



**Universidad
Norbert Wiener**

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LAS HOJAS DE *RUELLIA*
GRAECIZANS BACKER (PAQUE-PAQUE) EN RATONES
ALBINOS *MUS MUSCULUS* CEPA BALB/C53**

Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. Heredia Luis, Nuria Lissbeth

Asesora:

Dra. Chávez Flores, Juana Elvira

Lima – Perú

2020

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres por el apoyo constante en mi etapa universitaria, y a mis hermanos que me enseñaron a no rendirme, a superarme cada día y luchar por mis metas.

Br. Heredia Luis, Nuria Lissbeth

AGRADECIMIENTO

A Dios, por darme fuerzas para seguir adelante y no dejarme derrumbar ante las dificultades que se me presentaron en el camino.

A mis padres, por ser ese soporte y ayudarme en todo momento, y alentarme con este proyecto, porque todo esfuerzo tiene su recompensa.

A mis hermanos, por sus consejos, por ser mi inspiración a convertirme una profesional con humildad y valores.

A mi asesora, por brindarme sus conocimientos, tiempo y paciencia, ya que recibí incondicionalmente su apoyo.

Br. Heredia Luis, Nuria Lissbeth

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE GENERAL	iv
INDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
- Situación Problemática	2
- Marco teórico referencial	3
- Estudios antecedentes	17
- Importancia y justificación de la investigación	22
- Objetivo del estudio	22
- Hipótesis de investigación	23
II. MATERIALES Y MÉTODOS	24
2.1 Enfoque diseño	24
2.2 Población, muestra	24
2.3 Variable de estudio	25
2.4 Técnica e instrumentos de recolección de datos	25
2.5 Proceso de recolección de datos	25
2.5.1. Recolección de la especie vegetal <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	25
2.5.2. Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	26

2.5.3. Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	26
2.5.3.1 Prueba de solubilidad	26
2.5.3.2 Análisis cualitativo	26
2.6 Métodos de análisis estadísticos	33
2.7 Aspectos bioéticos	34
III. RESULTADOS	35
IV. DISCUSIÓN	41
4.1. Discusiones	41
4.2. Conclusiones	43
4.3 Recomendaciones	44
CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	49
ANEXO A: Taxonomía de la planta <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque)	49
ANEXO B: Constancia del código de ética	50
ANEXO C: Pruebas estadísticas	51
ANEXO D: Procedimiento experimental	56

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución aleatoria de los animales de experimentación	29
Tabla 2. Resultado de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	35
Tabla 3. Resultado del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (Paque-paque).	37
Tabla 4. Eficacia cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer en <i>Mus musculus</i> de la cepa Balb/C53.	39
Tabla 5. Análisis de la variancia mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov	51
Tabla 6. Prueba de Kruskall Wallis	53

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Clasificación taxonómica de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	4
Figura 2. Núcleo básico de un flavonoide	8
Figura 3. Flavonoide con dos anillos aromáticos	8
Figura 4. Subclases de flavonoides	9
Figura 5. Anatomía de la piel	10
Figura 6. Secciones de la piel gráficamente	13
Figura 7. Cierre primario en tejido humano	14
Figura 8. Cierre por segunda intención, en tiempo determinado	15
Figura 9. Gel base y geles preparados a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque) a diferentes concentraciones.	29
Figura 10. Depilación de los animales de experimentación (ratones albinos cepa Balb/C53)	30
Figura 11. Incisión y sutura en el lomo del animal de experimentación (ratones albinos cepa Balb/C53)	31
Figura 12. Aplicación tópica de los geles durante 7 días.	31
Figura 13. Aplicación de sobredosis de pentobarbital sódico y dinamómetro adaptado.	32
Figura 14. Medición de la fuerza de tensión necesaria para abrir la incisión cicatrizada.	32
Figura 15. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	36

Figura 16. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	38
Figura 17. Evaluación de la actividad cicatrizante expresada en promedios de todos los grupos tratados.	40
Figura 18. Prueba de Kruskal Wallis	52
Figura 19. Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes.	52
Figura 20. Comparaciones entre parejas de tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque)	54
Figura 21. Comparaciones múltiples del porcentaje de cicatriza- ción del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	55
Figura 22. Material vegetal, previa recolección de <i>Ruellia grae- cizans</i> Backer (paque-paque).	56
Figura 23. Material vegetal molido, previa secado en la estufa a 40° C y macerado en un frasco herméticamente cerrado en una solución hidroalcohólica por siete días.	56
Figura 24. Filtración y desecación del extracto hidroalcohólico de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	57
Figura 25. Sutura del corte sobre el tercio superior del lomo de los ratones cepa Balb/c53	57
Figura 26. Administración tópica de los geles a diferentes concentraciones a base del extracto hidroalcohólico de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	58
Figura 27. Uso del dinamómetro para evaluar la eficacia cicatrización en ratones.	58

ABREVIATURAS

mm.	Milímetro
g	Gramo
cm	Centímetro
H ₂ O	Agua destilada
EtOH	Etanol
MeOH	Metanol
n-buOH	N-butanol
CHCl ₃	Cloroformo
EtOAc	Acetato de etilo
Hex	Hexano
Me ₂ CO	Acetona
Bz	Benceno
Et ₂ O	Éter etílico
EP	Éter de petróleo
AlCl ₃	Tricloruro de aluminio
FeCl ₃	Tricloruro férrico
INS	Instituto Nacional de Salud
mL	Mililitros
et al.	Y otros
Nm	Nanometro
UV	Ultravioleta visible

RESUMEN

El **objetivo** de esta investigación fue: Comprobar la Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones albinos *Mus musculus* cepa Balb/C53. **Metodología:** La especie vegetal fue recolectada en el centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, con una altitud de 1900 m.s.n.m. Con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), se realizó las pruebas de solubilidad y análisis cualitativo con diferentes reactivos. Se utilizaron 70 ratones, con un peso corporal promedio de 30 -40 g de ambos sexos (cepa Balb/C53/CNPB), los cuales fueron distribuidos en siete grupos. Para determinar la actividad cicatrizante, se preparó geles a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en distintas concentraciones (1, 2, 5 y 10%), que fueron aplicados a los ratones, utilizando el método descrito por Vaisberg y Col. (1989), en lesiones inducidas; estos geles fueron comparados con el grupo estándar (extracto líquido de cebolla 10 g, heparina sódica 0.04 g (5000 U.I), alantoína 1 g, excipientes c.s.p 100 g.) gel ®, y el grupo control gel Base, se obtuvo como **resultado**, que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) presentan un mejor efecto cicatrizante con el gel al 10% con una eficacia de cicatrización superior al 80%, siendo comparable con el (extracto líquido de cebolla 10 g, heparina sódica 0.04 g (5000 U.I), alantoína 1 g, excipientes c.s.p 100 g.) gel®. En **conclusión**, se comprobó que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), si posee actividad cicatrizante.

Palabras clave: *Ruellia graecizans* Backer, actividad cicatrizante, alcaloides, flavonoides, taninos.

ABSTRACT

The **objective** of this investigation was to check the healing activity of the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) in albino mice *Mus musculus* strain Balb / C53. **Methodology:** The plant species was collected in the center town the Rollo, Choros district of Choros, Province of Cutervo, department of Cajamarca, with an altitude of 1900 m.s.n.m. With the hydroalcoholic extract of the *Ruellia graecizans* Backer leaves (parcel-parcel), the solubility tests and qualitative analysis were carried out with different reagents. 70 mice with an average body weight of 30-40 g of both sexes were used (strain Balb/C53/CNPB), which were distributed in seven groups. To determine the healing activity, gels were prepared based on the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (package-package) in different concentrations (1, 2, 5 and 10%), which were applied to the mice, using the method described by Vaisberg and Col. (1989), in induced lesions; these gels were compared with the standard group, (liquid onion extract 10 g, sodic heparin 0.04 g (5000 U.I.), allantoin 1 g, excipients c.s.p. 100 g.) gel®, and the Base gel control group, it was obtained as a **result**, that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) present a better healing effect with the 10% gel with a healing efficiency greater than 80%, being comparable with (liquid onion extract 10 g, sodic heparin 0.04 g (5000 U.I.), allantoin 1 g, excipients c.s.p. 100 g.) gel®. In **conclusion**, it was found that the hydroalcoholic extract of the leaves of *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), if it has healing activity.

Keywords: *Ruellia graecizans* Backer, healing activity, alkaloids, flavonoids, tannins.

I. INTRODUCCIÓN

Las plantas que poseen actividad terapéutica, se debe a que pueden tener ciertos metabolitos que sirven para uso terapéutico de alguna población, que tiene la necesidad de curarse de alguna enfermedad. La investigación sobre el uso de plantas medicinales forma parte de la etnobotánica, definida como el estudio de las interrelaciones entre los grupos humanos y las plantas¹.

Actualmente la medicina tradicional es un recurso fundamental para la salud humana. Las plantas y árboles empleados son la base para el desarrollo de la medicina moderna, y en algunas zonas rurales e indígenas, son el único recurso del que disponen a falta de instituciones médicas y recursos monetarios para la adquisición de medicina moderna².

El Perú es conocido por su inmensa riqueza en recursos naturales, la cual es una de las razones por la que se mantiene en forma muy activa y funcional la llamada “Medicina Tradicional”, sin embargo, requiere de sustento científico, para de esta manera rescatar y respaldar su uso³.

A través de los años, varios productos vegetales se han utilizado en el tratamiento de heridas; por ejemplo, existen extractos de hierbas que promueven la coagulación de la sangre, combaten la infección y aceleran su curación. El valor medicinal de estas plantas radica en constituyentes fitoquímicos bioactivos. Estos componentes incluyen diversas familias químicas como alcaloides, aceites esenciales, flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas, y compuestos fenólicos⁴.

Este trabajo de investigación se centra en el estudio de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), cuyo uso tradicional en el pueblo “el Rollo”, lo utilizan como una alternativa para acelerar el proceso de cicatrización de heridas provocadas, esta investigación tiene como finalidad validar la actividad cicatrizante de la especie vegetal *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), mediante análisis fitoquímico y farmacológico, los cuales me permitirán

comprobar si el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) presenta actividad cicatrizante.

- Situación Problemática

Las plantas como fuente medicinal para el tratamiento de heridas y de la cicatrización han sido empleadas por siglos en todo mundo. Si bien muchas de ellas han recorrido una amplia trayectoria de uso tradicional, se ha forjado un interés por validar su uso con mérito científico⁵. A la actualidad las plantas están siendo estudiadas con fines terapéuticos para de esta manera validar su uso tradicional debido a que las personas optan por un tratamiento natural. El género *Ruellia*, cuenta con más de 250 especies, es uno de los más ricos de las Acanthaceae. Se distribuye a través de los trópicos y subtrópicos de todo el mundo, pero es en América donde presenta el mayor número y también llega a las regiones templadas. La familia Acanthaceae, tiene una amplia variedad de especies vegetales que presentan propiedades curativas muy valiosas⁶. Hoy en día las comunidades científicas, médicas e industrias farmacéuticas, siguen buscando la forma de mejorar el cuidado de las heridas, por lo cual la cicatrización de heridas sería todo un desafío terapéutico, ante esa problemática tanto por razones sociales, económicas y culturales, a fin de evidenciar un producto natural con importantes fines terapéuticos, es importante promover el estudio de las plantas medicinales y contribuir con una alternativa terapéutica a base de productos naturales. Por ese motivo esta investigación tiene como finalidad de comprobar la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), de esta manera afianzar los conocimientos y costumbres de la población del centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, finalmente validar y proponer un tratamiento alternativo.

Formulación del problema

¿Tendrá actividad cicatrizante el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en heridas inciso – inducidas en el lomo de ratones albinos *Mus musculus* cepa Balb/C53?

- Marco teórico referencial

Estudio botánico de la especie vegetal *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

La especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), pertenece a la familia Acanthaceae, y está constituida aproximadamente por 240 géneros y 3250 especies con la distribución en los trópicos, alcanzando las regiones templadas (Wasshausen & Wood, 2004). Los mismos autores informan que en América se producen cerca de 85 géneros y 2000 especies⁷. *Ruellia graecizans* fue el nombre nuevo dado por Backer (1938) a *Stephano physum longifolium* Pohl (1831), ante la imposibilidad de encontrarle otro válido. Sin embargo, Backer no se dio cuenta de que esta entidad coincidía bien con la planta descrita e ilustrada por Pohl en la misma obra bajo el nombre de *Stephanophysum brevifolium*, epíteto que sí puede usarse en combinación con *Ruellia*⁶. **(Ver Figura 1 Anexo N° 1)**

CLASE: EQUISETOPSIDA	
SUBCLASE: MAGNOLIIDAE	
SUPERORDEN: ASTERANAE	
ORDEN: LAMIALES	
FAMILIA: ACANTHACEAE	
GENERO: <i>Ruellia</i>	
ESPECIE: <i>Ruellia graecizans</i> Backer	
NOMBRE COMÚN: "paque – paque"	

Figura 1. Clasificación taxonómica de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

Características del género *Ruellia*

El género *Ruellia*, cuenta más de 250 especies, es uno de los más ricos de las Acanthaceae. Se distribuye a través de los trópicos y subtrópicos de todo el mundo, pero es en América donde presenta el mayor número y también llega a las regiones templadas. En este continente también se da la mayor diversidad morfológica, tanto en la parte vegetativa como en la estructura floral, y las diferentes conformaciones y coloridos de las corolas unidas a los distintos tipos de inflorescencias parecen estar relacionados con un espectro muy amplio en el tipo de polinizador⁶.

Descripción morfológica de la especie vegetal *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

- 1. Hábito:** Son hierbas sufruticasas robustas y de tallos cilíndricos, engrosadas por encima de los nudos como es frecuente en muchas Acanthaceae.
- 2. Indumento:** Varía mucho dentro de cada especie, existiendo ejemplares pubescentes y otros casi glabros en todas ellas. Pueden tener pelos no glandulares unicelulares o multicelulares, uniseriados.
- 3. Hojas:** Peciolas, con lámina de margen entero a crenado o ampliamente aserrado.
- 4. Inflorescencia:** Cada tallo principal lleva en las axilas de sus hojas superiores dicasios multifloros relativamente laxos y largamente pedunculados. La presencia de yemas supernumerarias en las ramificaciones es frecuente en todas estas inflorescencias.
- 5. Flor:** En este grupo las flores se encuentran en posición inclinada a horizontal, y en algunos casos hasta péndulas. La corola mide de 2-4-5 cm de longitud es de color rojo vivo. Los 4 estambres presentan las anteras sub o brevemente exsertas, en posición dorsal, con una distancia de 1,5 cm de la región productora de néctar en la base del ovario.
- 6. Fruto:** Las cápsulas son estrechas y claviformes y poseen en la base una porción sólida que abarca cerca de un tercio de su longitud total. En la porción hueca se alojan 8-14 semillas sostenidas por los funículos endurecidos a los que se denomina jaculadores.

7. Semillas: Tienen pelos que rodea el margen y que se tornan mucilaginosos al mojarse, formando un borde engrosado y adherente que contribuye a su dispersión por animales en forma pasiva⁶.

Composición química del género *Ruellia*

Componentes químicos

Los componentes químicos del género *Ruellia* incluyen flavonoides, lignanos, cumarinas, alcaloides, triterpenos, esteroides, glicósidos fenólicos, fenil etanoide, glucósidos de megastigmane, glucósido benzoxazinoide y otro⁸.

Alcaloides

Los alcaloides constituyen el grupo más grande de metabolitos secundarios de plantas. Se encuentran en las semillas, raíces, cortezas y hojas; al estado libre o como glicósidos, o formando sales con ácidos orgánicos; además de ser sustancias orgánicas nitrogenadas, poseen propiedades básicas, de origen vegetal en su mayoría y acción fisiológica energética.

Clasificación de los alcaloides

La clasificación de los alcaloides puede ser arbitraria, como por ejemplo la clasificación según sus propiedades farmacológicas se pueden distinguir: los estimulantes nerviosos, los alucinógenos, parasintopatomiméticos (modificadores del sistema nervioso autónomo), parasintopatolíticos (modificadores del sistema nervioso central), etc. También se pueden clasificar de acuerdo a su distribución botánica o a su origen biosintético⁹.

Taninos

Los taninos son un amplio grupo de compuestos polifenólicos hidrosolubles, capaces de precipitar proteínas y de formar sales con los alcaloides. Sus principales propiedades son su capacidad de curtir la piel y su astringencia. 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 catéquicos o condensados (polímeros formados por condensación de catequinas o leucoantocianos)¹⁰.

Propiedades Farmacológicas

Sus propiedades más conocidas y avaladas por la experimentación son debidas a su capacidad para formar complejos con varias sustancias, pero además su actividad antioxidante, basada en la captura de radicales libres, contribuye a sus acciones farmacológicas. Los taninos se han utilizado por sus propiedades astringentes en uso interno y externo. 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, de ahí su empleo en uso externo como cicatrizantes y en el tratamiento de quemaduras¹¹.

Flavonoides

Los flavonoides son compuestos polifenólicos (con hidroxilos en anillos aromáticos) que están ampliamente distribuidos en las plantas superiores, principalmente en las partes aéreas: hojas, flores y frutos. Se clasifican en base a sus variaciones estructurales en flavonas, flavonoles, flavanonas, chalconas e isoflavonoides. Los flavonoides son protectores capilares y venosos, favoreciendo la correcta síntesis de colágeno¹⁰.

Diversos estudios indican que algunos flavonoides poseen acciones pro oxidantes, éstas se producen sólo a dosis altas, constatándose en la mayor parte de las investigaciones la existencia de efectos antiinflamatorios, antivirales o antialérgicos, y su papel protector frente a enfermedades cardiovasculares, cáncer y diversas patologías y problema de cicatrización en la piel, por ello, desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo, y tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis o el cáncer de piel¹².

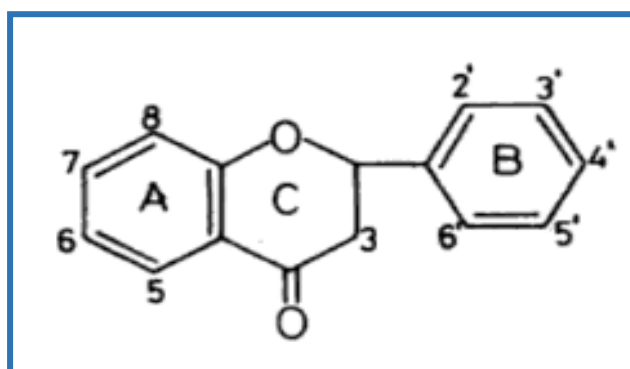


Figura 2. Núcleo básico de un flavonoide¹³.

Los flavonoides se forman biogénicamente a través de la ruta del shikimato y del acetato malonato, siendo la chancona el flavonoide inicialmente formado, y a partir de la cual se derivan las otras clases por posteriores modificaciones que ocurren en varias etapas. Además, como característica general de estos compuestos debemos señalar su solubilidad en agua y etanol¹³.

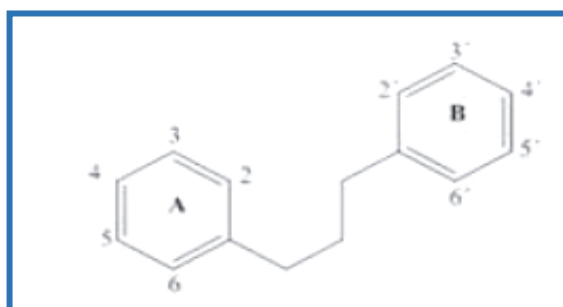


Figura 3. Flavonoide con dos anillos aromáticos¹⁴.

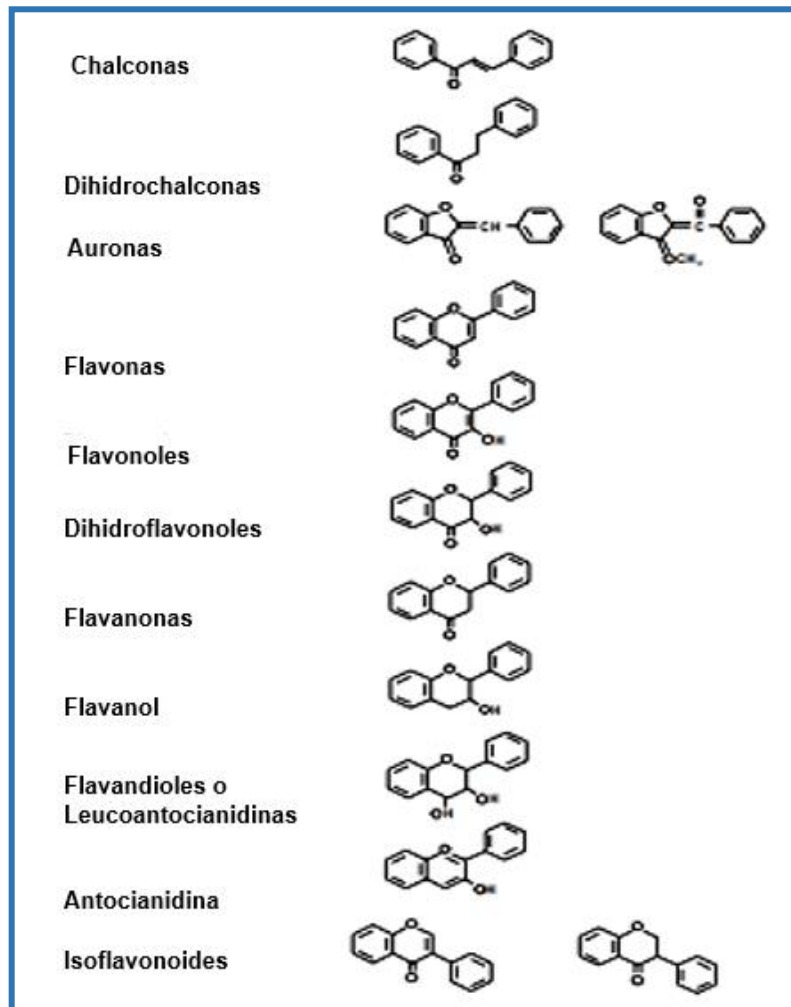


Figura 4. Subclases de flavonoides¹⁵.

Interés Farmacológico

Entre las numerosas sustancias aisladas a partir de las plantas, los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica, quienes poseen acción vaso protectora, lo cual implica una mejora en la microcirculación, lo que favorece el proceso de cicatrización y la neo formación de vasos, otras propiedades son atribuidas a los flavonoides: antialérgica, antimicrobiana, antivírica, antiagregante plaquetario, diurética y antihepatotóxica¹¹.

La Piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo. La piel y sus derivados (cabello, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas), conforman el sistema tegumentario. Entre las principales funciones de la piel está la protección.

Ésta protege al organismo de factores externos como bacterias, sustancias químicas y temperatura. La piel contiene secreciones que pueden destruir bacterias y la melanina, que es un pigmento químico que sirve como defensa contra los rayos ultravioleta que pueden dañar las células de la piel. Otra función importante de la piel es la regulación de la temperatura corporal. Cuando se expone la piel a una temperatura fría, los vasos sanguíneos de la dermis se contraen, lo cual hace que la sangre, que es caliente, no entre a la piel, por lo que ésta adquiere la temperatura del medio frío al que está expuesta. El calor se conserva debido a que los vasos sanguíneos no continúan enviando calor hacia el cuerpo. Entre sus principales funciones está el que la piel es un órgano sorprendente porque siempre protege al organismo de agentes externos¹⁶.

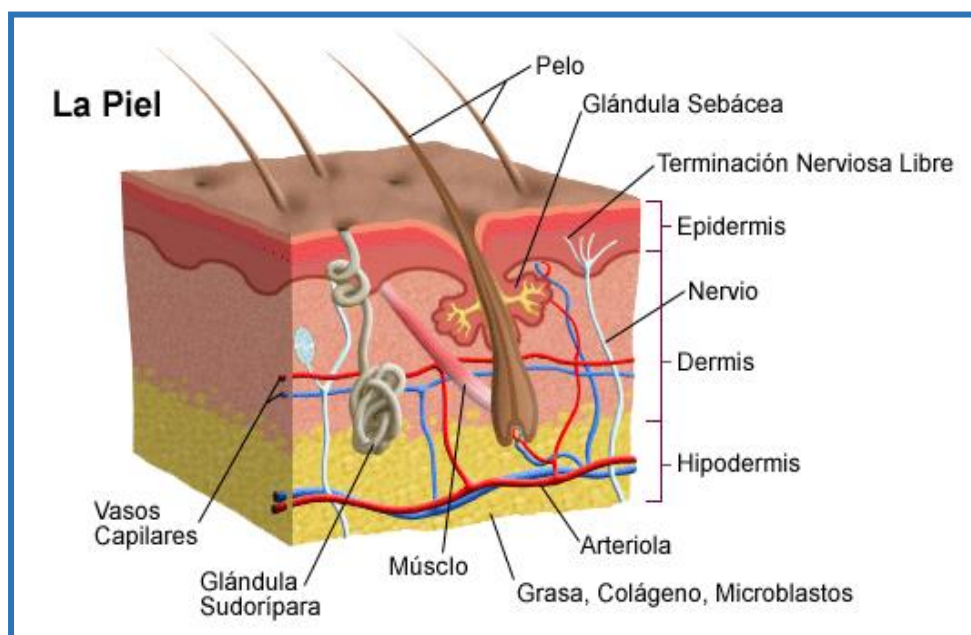


Figura 5. Anatomía de la piel¹⁶.

Capas de la piel:

- a. La epidermis.
- b. La dermis o corion.
- c. El tejido subcutáneo o también denominado hipodermis o subcutis.

A. Epidermis

La epidermis es un epitelio plano poliestratificado y queratinizado que cubre la totalidad de la superficie corporal. Es la capa de la piel con mayor número de células. Está normalmente compuesta por cinco capas diferentes que desde el exterior hacia el interior serían:

- ✓ Capa córnea (*stratum corneum*).
- ✓ Capa granular (*stratum granulosum*).
- ✓ Capa de células espinosas (*stratum spinosum*).
- ✓ Capa basal (*stratum basale*).
- ✓ Capa lúcida (*stratum lucidum*)

Cabe resaltar que las capas se encuentran distribuidas de la siguiente manera:

1. Las capas de células espinosas y basales están formadas por células vivas que continuamente se reproducen por división mitótica. Estas células ocuparán el espacio de las células erosionadas en la capa córnea y se les llama conjuntamente la capa germinativa.
2. Capa granular: aquí comienza la queratinización: las células producen gránulos duros y, a medida que éstos empujan hacia arriba, cambian a queratina y lípidos epidérmicos.
3. Capa lúcida: las células están densamente comprimidas, aplanadas y no pueden distinguirse unas de otras.

B. Dermis

La dermis se mantiene unida mediante una proteína llamada colágeno, que está formada por fibroblastos. Esta capa le da a la piel flexibilidad y fuerza.

De acuerdo a su histología, se divide en:

1. La capa papilar contiene numerosas terminaciones nerviosas, receptores sensoriales y vasos linfáticos.
2. La capa reticular es más gruesa que la papilar, y recibe ese nombre por el entramado o retícula de las fibras colágenas que forman gruesos haces entrelazados con haces de fibras elásticas. Esta estructura es la que proporciona elasticidad y capacidad de adaptación a movimientos y cambios de volumen¹⁷.

C. Hipodermis

La capa de grasa subcutánea es la capa más profunda de la piel y consta de una red de colágeno y células de grasa. Ayuda a conservar el calor del cuerpo y protege el cuerpo de lesiones al actuar como absorbedor de golpes¹⁷.

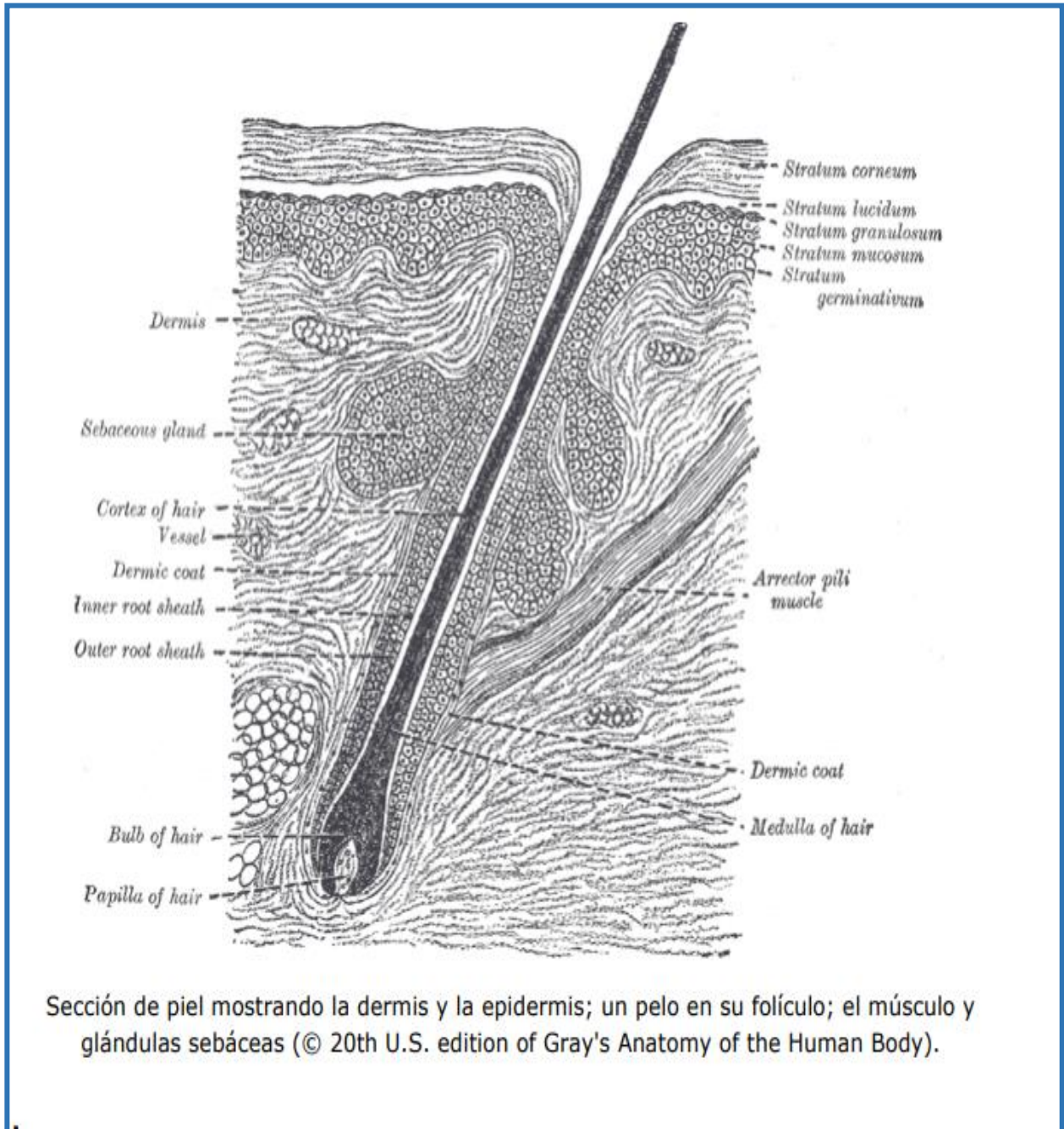


Figura 6. Secciones de la piel gráficamente¹⁷.

Cicatrización

La cicatrización es un proceso biológico encaminado a la reparación correcta de las heridas, por medio de reacciones e interacciones celulares, cuya proliferación y diferenciación esta mediada por citoquinas, liberadas al medio extracelular¹⁸.

Tipos de cicatrización de heridas

- a) **Cicatrización por primera intención:** Sucede cuando una herida es cerrada de manera inmediata, para obtener una mejor cicatriz, antes de que pueda llegar a infectarse. Se observa factores como el huésped y la concentración de la bacteria¹⁹.



Figura 7. Cierre primario en tejido humano¹⁹.

- b) **Cicatrización por Segunda intención:** No se cierra en su totalidad la herida. Tardará un poco más para que se cicatrice, ya que la herida es más grande y se verá poco estético. Cabe resaltar que, con estas heridas, podría ocurrir algún tipo de infección como la presencia de pus, abscesos ¹⁹

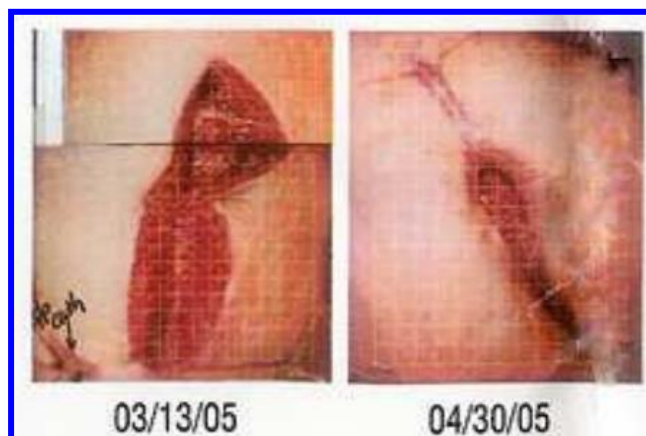


Figura 8. Cierre por segunda intención, en tiempo determinado¹⁹.

- c) Cicatrización por tercera intención:** También conocido como cierre primario diferido, incluye desbridamiento inicial de la herida y curaciones por un período extendido en una herida que se deja abierta y luego al tiempo cierre formal generalmente con suturas, u otro mecanismo²¹. Incluye las heridas infectadas que no pudieron ser cerradas inicialmente y que cuando se ha controlado completamente el proceso infeccioso, se cierran intencionalmente²⁰. Se realiza cuando la sutura se retrasa, la sutura de la herida se realiza a los 4-6 días, uniéndose dos superficies del tejido de granulación y dando como resultado una cicatriz más amplia y profunda²¹.

Fases de cicatrización:

- 1. Fase de coagulación:** Esta fase inicia inmediatamente después de presentarse la lesión y se altera la integridad del tejido; tiene una duración de hasta 15 minutos. Su objetivo principal es evitar la pérdida de fluido sanguíneo mediante el cese de la hemorragia y la formación

del coágulo, protegiendo así el sistema vascular y la función de los órganos vitales.

- 2. Fase de inflamación:** Esta fase tiene su inicio hacia el minuto 16 y presenta una duración de hasta seis días; se presenta como respuesta protectora e intenta destruir o aislar aquellos agentes que representen peligro para el tejido, ya que sin dicha remoción de las células afectadas no se dará inicio a la formación de nuevo tejido mediante la activación de queratinocitos y fibroblastos.

- 3. Fase de proliferación:** Es la tercera etapa dentro del proceso de cicatrización, derivada del proceso de inflamación y precursora de la fase de maduración; se inicia hacia el tercer día y dura aproximadamente de 15 a 20 días. El objetivo de esta fase es generar una barrera protectora, con el fin de aumentar los procesos regenerativos y evitar el ingreso de agentes nocivos.

- 4. Fase de maduración:** Esta fase se caracteriza por la formación, organización y resistencia que obtiene el tejido al formar la cicatriz, lo cual se obtiene de la contracción de la herida generada por los miofibroblastos y la organización de los paquetes de colágeno; esta inicia simultáneamente con la síntesis de la matriz extracelular en la fase de proliferación y puede durar entre uno y dos años, dependiendo la extensión y características de la lesión²².

Definición de términos

- **Cicatrización:** Es la cura de una herida a expensas del tejido conjuntivo o por regeneración de los propios tejidos afectados²².

- **Regeneración:** Es aquella que sustituye los tejidos destruidos por otros histológicamente semejantes. Puede ser que la regeneración

sea insuficiente o defectuosa, resultando así un proceso de cicatrización mixta²¹.

- **Citoquinas:** Son moléculas de bajo peso molecular y constituidas por unos 120 a 180 aminoácidos, que poseen la capacidad de modular la función de células y tejidos, y que están producidas, principalmente, por los leucocitos, aunque algunas de ellas también pueden ser secretadas por otros tipos celulares²³.

- **Epitelización:** La epitelización es la acción natural de curación dérmica y tejido epidérmico en el cual el epitelio crece sobre una herida. Éste es un tejido membranoso compuesto por una o más capas de células que contiene muy poca sustancia intercelular¹⁴.

- **Queratinocitos:** Es la célula más presente en la epidermis (representa el 80% de las células epidérmicas). Los queratinocitos son las células que producen queratina y además producen citocinas que son moléculas solubles con funciones de regulación de las células epiteliales y células dérmicas²⁴.

- Estudios Antecedentes

Antecedentes internacionales

Cevallos D, et al (2016), estudiaron la “Actividad cicatrizante y toxicidad del látex de *Croton lechleri*”. En la ciudad Maracaibo, Venezuela. **Objetivo:** Evaluar la actividad cicatrizante y la toxicidad del látex de *Croton lechleri*, recolectado en Ecuador. **Material y métodos:** El período de observación de la actividad cicatrizante fue de 7 días y para la toxicidad 14 días. Las muestras para las evaluaciones histológicas fueron tomadas a los 7 días

después de la incisión de la herida de cada rata Wistar. **Resultados:** El análisis cualitativo de metabolitos secundarios del látex de *Croton lechleri*, corroboran la presencia de alcaloides, taninos, flavonoides, azúcares reductores y saponinas. En este estudio se evaluó el potencial cicatrizante del látex de *Croton lechleri* colocado en las heridas de las ratas Wistar y se compara con el de una crema comercial y sin tratamiento. **Conclusiones:** Se comprobó que el látex de *Croton lechleri* tiene actividad cicatrizante ya que se formó una costra muy temprana y el cierre de la herida en menos tiempo (2 días), respecto al grupo tratado con la crema comercial (6 días); no se comprobó toxicidad significativa visible a la dosis de 2000 mg/kg, por lo tanto, se puede garantizar la seguridad del uso de este látex de *Croton lechleri* como un remedio natural²⁵.

Aynahuano M. (2014), se realizó el estudio de la Evaluación de la actividad cicatrizante de extractos de bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*) mediante el test de heridas inducidas en ratones (*Mus musculus*). **Objetivo:** Evaluar la actividad cicatrizante de extractos de bolsa de pastor (*capsella bursa pastoris*) mediante los tés de heridas inducidas en ratones (mus músculos). **Metodología:** Experimental, la plata tuvo que pasar por análisis organoléptico. Se utilizaron 21 ratones *mus musculus*, escogidos al azar y distribuidos en 7 grupos de 3 ratones, a los cuales se le realizo heridas de 2 cm de longitud y 2 mm de profundidad, se realizó el tratamiento con el extracto de bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*), a concentraciones de (20,40 y 80%) y como grupo control la crema Lamoderm, que fueron aplicados por vía tópica durante 16 días, hasta que se caiga la costra de la cicatrización. **Resultados:** mediante el análisis de los tés aplicados dio como resultado que los tratamientos con Lamoderm y extracto hidroalcoholico al 80% tiene un efecto cicatrizante similar siendo los más efectivos. **Conclusión:** Se comprobó que el extracto hidroalcoholico de *capsella bursa pastoris* al 80% es más eficaz en el proceso de cicatrización por uso tópico²⁶.

Escudero J, et al (2013), se realizó la Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de romero (*Rosmarinusofficinalis*), matico (*Piperaduncum*) y cola de caballo (*Equisetum arvense*) en heridas inducidas en ratones (*Mus musculus*). **Objetivo:** Comprobar el efecto cicatrizante de una crema a base de romero (*rosmarinusofficinalis*), matico (*piperaduncum*) y cola de caballo (*equisetum arvense*) en heridas inducidas en ratones (*mus musculus*). **Metodología:** Experimental. La actividad cicatrizante se evaluó a través de la inducción de una herida en la región escapular de 15 ratones previamente rasurados, de 2 cm de largo por 2 mm de profundidad realizados con bisturí, para la posterior aplicación de 5 tratamientos siendo estos: Control (+) = Tratados con Crema Procicar, Control (-) = blancos, Grupos A proporción de 50:30:20 Grupo B proporción 30:50:20, Grupo C proporción de 20:30:50 (Dosificaciones) = Tratados con la crema de extractos fluidos de Romero, Matico y Cola de Caballo, administrados en vía tópica por 2 aplicaciones al día durante 15 días. **Resultados:** Fueron sometidos a un análisis estadístico, para lo cual se aplicó los test ANOVA, T-student, intervalo de confianza del 95%, obteniendo una efectividad 67.7% en Grupo C y de un 42% Grupo A y B. **Conclusión:** Se comprobó el efecto cicatrizante en el Grupo C, a base de romero (*rosmarinusofficinalis*), matico (*piperaduncum*) y cola de caballo (*equisetum arvense*), siendo efectiva en un lapso de 10 días debido a la presencia de flavonoides y taninos en la cola de caballo que al combinarse mejoran la actividad²⁷.

Antecedentes nacionales

Peña R, Torres K. (2019), se realizó el estudio de la actividad cicatrizante del gel a base del extracto hidroalcohólico del fruto de *Solanum melongea L.* “Berenjena” en ratones albinos. **Objetivo:** Determinar la actividad cicatrizante del gel a base del extracto hidroalcohólico del fruto de *Solanum melongea L.* “Berenjena” en ratones albinos. **Metodología:** Experimental. Se utilizó la técnica de Vaisberg y Col, Se emplearon 30 ratones hembra albinos, el primer grupo recibió gel base, el segundo crema de Cicatricure®,

el tercero, cuarto y quinto grupo recibió gel del extracto al 1%, 5% y 10% respectivamente. El tratamiento se realizó durante 7 días cada 12 horas. Finalizado la aplicación de los tratamientos los animales fueron sacrificados y se realizó la prueba tensiométrica en cada herida. **Resultados:** El tratamiento con mejor resultado del extracto hidroalcohólico del fruto de *Solanum melongea* L. "Berenjena" fue con el gel al 10% con una eficacia de cicatrización (68%). **Conclusiones:** Se comprobó que el extracto hidroalcohólico del fruto de *Solanum melongea* L. "Berenjena" en ratones albinos si posee actividad cicatrizante al 10% por vía tópica²⁸.

Quintana V, Santamaría C. (2019), se realizó el estudio del efecto cicatrizante del látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida) en ratones albinos (*Mus musculus*). **Objetivo:** Determinar el efecto cicatrizante del látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida) en ratones albinos (*Mus musculus*). **Metodología:** Experimental. El árbol de la vida perteneciente a la familia Euphorbiaceae, se recolecto en el distrito de Pacaya, provincia de Leoncio Prado, departamento de San Martín. Se utilizaron 35 ratones albinos en la que fueron distribuidos en 7 grupos de 5 ratones. Grupo 1: control; grupo 2: Control positivo fármaco, grupo 3: Control positivo: látex *Cróton lechleri* al 100%; grupo 4: base de pomada, grupo 5: látex 25%, grupo 6: látex 50% y grupo 7: látex 75%. **Resultado:** Se demostró que el tratamiento con mayor eficacia del látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida), fue al 75% con una efectividad del 95% que contribuyen al proceso de la cicatrización. **Conclusión:** Se comprobó que el látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida) si posee actividad cicatrizante por vía tópica²⁹.

Chávez J, León A, et al (2014), se realizó el estudio fitoquímico y comprobación del efecto cicatrizante de *Ullucus tuberosus* Caldas “olluco” en ratones. **Objetivo:** Identificar los componentes químicos y Determinar el efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de *Ullucus tuberosus* Caldas “olluco” en ratones. **Metodología:** Experimental. Se usaron 32 ratones cepa / Balbín C53 / CNPB, se empleó el método de Vaisberg y Col. A los ratones, se le agruparon aleatoriamente en 4 grupos de 8 cada uno. 1. Grupo control, 2. Grupo patrón: Cicatrin crema, 3. Grupo Ext-OH del tubérculo olluco y 4. Grupo piel intacta. Al grupo 2 y 3 se realizó el tratamiento por vía tópica cada 12 horas por 7 días se sacrifica al ratón y se procede a evaluar la actividad cicatrizante usando un dinamómetro adaptado. Para el estudio fitoquímico se usó 2 kg de olluco y se macero por 7 días, se filtró y se concentró en el retrovapor, se lleva a la estufa a 40°C. Para la identificación de aminoácidos, se solubilizo con metanol 20 mg de extracto seco de olluco y se realizó el análisis cualitativo, luego se realizó la cromatografía en capa fina, el extracto de *Ullucus tuberosus* Caldas “Olluco” fue comparado con estándares de aminoácidos Q.P. **Resultados:** Se observó que el extracto tiene efecto cicatrizante en el lomo de ratones cepa / Balbín / C53. Con el análisis fitoquímico se comprobó la presencia grupo amino libre que indica la presencia de aminoácidos. **Conclusiones:** Se comprobó la actividad cicatrizante del *Ullucus tuberosus* Caldas “olluco” en animales de experimentación (ratones hembras) cepa Balb/C53, mediante el análisis fitoquímico y métodos cromatograficos se evidencio la presencia de metabolitos primarios aminoácidos³⁰.

- Importancia y justificación de la investigación

El presente trabajo de Investigación experimental, tiene como finalidad comprobar el efecto cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones, de esta manera poder contribuir con estudios científicos a la población del Centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca, así mismo afianzar los conocimientos y costumbres de la población que utiliza las hojas de (paque-paque), como alternativa para el tratamiento de la cicatriz en lesiones de la piel. Hoy en día las personas optan por tratamientos a base de plantas medicinales, es por ello que se podrá proponer un tratamiento alternativo o una terapia complementaria para mejorar la cicatrización de heridas. Existen trabajos que se desarrollaron con la familia Acanthaceae, donde se ha realizado estudios con diferentes propiedades farmacológicas, comprobándose efectos tales como: antioxidante, antidiabético, antiinflamatorio y analgésico³¹. Debido a ello, estos estudios se han venido intensificando en los últimos años, donde los efectos terapéuticos que producen las plantas se deben a ciertos metabolitos tanto primarios, como secundarios. Es importante promover el estudio de las plantas medicinales y contribuir con una alternativa terapéutica a base de productos naturales, siendo de gran utilidad para la sociedad y para los trabajadores de la salud.

- Objetivo de estudio

Objetivo General

Comprobar la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones albinos *Mus musculus* cepa Balb/C53

Objetivos Específicos:

1. Realizar la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones.
2. Verificar la presencia de metabolitos secundarios con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), por precipitación y coloración.
3. Determinar la actividad cicatrizante mediante la preparación de los geles a diferentes concentraciones (1,2,5 y 10%) a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

- Hipótesis de investigación

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) posee actividad cicatrizante.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Enfoque diseño

- Experimental
- Aplicada
- Según Direccionalidad: Prospectiva
- Según su alcance temporal: Transversal

2.2 Población, Muestra

Población

La población de estudio estuvo constituida por ratones albinos de la cepa Balb/C53/CNPB.

Muestra vegetal

Hojas de la planta de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), que fueron lavadas a chorro para la eliminación de partículas extrañas y posteriormente asperjadas con alcohol al 70 %. Se colocó las hojas en la estufa a 40°C, para luego ser molida por un molino mecánico. Finalmente, hacer maceración hidroalcohólica, agitándose por 7 días.

Material Biológica

Se usaron 70 ratones albinos mayores de 2 meses de edad de la cepa Balb/C53/CNPB, que estuvieron con una semana de aclimatación, en el Bioterio N° 2 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener.

2.3 Variable de estudio

Variable Independientes: Extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia Graecizans* Backer (paque-paque).

Variable Dependiente: Actividad cicatrizante

- Definición de la variable:
 - **Independiente:** Es la maceración hidroalcohólica de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), esto viene a ser el contacto del solvente con la muestra en el cual me permitirá verificar la presencia de metabolitos presentes en la especie vegetal.
 - **Dependiente:** Efecto cicatrizante, es la regeneración de tejidos para la reconstrucción de la piel.

2.4 Técnica e instrumentos de recolección de datos

Todos los datos estadísticos fueron recolectados y registrados en hojas de cálculo, antes, durante y al término de la investigación. Por ende, los datos considerados dentro del estudio estuvieron conformados por los componentes de cada variable conforme a los objetivos del estudio.

2.5 Proceso de recolección de datos

2.5.1 Recolección de la especie vegetal *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

Se recolectó 10 kg de hojas frescas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) de la población del centro poblado menor (El Rollo), distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca; posteriormente la especie vegetal se trasladó a Lima

para su estudio, luego se llevará al herbario de San Marcos, para su identificación y clasificación taxonómica.

2.5.2 Preparación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

Se utilizó 10 kg de hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque). La especie vegetal se trasladará a Lima, será deshojado y lavado para eliminar impurezas, se procederá a la molienda de las mismas, usando un molino mecánico marca Corona, hasta obtener un polvo fino, luego se macerará en un recipiente herméticamente cerrado en una solución hidroalcohólica por siete días, con agitación diaria. Se filtrará y se colocará en una fuente de vidrio y se llevará a la estufa a 40°C hasta obtener el extracto seco.

2.5.3 Prueba de solubilidad y análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

2.5.3.1 Prueba de solubilidad

Con el extracto de hojas frescas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) se añadirá a diferentes tubos de ensayo 20 miligramos de la muestra, agregándose a cada tubo solventes de diferente polaridad, agitándose con la bagueta y observando los resultados.

2.5.3.2 Análisis cualitativo

La muestra se diluye en solventes solubles y será dividida en doce tubos de ensayo, en los cuales se añadieron los siguientes reactivos: Tricloruro de aluminio, Tricloruro férrico, Shinoda, Gelatina-NaOH 1 %, Dragendorff, Mayer, Popoff,

Molish, Wagner, Fehling A y B, Ninhidrina 1 %, excepto Libermann-Burchard. La finalidad de esta prueba es determinar la presencia o ausencia de metabolitos secundarios más importantes presentes en la especie vegetal de estudio.

Estudio Farmacológico

Actividad cicatrizante: Vaisberg y Col.³² (1989)

Método: Lesión inducida en el lomo del ratón.

Fundamento: la actividad cicatrizante de una sustancia se determina por la fuerza de tensión (medida en gramos) necesaria para que se produzca la reapertura de la herida.

➤ **Distribución de la muestra**

Se utilizará 70 ratones albinos de ambos sexos cepa Balb/C53, mayores de 2 meses, con un peso promedio de 30 – 40 g, obtenidos del Bioterio del Instituto Nacional de Salud. Los 70 ratones serán distribuidos en 7 grupos y se colocarán en jaulas metálicas, mantenidos en un ciclo de doce horas luz y doce horas de oscuridad. Los ratones se distribuirán en los siguientes grupos:

(Grupo 1 o grupo control. Gel base; Grupo 2 *Gel al 1%; Grupo 3: *Gel al 2%; Grupo 4: *Gel al 5%; Grupo 5: *Gel al 10%; Grupo 6: Contractubex Gel®; Grupo 7: Piel intacta.)

* **Gel:** preparada a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

Preparación del Gel

Se elaboró los geles a diferentes concentraciones (1,2,5 y 10%) a partir del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), sin principios activos añadidos.

GEL BASE

Fórmula:

1.- POLYGEL 940	0.9 G
2.- METIL PARABENO	0.15G
3.- AGUA DESTILADA CSP	100.00 G
4.- TRIETALNOLAMINA CSP	NEUTRALIZACION

Técnica operatoria:

- ✓ En un beaker colocar 50 g de agua destilada y agregar Polygel 940 más el metil parabeno; someter al calor y completar con agua destilada hasta 100 g de agua, seguir calentando hasta disolución total de Polygel 940 más el metil parabeno.
- ✓ Retirar del calor y dejar enfriar; agregar Trietalnolamina hasta la formación del gel base.
- ✓ Luego, se añadió el extracto hidroalcohólico de las hojas de de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) a diferentes concentraciones: 1,2,5 y al 10%, y fue comparado con el Contractubex gel®.



Figura 9. Gel base y geles preparados a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) a diferentes concentraciones.

Tabla 1. Distribución aleatoria de los animales de experimentación

Grupo	Tratamientos	N° ratones
N° 1	Grupo control: Gel Base	10
N° 2	Tratados con gel elaborado al 1% a partir del *Ext-OH de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	10
N° 3	Tratados con gel elaborado al 2% a partir del *Ext-OH de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	10
N° 4	Tratados con gel elaborado al 5% a partir del *Ext-OH de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	10
N° 5	Tratados con gel elaborado al 10% a partir del * Ext-OH de las hojas de <i>Ruellia graecizans</i> Backer (paque-paque).	10
N° 6	Tratados con (extracto líquido de cebolla 10g, heparina sódica 0.04g (5000 U.I), alantoína 1g, excipientes c.s.p 100g.) gel ®	10
N° 7	Piel intacta	10
Leyenda: *Ext-OH: Extracto hidroalcohólico		

Procedimiento:

Se usó el método tensiométrico Modelo de Vaisberg y Col³², el equipo fue un dinamómetro que tiene por fundamento en la adición de la fuerza de tensión para abrir una herida de 1cm de longitud en el lomo de ratón. Para el estudio se utilizaron 70 ratones entre machos y hembras en proporciones iguales y fueron aclimatadas en un ciclo de doce horas luz y doce horas de oscuridad por 7 días, en el Bioterio N°2 de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener. Luego, se le depiló el dorso de cada ratón con crema depilatoria piel sensible Depilé®.

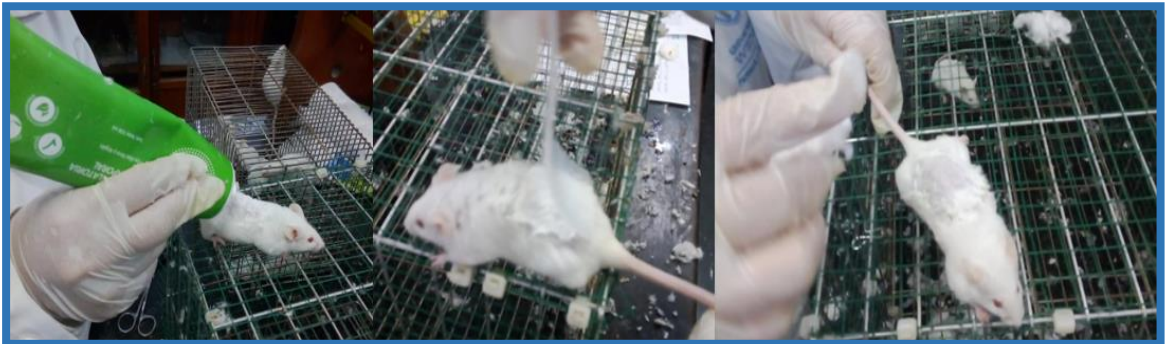


Figura 10. Depilación de los animales de experimentación (ratones albinos cepa Balb/C53).

Después de 24 horas de haber realizado dicho procedimiento, y al no observar irritaciones en la piel, previamente se procedió a rocearle lidocaína en spray y se realizaron incisiones de 1cm de longitud en el tercio inferior del lomo del ratón, y fue unido a través de una sutura en la parte central de la incisión, con una seda negra 3/0 TC-15.



Figura 11. Incisión y sutura en el lomo del animal de experimentación (ratones albinos cepa Balb/C53).

Se aplicó los geles elaborados a base del Ext-OH de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) a diferentes concentraciones (1, 2, 5 y al 10%), el gel base y el gel Contractubex, que fueron aplicados cada 12 horas en un lapso de 7 días. Se aplicó los geles en el lomo del ratón con una jeringa hipodérmica descartable de 1 mL de capacidad.



Figura 12. Aplicación tópica de los geles durante 7 días.

Transcurridos los 7 días del tratamiento, se evaluó la cicatrización de las mismas, para ello se sacrificó a los ratones con una sobredosis de pentobarbital sódico 0,1 mL por vía intraperitoneal.



Figura 13. Aplicación de sobredosis de pentobarbital sódico
y dinamómetro adaptado.

Posteriormente, se realizó la medición de los gramos necesarios para abrir cada herida cicatrizada con un dinamómetro adaptado (se usó arena en el dinamómetro, para generar la fuerza de tensión sobre la herida).

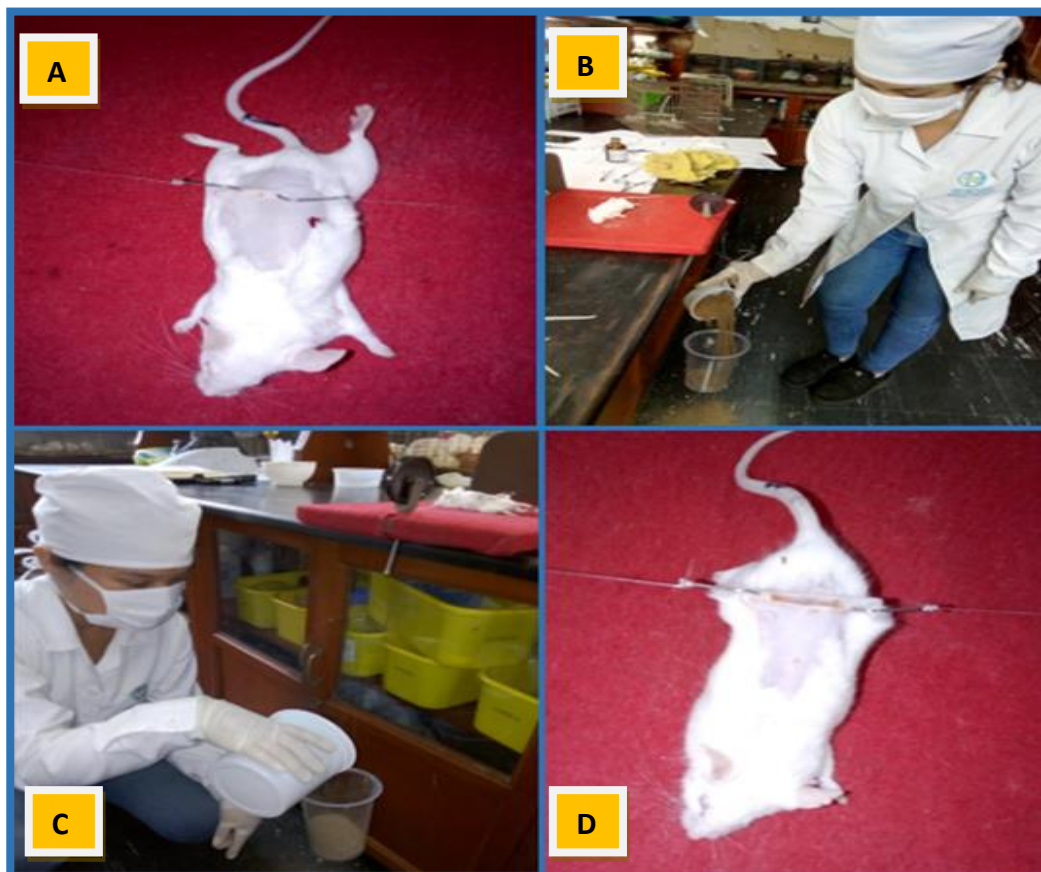


Figura 14. Medición de la fuerza de tensión necesaria para abrir la incisión cicatrizada.

Leyenda:

- a) Colocar el dinamómetro adaptado en el lomo del ratón
- b) Dinamómetro adaptado modificado para la actividad cicatrizante
- c) Peso de arena en gramos para abrir la herida del lomo del ratón
- d) Apertura del lomo del ratón con el dinamómetro adaptado

Determinación de la eficacia de cicatrización del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paquete).

Se calcula tomando como el 100% o como referencia los miligramos necesarios para abrir la piel intacta usando los datos obtenidos por el método fuerza de tensión, según Vaisberg y Col³², aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Eficacia de cicatrización} = \frac{(\text{Miligramos necesarios para abrir la cicatrizada}) \times 100}{(\text{Miligramos necesarios para abrir la piel intacta})}$$

2.6. Métodos de análisis estadísticos

Para interpretar los resultados de la investigación con los datos obtenidos, se realizará el análisis mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 1.5, donde se evaluará mediante la prueba U de Mann Witthney, la eficacia cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer en ratones *Mus musculus* de la cepa Balb/C53. Para ello se necesitará el peso de arena en gramos, del tratamiento de los diferentes grupos Grupo 1 o grupo control: Gel base, Grupo 2: *Gel al 1%; Grupo 3: *Gel al 2%, Grupo 4: *Gel al 5%, Grupo 5: *Gel al 10%, Grupo 6: Contractubex gel ® y Grupo 7: piel intacta.

***Gel:** preparado a base del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

Se utilizará el análisis de varianza mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov y se va considerar un valor de $p < 0,05$ para establecer la significancia estadística. Además, para la obtención de los resultados mediante los datos obtenidos serán tabulados mediante el programa Excel 2010 para Windows 10.

2.7. Aspectos bioéticos

El trabajo se realizó respetando las consideraciones éticas de la Universidad Privada Norbert Wiener, que tiene por finalidad proteger los derechos, de la vida, la salud, la intimidad, la dignidad y el bienestar de las personas y todo ser vivo que participen o van a participar en mi proyecto de investigación, de modo que estos en su ejecución se ciñan a los principios éticos acogidos por la normatividad nacional e internacional, y los acuerdos suscritos por nuestro país en materia. Asimismo, se solicitó el permiso a la presidenta de la comisión de ética, adjuntando **Anexo 2**.

III. RESULTADOS

Prueba de solubilidad

Tabla 2. Resultado de la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

RESULTADO DE LA PRUEBA DE SOLUBILIDAD			
N°	Solventes	Nomenclatura	Resultado
1	Agua destilada	H ₂ O	+
2	Etanol	EtOH	+
3	Metanol	MeOH	+
4	N- butanol	n-buOH	-
5	Cloroformo	CHCl ₃	-
6	Acetato de etilo	EtOAc	-
7	Hexano	Hex	-
8	Acetona	Me ₂ CO	-
9	Benceno	Bz	-
10	Éter etílico	Et ₂ O	-
11	Éter de petróleo	EP.	-

Leyenda:

- ✓ Soluble (+)
- ✓ Insoluble (-)

En la **tabla 2** y **figura 15**, mediante la prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), se obtiene como resultado la solubilidad en solventes polares.

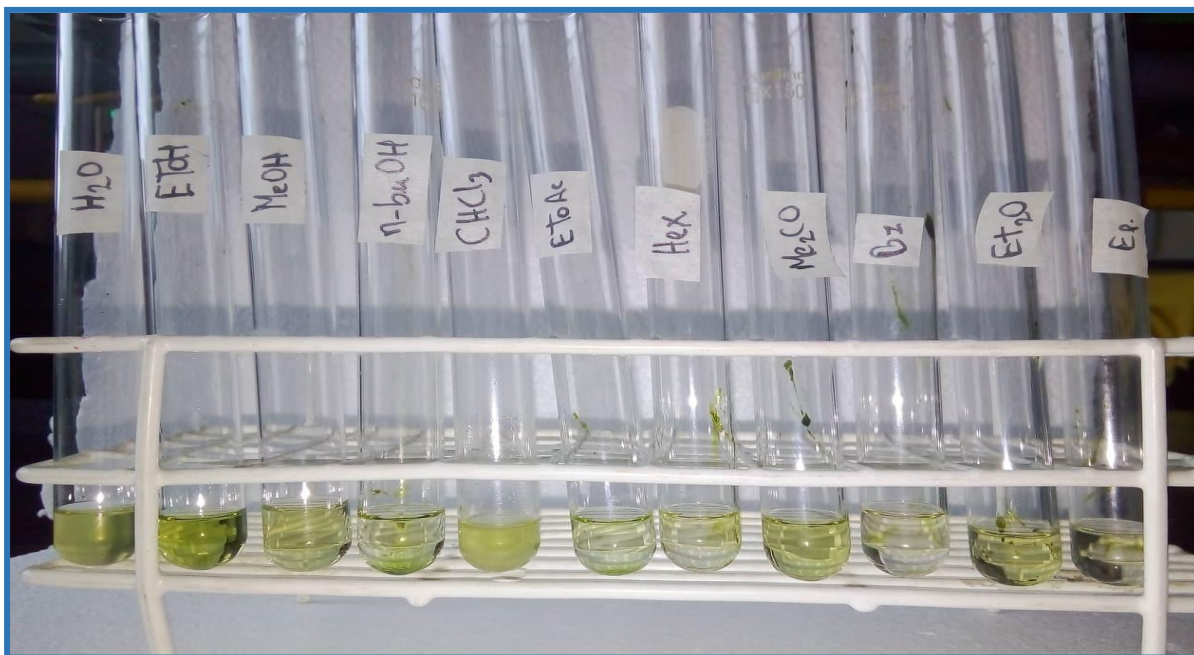


Figura 15. Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

Los resultados serán en base a las pruebas de precipitación y coloración, con diferentes reactivos, indicando la presencia de metabolitos primarios y secundarios³³.

Tabla 3. Resultado del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

RESULTADO DEL ANÁLISIS CUALITATIVO				
N°	Ensayo	Metabolito	Especificación	Resultado
1	Popoff	Alcaloides	Precipitado amarillo	+
2	Mayer	Alcaloides	Opalescencia, turbidez, precipitado blanco a crema	+
3	Wagner	Alcaloides	Precipitado marrón o café oscuro	+
4	Dragendorff	Alcaloides	Precipitado rojo a naranja	+
5	Shinoda	Flavonoides	Color amarillo, naranja, carmelita o rojo intenso.	+
6	AlCl ₃ 1%	Flavonoides	Fluorescencia con halo amarillo en la luz ultravioleta visible a λ 250 nm (UV)	+
7	FeCl ₃ 1%	Compuestos fenólicos	Coloración vino (compuestos fenólicos)	+
8	Fehling A y B	Azúcares reductores	Precipitado rojo ladrillo	-
9	Gelatina/ NaOH 1%	Taninos	Precipitado blanco lechoso	+
10	Libermann Buchard	Esteroides y/o triterpenos	Azul verdoso	+
11	Molish	Carbohidratos	Anillo violáceo	+
12	Ninhidrina	Grupo amino libre	Azul	-

Leyenda:
 ✓ Presencia (+), Ausencia (-)

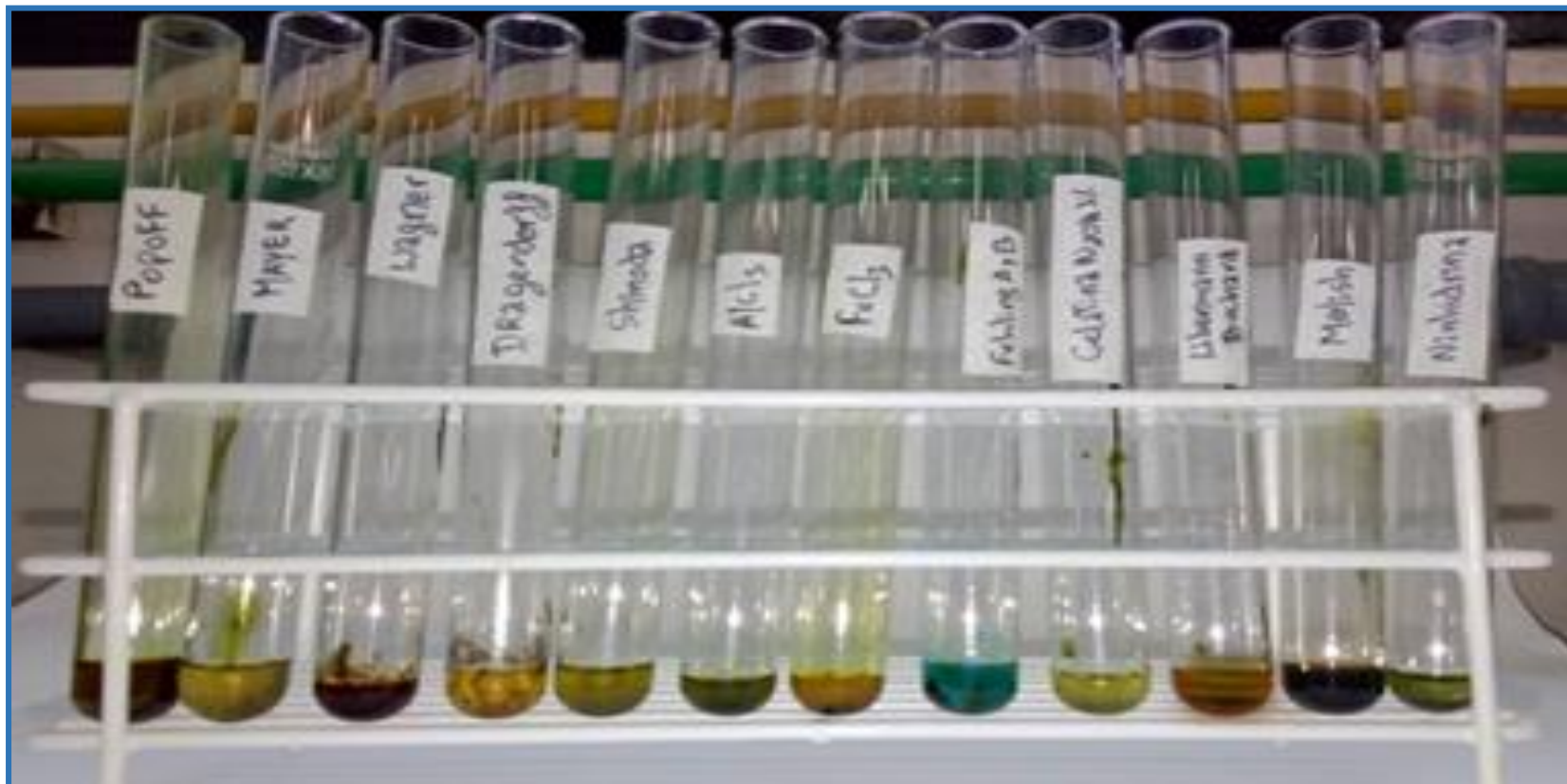


Figura 16. Análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

En la **tabla 3** y **figura 16**, se obtienen los resultados del análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), dando como resultado la presencia de: alcaloides, flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, carbohidratos, esteroides y/o triterpenos.

Análisis estadístico

Actividad cicatrizante

Tabla 4. Eficacia cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer en *Mus musculus* de la cepa Balb/C53.

Tratamiento	Media*	Desviación
CONTRACTUBEX	61.99 bc	17.83
Gel + Extracto 1 %	49.16 b	23.2
Gel + Extracto 10 %	81.84 d	9.74
Gel + Extracto 2 %	58.87 bc	17.89
Gel + Extracto 5 %	71.43 cd	1.14
Gel base	12.44 a	4.33

*Promedios unidos por la misma letra son estadísticamente iguales a partir de la prueba U de Mann Witthney $p < 0.05$

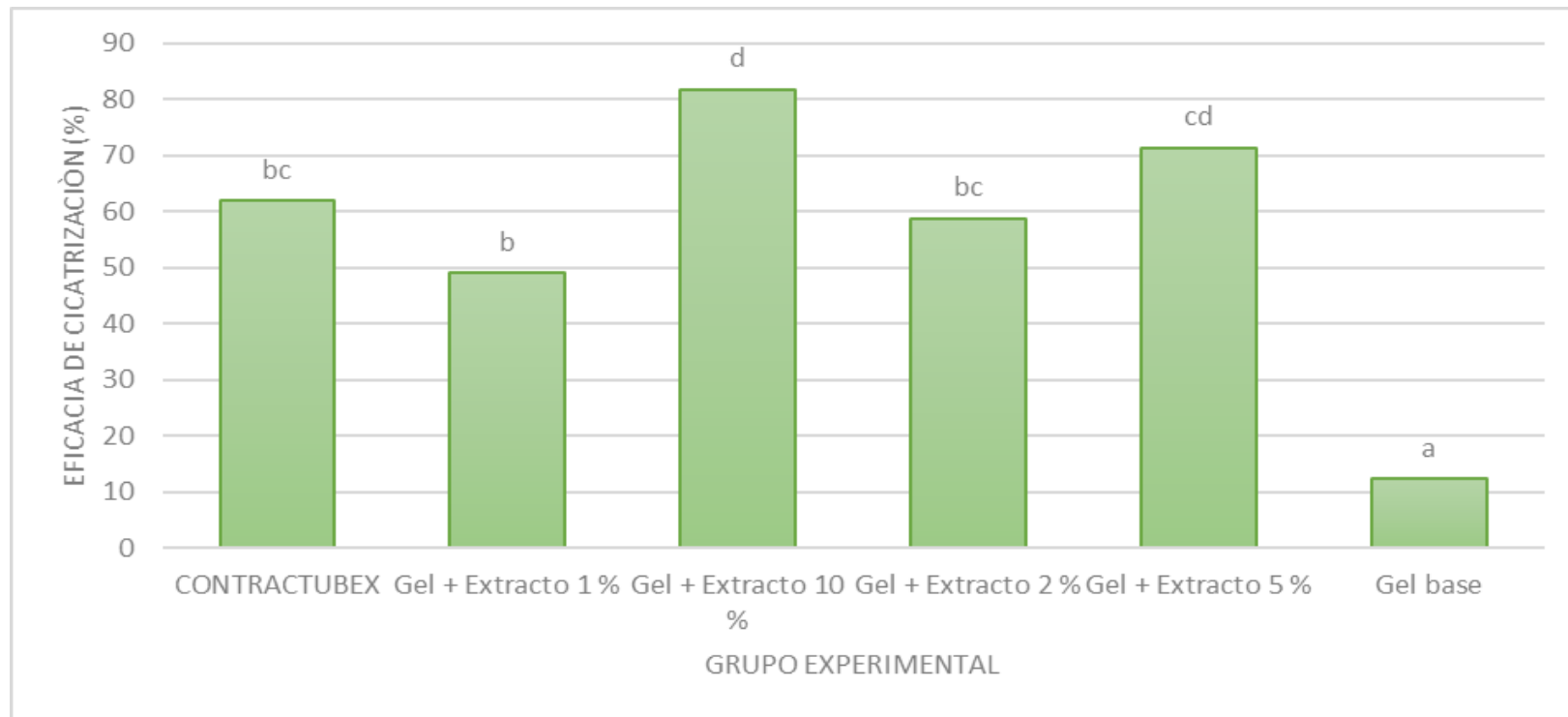


Figura 17. Evaluación de la actividad cicatrizante expresada en promedios de todos los grupos tratados

En la **figura 17**, nos muestra la eficacia de cicatrización (%), que se halló tomando en cuenta los gramos necesarios para abrir la piel intacta (194 g). Se observa que el gel formulado con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer “paque-paque” al 10%, produjeron una eficacia de cicatrización superior a (80%). Seguidamente, se encuentran el grupo tratado con gel al 5% del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer con una eficacia de cicatrización de (70%), debajo de ellos se encuentra los grupos tratados con las mismas letras (bc) que son el Contractubex gel® con una eficacia al 60% y el Gel al 2% del extracto con una eficacia al 60%, Gel al 1% del extracto con 50%. Y por último el grupo control Gel base con 10%.

IV. DISCUSIÓN

4.1 Discusiones

Es la actualidad hay bajas condiciones económicas, y esto hace que las personas opten por un tratamiento a base de una planta natural, lo cual nos permite revalorar su uso, es por ello que se realizó la siguiente investigación, donde se evaluó la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones, cuya planta viene del centro poblado el Rollo, distrito de Choros, provincia de Cutervo, departamento de Cajamarca; con la finalidad de comprobar científicamente el uso tradicional que le dan a la planta. Por parte de la familia Acanthaceae se han realizado estudios con diferentes propiedades farmacológicas, en el que las partes aéreas han demostrado comprobar efectos tales como: antioxidantes, antidiabético, antiinflamatorio, analgésico, cicatrizante³¹, lo que concuerda con mi trabajo de investigación validando de esta manera el modelo experimental cicatrizante mediante el método de Vaisberg y Col.³² (1989)

El extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque- paque), sí presentó solubilidad en solventes polares, y por ende esto va a facilitar a la disolución de la muestra, tal como lo manifiesta Olga Lock de Ugaz, en su libro Investigación fitoquímica¹³.

Con respecto el análisis cualitativo del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) se comprobó la presencia de: Flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenos (**ver tabla 3 y figura 16**), mediante métodos que están descritos por Xorge Dominguez en su libro Investigación fitoquímica³⁴.

Heredia L, Mejía R.³⁵, en la tesis de investigación de Actividad Analgésica y Antiinflamatoria del Extracto Hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones, se evidencia la solubilidad

en solventes polares y la presencia de metabolitos secundarios tales como: Flavonoides, compuestos fenólicos, taninos, alcaloides, esteroides y/o triterpenos, lo que concuerda con mi trabajo de investigación validando de esta manera mis resultados obtenidos (**ver Tabla 2 y Tabla 3**).

Se destaca presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, alcaloides, taninos, cuya función principal es la síntesis de colágeno y regeneradoras de la piel, que son afirmados por Miguel Hernán Sandoval Vegas y col Et al (2015)³⁶.

Machuca J.³⁷, en la tesis de investigación de Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Tripogandra serrulata* (M. Vahl) Handlos “7 vidas” en ratones albinos, se utilizó como tratamiento cremas dérmicas del extracto a distintas concentraciones (5%, 10% 15% y 20%) la cual fue empleada para la investigación farmacológica en la que se utilizó el método descrito por Vaisberg y Col. (1989), lo cual mostro una eficacia de cicatrización con el extracto al 15% con un porcentaje de 49%, sin embargo se difiere de esta investigación debido a que el extracto hidroalcohólico de las hojas *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) muestra mejor efecto cicatrizante a una concentración del 10% con un porcentaje de eficacia superior al 80%, lo que valida el uso popular de la especie vegetal de manera científica.

Quispe N, Blacido Z.¹², en la tesis de investigación de Actividad cicatrizante y toxicidad dérmica del extracto etanólico de los tubérculos de *ullucus tuberosus caldas* “olluco” en animales de experimentación, se utilizó el método de Vaisberg y Col. (1989), donde se utilizó tratamientos con cremas dérmicas del extracto al (0.5, 5.0 y 10%) y sangre de grado “*Croton lechleri*” al 1%, donde se demostró que el extracto al 10%, produjo una mayor eficacia de cicatrización con un porcentaje de 86%, seguidamente el grupo estándar de sangre de grado “*Croton lechleri*” al 1% con un porcentaje de 77%. En la presente investigación del extracto hidroalcohólico de las hojas *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque),

utilizando el método de Vaisberg y Col. (1989), y tratamientos con geles a diferentes concentraciones de (1,2,5 y10%) del extracto hidroalcohólico de las hojas *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) y como grupo estándar el Contractubex Gel®, se demostró que un mayor efecto cicatrizante se presentó a una concentración del 10% con un porcentaje de eficacia superior al 80%, y con el Contractubex gel® una eficacia de 60%, eso demuestra que el género *Ruellia* presenta un potente efecto cicatrizante.

En la actividad cicatrizante se mostró que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) es capaz de cicatrizar mediante el método de Vaisberg y Col. (1989), mediante la lesión inducida en el lomo del ratón, siendo comparable con estudios cicatrizantes de referencia.

4.2 Conclusiones

- Se comprobó la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) en ratones albinos *mus musculus* cepa Balb/C53.
- Se realizó el análisis cualitativo, del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) evidenciándose metabolitos primarios y metabolitos secundarios, como la presencia de Carbohidratos, Flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, alcaloides, triterpenos y/o esteroides.
- Se evaluó la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque) según el método de Vaisberg y Col. (1989), a diferentes concentraciones (1,2,5 y al 10%), mostrando un mayor efecto cicatrizante a una concentración del 10%

con una eficacia de cicatrización superior al 80%, comparable con el Contractubex gel® con una eficacia de cicatrización de 60%.

4.3 Recomendaciones

1. Realizar estudios con otras partes de la planta, como los tallos, la flor, la raíz y evaluar las actividades farmacológicas que presente, teniendo en cuenta que ya hay investigaciones sobre la familia y el género que han demostrado propiedades analgésicas, antiinflamatorias.
2. Se recomienda el análisis en cromatografía de capa fina para una mejor identificación de los metabolitos.
3. Continuar con los estudios farmacológicos de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), para otorgarle sustento científico al metabolito que proporciona la propiedad cicatrizante, de esta manera se puedan desarrollar nuevas fórmulas a base de un producto natural.
4. Realizar estudios posteriores de Toxicidad de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).
5. Realizar estudios sobre posibles efectos abortivos y anticonceptivos de la especie vegetal de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque), ya que en el centro Poblado el Rollo lo utilizan de manera popular, pero aún no tiene respaldo científico.

CITAS Y REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balarezo G. Plantas Medicinales: Una Farmacia Natural para la Salud Pública. PAIDEIA XXI. 2018; 6(7): 159-170
2. Escamilla B, Moreno P. Plantas medicinales de La Matamba y El Piñonal, municipio de Jamapa, Veracruz. 1eraed. México: INECOL; 2015.
3. Poma E, Requis E, Gordillo G, Fuertes C. Estudio fitoquímico y actividad antiinflamatoria de la *Annona muricata* L. (guanábana) de Cuzco. Ciencia e Investigación. 2011; 14(2): 29-33
4. Paco K, Ponce L, et al. Determinación del efecto cicatrizante de *Piper aduncum* (matico) en fibroblastos humanos. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2016, 33(3):438-47
5. Zuluaga M. Evaluación de la actividad cicatrizante de *Critoniella acuminata* en pequeños roedores. [Tesis doctoral]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia Bogotá; 2013.
6. Ezcurra C. *Ruellia sanguinea* (Acanthaceae) y especies relacionadas en Argentina, Uruguay y sur de Brasil. JSTOR. 1989; 29(1-4):269-287. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/23218918>
7. Pessoa C. *Ruellia* L. (Acanthaceae) no Estado de Minas Gerais, Brasil. [Dissertação apresentada para obtenção do título de Magister Scientiae]. Minas Gerais-Brasil: Universidade Federal de Viçosa; 2012.
8. Nabil M, Sugimoto S, Matsunami K, Otsuka H, Salah M. Chemical constituents and biological activities of genus *Ruellia*. IJP [Internet]. 2015 [citado 15 Ene 2016]; 2(6): 270-279. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/280114487_Chemical_Constituents_and_Biological_Activities_of_Genus_Ruellia
9. Perdomo L. Estudio químico de los alcaloides presentes en las hojas de Yerbamora (*Solanum nigrum* L.), originaria de los municipios de Pasto y Chachagüí. [Tesis para optar grado en químico]. Universidad de Nariño, 2017.

10. Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia. 4th. ed. España: Masson; 2003. p. 33
11. Villar del Fresno A. Farmacognosia General. 1ra ed. Madrid: Editorial Síntesis; 2010
12. 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 título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Norbert Wiener, 2018.
13. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales. 2da.ed. Pontificia Universidad Católica Del Perú Fondo Editorial. Lima-Perú; 1994. p. 1
14. Reyes R, Suárez D, Araujo A. Los flavonoides y el Sistema Nervioso Central. Revista salud mental. 2012; 35(5): 375-384.
15. Pérez G. Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. Rev Cubana Invest Biomed; 2003. 22(1):48-57
16. Capas de la piel. MedlinePlus [base de datos en internet]. Fecha de acceso: 16 de abril del 2019. Disponible en:

https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/8912.htm
17. Merino J, Noriega M. La piel: Estructura y funciones. Fisiología General. Universidad de Cantabria, 2011
18. La cicatrización de las heridas. Ulcerasnet [base de datos en internet]. Fecha de acceso: 16 de abril del 2019. Disponible en:
<https://www.ulceras.net/monografico/130/123/cicatrizacion.html>
19. Buitrago J. Biología de las heridas y el proceso de cicatrización. Researchgate [Internet]. 2019 [citado 17 Ene 2019]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/331181603_BIOLOGIA_DE_LAS_HERIDAS_Y_EL_PROCESO_DE_CICATRIZACION
20. Sans T. Guía de Enfermería. Centro asistencial Asepeyo Tarragona: Asepeyo; 2013.

21. Loyola A. Cura de Heridas Quirúrgicas. Protocolo de actuación. [Tesis para optar grado en enfermería]. España: Universidad Ciencias de la Salud. Universidad Pública Navarra, 2014.
22. Guarín C. Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. Rev. Fac. Méd. 2013; 61(4): 441-448.
23. Librado O. Citoquinas: De fieles aliadas a temibles enemigas. Universidad de Córdoba. Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental: ANALES; 2011.
24. Alegre v. Estructura y patología de la piel. [Internet]. Dermatología; [consultado 17 de Ene 2020]. Disponible en:
<https://www.uv.es/derma/CLindex/CLdermatopat/CLdermatopatologia.html>
25. Cevallos D, Jaramillo C, Cuesta O, Zaldua O, et al. Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del látex de *Croton lechleri*. Revista Científica, FCV-LUZ. 2016;26(2):95-103. Disponible en:
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=95945988006>
26. Aynaguano M. Evaluación de la actividad cicatrizante de extractos de bolsa de pastor (*Capsella bursa-pastoris*) mediante el test de heridas inducidas en ratones (*Mus musculus*). [Tesis para optar el grado de Bioquímico Farmacéutico]. Ecuador: Escuela Superior politécnica de Chimborazo Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2014.
27. Escudero 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*). Escuela superior politécnica de Chimborazo Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia, Riobamba – Ecuador, 2013.
28. Peña R, Torres K. Actividad cicatrizante del gel a base del extracto hidroalcohólico del fruto de *Solanum melongena* L. "Berenjena" en ratones albinos. [Tesis para optar título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Inca Garcilaso de la Vega; 2019.

29. Quintana V, Santamaría C. Machuca J. Efecto cicatrizante del látex *Synadenium grantii* Hook (Árbol de la vida) en ratones albinos (*Mus musculus*). [Tesis para optar título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad María Auxiliadora; 2019.
30. Chávez J, León A. Estudio fitoquímico y comprobación del efecto cicatrizante de *Ullucus tuberosus* Caldas “Olluco” en ratones. Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener. Lima-Perú; 2014.
31. Krurram A, Muhammad U, Bashir A, Ashfa, et al. Genus *Ruellia*: Pharmacological and phytochemical importance in Ethnopharmacology. Polish Pharmaceutical Society. Drug Research. 2015; 72(5):821-827.
32. Vaisberg J, Milla M, Planas M, Córdova JL y Col. Taspina is the cicatrizant principle in sangre de grado extracted from *Croton lechleri*. Planta Médica. 1989; 55:140-143.
33. Lezcano Y, Mildrey S. Caracterización cualitativa del contenido de metabolitos secundarios en la fracción comestible de *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray. Pastos y forrajes. 2012; 35(3): 283-292.
34. Domínguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. 1era ed. Mexico: Limusa; 1988.
35. Heredia L, Mejía R. Actividad Analgésica y Antiinflamatoria del Extracto Hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) en ratones. [Tesis para optar título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Norbert Wiener, 2017.
36. Sandoval M, Tenorio J, Tinco A, Rudi A, Ponce L, Segundo P. Antioxidant and cytoprotector effects of *Solanum tuberosum* “papa” tocosh in gastric mucose in experimental animals. Huamanga – Perú. Fondo editorial de la UNMSM, 2015.
37. Machuca J. Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Tripogandra serrulata* (M. Vahl) Handl. “7 vidas” en ratones albinos. [Tesis para optar título de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2015.

ANEXOS

ANEXO A: Taxonomía de la planta *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).

 VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO	 100 años Museo de Historia Natural UNMSM Fundado el 1900	
UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO MUSEO DE HISTORIA NATURAL		
"Año de la Universalización de la salud"		
CONSTANCIA N° 049 -USM-2020		
<p>LA JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:</p> <p>La muestra vegetal (planta fértil), recibida de Nuria Lissbeth Heredia Luis, de la Universidad Privada Norbert Wiener; ha sido estudiada y clasificada como <i>Ruellia graecizans</i> Backer., y tiene la siguiente posición taxonómica; según el Sistema de Clasificación APG IV (2016).</p> <p>CLASE: EQUISETOPSIDA</p> <p>SUBCLASE: MAGNOLIIDAE</p> <p>SUPERORDEN: ASTERANAE</p> <p>ORDEN: LAMIALES</p> <p>FAMILIA: ACANTHACEAE</p> <p>GENERO: <i>Ruellia</i></p> <p>ESPECIE: <i>Ruellia graecizans</i> Backer*</p> <p>*Esta especie constituye actualmente el sinónimo del epíteto específico de: <i>Ruellia sindica</i> Ghafoor & Heine, que por lo tanto, es el nombre actual aceptado.</p> <p>Nombre vulgar: "paque paque" Determinado por: Dra. Joaquina Albán C.</p> <p>Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.</p>		
Lima, 07 de febrero de 2020		
 Dra. Joaquina Albán Castillo JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)		
JAC/ddb		
<small>Av. Arenales 1256, Jesús María Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú</small>	<small>Teléfono: 619-7000 anexo 5701, 5703, 5704</small>	<small>E-mail: museohn@unmsm.edu.pe http://museohn.unmsm.edu.pe</small>

ANEXO B: Constancia del código de ética.

Lima, 4 de Diciembre del 2019

Mg. Hugo Justil Guerrero

Profesor tiempo completo. Miembro de la Comisión de Grados y Títulos
E.A.P. Farmacia y Bioquímica.
Universidad Privada Norbert Wiener

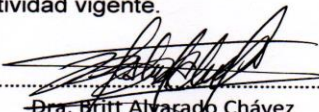
Asunto: Dictamen de informe de comité de ética, del proyecto Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans Backer* (Paque-paque) en ratones.

El Código de Ética para la Investigación de la Universidad Privada Norbert Wiener es un instrumento que tiene por finalidad proteger los derechos, de la vida, la salud, la intimidad, la dignidad y el bienestar de las personas y de todo ser vivo que participen o van a participar de proyectos de investigación, de modo que estos en su ejecución se ciñan a los principios éticos acogidos por la normatividad nacional e internacional, y los acuerdos suscritos por nuestro país en la materia.

El presente proyecto debe ser ajustado a los principios que rigen la actividad investigadora de la Universidad, la misma que está contemplada en el Código de Ética para la Investigación, Setiembre 2019- V02. 1/13. Capítulo III. Artículo N° 6 (principios: a, c, e, f, g). Así mismo se informa que la asesora esta de acorde como investigador citado en el Artículo N° 7, con casi todos los lineamientos a excepción de los lineamientos "i, j", los mismos que no intervendrán en el desarrollo de la investigación.

Visto y revisado, el proyecto de tesis intitulado: Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans Backer* (Paque- paque) en ratones, presentado por Br. Heredia Luis, Nuria Lissbeth y asesora Dra. Chávez Flores, Juana Elvira.

La interesada puede continuar con el trámite documentario y desarrollar la investigación, ya que cumple con la normatividad vigente.


.....
Dra. Britt Alvarado Chávez
Presidenta del Comité de Ética
Universidad Privada Norbert Wiener

Adjunto: Proyecto de investigación revisado.

Anexo C: Pruebas estadísticas

Tabla 5. Análisis de la variancia mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
eficacia	,252	60	,000	,863	60	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Se necesita conocer si los datos siguen una distribución normal, como los datos son mayores a 50, entonces se aplica la prueba de Kolmogorov Smirnov

Ho: La muestra tiene distribución normal ($p > 0.05$)

H1: La muestra no tiene distribución normal ($p < 0.05$)

Conclusión: como el valor es menor a 0.05 entonces la muestra no es normal y por lo tanto se aplica una prueba de análisis de variancia no paramétrica (Kruskall Wallis).

Ho: La eficacia cicatrizante es la misma entre grupos ($p > 0.05$)

H1: La eficacia cicatrizante no es la misma entre grupos ($p < 0.05$)

Prueba de Kruskal Wallis

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	La distribución de eficiencia es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significación es de

Figura 18. Prueba de Kruskal Wallis

Conclusión: como el p-valor es menor a 0.05 entonces existe diferencia significativa entre grupos respecto a su eficacia cicatrizante. Entonces para conocer la diferencia entre grupos se aplica una prueba de comparación de medias entre grupos de tipo no paramétrica.

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

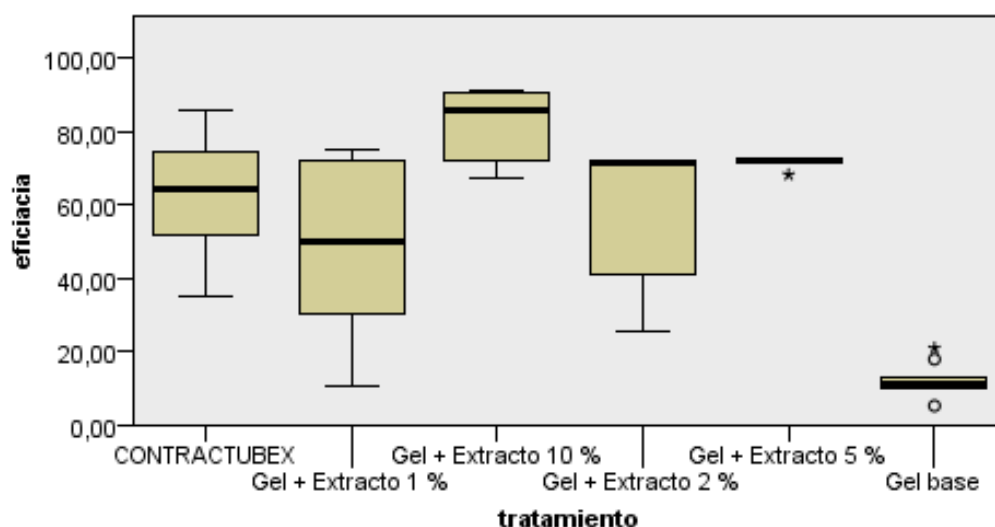


Figura 19. Prueba de Kruskal Wallis para muestras independientes

Tabla 6. Prueba de Kruskal Wallis

N total	60
Estadístico de contraste	32,443
Grados de libertad	5
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,000

En la **tabla 6**, se presenta la prueba de Kruskal Wallis nos arroja un p valor significativo (0.000) lo cual nos permite concluir que existe al menos un tratamiento que produce un efecto cicatrizante diferenciado (promedio diferente). Por lo tanto, se procede a realizar las comparaciones múltiples. Como existe diferencia significativa entre tratamientos, se recurre a una prueba no paramétrica de comparación de medias (U de Mann Whittney) de la **Tabla 4**.

Comparaciones entre parejas de tratamiento

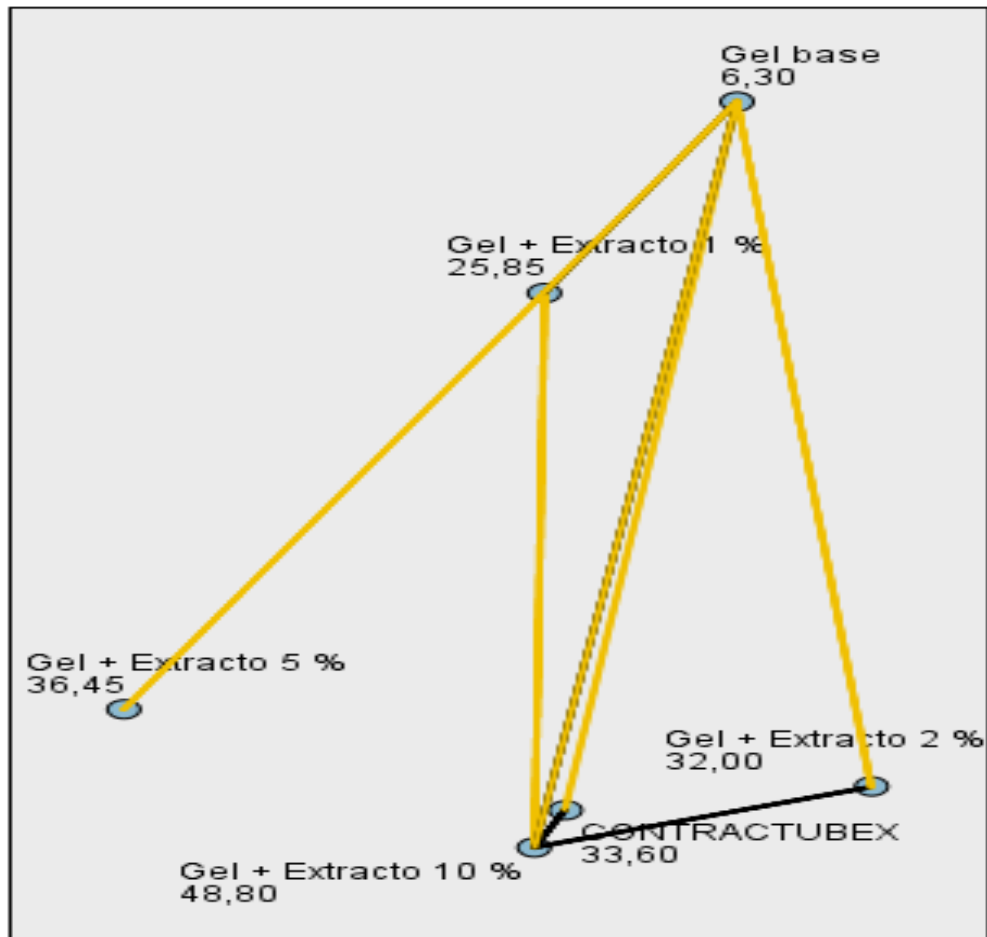


Figura 20. Comparaciones entre parejas de tratamiento con el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

En la **figura 20**, nos muestra el promedio para cada tratamiento, siendo el gel a una concentración del 10% el que tiene mayor promedio de eficacia de cicatrización del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (Paque-paque) con un promedio de 48,80; seguido del extracto gel al 5% con un promedio de 36,45, en comparación con el grupo estándar Contractubex gel con un promedio de 33,60.

Muestra 1-Muestra 2	Estadístico de contraste	Error Error	Desv. Estadístico de contraste	Sig.	Sig. ajust.
Gel base-Gel + Extracto 1 %	19,550	7,810	2,503	,012	,185
Gel base-Gel + Extracto 2 %	25,700	7,810	3,291	,001	,015
Gel base-CONTRACTUBEX	27,300	7,810	3,496	,000	,007
Gel base-Gel + Extracto 5 %	30,150	7,810	3,860	,000	,002
Gel base-Gel + Extracto 10 %	42,500	7,810	5,442	,000	,000
Gel + Extracto 1 %-Gel + Extracto 2 %	-6,150	7,810	-,787	,431	1,000
Gel + Extracto 1 %-CONTRACTUBEX	7,750	7,810	,992	,321	1,000
Gel + Extracto 1 %-Gel + Extracto 5 %	-10,600	7,810	-1,357	,175	1,000
Gel + Extracto 1 %-Gel + Extracto 10 %	-22,950	7,810	-2,939	,003	,049
Gel + Extracto 2 %-CONTRACTUBEX	1,600	7,810	,205	,838	1,000
Gel + Extracto 2 %-Gel + Extracto 5 %	-4,450	7,810	-,570	,569	1,000
Gel + Extracto 2 %-Gel + Extracto 10 %	16,800	7,810	2,151	,031	,472
CONTRACTUBEX-Gel + Extracto 5 %	-2,850	7,810	-,365	,715	1,000
CONTRACTUBEX-Gel + Extracto 10 %	-15,200	7,810	-1,946	,052	,774
Gel + Extracto 5 %-Gel + Extracto 10 %	12,350	7,810	1,581	,114	1,000

Cada fila prueba la hipótesis nula de que las distribuciones de la Muestra 1 y la Muestra 2 son las mismas. Se muestran las significaciones asintóticas (pruebas bilaterales). El nivel de significación es ,05. Los valores de significación se han ajustado mediante la corrección de Bonferroni para varias pruebas.

Figura 21. Comparaciones múltiples del porcentaje de cicatrización del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paquete).

ANEXO 4: Procedimiento experimental

MUESTRA VEGETAL



Figura 22. Material vegetal, previa recolección de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque).



Figura 23. Material vegetal molido, previa secado en la estufa a 40° C y macerado en un frasco herméticamente cerrado en una solución hidroalcohólica por siete días.

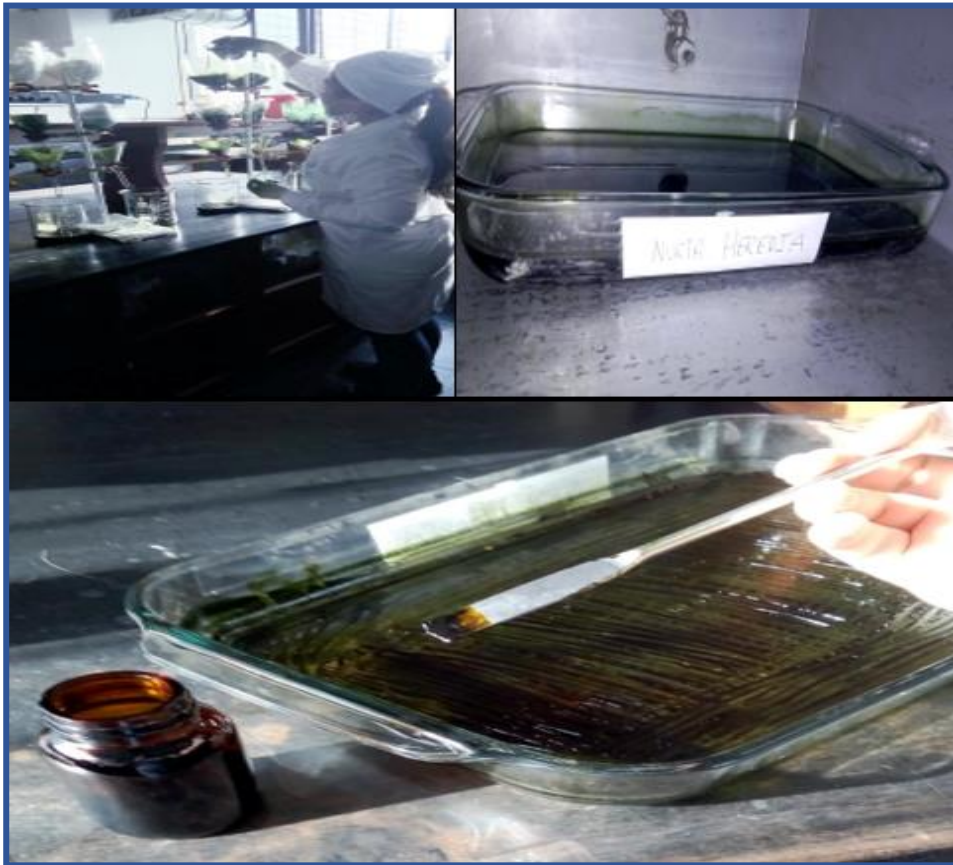


Figura 24. Filtración y desecación del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Ruellia graecizans* Backer (paque-paque)

ETAPA DE CICATRIZACIÓN



Figura 25. Sutura del corte sobre el tercio superior del lomo de los ratones cepa Balb/ C53



Figura 26. Administración tópica de los geles a diferentes concentraciones a base del extracto hidroalcohólico de *Ruellia graecizans* Backer (paquete).



Figura 27. Uso del dinamómetro para evaluar la eficacia de cicatrización en ratones.