelatina 1% en NaCl	Precipitado blanco
Compuestos fenólicos	Bortranger	Color rojo para antraquinonas y naftoquinonas
Glúcidos	Fehling A y B	Color anaranjado ladrillo
Almidón	Lugol	Color oscuro

Fuente. Lock O. 2016 ²⁶.

2.2.7. Principales constituyentes químicos de las plantas

1. Alcaloides:

Los alcaloides tienen característica básica, su grado de solubilidad es variado, depende en gran medida de su pH, es decir si se encuentra en forma de base o sal. En forma de base es soluble en solventes no polares y orgánicos como acetato de etilo, éter etílico, cloroformo, benceno o diclometano. En forma de sal, es soluble en solventes polares como el agua, soluciones hidroalcohólicas o ácidas ²⁷. En la figura 4 se aprecia estructura de algunos núcleos de alcaloides. En la tabla 5 se aprecia ejemplos de alcaloides con su acción fisiológica

Tabla 5. Acción fisiológica de algunos alcaloides

Alcaloides	Acción fisiológica
Atropina	Antiespasmódico, estimulante, analgésico
Cocaína	Anestésico local, sedante, estimulante
Codeína	Analgésico, sedante, hipnótico
Emetina	Emético, expectorante, antipirético
Morfina	Narcótico, sedante, hipnótico, analgésico
Quinina	Antimalárico
Efedrina	Asma, estimulante.
Papaverína	Relajante muscular
Vincristina	Antitumoral
Reserpina	Antihipertensivo

Fuente. Arango g. 2008 ²⁷.

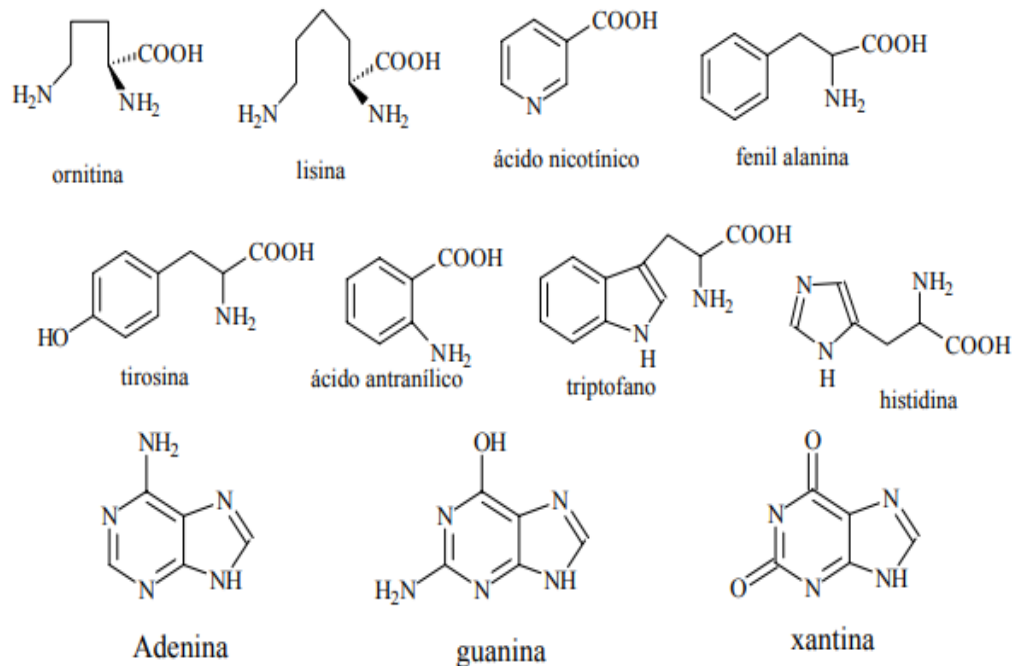


Figura 4. Bases y aminoácidos que originan a los alcaloides

Fuente. Arango G. ²⁷.

Clasificación de los alcaloides

Los alcaloides se pueden clasificar de diversas maneras por ejemplo de acuerdo con la fuente, la estructura química o la acción farmacológica.²⁹

Propiedades farmacológicas:

Tiene propiedad antioxidante, ayudando a neutralizar los radicales libres (causantes de enfermedades: cardiovasculares, diabetes y cáncer) presentes en la sangre, actúan como captadores de oxígeno y no muestran efectos secundarios tóxicos. Tiene acción laxo-purgante, se utiliza en heridas para cicatrizar. Algunas personas la utilizan para el estreñimiento o aumentar la cantidad de bilis. Las hojas son utilizadas en áreas externas de la piel para hemorragias leves, en dietas, en combinación con otras plantas para bajar de peso. Además, tiene propiedades molusquicidas y cercaricidas. Contiene compuestos que causa efecto diurético, purgativo, el extracto acuoso muestra actividad

hipoglicémica, tranquilizante, antihemorrágica, también efectos bactericidas y fungicidas.³⁰

Efecto farmacológico de los alcaloides

Los alcaloides son de real importancia en la medicina, siendo muy empleados con fines de tratamiento de enfermedades, control de dolencias y mejoramiento de la salud del hombre, entre ellos tenemos los siguientes:

- ❖ **Atropina:** alcaloide con propiedad biológica anticolinérgica, obtenido de especies vegetales de la familia solanáceas como la belladona, un arbusto venenoso. La OMS manifiesta que es la medicina esencial para dilatar las pupilas, en trastornos cardiacos (activar el ritmo cardiaco) y actuando de antídoto en intoxicaciones por organofosforados.
- ❖ **Cocaína:** presente en el órgano vegetal de la planta (hoja de la coca), posee propiedad de estimular el sistema nervioso central, especialmente el sistema dopaminérgico. Otra de las propiedades que tiene es anestésico. Tiene efectos adictivos.
- ❖ **Codeína:** obtenida del opio, usada contra la tos, con características similares (calmantes) a la morfina, pero menos efectivo y no muy adictivo.
- ❖ **Efedrina:** extraída originalmente de *Epedra vulgaris*. Posee propiedades estimulantes del sistema nervioso simpático de manera indirecta, que actúan liberando noradrenalina de las terminaciones adrenérgicas y evitando su recaptación, además de ser un agonista β -adrenérgico. Es usada como descongestionante nasal por su acción vasoconstrictora local y broncodilatadora.
- ❖ **Emetina:** posee propiedades expectorantes, eméticas y antiamebianas. Por su toxicidad, debe administrarse cuando haya

resistencia a otros fármacos antiamebianos, y solo si se desea inducir al vómito, en caso de ingerir sustancias tóxicas.

- ❖ **Escopolamina o hioscina:** está presente en solanáceas (escopolia, beleño, mandrágora, etc.). Es depresora de las terminaciones nerviosas y el cerebro, y actuando como antagonista frente a sustancias estimulante del sistema nervioso parasimpático. Su uso en la dilatación de las pupilas en oftalmología.
- ❖ **Morfina:** su extracción del opio posee importantes propiedades narcóticas y anestésicas. Es utilizada contra el dolor muy fuerte y produce adicción.
- ❖ **Nicotina:** su extracción fue de la planta del tabaco (hojas) una sustancia potencialmente venenosa a bajas dosis ejerce acción estimulante, en dosis altas inhibición de algunos sentidos del organismo.
- ❖ **Papaverina:** su extracción fue de la amapola del opio. Es empleada en la medicación de espasmos viscerales, contracción vascular (corazón y cerebro).
- ❖ **Quinina:** su extracción originaria de la corteza de la quina posee propiedad antipalúdica.
- ❖ **Reserpina:** alcaloide de la familia indol, está indicada como antihipertensivo.
- ❖ **Lobelina:** su extracción fue del órgano vegetal (hoja) de la planta del tabaco de (Lobelia inflata L.). Tiene actividad mixta agonista-antagonista sobre los receptores nicotínicos, a nivel periférico es estimulante ganglionar, aunque posteriormente ejerce un efecto bloqueante. Además, posee propiedades analépticas, por lo que se ha empleado en reanimación de recién nacidos con apnea; sin embargo, sus efectos son transitorios e inciertos. El sulfato de lobelina es utilizado en remedios para dejar de fumar³¹.

2. Compuestos fenólicos

Son metabolitos secundarios muy variados que se hallan en las plantas medicinales, se sintetizan a partir de las rutas del ácido shikímico y del acetato malonato. En el primero se sintetizan ácidos aromáticos como el ácido gálico, corísmico, pterílico, quínico además pueden originar a cumarinas, flavonoles, chalconas, flavononas, lignanos, ligninas. En la otra ruta se suelen originar fenoles simples. Estos compuestos en algunas investigaciones han mostrado actividad biológica como antimicrobianos, anticancerígenos, antioxidantes entre otros ²⁸.

Afirman que los compuestos fenólicos podrían tener importante efecto cicatrizante de heridas previniendo la condición inflamatoria persistente, la peroxidación lipídica y por sus efectos de la rutina inhibiendo la enzima hialuronidasa. ⁽⁵³⁾.

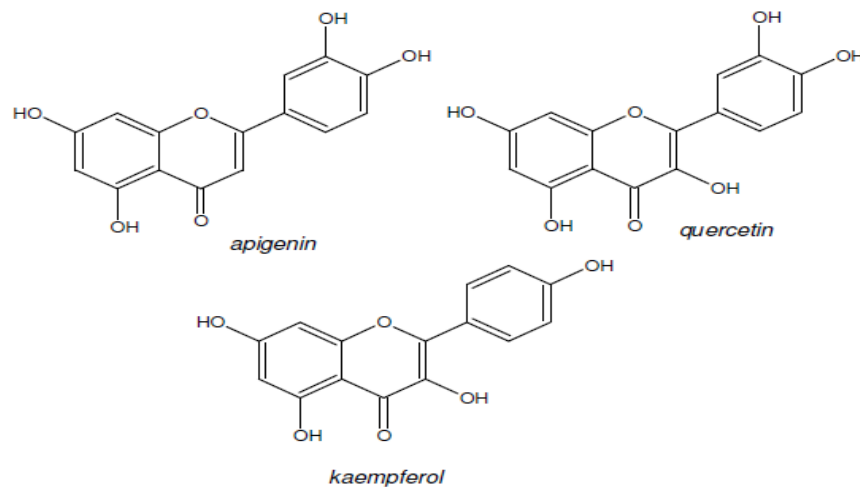


Figura 5. Estructura química de flavonoles y flavonas

Fuente. Mauricio T ²⁹.

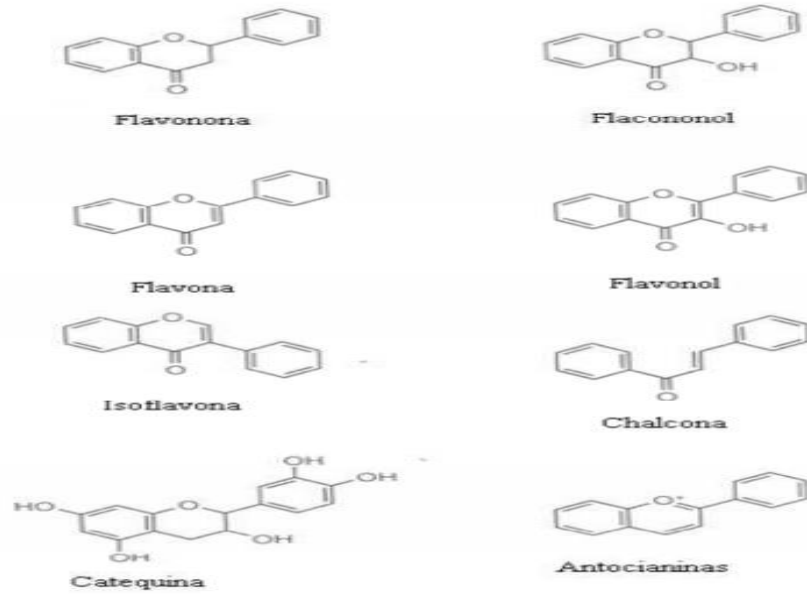


Figura 6. Estructura química de compuestos fenólicos C6-C3-C6

Fuente. Mauricio T³⁰.

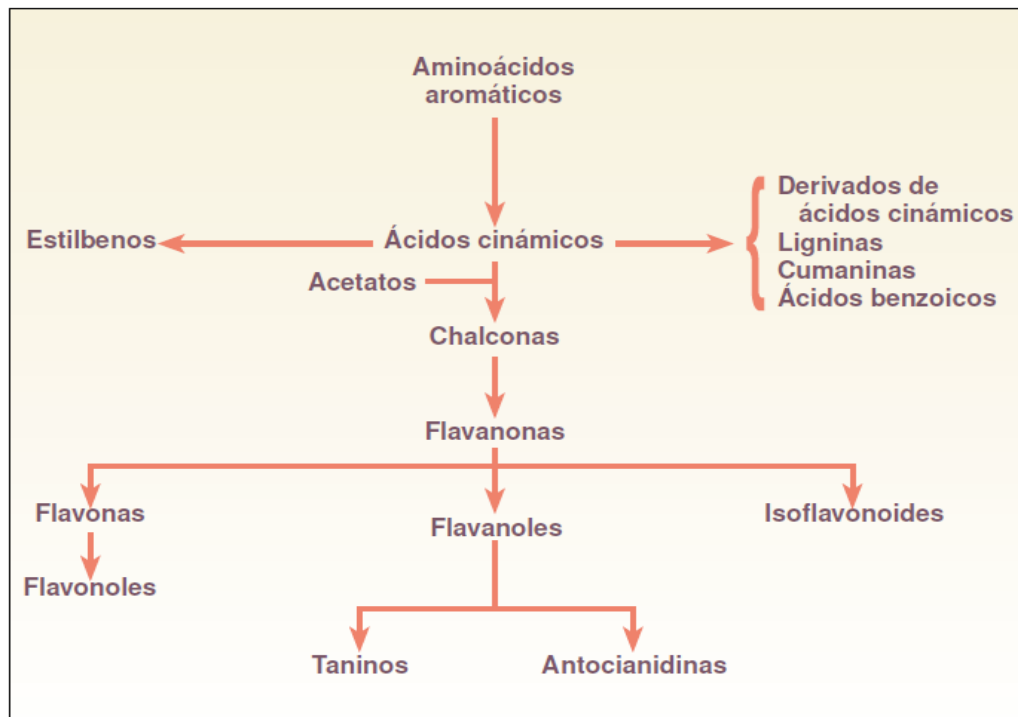


Figura 7. Ruta de biosíntesis de los flavonoides

Fuente. Orallo F.³¹.

3. Compuestos Terpenoides

Los terpenos o terpenoides constituyen el grupo más numeroso de metabolitos secundarios (más de 40 mil moléculas diferentes). La ruta biosintética de estos compuestos da lugar tanto a metabolitos primarios como secundarios de gran importancia para el crecimiento y supervivencia de las plantas. Entre los metabolitos primarios se encuentran aceites esenciales (monoterpenos y sesquiterpenos), hormonas, carotenoides, clorofilas y plastoquinonas (fotosíntesis), ubiquinonas (respiración) y esteroides (de gran importancia en la estructura de membranas). Los terpenos se clasifican por el número de unidades de isopreno (C₅) que contienen: los terpenos de 10 C contienen dos unidades C₅ y se llaman monoterpenos; los de 15 C tienen tres unidades de isopreno y se denominan sesquiterpenos, y los de 20 C tienen cuatro unidades C₅ y son los diterpenos. Los triterpenos tienen 30 C, los tetraterpenos tienen 40 C y se habla de politerpenos cuando contienen más de 8 unidades de isopreno ¹⁸.

4. Taninos

Son un amplio grupo de compuestos polifenólicos hidrosolubles, capaces de precipitar proteínas y de formar sales con los alcaloides. Se caracterizan por poseer acciones antidiarreicas, astringentes, cicatrizantes y hemostáticas. Existen dos tipos de taninos, los hidrolizables, también denominados gálicos o pirogálicos (ésteres de monosacáridos con el ácido gálico, que es un ácido fenol simple) y los catequicos o condensados (polímeros formados por condensación de catequinas y leucoantocianos ³²).

Propiedades farmacológicas

Sus propiedades más conocidas y avaladas por la experimentación son debidas a sus capacidades presentes formando complejos con varias sustancias; pero además su actividad antioxidante, basada en la captura de radicales libres, contribuye a sus acciones farmacológicas. Esta propiedad está ligada, como se ha comentado, a su capacidad para unirse a las

proteínas de la piel y de las mucosas, provocando una especie de curtido que hace que las capas superficiales sean menos permeables y protejan a las capas subyacentes en el proceso de la cicatrización y la curación de quemaduras ³⁶.

2.2.8. Método de test de cicatrización

Fundamento:

El método tensiométrico su fundamento es aplicar una fuerza de tensión (valor referente en gramos), necesario para aberturar la piel cicatrizada incisa de 1 cm de longitud, perpendicular al eje del animal, producidas mediante bisturí en la piel del lomo del ratón. Modelo del método de Howes et al. La característica de la tensión necesaria para aberturar la herida cicatrizada, está relacionada directamente con la reepitelización de la piel, así una menor tensión para abrir la herida será interpretada como una cicatriz mal consolidada, en cambio sí existe una mayor tensión implica un proceso de cicatrización favorable ²².

2.3. Hipótesis

2.3.1. Hipótesis general

La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” presenta efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.

2.3.2. Hipótesis específicas

- a. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” tiene metabolitos secundarios.
- b. Existe una concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” que posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.
- c. La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” tiene efecto cicatrizante en comparación con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.

2.4. Variables

2.4.1. Tabla de operacionalización de variables

Variables	Definición operacional	Dimensión o aspecto	Indicadores
<p>Independiente</p> <p>La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas <i>Cestrum auriculatum</i> Héritier “Hierba santa”</p>	<p>Los metabolitos secundarios que se encuentran presentes en extractos a base de plantas presentan diferentes e importantes efectos biológicos que suelen emplearse en la terapia de variadas enfermedades</p>	<p>Concentración del principio activo del extracto al 3, 5, 10%.</p> <p>Dosis diaria</p>	<p>flavonoides, esteroides y/o triterpenoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, azúcares reductores, aminoácidos, esteroides</p> <p>Agua, etanol, metanol, cloroformo, acetona, hexano, éter de petróleo</p> <p>Hierba santa 3% Hierba santa 5% Hierba santa 10%</p>
<p>Dependiente:</p> <p>Efecto cicatrizante</p>	<p>Los estudios preclínicos en animales de experimentación son muy variados y bastantes empleados para evaluar actividades biológicas de diversas sustancias en especial las derivadas de plantas las mismas que sirven de sustento para el empleo efectivo y seguro en humanos</p>	<p>Tiempo de cicatrización</p> <p>Gramos necesarios para apertura de heridas cicatrizada</p>	<p>% de eficacia del efecto cicatrizante</p>

2.5. Marco conceptual

1. **Histamina.** Compuestos químicos liberados por los mastocitos se encuentran en piel y mucosa, se libera mediante mecanismo de exocitosis transitoria y rápida ³².
2. **Interleucinas.** Son compuestos proteicos se producen en los leucocitos, linfocitos CD4 participa en la respuesta inmunitaria ³³.
3. **Prostaglandinas.** Compuestos de naturaleza lipídica, participan en funciones de coagulación, presión arterial, inflamación y respuesta alérgica ³⁴.
4. **Citoquinas.** Compuestos de naturaleza proteica, regulan la función celular y cumplen función de comunicación entre las células, modulan la secreción de inmunoglobulinas ³⁵.
5. **Alcaloides:** Son compuestos nitrogenados de variada estructura química, poseen propiedades terapéuticas y tóxicas dependiendo de su dosis y naturaleza ²⁷.
6. **Ciclooxigenasa.** Enzimas que catalizan la producción de prostaglandinas en el cuerpo a partir del ácido araquidónico
7. **Antioxidantes:** Compuestos químicos o biológicos que atenúan directa o indirectamente los efectos nocivos de agentes oxidantes como es el caso de la oxidación de proteínas, lípidos, y ácidos nucleicos
8. **Tóxico.** Sustancia química que puede causar la muerte u ocasionar graves daños al organismo.
9. **Enfermedad.** Todo aquello que modifica la armonía de un organismo a nivel celular, molecular, mental, emocional alterando la salud y/o conducta de la persona
10. **Catalasa.** Enzima con propiedades antioxidantes, cataliza la formación de agua y oxígeno a partir del peróxido de hidrógeno

CAPÍTULO III: MÉTODO

3.1. Tipo de estudio

El estudio fue de tipo aplicado, diseño experimental, transversal, prospectivo

- a. Experimental: Se trabajó con grupos controles negativo y positivo, la variable independiente fue manipulada, elección de muestra fue de tipo aleatorio
- b. Prospectivo: Las pruebas se realizaron de lo actual al futuro
- c. Transversal: Se realizó una sola medida al final del ensayo experimental

3.2. Diseño a utilizar

3.2.1. Recolección y preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” (CYTED 1995 ¹⁸)

Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” se recolectaron en la ciudad de Tarma, provincia del departamento de Junín, aproximadamente 1 Kg, los mismos que se trasladaron a las instalaciones de los laboratorios de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega. Seguido, las hojas fueron seleccionadas, se realizó la limpieza y se desinfectó con solución de hipoclorito al 1%. Las hojas fueron deshidratadas a la estufa a 40°C durante 5 días, luego se trituró en molino casero, se pesó 100 g de hojas pulverizadas y se maceró en un litro de etanol 70% en frasco ámbar, boca ancha herméticamente cerrado durante 10 días, cada día se agitó dos veces, mañana y tarde. Terminado el período de maceración se filtró con papel de filtro N° 4, la solución obtenida de la filtración se llevó a la estufa para eliminación del solvente a 40°C por 7 días, el extracto seco se pesó y acondicionó en frasco ámbar boca ancha, luego se almacenó a refrigeración hasta su uso para el ensayo experimental fitoquímico y biológico.

3.2.2. Marcha de solubilidad y marcha fitoquímica (Lock O.²⁶ 2016)

a) Marcha de Solubilidad

Se pesó 5 mg de extracto seco y se colocó en el fondo del tubo de ensayo, seguido se adicionó 1 mL de solvente de polaridad distinto:

Agua, etanol, metanol, n-butanol, acetato de etilo, cloroformo, benceno

b) Marcha Fitoquímica

El extracto seco (40 mg) se disolvió en etanol, la solución obtenida se colocó 1 mL en diferentes tubos de ensayo, luego se añadió V gotas de reactivos para identificar metabolitos secundarios, como se indica:

Nº	Metabolito secundario	Reactivo
1	Alcaloides	Wagner, Popoff, Mayer, Dragendorff
2	Flavonoides	Shinoda
3	Compuestos fenólicos	Tricloruro férrico 1%
4	Taninos	Gelatina 1% en NaCl
5	Esteroides y/o triterpenoides	Liebermann – Burchard
6	Azúcares reductores	Fehling A y B
7	Aminoácidos	Ninhidrina
8	Glicósidos	Molisch

3.2.3. Ensayo del efecto cicatrizante (Método Gallardo G.¹⁵ 2015)

El efecto cicatrizante de una sustancia se determina por la fuerza de tensión (medida en masa por la fuerza de gravedad que es igual a Newton) necesaria para que se produzca la reapertura de la herida. Se empleó 30 ratones albinos, edad dos meses, peso promedio 20-24 g, procedentes del Instituto Nacional de Salud (INS). Se aclimataron durante 5 días, luego se formó 5 grupos experimentales (n=6), la selección fue en forma aleatoria. Las

condiciones ambientales para los animales fueron; temperatura 20°C y humedad 60 %, 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. El alimento fue balanceado obtenido del INS y agua a voluntad. A cada animal se depiló en el lomo (mitad del tercio superior) con crema depiladora Veet™®, pasado 24 horas y luego de observar que la piel depilada no esté irritada, se procedió a realizar cortes de 1 cm de longitud con un bisturí. Luego, los tratamientos se administraron vía tópica cada 12 horas (mañana y noche) durante 7 días.

Grupo 1: Control negativo, (excipiente de la crema)

Grupo 2: Control positivo, (Cicatricure®)

Grupo 3: Extracto hidroalcohólico de Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” 3 %

Grupo 4: Extracto hidroalcohólico de Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”5%

Grupo 5: Extracto hidroalcohólico de Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”10%

Terminado de administración de los tratamientos, cada animal fue sacrificado mediante sobredosis de pentobarbital sódico, luego en cada herida se procedió a realizar la prueba de tensión con un dinamómetro hasta abrir la herida cicatrizada en toda su longitud.

Se preparó 10g de crema de cada una de las concentraciones 3,5 y 10% a base del extracto hidroalcohólico de Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”; es decir 3% (0.3g del EHACAHS + 9.7g de excipientes); el 5% (0.5g del EHACAHS + 9.5g de excipientes) y el 10% (1g del EHACAHS + 9g de excipientes)

3.2.4. Materiales, equipos y reactivos

a. Materiales

- ✓ Beacker de vidrio 100 mL
- ✓ Algodón CKF 100 g
- ✓ Gasa Médica 20 x 20 cm
- ✓ Papel de filtro whatman N° 4
- ✓ Varilla de vidrio
- ✓ Gotero de plástico
- ✓ Frasco de vidrio color ámbar de 2 L
- ✓ Fuente de vidrio Pyrex
- ✓ Guantes de látex descartable
- ✓ Mascarilla descartable
- ✓ Gorro descartable
- ✓ Pipeta de vidrio 1 mL, 5 mL y 10 mL
- ✓ Propipeta de plástico
- ✓ Mortero y pilón de porcelana
- ✓ Espátula de metal
- ✓ Tubos de ensayo de vidrio capacidad de 10 mL
- ✓ Probeta de 100 mL
- ✓ Cocinilla eléctrica
- ✓ Jaula de metal para ratones
- ✓ Jeringa de insulina graduada 1 mL Terumo
- ✓ Hojas de bisturí

b. Equipos

- ✓ Balanza analítica
- ✓ Balanza triple brazo
- ✓ Estufa marca Memmert
- ✓ Campana extractora
- ✓ Dinamómetro
- ✓ Molino casero

c. Reactivo

- ✓ Acetato de etilo
- ✓ Agua destilada
- ✓ Benceno
- ✓ Cloroformo
- ✓ Etanol
- ✓ n-butanol
- ✓ Metanol
- ✓ Mayer
- ✓ Dragendorff
- ✓ Tricloruro férrico
- ✓ Gelatina 1% en NaCl
- ✓ Fehling A y Fehling B
- ✓ Tricloruro de aluminio
- ✓ Shinoda
- ✓ Ninhidrina
- ✓ Liebermann – Burchard
- ✓ Extracto hidroalcohólico de las hojas de Hierba santa

3.3. Población

- ❖ La población estuvo conformada por ratones albinos de la especie *Mus musculus*.
- ❖ Planta de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”

3.4. Muestra

- ❖ La muestra estuvo conformada por 30 ratones albinos
- ❖ 100g de hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La observación fue la técnica empleada para cada muestra del ensayo

Los instrumentos fueron realizados ad hoc. El registro de datos de cada animal fue manual.

3.6. Procesamiento de datos

El análisis estadístico de los datos recolectados se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 20. Se efectuó el análisis ANOVA, las diferencias estadísticas fueron hallados mediante la prueba de Tukey, el nivel de significancia establecido fue del 95% ($p < 0.05$). Los datos se presentan en tablas y gráficas.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Presentación de resultados

4.1.1. Marcha de solubilidad

Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” en extracto hidroalcohólico se observó muy buena solubilidad en etanol y agua, frente al metanol fue poco soluble e insoluble frente cloroformo, acetona, hexano y éter de petróleo como se aprecia en la tabla 6 y figura 8.

Tabla 6. Ensayo de solubilidad del extracto hidroalcohólico las hojas *Cestrum auriculatum* Héritier L´ “Hierba santa” (EHACAHS)

Solvente	Interpretación	Resultados
1. 1ml de Éter de petróleo+5mg EHACAHS	-	Insoluble
2. 1ml de n - Hexano (Hex) +5 mg EHACAHS	-	Insoluble
3. 1ml de Acetona (Me ₂ CO) + 5mg EHACAHS	-	Insoluble
4. 1ml de Cloroformo (CHCl ₃) + 5mg EHACAHS	-	Insoluble
5. 1ml de Metanol (MeOH) + 5mg EHACAHS	+	Poco soluble
6. 1ml de Etanol (EtOH) + 5mg EHACAHS	+++	Muy soluble
7. 1ml de Agua (H ₂ O) + 5 mg EHACAHS	+++	Muy soluble
Leyenda: Muy soluble (+++), Soluble (++) , Poco soluble (+), Insoluble (-)		

Fuente: Elaboración propia,2019

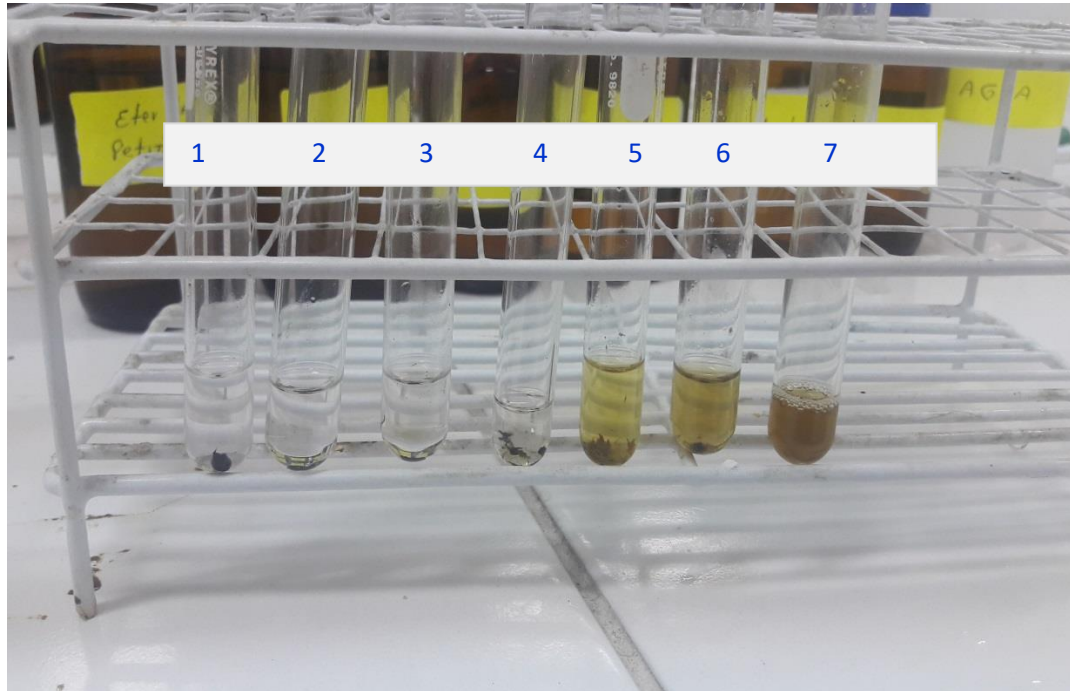


Figura 8. Ensayo de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L' "Hierba santa"

1=éter de petróleo; 2=hexano; 3=acetona; 4=cloroformo; 5=metanol;
6=etanol; 7=agua

Fuente: Elaboración propia,2019

4.1.2. Marcha fitoquímica

En el ensayo de identificación de metabolitos secundario del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L' "Hierba santa" se encontró la presencia de; taninos, alcaloides, compuestos fenólicos, flavonoides tal como se aprecia en la tabla 7 y figura 9.

Tabla 7. Ensayo de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L' "Hierba santa" (EHACAHS).

Reactivo	Constituyentes químicos	Resultado
1. Wagner	Alcaloides	+
2. Popoff	Alcaloides	--
3. Mayer	Alcaloides	+
4. Dragendorff	Alcaloides	+
5. Shinoda	Flavonoides	+
6. Tricloruro férrico	Compuestos fenólicos	+
7. Lieberman – Burchard	Esteroides y/o triterpenoides	+
8. Ninhidrina	Aminoácidos	--
9. Fehling A y Fehling B	Azúcares reductores	--
10. Gelatina 1% en NaCl	Taninos	+
11. Molisch	Glicósidos	--
Leyenda: Presencia (+) Ausencia (-)		

Fuente: Elaboración propia,2019

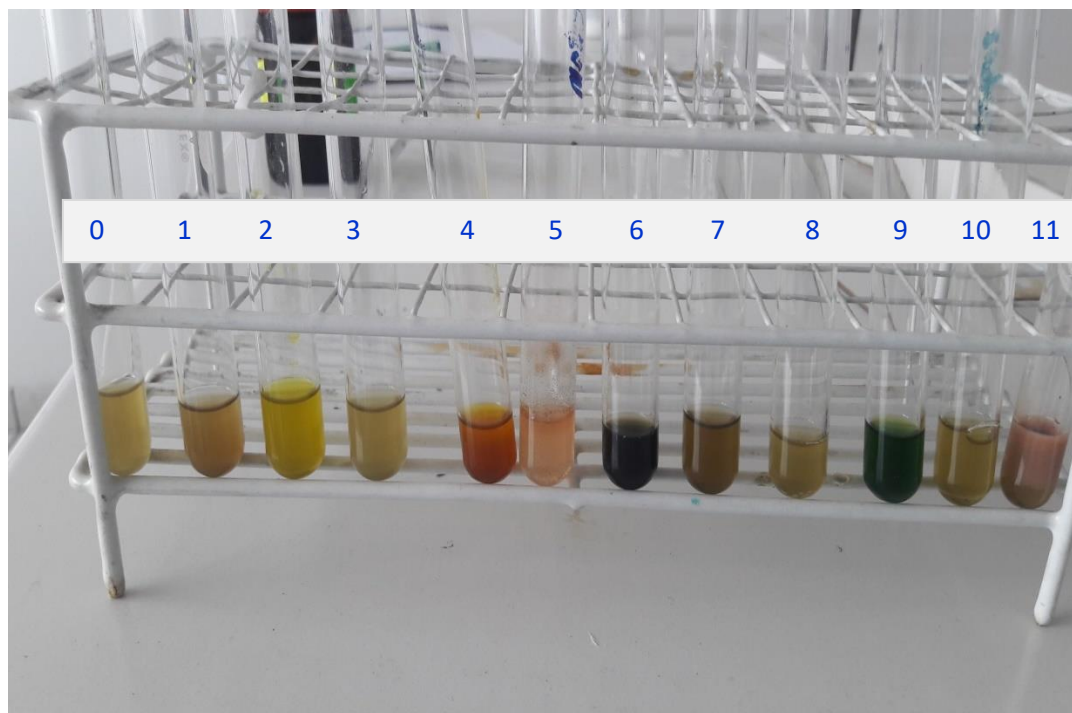


Figura 9. Ensayo de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier

0=Control; 1=Wagner; 2=Popoff; 3=Mayer; 4=Dragendorff; 5=Shinoda; 6=Tricloruro férrico; 7=Lieberman-Burchard; 8=Ninhidrina; 9=Fehling A y Fehling B; 10=Gelatina 1% en NaCl; 11=Molisch

Fuente: Elaboración propia,2019

4.1.3. Resultados del ensayo del efecto cicatrizante

En la tabla 8 se aprecia que el grupo de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” al 10% tiene mejor efecto cicatrizante (56.1%) comparado con los grupos de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” al 3% y 5% (20.9% y 39.9%) respectivamente, el grupo que presentó mejor efecto cicatrizante fue el control positivo tratado con Cicatricure® como se observa en la tabla 8. El promedio de efecto cicatrizante del extracto de Hierba santa al 5%, fue de 39%.

Tabla 8. Promedio de tensión de apertura de herida y porcentaje de efecto cicatrizante según grupos de tratamiento.

Grupos de Tratamiento	Promedio de tensión de apertura de herida (g)	Efecto cicatrizante (%)
Control negativo sin tratamiento	58,5 ± 7,3	0,0
Control positivo – Cicatricure®	97,8 ± 5,0	67,2
CEHACAHS 3%	70,7 ± 5,2	20,9
CEHACAHS 5%	81,8 ± 3,3	39,9
CEHACAHS 10%	91,3 ± 5,3	56,1

Fuente: Elaboración propia,2019

CEHACAHS: Crema del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L´ “Hierba santa”

$$\% \text{ inhibición del efecto cicatrizante} = (100 \cdot GT/GC) - 100$$

GT = Grupo tratado

GC = Grupo control

Tabla 9. Prueba de ANOVA de un factor del efecto cicatrizante de la hierba santa

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5995.133	4	1498.783	51.909	.000
Intra-grupos	721.833	25	28.873		
Total	6716.967	29			

Fuente. Elaboración propia,2019

gl=Grados de libertad; **Sig**=Nivel de significancia del estadístico F

En la tabla 9; se aprecia que, el estadístico F representa el cociente de dos varianzas poblacional, la suma de cuadrados y la media cuadrática al cual relaciona a los grados de libertad, el valor F se acompaña del nivel de significancia, en este caso es menor a 0.05 ($p < 0.05$), por tanto, se deduce que en los grupos de tratamiento existe diferencias significativas.

4.2. Contrastación de hipótesis

4.2.1. Hipótesis del estudio

Hipótesis General

H1: La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum Héritier L'* "Hierba santa" presenta efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.

H0: La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum Héritier L'* "Hierba santa" no presenta efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.

Tabla 10. Prueba de Tukey de los subconjuntos de grupos de tratamientos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum L' Héritier* "Hierba santa" (EHACAHS).

Grupos	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
Control negativo sin tratamiento	6	58.50			
CEHACAHS 3%	6		70.67		
CEHACAHS 5%	6			81.83	
CEHACAHS 10%	6				91.33
Control positivo Cicatricure	6				97.83
Significancia		1.000	1.000	1.000	.253

Fuente. Elaboración propia,2019

En la tabla 10: Se aprecia el análisis de Tukey de los subconjuntos de grupos, los tratamientos de los grupos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” 10% y control positivo cicatricure® son iguales estadísticamente, es decir, no tienen diferencias significativas entre ellos. Los subconjuntos de grupos 1, 2 y 3 de los grupos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” 3%, 5% y el control negativo sus promedios son diferentes, por tanto, existe diferencias significativas entre ellos.

El análisis indica que los promedios a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” son diferentes comparados con el control negativo, por tanto, se acepta la hipótesis H1.

Hipótesis específica 1

H1. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” tiene metabolitos secundarios.

H0. El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” no tiene metabolitos secundarios.

Por tratarse de resultados cualitativos no aplica la contrastación de hipótesis estadística. Sin embargo como se aprecia en la tabla 7 y figura 9 se acepta la hipótesis H1.

Hipótesis específicas 2

H1: Existe una concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” que posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.

H0: Existe una concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” que no posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.

Tabla 11. Prueba de Tukey de los subconjuntos de grupos de tratamientos en el porcentaje de efecto cicatrizante

% Efecto Cicatrizante							
	Grupos	N	Subconjunto para alfa = 0.05				
			1	2	3	4	5
Tukey	Control negativo sin tratamiento	6	,000				
	CEHACAHS 3%	6		20,900			
	CEHACAHS 5%	6			39,900		
	CEHACAHS 10%	6				56,100	
	Control positivo Cicatricure	6					67,200

N=Número de ratones

Fuente. Elaboración propia

En la tabla 11 se aprecia que los porcentajes de efecto cicatrizante obtenidos en los grupos tratados con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” al 3% (20,9%), 5% (39,9%) y 10% (56,1%) supera el 20%, y son significantes con respecto al grupo control negativo.

El análisis indica que los porcentajes a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” son diferentes comparados con el control negativo, por tanto, se acepta la hipótesis H1.

Hipótesis específica 3

H1: La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” tiene efecto cicatrizante en comparación con cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.

H0: La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Heritier “Hierba santa” no tiene efecto cicatrizante en comparación con cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.

Tabla 11. Análisis post hoc de Tukey del efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” (EHACAHS).

(I) Grupos	(J) Grupos	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Control negativo sin tratamiento	Control positivo Cicatricure®	-39.333	3.102	.000	-48.44	-30.22
	CEHACAHS 3%	-12.167	3.102	.005	-21.28	-3.06
	CEHACAHS 5%	-23.333	3.102	.000	-32.44	-14.22
	CEHACAHS 10%	-32.833	3.102	.000	-41.94	-23.72
Control positivo Cicatricure ^R	Control negativo sin tratamiento	39.333	3.102	.000	30.22	48.44
	CEHACAHS 3%	27.167	3.102	.000	18.06	36.28
	CEHACAHS 5%	16.000	3.102	.000	6.89	25.11
	CEHACAHS 10%	6.500	3.102	.253	-2.61	15.61
Hierba santa 3%	Control negativo sin tratamiento	12.167	3.102	.005	3.06	21.28
	Control positivo Cicatricure®	-27.167	3.102	.000	-36.28	-18.06
	CEHACAHS 5%	-11.167	3.102	.011	-20.28	-2.06
	CEHACAHS 10%	-20.667	3.102	.000	-29.78	-11.56
Hierba santa 5%	Control negativo sin tratamiento	23.333	3.102	.000	14.22	32.44
	Control positivo Cicatricure®	-16.000	3.102	.000	-25.11	-6.89

	CEHACAHS 3%	11.167	3.102	.011	2.06	20.28
	CEHACAHS 10%	-9.500	3.102	.038	-18.61	-.39
Hierba santa 10%	Control negativo sin tratamiento	32.833	3.102	.000	23.72	41.94
	Control positivo Cicatricure®	-6.500	3.102	.253	-15.61	2.61
	CEHACAHS 3%	20.667	3.102	.000	11.56	29.78
	CEHACAHS 5%	9.500	3.102	.038	.39	18.61

Fuente. Elaboración propia Sig=Nivel de significancia

En la tabla 11: Se aprecia que el grupo de Las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa” 10 % presenta diferencias significativas ($p < 0.05$) con los otros grupos excepto con el grupo del Cicatricure® ($p > 0.05$), indica que el mejor efecto cicatrizante de la “Hierba santa” es con la concentración del 10%. Según el análisis se acepta la hipótesis H1.

4.3. Discusión de resultados

En el proceso de reparación de heridas ocurre en la primera lesión, el mecanismo de cuerpo actúa con los componentes inflamatorios para formar el coagulo de la herida y esta lucha con la infección para pasar a la siguiente etapa de proliferación celular, ya en la etapa proliferativa hay depósito de colágeno por los fibroblastos en la matriz extracelular, la maduración de estas células que contiene colágeno son sintetizadas y forman entrecruzamientos reticulados ayudando la maduración de la cicatriz⁵⁰.

Este estudio respalda los principios básicos de la curación óptima de las heridas incluyen minimizar el daño tisular y maximizar la perfusión, la oxigenación tisular y mejorar el proceso de la cicatrización. Por ello interviene en los extractos vegetales fitoconstituyentes, que aporta el desarrollo de todo este procedimiento en la curación de las heridas.

En la tabla N° 6 y figura N° 8 en el ensayo de solubilidad de extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L´ “Hierba santa”

los resultados fueron solubles en las muestras de solventes agua, etanol y metanol.

Rodas M. (2018) en el estudio denominado **“Actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” en ratones albinos”** respaldan los mismos resultados de la prueba de solubilidad de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” referente en la disolución de los solventes agua, metanol y etanol¹¹.

Las hojas de *Cestrum auriculatum* Hérítier L´ “Hierba santa” del extracto hidroalcohólico evidenció ser soluble en agua, etanol y metanol, el cual indica que los metabolitos secundarios son de característica polar ya que se solubiliza en solventes polares ⁽²⁶⁾.

En el análisis cualitativo fitoquímico del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” la reacción de precipitación y coloración fueron positivos identificándose los metabolitos secundarios tal como se indica en **la tabla N° 7 y figura N° 9**.

En la comprobación de efecto cicatrizante según **Proaño Escudero, J.P. (2013)** en el siguiente estudio **“Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de romero (*Rosmarinus officinalis*), matico (*Piper aduncum*) y cola de caballo (*Equisetum arvense*) en heridas inducidas en ratones (*Mus musculus*)”** referente a los ensayos de reacciones cualitativas positivas en los siguientes metabolitos: flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y taninos que ayudan en el proceso de la cicatrización⁴⁵.

En el estudio de **Santram et al. (2013)** indican que el siguiente estudio **“Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats”** respaldan las pruebas cualitativas del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Hérítier “Hierba santa” preferente en los compuestos de flavonoides, este metabolito presenta un beneficio potencial para mejorar la curación de heridas en condiciones experimentales

diabéticas, posiblemente debido a la actividad antioxidante de los flavonoides en las heridas⁴⁷.

En el estudio de **Varmay, S. et (2013)** denominado “**Study of wound healing activity of Tectona grandis Linn. leaf extract on rats**” respaldan los resultados positivos de los siguientes metabolitos: taninos y ácidos fenólicos del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa”, debido a las propiedades de los taninos que promueven la actividad de curación de heridas a través de varios mecanismos que incluyen la quelación de radicales libres; Propiedades antioxidantes, antimicrobianas y astringentes. También los ácidos fenólicos poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes y curativas de heridas⁴⁶.

Zelada I, et al. 2018. realizaron el estudio “efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” en ratas inducidas a inflamación” procedente de Lima-Perú con respecto al extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa”, respalda los estudios de análisis fitoquímico, referente a los metabolitos secundarios presentes: flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos y taninos¹².

En el ensayo de identificación de metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” se evidenció la presencia de flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos y como lo demuestran las investigaciones antes mencionadas.

En la tabla N° 8 el promedio de tensión de apertura de herida y porcentaje del efecto cicatrizante de *Cestrum auriculatum* L´Héritier “Hierba santa” manifestándose en la curación total en los roedores.

De acuerdo con el estudio de **Hashemi, S. et al (2015)** afirma que Aloe vera tiene efecto cicatrizante en las heridas cutáneas a nivel clínico y experimental, recuperando las condiciones de la piel. Sin embargo, en el estudio de **Afshar, M. et al (2015)**⁴⁸ en la evaluación de la actividad de

curación cutánea de la herida del extracto acuoso de *Malva silvestres* en ratones BALB, demostraron mejores características de curación y menos fibrosis, así como mejoró la formación de cicatrización a partir del extracto acuoso de la malva silvestre a una dosis de 100mg/kg del extracto acuoso, esto redujo hasta el 60% el proceso de la cicatrización, en comparación con la sulfadiazina de plata en un tratamiento de 10 días aplicado en ratones.

A nivel experimental **Akhoondinasa M. et al (2014)**⁷ realizaron el estudio de extracto de aloe vera y sulfadiazina de plata inducida por quemaduras y lesiones donde se confirmó que la cicatrización fue más visible en el grupo extracto vegetal. Esto sugiere el tratamiento más efectivo facilitando la cicatrización en quemadura de primer y segundo grado, estos resultados proporcionan realizar estudios en humanos, *Cestrum auriculatum* L' Héritier "Hierba santa" coinciden con los autores, sería una posibilidad de integrarse en la cicatrización de lesiones por quemaduras como una medicina asequible y disponible.

En el presente estudio se demostró que el extracto hidroalcohólico de hojas de, *Cestrum auriculatum* L' Héritier "Hierba santa" presentó efecto cicatrizante, el efecto fue a dosis dependiente, el mayor efecto fue con la concentración del extracto 10% donde se evidencia que se requiere mayor tensión para abrir la herida.

En la tabla N°11 Análisis post hoc de Tukey del efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L' Héritier "Hierba santa" (EHACAHS).

En la investigación "Efecto cicatrizante de los compuestos fenólicos aislados de las flores de *Agave americana* (cabuya)" utilizados en el Test de cicatrización manifiesta que el Método Tensiométrico propuesto por Howes. Se fundamenta en la adición de la fuerza de tensión ejercida necesaria para abrir una herida incisa de un centímetro de longitud producida en el tercio superior del lomo del ratón. Método que respaldan al estudio extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L' Héritier "Hierba santa"⁴⁹.

Es probable que el contenido de esteroides y/o triterpenoides, compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides y taninos favorezcan la cicatrización de heridas determinado en la marcha fitoquímica, la costra formada no fue muy gruesa el cual permitió que el preparado se disperse en la zona afectada y permita la cicatrización de heridas, el cual fue significativo comparado con el grupo control en la regeneración del tejido, es probable que se favorezca la formación de colágeno y éste con el mejor cierre de la herida y favorecer la formación de granulación y reepitalización ³⁷.

En el presente estudio se demostró que el extracto hidroalcohólico de hojas de, *Cestrum auriculatum* L'Héritier "Hierba santa" presentó efecto cicatrizante, el efecto fue a dosis dependiente, respecto al Cicatricure® el mayor efecto fue con la concentración del extracto 10% donde se evidencia que son iguales estadísticamente, es decir, no tienen diferencias significativas entre ellos.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. En el estudio fotoquímico preliminar se detectó la presencia flavonoides, alcaloides, compuestos fenólicos, esteroides y taninos los cuales serían en conjunto los posibles responsables del efecto cicatrizante.
2. La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L´ “Hierba santa” al 10% presenta mayor efecto cicatrizante en ratones albinos.
3. La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier L´ “Hierba santa” al 10% presenta un efecto cicatrizante de 56.1% menor al Cicatricure® de 67.2% en ratones albinos.

5.2. Recomendaciones

1. Realizar ensayos de toxicidad aguda y crónica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum Héritier* L´ “Hierba santa” con la finalidad de garantizar la seguridad de los tratamientos.
2. Realizar estudios complementarios con las diferentes partes (hojas, raíz, corteza) de *Cestrum auriculatum Héritier* L´ “Hierba santa” con la finalidad de evaluar su efecto cicatrizante.
3. Fomentar el cultivo tecnificado de *Cestrum auriculatum Héritier* L´ “Hierba santa”.

REFERENCIAS

1. Guarín C, Quiroga P, Landínez N. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. Rev Fac Med. 2013; 61(4): 441-448
2. García A. Reparación de heridas. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/OfertaDocente/PatologiaQuirurgica/Contenidos/Apoyo/Cap%203%20Curaci%C3%B3n%20de%20las%20heridas.pdf>
3. Rengifo E. Legislación de fitofármacos en el Perú. Regulation of Phytomedicine II. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas. 2009; 8(1): 58-62
4. Fernández L, Muñoz V, Fornes B. La cicatrización de heridas. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: <https://anedidic.com/descargas/formacion-dermatologica/03/la-cicatrizacion-de-las-heridas.pdf>
5. Arenas J. Las heridas y su cicatrización. Offarm. 2003; 22(5): 126-132. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13047753>
6. Vela G, Stegensek E, Leija C. Características epidemiológicas y costos de atención de las heridas en unidades médicas de la secretaría de salud. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018; 26(2): 105-14
7. Sánchez L, Martínez A, Lozano A, Cárdenas A, Contreras J. Epidemiología de las úlceras en Latinoamérica. Med Cutan Iber Lat Am. 2016; 44(3): 183-197
8. Organización Panamericana de la Salud. Panorama de la medicina tradicional en las Américas. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14186:directora-de-la-ops-presenta-en-brasil-panorama-de-la-medicina-tradicional-en-las-americas&Itemid=135&lang=en

9. Quispe N, Blacido Z. Actividad cicatrizante y toxicidad dérmica del extracto etanólico de los tubérculos de *Ullucus tuberosus* Caldas “Olluco” en animales de experimentación. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico. Universidad Norbert Wiener. 2018
10. Chávez K, Chang B, Flores D, Briones B, Barrios P, Cervera Y, Herrera J, Francisco C, Cayturio S, Curo M. Efecto cicatrizante de una crema formulada a partir de homogenizado de cordón umbilical humano en heridas incisas inducidas en ratones. *Rev Int Salud Materno Fetal*. 2017; 284): 8-14
11. Rodas M. Actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier “Hierba santa” en ratones albinos. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico y Bioquímico. Universidad Inca Garcilaso de la Vega. 2018
12. Zelada I, Curinambe W. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* Héritier “Hierba santa” en ratas con inducción a inflamación. Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico y Bioquímico. Universidad Inca Garcilaso de la Vega. 2018
13. Domínguez A, Acosta I, Cuello D. Efecto cicatrizante de extracto fluido de hojas de Siempreviva. *Rev cubana Plant Med*. 2001; 1(1): 16-8
14. Tillán J, Castro I, Bueno V, Carrillo C, Ortíz M. Efecto cicatrizante de la crema de extracto etanólico de cera de caña. *Rev cubana Plant Med*. 2004; 9(2). En línea, fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000200002
15. Gallardo G, Barbosa L. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lecheri* “sangre de drago”. *Rev Cient Méd*. 2015; 18(1): 10-16
16. Otsuka M, Yamasaki M, Kawano M, Umeyama K, Shiola T. Antiinflammatory and analgesic components from “hierba santa” a traditional medicine in Perú. The Japanese Society of Pharmacognosy and Springer. 2008
17. Saavedra j. Plantas medicinales de la sierra central de Piura. Espacio y desarrolla 1995

18. Cytex. Métodos de evaluación de la actividad farmacológica de plantas medicinales. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el desarrollo. 2001
19. Comunidad Vicos. *Cestrum auriculatum*. Región Ancash, Perú. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2018. URL disponible en: https://www.wikidata.org/wiki/Q13652891#/media/File:Cestrum_auriculatum.jpg
20. Marks, Ronald, and Richard Motley. *Dermatología*, Editorial El Manual Moderno, 2012. ProQuest Ebook Central. <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouigvsp/detail.action?docID=3218180>. Created from bibliouigvsp on 2017-12-18 19:38:16
21. Clínica de enfermedades genéticas de la piel. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelapiel-85-P04436>
22. Buendía A, Mazuecos J, Camacho F. Anatomía y fisiología de la piel. *Manual de dermatología*. Grupo aula Médica. 2018; 2(1). En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: http://media.axon.es/pdf/119730_1.pdf
23. Dorsett Martin WA, Wysocki AB. Rat models of skin wound healing. *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. 2008;VI:631-638
24. Saulis A, Mustoe TA. 62 - Models of wound healing in growth factor studies. In: Wiley WS, Douglas WW, eds. *Surgical Research*. San Diego: Academic Press; 2001:857-873
25. Porras B, Mustore T. Cicatrización: Conceptos actuales. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1992-07-.pdf>
26. Lock O. *Investigación Fitoquímica. Métodos para el estudio de productos naturales*. 3^{era} ed. Pontificia Universidad Católica del Perú. 2016
27. Arango G. *Alcaloides y compuestos nitrogenados*. Universidad de Antioquia. 2008

28. Martín A. Los compuestos fenólicos: un acercamiento a su biosíntesis, síntesis y actividad biológica. *Revista de investigación agraria y ambiental*. 2017; 9(1): 81-104
29. Mauricio T, Mollinedo P, Peñarrieta J, Bravo J. Compuestos fenólicos y su presencia en alimentos. *Revista Boliviana de Química*. 2014; 31(2): 68-81
30. López A, Porras A. Importancia de los grupos fenólicos en los alimentos. *Temas selectos de Ingeniería de Alimentos*. 2009; 1(1): 121-134
31. Orallo F, Álvarez E. Actividad biológica de los flavonoides: acción frente al cáncer. *Universidad de Santiago*. 2003; 22(10): 130-140
32. González Fresneda, Yulady, Peña Sánchez, Marisol, Sánchez Álvarez, Rosa, & Santana, Jorge Luis. (2001). Taninos de diferentes especies vegetales en la prevención del fotoenvejecimiento. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 20(1), 16-20. Recuperado en 28 de diciembre de 2019, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000100003&lng=es&tlng=es.
33. Hernández M, Alvarado A. Interleucinas e Inmunidad innata. *Rev Biomed*. 2001; 12(1): 272-280
34. Cassin O. Prostaglandinas y dolor. Foro de investigación y tratamiento del dolor para la comunidad médica. En línea. Fecha de acceso 3 enero 2019. URL disponible en: https://www.intramed.net/sitios/mexico/dolor/DOLOR_6_6.pdf
35. Aguirre V, Quintana R, Brandan N. Citoquinas. *Universidad Nacional del Nordeste*. 2002
36. Bender A. Heridas y cicatrización. En línea. Fecha de acceso 31 de marzo 2019. URL disponible en: <https://blogs.unc.edu.ar/cirugia/files/Heridas-y-Cicatrizaci%C3%B3n.pdf>
37. Lima E, Pires J, Silva M, Araujo V, Barbosa P, Soares S. Factores asociados a la cicatrización de heridas quirúrgicas complejas mamaria y abdominal: estudio de cohorte retrospectivo. *Rev Latino – Am. Enfermagem*. 2016; 24(1): 1-10. En línea. Fecha de acceso 31 marzo 2019. URL disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/es_0104-1169-rlae-24-02811.pdf

38. Alvarado O, Zavaleta J, Blanco t, Muñoz A, Loja B. Antioxidant capacity and main phenolic acids and flavonoids from some food. Acta Médica Sanmartiniana 2005; 1(1): 81 - 85
39. Pérez J, Pérez G. Métodos para medir el daño oxidativo. Revista Cubana Médica Militar. 2000; 29(3): 192 – 198
40. Webster, J., Stankiewicz, M., Scuffham, P., Chaboyer, WP y Sherriff, KL (2011). Terapia de heridas por presión negativa para injertos de piel y cicatrización de heridas quirúrgicas por intención primaria (Protocolo). Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. URL disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com/>
41. Recio, A. R., González, P. R., & Stagnaro, M. A. (2011). Estudio descriptivo sobre heridas incisas por accidente laboral. Enfermería Global, 10(2).
42. Ceballo Vallecilla, E. V. (2016). Enfermedades prevalentes en los recicladores del botadero de basura el jardín de la ciudad de esmeraldas durante el periodo septiembre 2015 a enero del 2016 (Doctoral dissertation, Ecuador _ PUCESE-Escuela de Enfermería). URL disponible en: <https://repositorio.pucese.edu.ec/bitstream/123456789/654/1/CEBALLO%20VALLECILLA%20%20ERIKA%20VANESSA.pdf>.
43. Pérez, G., & Bueno Carachi, S. (2012). Seguridad vial y salud pública: Costos de atención y rehabilitación de heridos en Chile, Colombia y Perú. URL disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/36192>.
44. Akhoondinasab M1, Akhoondinasab M, Saberi M. Comparison of healing effect of aloe vera extract and silver sulfadiazine in burn injuries in experimental rat model. [internet] 2014 Jan. [26 de abril del 2019] 3(1):29-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236981/>
45. Proaño J. Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de Romero (Rosmarinus officinalis), matico (Piper aduncum) y cola de caballo (Equisetum arvense) en heridas inducidas en ratones (mus musculus). [Tesis de bioquímico farmacéutico]. Riobamba – Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo Facultad de Ciencias; 2013.

46. Sushilkumar B, Varmay Sapna P, Giri. Study of wound healing activity of *Tectona grandis* Linn. leaf extract on rats. [Internet] 2013 de abril a junio; [26 de abril de 2019]: 32 (4): 241 - 244. Doi: 10.4103 / 0257-7941.131984
47. Lodhi S, Singhai AK. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats [Internet] 13 de abril de 2019; [el 26 de mayo de 2019] 6 (4): 253-9. DOI: 10.1016 / S1995-7645 (13) 60053-X
48. Hashemi, S, Abdollah S, The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds. [internet] 2015 May. [26 junio 2018] 2015; 2015: 714216. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/714216>
49. Prado I. Efecto cicatrizante de los compuestos fenólicos aislados de las flores de *Agave americana* "cabuya" [tesis de grado químico farmacéutico] Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, 2015.
50. Whu D. Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. "chupasangre", en forma de crema farmacéutica [Tesis Químico Farmacéutico]. Lima – Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos;2017.
51. Mostacero León, J. (2005). Características edafoclimáticas y fitogeográficas de las plantas medicinales del dominio andino noroccidental del Perú, durante 1976 al 2004.
52. Mejia, K., & Rengifo, E. (1995). Plantas medicinales de uso popular en la Amazonía Peruana (No. 581.634 M516 2000). Agencia Española de Cooperación Internacional, Madrid (España) Instituto de Investigaciones de la Amazonía Peruana, Iquitos (Perú).
53. Hao, D. C. (2018). *Ranunculales Medicinal Plants: Biodiversity, Chemodiversity and Pharmacotherapy*. Academic Press.

ANEXOS

ANEXO 1. Matriz de consistencia

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES	METODOLOGÍA
<p>GENERAL ¿Presentará efecto cicatrizante la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" en heridas incisas de ratones albinos?</p> <p>ESPECÍFICOS 1. ¿Tendrá metabolitos secundarios el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa"?</p> <p>2. ¿Cuál será la concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" que posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos?</p> <p>3. ¿Cuál será la actividad cicatrizante de crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" comparado con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos?</p>	<p>GENERAL Evaluar el efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" en heridas incisas de ratones albinos.</p> <p>ESPECÍFICOS 1. Identificar los metabolitos secundarios del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" mediante análisis cualitativo.</p> <p>2. Precisar la concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" con mayor efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.</p>	<p>GENERAL La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" presenta efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.</p> <p>ESPECÍFICAS 1.El extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" tiene metabolitos secundarios.</p> <p>2. Existe una concentración de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" que posee efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.</p> <p>3.La crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa" tiene efecto</p>	<p>VI Crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L´ <i>Héritier</i> "Hierba santa"</p> <p>VD Efecto cicatrizante en heridas incisas de ratones albinos.</p>	<p>Concentración del principio activo del extracto al 3,5,10%</p> <p>Dosis diaria</p> <p>Tiempo de cicatrización</p> <p>Gramos necesarios para apertura de heridas cicatrizadas</p>	<p>flavonoides, esteroides y/o triterpenoides, alcaloides, compuestos fenólicos, taninos, azúcares reductores, aminoácidos</p> <p>% de eficacia del efecto cicatrizante</p>	<p>Grupo 1: (control negativo) piel lesionada sin tratamiento</p> <p>Grupo 2: (control positivo) Cicatricure®</p> <p>Grupo 3: Hierba santa 3 %</p> <p>Grupo 4: Hierba santa 5%</p> <p>Grupo 5: Hierba santa 10%</p>

	<p>3. Comparar el efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L' Héritier "Hierba santa" con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.</p>	<p>cicatrizante en comparación con Cicatricure® en heridas incisas de ratones albinos.</p>				
	<p>Enfoque: Cuantitativo Diseño: Experimental Tipo de estudio: Aplicado</p>	<p>Población: Ratones albinos Mus musculus con peso promedio 20-24 g obtenidos del Instituto Nacional de Salud Muestras: 30 ratones con inducción a heridas en el lomo de cada animal</p>	<p>Técnica: Observación Instrumento: Ficha de observación</p>	<p>Diseño de Investigación : Experimental, prospectivo, transversal</p>		

Anexo 2. Efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Cestrum auriculatum* L´ Héritier “Hierba santa”

Nº	Tratamiento	Grupo	Tensión de apertura de heridas	Promedio de apertura de heridas	Efecto Cicatrizante
1	Control negativo - sin tratamiento	1	49	58,5 ± 7,3	0,0
2		1	52		
3		1	65		
4		1	68		
5		1	59		
6		1	58		
7	Control positivo - Cicatricure	2	90	97,8 ± 5,0	67,2
8		2	95		
9		2	100		
10		2	105		
11		2	98		
12		2	99		
13	EHACAHS 3%	3	68	70,7 ± 5,2	20,9
14		3	70		
15		3	64		
16		3	69		
17		3	74		
18		3	79		
19	EHACAHS 5%	4	86	81,8 ± 3,3	39,9
20		4	85		
21		4	78		
22		4	79		
23		4	83		
24		4	80		
25	EHACAHS 10%	5	100	91,3 ± 5,3	56,1
26		5	90		
27		5	92		
28		5	84		
29		5	93		
30		5	89		

Nº	Tratamiento	Ratón	Peso (g)
1	Control negativo - sin tratamiento	1	26
2		1	28
3		1	30
4		1	29
5		1	31
6		1	30
7	Control positivo - Cicatricure	2	32
8		2	28
9		2	26
10		2	27
11		2	29
12		2	30
13	EHACAHS 3%	3	28
14		3	27
15		3	31
16		3	29
17		3	30
18		3	32
19	EHACAHS 5%	4	27
20		4	26
21		4	31
22		4	31
23		4	30
24		4	29
25	EHACAHS 10%	5	28
26		5	26
27		5	27
28		5	31
29		5	29
30		5	30

Anexo 3. Ubicación taxonómica de "Hierba santa"



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

CONSTANCIA N° 292 - USM -2018

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (muestra fértil) recibida de **Katerine Gaby MAYTA CHAHUA** estudiante de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Cestrum auriculatum L'Héritier*** y tiene la siguiente composición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: SOLANALES

FAMILIA: SOLANACEAE

GENERO: *Cestrum*

ESPECIE: *Cestrum auriculatum L'Héritier*

Nombre vulgar: "Hierba santa"

Determinado por: Blgo. Severo Baldeón Malpartida

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que considere conveniente.

Lima, 28 de noviembre de 2018


Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE:fddb

Anexo 4. Certificado sanitario de los ratones albinos

	INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO
CERTIFICADO SANITARIO N° 003-2019	
Producto : Ratón albino	Lote N° : M -02- 2019
Especie : <u>Mus musculus</u>	Cantidad : 30
Cepa : Balb/c/CNPB	Edad : 32 a 35
Peso : 20 a 24 g.	Sexo : Hembras
G.R. : 036867	Destino : UIGV
Fecha : 10-01-2019	
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo Rosales Fernández. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : PR.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p>	
Chorrillos, 10 de enero del 2019	
(Fecha de emisión del certificado)	
NOTA: El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.	 M.V. Arturo Rosales Fernández. C.M.V.P. 1586

Anexo 5. Testimonios fotográficos



Foto 1. Hojas de la Hierba santa



Foto 2. Hojas de la Hierba santa, tamizadas



Foto 3. Hojas de la Hierba santa, trituradas



Foto 4. Líquido filtrado del macerado y extracto seco de Hierba santa



Foto 5. Ratones *Mus musculus* usados para el ensayo experimental



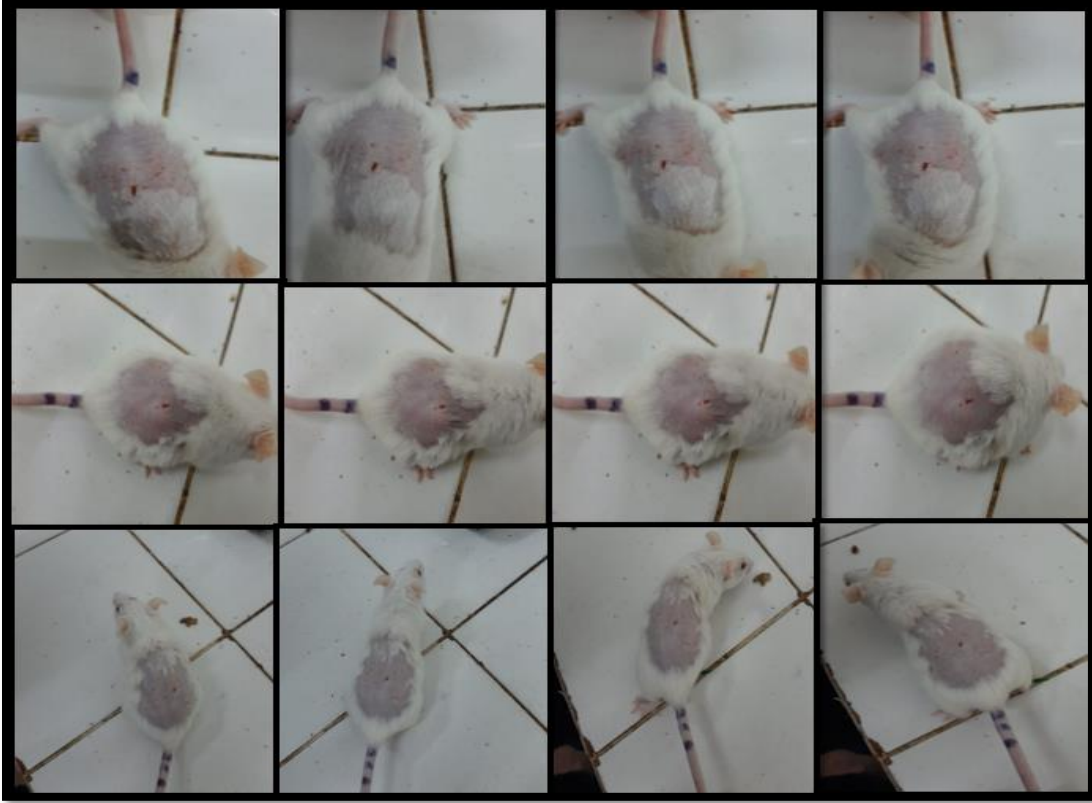


Foto 6. Ratones *Mus musculus* en el tratamiento



Foto 7. Ratones *Mus musculus* inducidos con Halatal



Foto 8. Ratones *Mus musculus* usados para el ensayo experimental



Foto 9. Crema Cicatricure y el instrumento para medir la longitud de la herida

Anexo 6. Validación de instrumentos

Anexo 5. Validación de instrumentos



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD
DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

N°:

INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACION - MARCHA FITOQUÍMICA

EFFECTO CICATRIZANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE
Cestrum auriculatum L. Héritier "HIERBA SANTA" EN RATONES ALBINOS

Es valiosa su opinión referente a lo siguiente:

N°	DESCRIPCIÓN	PORCENTAJE					
		<50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-100
1	¿Considera que con este instrumento se lograrán los objetivos propuestos?						✓
2	¿Considera que los ítems están referidos a los conceptos del tema?						✓
3	¿Considera que ítems planteados son suficientes para lograr los objetivos?						✓
4	¿Considera que los ítems del instrumento son de fácil comprensión?						✓
5	¿Considera que los ítems siguen una secuencia lógica?						✓
6	¿Considera que con este instrumento se obtendrían datos similares si se aplicara en muestras similares?						✓

SUGERENCIAS:

.....
.....
.....

Fecha:

Validado por: FERNANDO SUYO CHUBUINRAVI
A.F.

Firma: Juel



N°

INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACION - EFECTO CICATRIZANTE

EFECTO CICATRIZANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LAS HOJAS DE *Cestrum auriculatum* Herbier L. "Hierba santa" EN RATONES ALBINOS

Grupos de Tratamiento	Promedio de tensión de apertura de herida (g)	Efecto cicatrizante (%)
Control negativo sin tratamiento		
Control positivo - Cicatrizante		
Hierba santa 3%		
Hierba santa 5%		
Hierba santa 10%		

SUGERENCIAS

Fecha: _____

Validado por: FERNANDO SUYO CHAVARRI

A.F.

Firma: _____

[Firma]
71



HOJA DE VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACION AD-HOC DE MARCHA FITOQUÍMICA
EFECTO CICATRIZANTE DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS
DE *Cestrum auriculatum* Héritier L. "HIERBA SANTA" EN RATONES ALBINOS

Reactivo	Constituyentes químicos	Resultado
12. Wagner	Alcaloides	
13. Popoff	Alcaloides	
14. Mayer	Alcaloides	
15. Dragendorff	Alcaloides	
16. Shinoda	Flavonoides	
17. Tricloruro férrico	Compuestos fenólicos	
18. Lieberman - Burchard	Esteroides y/o triterpenoides	
19. Ninhidrina	Aminoácidos	
20. Fehling A y Fehling B	Azúcares reductores	
21. Gelatina 1% en NaCl	Taninos	
22. Molisch	Glicósidos	

Leyenda: Presencia (+) Ausencia (-)

Jae Q.F.
FERNANDO SUYO CHUQUIARABU



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

FICHA DE VALIDACION DE INSTRUMENTO

Nombre del instrumento:	Ficha de observación solubilidad, marcha fitoquímica y efecto cicatrizante.
Tesistas	- Bachiller: Katerine Gaby Mayta Chahua. - Bachiller: Yanet Giovana Caillahua Aquino
Título Trabajo de Investigación – Tesis: Efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L' Héritier "Hierba santa" en ratones albinos	

I. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Después de analizar el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

PREGUNTAS PARA EL EVALUADOR	Menos de 50%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
1. Claridad y objetividad: esta formulado con lenguaje apropiado y evidencia recojo de datos observables.	()	()	()	()	()	()	(X)
2. Actualidad y Organización: se adecua a los criterios científicos y tecnológicos y posee organización lógica.	()	()	()	()	()	()	(X)
3. Suficiente e Intencionalidad: en cantidad, calidad, adecuado para relacionar las variables en estudio.	()	()	()	()	()	()	(X)
4. Consistencia y Coherencia: se basa en aspectos técnicos y existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.	()	()	()	()	()	()	(X)
5. Metodología: la estrategia responde al propósito de la problemática de investigación.	()	()	()	()	()	()	()
6. Pertinencia: muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.	()	()	()	()	()	(X)	()

II. SUGERENCIAS

- ¿Qué ítems considera usted que deberían agregarse?
..... Ninguno.....
- ¿Qué ítems considera usted que podrían eliminarse?
..... Ninguno.....
- ¿Qué ítems considera usted que deberían reformularse o precisarse mejor?
..... Ninguno

Validado por: Q.F. Ketty Rojas Berastein

Firma:



FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA

FICHA DE VALIDACION DE INSTRUMENTO

Nombre del instrumento:	Ficha de observación solubilidad, marcha fitoquímica y efecto cicatrizante.
Tesistas	- Bachiller: Katerine Gaby Mayta Chahua. - Bachiller: Yanet Giovana Caillahua Aquino
Título Trabajo de Investigación – Tesis: Efecto cicatrizante de la crema a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Cestrum auriculatum</i> L' Héritier "Hierba santa" en ratones albinos	

I. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

Después de analizar el instrumento, es valiosa su opinión acerca de lo siguiente:

PREGUNTAS PARA EL EVALUADOR	Menos de 50%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
1. Claridad y objetividad: esta formulado con lenguaje apropiado y evidencia recojo de datos observables.	()	()	()	()	()	()	(X)
2. Actualidad y Organización: se adecua a los criterios científicos y tecnológicos y posee organización lógica.	()	()	()	()	()	(X)	()
3. Suficiente e Intencionalidad: en cantidad, calidad, adecuado para relacionar las variables en estudio.	()	()	()	()	()	()	(X)
4. Consistencia y Coherencia: se basa en aspectos técnicos y existe coherencia y relación de los ítems, indicadores, las dimensiones y las variables.	()	()	()	()	()	()	(X)
5. Metodología: la estrategia responde al propósito de la problemática de investigación.	()	()	()	()	()	(X)	()
6. Pertinencia: muestra la relación entre los componentes de la investigación y su adecuación al método científico.	()	()	()	()	()	()	(X)

II. SUGERENCIAS

- ¿Qué ítems considera usted que deberían agregarse?
..... Ninguno.....
- ¿Qué ítems considera usted que podrían eliminarse?
..... Ninguno.....
- ¿Qué ítems considera usted que deberían reformularse o precisarse mejor?
..... Ninguno

Validado por: Dr. Q.F. Héctor Vilchez Cáceda

Firma: