



**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER**  
**Escuela académica profesional de Odontología**

**“ Tesis ”**

**Cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryctolagus cuniculus*  
con el uso de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®.**

**Para obtener el título profesional de Cirujano Dentista.**

**Autora:**

**Katerin Stefany Sudario Agüero**

**Lima – Perú**

**2021**

**Cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryctolagus cuniculus* con el uso de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®.**

**Línea de investigación  
salud, bienestar, biotecnología y bioética.**

**Asesor: Mg. Jimmy Ascanoa Olazo**

**ORCID: 0000-0001-8757-5488**

**Presidente: Mg. Anita Kori Aguirre Morales**

**Secretario: Lorenzo Enrique Marroquin Garcia**

**Vocal: Maria Del Pilar Huachillo Cevallos**

## **DEDICATORIA**

Mi tesis la dedico a mis padres Lilia Agüero Tenorio y Evaristo Sudario Basilio, puesto que siempre me apoyaron en mi formación académica.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a la Ing. Milagros Quezada por haberme brindado su apoyo para la utilización del laboratorio de Ciencias básicas de UAP filial Huacho.

## ÍNDICE

TÍTULO .....	I
DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTO.....	III
ÍNDICE .....	IV
ÍNDICE DE TABLAS .....	VI
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	VII
RESUMEN.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
INTRODUCCIÓN .....	X
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA .....	12
1.1. Planteamiento del problema .....	12
1.2. Formulación del problema .....	13
1.2.1. Problema general.....	13
1.2.2. Problemas específicos .....	13
1.3. Objetivos de la investigación .....	14
1.3.1. Objetivo general .....	14
1.3.2. Objetivos específicos.....	14
1.4. Justificación de la investigación.....	15
1.4.1. Teórica.....	15
1.4.2. Metodológica.....	15
1.4.3. Práctica .....	15
1.5. Limitaciones de la investigación .....	16
1.5.1. Temporal .....	16
1.5.2. Espacial .....	16
1.5.3. Recursos .....	16
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	17
2.1 Antecedentes de la investigación .....	17
2.2 Bases teóricas .....	21
2.3 Formulación de hipótesis .....	40
2.3.1 Hipótesis general.....	40
2.3.2. Hipótesis específicas .....	40
CAPITULO III: METODOLOGÍA .....	42

3.1 Método de investigación .....	42
3.2 Enfoque investigativo.....	42
3.3 Tipo de investigación .....	42
3.4. Diseño de investigación .....	42
3.5. Población, muestra y muestreo.....	42
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	44
3.7.1. Técnica .....	44
3.7.2 Descripción del instrumento.....	46
3.7.3 Validación .....	46
3.7.4 Confiabilidad.....	47
3.8. Procesamiento y análisis de datos .....	47
3.9 Aspectos éticos.....	47
CAPÍTULO IV: PRESENTACION Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	49
4.1. Resultados .....	49
4.1.1 Análisis descriptivo de resultados .....	49
4.1.2 Prueba de hipótesis.....	54
4.1.3. Discusión de resultados .....	56
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	60
5.1. Conclusiones .....	60
5.2. Recomendaciones.....	61
REFERENCIAS .....	62
ANEXOS .....	66
ANEXO N°1: Matriz de consistencia.....	67
ANEXO N°2:Ficha de recolección de datos .....	69
ANEXO N°3: Validez del instrumento.....	70
ANEXO N°4: Aprobación del comité de Ética.....	73
ANEXO N°5: Solicitud Laboratorio y Boterio .....	75
ANEXO N°7: Constancia del insumo <i>Croton lechleri</i> .....	79
ANEXO N°8: Cronograma de actividades.....	81
ANEXO N°9: Recursos económicos.....	82
ANEXO N°10: Fotografías .....	83

## ÍNDICE DE TABLAS

	Págs.
<b>Tabla 1.</b> Comparación de tejido de granulación del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de <i>Croton lechleri</i> , respecto al Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.	51
<b>Tabla 2.</b> Comparación de infiltrado inflamatorio del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de <i>Croton lechleri</i> , respecto al Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.	52
<b>Tabla 3.</b> Comparación de neovasos del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de <i>Croton lechleri</i> , respecto al Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.	53
<b>Tabla 4.</b> Comparación de los osteoblastos del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de <i>Croton lechleri</i> , respecto al Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.	55
<b>Tabla 5.</b> Comparación de los osteoclastos del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de <i>Croton lechleri</i> , respecto al Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.	56
<b>Tabla 6.</b> Prueba de comparaciones múltiples entre grupos de acuerdo con el parámetro evaluado.	57

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	Págs.
<b>Gráfico 1:</b> Porcentajes de tejido de granulación del alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	51
<b>Gráfico 2:</b> Porcentajes de infiltrado inflamatorio en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	53
<b>Gráfico 3:</b> Porcentajes de neovasos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	54
<b>Gráfico 4:</b> Porcentajes de osteoblastos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	55
<b>Gráfico 5:</b> Porcentajes de osteoclastos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	56
<b>Gráfico 6:</b> Valoración dada a los grupos de acuerdo con el parámetro evaluado, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.	57



## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia cicatrizante alveolar post exodoncia que presenta el *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio·Aid® en *Oryctolagus cuniculus*. **Materiales y métodos:** La muestra fue 30 conejos preparados para experimentación dividido en 2 grupos (A y B): 15 conejos se le aplicó tintura de *Croton lechleri* en alvéolos de incisivo inferior y otros 15 se les aplicó gel bioadhesivo Perio·Aid® en alvéolos de incisivo inferior (grupo B), los conejos fueron sacrificados por decapitación con anestesia profunda en grupos de 10, a los 3, 7 y 21 días posterior al tratamiento quirúrgico y se seccionaron sagitalmente 5 alvéolos por cada tratamiento empleado y fueron evaluados al microscopio. **Resultados:** A los 3 días, el gel bioadhesivo Perio·Aid® presentó significativamente mayor infiltrado inflamatorio; a los 7 días, la tintura de *Croton lechleri* promovió mayor infiltrado inflamatorio y a los 21 días, el gel bioadhesivo Perio·Aid® estimuló significativamente mayor presencia de osteoclastos ( $p=0.035$ ) y osteoblastos ( $p=0.004$ ), siendo esto similar al *Croton lechleri* respecto a los osteoblastos ( $p=0.004$ ). **Conclusión:** El *Croton lechleri* presentó similar eficacia cicatrizante que el gel bioadhesivo Perio·Aid® a los 3, 7 y 21 días post exodoncia, además ambos productos aceleraron el proceso de cicatrización.

**Palabras clave:** Cicatrización de heridas; alveolo dental; osteoblastos; osteoclastos; Neovascularización fisiológica; *Croton lechleri*, Gel bioadhesivo

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the post-extraction alveolar healing efficacy of *Croton lechleri* compared to the Perio·aid® bioadhesive gel in *Oryctolagus cuniculus*. **Materials and methods:** The sample was 30 rabbits prepared for experimentation divided into 2 groups (A and B): 15 rabbits were applied *Croton lechleri* stain in alveoli of the lower incisor, and 15 others received Perio Aid® bioadhesive gel in the alveoli of the lower incisor (group B), the rabbits were sacrificed by decapitation with deep anesthesia in groups of 10, at 3, 7 and 21 days after surgical treatment and 5 alveoli were sectioned sagittally for each treatment used and were evaluated under the microscope. **Results:** At 3 days, the Perio · Aid® bioadhesive gel presented significantly greater inflammatory infiltrate; at 7 days, the *Croton lechleri* stain promoted a greater infiltrate inflammatory and at 21 days, the Perio Aid® bioadhesive gel stimulated significantly higher presence of osteoclasts ( $p = 0.035$ ) and osteoblasts ( $p = 0.004$ ), this being similar to the *Croton lechleri* relative to osteoblasts ( $p = 0.004$ ). **Conclusion:** The *Croton lechleri* presented similar healing efficiency as the Perio · Aid® bioadhesive gel at 3, 7 and 21 days after extraction, in addition, both products accelerated the healing process.

**Keywords:** Wound healing; Tooth socket; Osteoblasts; Osteoclasts; Neovascularization physiologic; *Croton lechleri*; Bioadhesive gel.

## INTRODUCCIÓN

El hueso maxilar es un tejido conectivo especializado que contiene cristales de hidroxiapatita y tejido colágeno tipo I como componentes inorgánico y orgánico respectivamente, morfológicamente presenta espacios medulares ricamente vascularizados y trabéculas óseas calcificadas con células productoras (osteoblastos) de matriz mineralizada osteoide, y los osteoclastos que son células que participan en la reabsorción ósea, estas células liberan metaloproteinasas, colagenasa, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformador beta, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor similar insulina I y II; los osteoclastos junto con el osteoblasto ayudan a la remodelación ósea puesto que éstos liberan proteínas morfogenéticas óseas como es el caso del BMP4 y el BMP8 que ayuda a la formación de la matriz osteoide. Es por lo que la neoformación de hueso trabeculado se considera un proceso dinámico. Además, los fibroblastos también favorecen el proceso de cicatrización en la regeneración ósea puesto que el factor de crecimiento fibroblástico favorece la formación de hueso.

Los osteoblastos son células aplanadas presentes en la zona osteógena del periostio y en la periferia de las trabéculas óseas, estas células cuando quedan atrapadas en la matriz ósea y pasan a un estado de reposo se les denominan osteocitos, mientras que los osteoclastos son células multinucleadas gigantes que también se encuentran en la periferia de las trabéculas óseas y forman las lagunas de Howship (zona de reabsorción) al liberar metaloproteinasas, protones e iones de cloro a la matriz ósea.

Como la formación del hueso es un proceso químico dinámico es favorecida por sustancias químicas como la taspina y flavonoides que al combatir los antígenos presentes después de una exodoncia disminuye la liberación de la interleucina I, VI, que mediaría la producción desmedida de colagenasas que no favorecería la neoformación ósea.

El *Croton lechleri* posee componentes químicos tales como la taspina, ramnosa y flavonoides, que Favorecen la cicatrización de la herida sobre la que es aplicada como tintura, al crear un medio menos séptico debido a su acción antimicrobiana. También se ha demostrado la presencia de 3',4-O-dimetilcedrusina que estimula la formación de fibroblastos y colágeno, siendo la sangre de drago natural la más efectiva. Además, la taspina y los polifenoles (catequinas y proantocianidinas), en conjunto han demostrado que es hasta cuatro veces más efectivo como cicatrizante que sus componentes aislados.

Existen bioadhesivos preparados que favorecen el proceso de cicatrización como es el caso del Perio·aid® que presenta clorhexidina con propiedad antiséptica y el ácido hialurónico y pantenol ambos favorecen la proliferación fibroblástica y epitelial.

Es por lo antes expuesto que esta investigación se propuso como objetivo comparar la cicatrización alveolar post exodoncia del *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo perio·aid® en *Oryctolagus cuniculus*.

## CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

El organismo tiene la capacidad de responder a una injuria o noxa mediante mecanismos inflamatorios, por ejemplo, frente a una cicatrización alveolar post exodoncia.<sup>1</sup> Un problema fundamental de este proceso histopatológico es el retraso de la cicatrización a causa de hemorragias y constante riesgo de contaminación de la herida por ser la cavidad oral un medio séptico que podría retrasar o complicar las heridas coaguladas, puesto que la fibrina<sup>2</sup> y el colágeno<sup>2</sup> que se va formando dentro de este bien podría sufrir lisis por causa de la liberación de interleucinas 1 y 6<sup>3</sup> que se libera en un proceso infeccioso, por células macrofágicas fagocíticas<sup>4</sup>. Por ello, muchos en el campo odontológico se han propuesto investigar a productos naturales y evaluar de esta manera sus propiedades antimicrobianas en el alvéolo inmediatamente de la exodoncia, ya que, al favorecer un medio menos séptico de forma localizada, podría asegurar una mayor resistencia del coágulo, mientras se va dando paso al mecanismo de regeneración ósea.

Dentro de los productos sintéticos de la industria de los materiales dentales se cuenta como alternativa con el gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> que actúa como acelerador de la cicatrización alveolar post exodoncia, puesto que el efecto antibacteriano que posee éste se fundamenta en la clorhexidina al 0.12%<sup>5</sup>, también presenta ácido hialurónico y pantenol que favorece la regeneración celular estimulando mediadores químicos que estimulan la aparición de osteoclastos<sup>6,7</sup> que en un número adecuado participa en la remodelación ósea fisiológica<sup>8</sup>.

Por otro lado, dentro de las plantas medicinales se cuenta como alternativa cicatrizante y antimicrobiano a la sangre de grado o Drago, puesto que desde tiempos remotos los pobladores de la Amazonía lo usaban como un remedio curativo de heridas. En vista de aquello, se ha reportado que la sangre de grado (*Crotón lechleri*) presenta entre sus diversos beneficios para la salud: actividad antiinflamatoria, analgésica, antimicrobiana y

cicatrizante<sup>9</sup>. El efecto cicatrizante es dado por la taspina que es un componente químico de la sangre de grado que promueve la proliferación de fibroblastos y colágeno, lo cual ayuda a que exista una curación de las heridas mucho más rápida siendo esto de beneficio para el paciente que ha tenido o sufrido alguna lesión en la cual sus tejidos hayan sido lacerados.<sup>10</sup> Por esta razón la sangre de grado podría lograr similares o mejores efectos que el Perio-Aid<sup>®</sup> y de demostrarse esto sería una excelente alternativa para emplearlo como agente cicatrizante, además que es sabido que no genera reacciones adversas y además es un producto económico y de fácil acceso a la población peruana, puesto que es una planta que crece en la Amazonía peruana. Por ello se justifica hacer una comparación de este producto natural con el gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup>.

## **1.2. Formulación del problema**

### **1.2.1. Problema general**

¿De qué manera se realiza la cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryctolagus cuniculus* con el uso de *Croton lechleri* y gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup>?

### **1.2.2. Problemas específicos**

1. ¿Qué diferencia presenta el tejido de granulación en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> a los 3,7 y 21 días?
2. ¿Qué diferencia presenta el infiltrado inflamatorio en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> a los 3,7 y 21 días?
3. ¿Qué diferencia presenta la formación de neovasos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> a los 3,7 y 21 días?
4. ¿Qué diferencia existe respecto a la presencia de osteoblastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> a los 3,7 y 21 días?

5. ¿Qué diferencia existe respecto a la presencia de osteoclastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?

### **1.3. Objetivos de la investigación**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Comparar la cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryzotolagus cuniculus* con el uso del *Croton lechleri* frente al gel bioadhesivo Perio-Aid®.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Comparar el tejido de granulación presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri*, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.
2. Comparar el infiltrado inflamatorio presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri*, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.
3. Comparar la formación de neovasos presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri*, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.
4. Comparar la presencia de osteoblastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri*, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.
5. Comparar la presencia de osteoclastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar *Croton lechleri*, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.

## **1.4. Justificación de la investigación**

### **1.4.1. Teórica**

De comprobarse que el *Croton lechleri* favorece al proceso de cicatrización, sería una excelente alternativa en comparación de una cicatrización natural que inicia con la formación del coágulo y de esa manera dar mayor fuerza a los conceptos del uso de agentes cicatrizantes para el alveolo y las ventajas de una cicatrización alveolar en menos tiempo, además, el látex de *Croton lechleri* posee catequinas y proantocianidinas que favorece la captación de radicales libres y por ende estimula la contracción de la herida y su cicatrización, además éstos polifenoles alteran el metabolismo y la estructura de la membrana celular bacteriana, pudiendo lograr de esta manera un efecto antibacteriano que favorezca una herida menos contaminada y por ende un proceso de cicatrización más óptimo.

### **1.4.2. Metodológica**

Esta investigación se puede replicar en conejos porque es más fácil, debido que presenta mayor acceso a la cavidad oral al momento de realizar su intervención quirúrgica, en comparación de las ratas o cobayos, además presenta similares características al hueso humano y posee mayor velocidad de cicatrización, lo que permitió evaluar prontamente los resultados. Además, el instrumento empleado en este estudio es una modificación realizada por Salim de la escala de Sultana y Solchagal, la cual es utilizada a nivel internacional para medir cicatrización post exodoncia y permite obtener resultados confiables cuando se midan por varias personas.

### **1.4.3. Práctica**

Si se demuestra que al aplicar *Croton lechleri* al alvéolo después de la exodoncia muestra similar o un mejor proceso de cicatrización respecto a la formación del coágulo,



regeneración y cicatrización ósea, en comparación al Perio-Aid<sup>®</sup>, entonces sería un material de elección en la cicatrización de los alveolos.

## **1.5. Limitaciones de la investigación**

### **1.5.1. Temporal**

Esta investigación se realizó entre los siguientes meses, setiembre del 2019 hasta el enero del 2020.

### **1.5.2. Espacial**

Este trabajo de investigación se ejecutó en las instalaciones del laboratorio de Ciencias básicas de la Universidad Alas Peruanas – Filial Huacho, ubicado en el distrito de Hualmay.

### **1.5.3. Recursos**

El investigador trabajó con un solo producto natural, como es el *Croton lechleri* y se comparó con un gel bioadhesivo de uso convencional y se evaluó la cicatrización con microscopía compuesta.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

**Silva C. (2019) Ecuador.** Desarrolló un protocolo de aplicación de sangre de drago post exodoncias simples, por los beneficios que ofrece dicho insumo. La muestra evaluada consistió en 40 pacientes que debían realizarse exodoncias de menor complejidad, el proceso consistió en la aplicación de 2 a 3 gotas de sangre de drago en calidad comercial “drago live” dentro del alvéolo. Luego procedió a emplear una gasa embebido de sangre de grado para obtener un mejor efecto; así es como evidenció una cicatrización en un corto plazo, porque se aceleró un 95% en el estadio III y solo el 5% en estadio II de la cicatrización completa, en comparación a los pacientes que no recibieron tratamiento alguno, concluyendo que la aplicación de dicho insumo logró una mejora en el proceso de cicatrización. Basado en sus resultados, elaboró un conjunto de pasos a seguir para el uso *Croton lechleri* en extracciones de menor complejidad, dándole una alternativa fitoterapéutica a los pacientes para una inmediata rehabilitación oral.<sup>9</sup>

**Ortega M. (2018) Huánuco, Perú.** Determinó la condición antibacterial in vitro de extracto de sangre de grado (*Croton lechleri*) comparado con la clorhexidina al 0.12% para el manejo de alveolitis dental. Evaluó a 80 pacientes entre hombres y mujeres que padecieran de alveolitis dental. El *Crotón Lechleri* y la clorhexidina fueron adquiridos envasados comercialmente. La estadística evidenció una diferencia significativa ( $P < 0,05$ ) entre los grupos de análisis, esto significa que la aplicación de *Crotón lechleri* al 100% no presenta ningún efecto antibacteriano a diferencia de la clorhexidina al 0,12% que presenta un efecto antibacteriano alto.<sup>10</sup>

**Chamba V. (2018) Ecuador.** Determinó la efectividad gel de clorhexidina dentro del alveolo en la prevención de alveolitis dental, verificando si existen diferencias significativas.

La muestra evaluada estuvo conformada por 40 pacientes de la clínica odontológica que acudieron en los meses de octubre y marzo del 2018, que requirieron una exodoncia dental. Después de la exodoncia se les aplicó 1ml de gel de clorhexidina 0,2% intraalveolar. Para evaluar su muestra utilizó el análisis estadístico de Shapiro – Wilk ( $P = 0.482$ ), al 7<sup>mo</sup> día de la extracción dental, no se observó presencia de alveolitis después de la aplicación de dicho insumo. Llegando a la conclusión que la aplicación del gel de clorhexidina al 0.2% dentro del alveolo arrojó un resultado positivo originando una mejora al dolor después de la extracción simple.<sup>11</sup>

**Cavalié M. et al (2018) Huánuco, Perú.** Determinaron la efectividad de la sangre de grado intraalveolar en el proceso de cicatrización. Realizaron un estudio cuasiexperimental con cincuenta adultos de un Consultorio Dental de Huánuco. Emplearon un protocolo para la recolección de información de la herida después de la exodoncia dental. Utilizaron la prueba U Mann – Whitney y obtuvieron los siguientes resultados que el tiempo aproximado de una completa cicatrización después de una extracción dental fue de 18.3 días para el grupo experimental y de 27.1 días para los que no recibieron ningún tratamiento. La desaparición temprano de los signos y síntomas de la herida en ambos grupos evidenciaron diferencias significativas estadísticamente ( $P \leq 0,000$ ). Reportaron como conclusión que la efectividad de la aplicación de sangre de grado permitió una cicatrización más rápida de la herida después de haberse realizado una exodoncia con respecto a un grupo control negativo.<sup>12</sup>

**Santos K. (2017) Cusco, Perú.** Determinó el efecto cicatrizal de *Crotón Lechleri*. Se obtuvo la información de veinte ejemplares de *Cavia Porcellus Porcellus Linnaeus*; fraccionados en grupos, un grupo experimental de 10 animales y otro grupo control de 10. Se trató determinar; si hay o no una mayor cicatrización en un tiempo determinado, se observó que primer grupo obtuvo una cicatrización del 100% luego de 96 horas, a diferencia del grupo

no fue hasta las 168 horas luego. Se corroboró que el *Crotón Lechleri* tiene grandes propiedades cicatrizales gracias a la composición de la Taspina.<sup>13</sup>

**Arellano H. (2016) Ayacucho, Perú.** Determinó la acción cicatrizal de cremas hechas en base al extracto de *Croton lechleri*. Se usaron ratones albinos, depiló la zona del lomo un tamaño aproximado de 2cm<sup>2</sup> unas 24 horas antes de la prueba. Procedió a anestesiarse a los animales, se desinfectó la zona a tratar donde se realizó un corte de 1cm, luego se suturó la herida. Se aplicó la 1<sup>era</sup> dosis de forma tópica repitiéndose la aplicación cada doce horas hasta terminar el tratamiento. Después de las 72 horas se sacrificó a los ratones y se procedió a retirar los puntos para evaluar la zona tratada. Los datos fueron analizados la prueba de Tukey se obtuvo un alto efecto cicatrizal con la crema al 1.5% presentó un valor de significancia de (p=3,276), entonces si existen diferencias significativas (p<0.05). La actividad cicatrizante fue determinada por el Test de Howes, las cremas de 0,5%; 0,75%; 1,0%; 1,25% y 1,5% de extracto atomizado; comparando los resultados con el grupo de control, el grupo blanco y el grupo tratado con un medicamento comercial Cicatrín.<sup>14</sup>

**Cevallos V. D.O. et al (2016) Venezuela.** Cuantificó la actividad cicatrizal y toxicidad del látex de *Croton lechleri* el cual fue evaluado usando ratas de laboratorio. El tiempo de observación fue de 7 días para comprobar la actividad cicatrizal y para la toxicidad de 14. Las muestras histológicas fueron hechas 7 días después de la incisión de la herida. Las heridas con tratamiento de látex de *Croton lechleri* mostraron señales de cicatrización dérmica y sanaron en un corto plazo a diferencia del grupo control. Evaluó la toxicidad aguda dérmica, el látex no causó muertes, ni señales de intoxicación en animales a la dosis de 2000 mg/kg. El látex tiene un pH ácido el que produce una barrera antimicrobiana en la cicatrización, inhibiendo de esta manera el crecimiento de las bacterias patógenas relevantes.<sup>15</sup>

**Martins C. et al (2016) Brasil.** Este estudio in vitro comparó la eficacia de diferentes medios de almacenamiento para mantener la viabilidad de las células mononucleares y periodontales de sangre periférica humana. Se probó una savia de sangre de dragón al 10% mientras se seleccionó PBS como su control. Se usó leche entera ultra pasteurizada para comparación como medio de almacenamiento comúnmente usado. El DMEM y el agua destilada fueron los controles positivo y negativo, respectivamente. La viabilidad se evaluó mediante la prueba de exclusión con azul tripán y el ensayo colorimétrico de MTT después de 1, 3, 6, 10 y 24 h de incubación. La savia de sangre del dragón mostró resultados prometedores debido a su considerable mantenimiento de la viabilidad celular. Para la prueba de azul de tripano, la savia de sangre del dragón fue similar a la leche ( $p < 0.05$ ) y ambas presentaron los valores de viabilidad más altos. Para MTT, la savia de sangre del dragón mostró mejores resultados que todos los medios de almacenamiento, incluso mejor que la leche ( $p < 0.05$ ). Se llegó a la conclusión de que la savia de sangre del dragón era tan efectiva como la leche, el estándar de oro para el medio de almacenamiento. La savia experimental preservó la membrana de todas las células y la viabilidad funcional de las células del ligamento periodontal.<sup>16</sup>

**Namjoyan F. et al (2016) China.** Evaluaron el efecto cicatrizal de la sangre de grado en heridas humanas. La muestra evaluada fue de 60 pacientes, entre 14 y 65 años, enviados para quitarles la etiqueta de la piel y aplicación de sangre de drago o una crema de placebo. Este estudio fue aleatorizado, doble ciego. Verificaron el proceso de cicatrización y la superficie de la herida, a los días 3, 5, 7, 10, 14 y 20 de la aplicación. Al finalizar la prueba, hubo una disparidad significativa en la duración media de la cicatrización de las heridas entre los dos grupos ( $p = 0,0001$ ). Llegaron a la conclusión, que la sangre de grado al ser producto natural accesible, seguro y asequible, en presentación de crema es una buena opción para agregar al armamento de curación de heridas.<sup>17</sup>

**Gallardo G. et al (2015) Iquitos, Perú.** Comprobó el efecto cicatrizal del gel de *Croton lechleri* "Sangre de Drago" a diferentes concentraciones (0,5%, 1% y 2%). La recolección del látex de *Croton lechleri* fue realizada en Iquitos. Se necesitaron 15 ratones en los que se hizo el test de cicatrización, de las cuales fueron divididos en 5 grupos de 3, se les realizó una incisión de 1 cm en la mitad de su lomo y se procedió a colocar los geles. Los animales fueron sacrificados al 8<sup>vo</sup> día, sobre-exponiéndolos al pentobarbital sódico vía intra-peritoneal, la fuerza de tensión fue cuantificada con un dinamómetro, así concluyó el proceso de cicatrización de heridas, a través de las pruebas de ANOVA OneWay y Prueba de Tukey. Se hizo una comparación de los resultados, concluyendo que el gel al 2% de látex de *Croton lechleri* presenta mayor efecto cicatrizal.

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Cicatrización**

Es un proceso biológico muy dinámico que es guiado por proteínas solubles las cuales son citosinas y los factores de crecimiento además de otras células las cuales tienen a cargo la proliferación celular para que el tejido lesionado puede ser restablecido. Existen diferentes tipos de cicatrización, las cuales son<sup>19</sup>:

#### **2.2.1.1 Primera Intención:**

Este tipo de cicatrización se produce cuando luego de ocurrida la lesión se emplea una sutura para la herida. En esta situación el proceso curativo de la herida es muy rápido y con resultados cicatrizales buenos.<sup>20</sup>

#### **2.2.1.2 Segunda Intención:**

Esto ocurre cuando por alguna razón no se puede realizar la sutura y entran a actuar los mecanismos de formación de tejido cicatrizante. La duración de este proceso es más prolongada que la mencionada anteriormente, y la calidad de la cicatriz suele ser menor. La

probabilidad de que existan complicaciones por este tipo de cicatrización aumenta debido al tiempo en el que la herida permanece expuesta y es posible a que esto conduzca a la conformación de cicatrices patológicas.<sup>20</sup>

#### 2.2.1.3 Tercera Intención:

Este tipo de cicatrización se produce en los casos de dehiscencia de heridas, también cuando no ha sido posible realizar una sutura inmediata luego de una lesión, luego de que ya se haya puesto en marcha los mecanismos encargados de la formación de la cicatriz, se realiza por realizar una sutura en la herida, cuando se realiza esta acción se elimina tejidos inflamados y zonas las cuales puedan haber sido contaminadas con bacterias, con esto el tiempo de curación se acorta y la secuela de la cicatriz mejora.<sup>20</sup>

### **2.2.2. Regeneración Celular**

La regeneración es una consecuencia de una lesión o de una pérdida de tejido que condiciona la restitución del área dañada de modo que sea lo más idéntica posible a lo que era anteriormente. Muchos animales como los anfibios y otros de orden taxonómico inferior, tienen la capacidad de reparación tisular extraordinaria, incluso pueden llegar a desarrollar un órgano, como una extremidad. La clave de este proceso son las células madre que se activan, estas son células primitivas pluripotenciales. En los anfibios estas células son abundantes y además de ello muchas de células especializadas pueden invertir su diferenciación para convertirse de nuevo en células madre, luego estas células se multiplican y continúan las rutas embriogénicas de la generación del órgano, se dividen muchas veces hasta que finalmente se logran diferenciar en los diversos tipos celulares necesarios para sustituir la porción desaparecida. No obstante, la capacidad de regeneración en los mamíferos ha desaparecido durante la evolución y en la actualidad solo se mantiene en algunos tejidos. El epitelio intestinal, las capas externas de la piel y las células sanguíneas son constantemente sustituidos a lo largo de la existencia. En otros órganos como el hígado,

el riñón y los huesos, hay una baja actividad de recambio y reposición celular. En esencia se trata de un fenómeno fisiológico de renovación efectuado por células madre específicas que se encuentran en esa locación para esos tejidos. El hígado casi por si solo tiene una fastuosa capacidad de regeneración cuando se extirpa una porción grande del mismo, su regeneración puede ser hasta alcanzar su tamaño original y en un periodo de tiempo muy breve, esto sucedería si es que se conservó de forma intacta al menos un 25% del hígado.<sup>21</sup> Luego de la hepatectomía parcial la replicación del hepatocito comienza por citosinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6) estas adecuan las células para así entrar en replicación al originar estímulo a la transformación de G<sub>0</sub> a G<sub>1</sub> en el ciclo de las células. La prosperidad del ciclo celular obedece a la actividad de los distintos factores de crecimiento tales como es la HGF y la familia de factores EGF.<sup>22</sup>

- El HGF su producción, generada por los fibroblastos, las células endoteliales y células no parenquimatosas del hígado. Inducen a que se genere la proliferación de los hepatocitos y de células epiteliales, incluidas las de la piel, glándulas mamarias y pulmones. El HGF se logra unir con un receptor de tirosina cinasa específico (MET).
- El TGF- $\alpha$  y el EGF tienen un receptor que es el del factor EGFR, con la acción de la tirosina cinasa intrínseca el EGF son producidos por los queratinocitos, macrófagos y otros tipos de células inflamatorias.<sup>22</sup>

### **2.2.3. Reparación por Tejido Conjuntivo**

Cuando una lesión tisular es grave o crónica y se da lugar a daño en las células parenquimatosas y epitelios como también en el armazón estromal, o si quedan lesionadas las células que no se pueden dividir, no se puede efectuar la reparación en estas circunstancias. A reparación se da inicio por una migración de fibroblastos y la proliferación de células se da al quinto día.<sup>22</sup>

La reparación dada por depósito del tejido conjuntivo consta de cuatro procesos:



- Formación de vasos sanguíneos.
- Migración y la proliferación de los fibroblastos
- Deposito del MEC
- Maduración y reorganización del tejido fibroso.<sup>22</sup>

#### **2.2.4. Angiogénesis**

Los vasos sanguíneos son ensamblados mediante 2 procesos los cuales son la vasculogénesis, donde la malla vascular primitiva es ensamblada a partir de angio-blastos, estos son los precursores de las células endoteliales; y angiogénesis o neovascularización, en la que de los vasos preexistentes surgen unos brotes capilares para que mediante ellos se pueda producir nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis es un proceso importante en la curación de las lesiones, en la creación de circulaciones colaterales en lugares donde se produce isquemia, y para permitir que tumores incrementen su tamaño.<sup>22</sup>

Los factores de crecimiento implicados en la angiogénesis son varios, pero los más representativos son el VEGF y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-2).<sup>22</sup>

#### **2.2.5. Migración de Fibroblastos**

La formación de una cicatriz es dada por tejido de granulación se da en 2 etapas, migración y proliferación de fibroblastos y depósito de MEC. La estimulación fibroblástica se da por factores de crecimiento que son PDGF, FGF-2 y TGF- $\beta$ . Los macrófagos particularmente conforman el tejido de granulación y aparte producen muchos mediadores que inducen la proliferación de fibroblastos y la producción de MEC.<sup>22</sup>

Mientras continúa la cicatrización, la cantidad de fibroblastos y de neovasos sanguíneos disminuye, los fibroblastos adoptan progresivamente un aspecto más sintético, por ello hay más depósito de MEC. La formación de colágeno es sustancial para la resistencia en una herida. La formación de colágeno es mediada por los fibroblastos.<sup>22</sup>

### **2.2.6. Remodelado Tisular**

El cambio desde tejido de granulación a cicatriz involucra variaciones en la composición de la MEC; incluso luego de su síntesis y depósito, la MEC de la cicatriz continúa en constante remodelación. La degradación de los colágenos es llevada a cabo por las metaloproteinasas de la matriz que depende de iones cinc para su actividad.<sup>22</sup>

Las MMP son hechas por distintos tipos de células, se hallan mediados por factores de crecimiento, citosinas y otros agentes, su síntesis es impedida por el TGF- $\beta$  y también puede ser suprimida de forma farmacológica. Dado el potencial de causar daño en los tejidos el MMP se encuentra muy ajustado y controlado.<sup>22</sup>

### **2.2.7. Inflamación**

Ante cualquier noxa o agente nocivo de diverso tipo como pueden ser químicas, físicas, traumáticas, infecciones por microorganismos o parasitarias, el tejido conectivo vascular reacciona ante la noxa de manera uniforme en la zona de la lesión, produciéndose así una inflamación y los síntomas que se pueden visualizar son<sup>23</sup>:

- Dolor
- Calor
- Rubor
- Tumor

Esta sintomatología es la expresión del trastorno de la irrigación y el plasma sanguíneo en el espacio extracelular ya que esto se debe al aumento de la permeabilidad y esto sucede porque en la zona de la lesión se libera sustancias vasoactivas que producen incremento en la irrigación y esto es conocido como hiperemia. Luego de estos eventos, la inflamación puede desaparecer ya sea porque el estímulo de la noxa se extinguió o porque ya no existe ningún efecto lesivo.<sup>23</sup>

### 2.2.7.1 Inflamación Aguda

Esta etapa de la inflamación permite eliminar las células que han sido dañadas por la noxa como también los elementos extraños presentes en la herida. Las lesiones arrojan una respuesta inflamatoria mediante sustancias químicas que son liberadas. Los mediadores de la inflamación tienen como origen el plasma<sup>21</sup>

- Aminas vasoactivas: histamina y serotoninas.
- Proteinasas plasmáticas:
  - a. Sistema de las cinasas
  - b. Sistema del complemento
  - c. Sistema fibrinolítico de la coagulación
- Los metabolitos del ácido araquidónico:
  - a. Vía de la ciclooxigenasa.
- Vía lipooxigenasa
- Constituyentes lisosómicos.
- Radicales libres derivados del oxígeno.
- Factores activadores de las plaquetas.
- Citoquinas.
- Factores de crecimiento.<sup>21</sup>

La inflamación ocasiona que los niveles de la proteasa se eleven y una degeneración rápida del producto. Las plaquetas tienen un papel principal en la fase inicial del proceso inflamatorio, ya que se propagan fosfolípidos que inician la vía intrínseca de la coagulación; por otro lado, las células que han sido dañadas tienden a liberar tromboplastina que activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación.<sup>21</sup>

Desde el punto de vista histológico esta fase es caracterizada por la presencia de neutrófilos y polimorfonucleares que degradan los restos del tejido que ha sido dañado y posteriormente

entran los macrófagos y fibroblastos. El periodo de las inflamaciones agudas es corto lo cual produce una curación rápida de la lesión, es representativa por la presencia de leucocitos polimorfonucleares.<sup>21</sup>

#### 2.2.7.2 Inflamación Crónica

La evolución de una inflamación aguda es una inflamación crónica y esta puede seguir las siguientes evoluciones.<sup>21</sup>

- a. La recuperación de la zona de la inflamación es una evolución común cuando una lesión es leve, como suele suceder en una quemadura superficial y no ha existido mayor destrucción tisular.<sup>21</sup>
- b. La sanación mediante cicatriz, esto sucede cuando la pérdida o destrucción tisular ha sido sustancial y además de ello ha habido una gran exudación de fibrina.<sup>21</sup>
- c. Formación de absceso, la cual se produce cuando en la infección se encuentran microorganismos piógenos.<sup>21</sup>
- d. De esta forma es que paulatinamente se lleva a la inflamación crónica.<sup>21</sup>

El cambio de fase entre la inflamación aguda y crónica suele ser difícil de medir, la respuesta inflamatoria crónica tiene particularidades que aceptan su diferenciación. Desde el punto de vista clínico puede ser el resultado de una inflamación aguda la que por persistencia del estímulo o por alguna interferencia en el ciclo normal de la curación desencadena una infección crónica, brotes constantes de la inflamación aguda.<sup>21</sup>

- Características histológicas de las inflamaciones crónicas:

- a. Se produce la infiltración de macrófagos, linfocitos y las células plasmáticas.<sup>21</sup>
- b. Ocurre una liberación de los fibroblastos, en muchas ocasiones de pequeños vasos.<sup>21</sup>
- c. Se puede observar un incremento en el volumen del tejido conjuntivo ocasionando una fibrosis.<sup>21</sup>
- d. Como fase final ocurre la destrucción tisular.<sup>21</sup>

### **2.2.8. Cicatrización alveolar**

La extracción del diente pone en marcha la misma secuencia de inflamación, epitelización, fibroplasia y remodelación que está presente en las heridas prototípicas de piel y mucosas. Como ya se mencionó, los alveolos curan por segunda intención, de forma que son necesarios muchos meses antes de que cicatrice hasta tal punto que sea difícil distinguirlo del hueso que lo rodea cuando se examina una radiografía.<sup>24</sup>

#### **1<sup>era</sup> fase: Fase de granulación**

Después de una exodoncia, el alveolo que queda está constituido por hueso cortical cubierto por los ligamentos periodontales desgarrados, junto con un ribete de epitelio oral en la porción coronal.<sup>13</sup> Luego de la intervención quirúrgica, dentro del alveolo se forma un coágulo inicial, que al tercer día es reemplazado lentamente por tejido de granulación muy vascularizado. Dicho coágulo sanguíneo comienza a contraerse y los capilares sinusoides y tejido de granulación (reemplaza al coágulo en un periodo de 4-5 días).<sup>25</sup>

#### **2da fase: Angiogenia inicial**

La fase inflamatoria tiene lugar durante la primera semana post exodoncia, los leucocitos penetran en el alveolo, destruyen las bacterias y empiezan a disolver los cuerpos extraños y los fragmentos de hueso. En la primera semana empieza la fase fibroblástica, que es el crecimiento de los fibroblastos y de los capilares.<sup>25</sup> En la pared del alveolo, el epitelio migra hasta lograr contactar con el epitelio del otro lado o se conecta con el lecho del tejido de granulación. En este periodo, en el hueso crestral se da una acumulación de osteoclastos.<sup>24</sup> La segunda semana se caracteriza por la acumulación de una gran cantidad de tejido de granulación, que rellena la cavidad. El depósito de osteoide comienza a lo largo del hueso

alveolar. En alveolos de pequeño tamaño, el epitelio puede ya estar completamente regenerado.<sup>24</sup>

### **3<sup>era</sup> fase: Formación ósea precoz**

Esta fase comienza aproximadamente 3-4 semanas después de la extracción. El tejido de granulación va siendo sustituido gradualmente por tejido conjuntivo (fibras de colágeno, fibroblastos fusiformes) la actividad capilar pone en marcha las etapas iniciales de desarrollo trabecular. Esa actividad capilar comienza en el ápice del alveolo; empiezan a crecer trabéculas de hueso entrelazado que siguen a la formación de los vasos sanguíneos. Durante esta fase empieza a reabsorberse el hueso cortical de la región crestral del alveolo, junto con las regiones interseptales y la cara vestibular (más fina).<sup>25</sup>

### **4<sup>ta</sup> fase: Crecimiento óseo**

A las 4- 6 semana post exodoncia inicia el crecimiento óseo, en este periodo se observa la mayor actividad de formación de sinusoides. En el fondo del alveolo, inicia la formación de trabéculas de hueso entrelazado, a partir de la red de capilares sinusoidales anastomosantes neoformados. La formación de hueso es más rápida, formándose trabéculas óseas nuevas en las paredes, se rellena dos tercios del alveolo aproximadamente a las 4-5 semanas y el centro del alveolo se constituye fundamentalmente de hueso entrelazo. A partir del revestimiento del alveolo, empieza a formarse hueso laminar (más organizado) y va avanzando hacia el centro. A la sexta semana aproximadamente, el alveolo está totalmente recubierto de hueso trabecular.<sup>25</sup>

### **5<sup>ta</sup> fase: Reorganización ósea**

A las 6 semanas después de la exodoncia, normalmente se ha completado el cierre apical del alveolo, en esta zona se inicia el proceso de remodelación y formación de hueso esponjoso que experimentan las trabéculas óseas primarias. Aproximadamente a los 60 días, el hueso

entrelazado relleno por completo el defecto luego a los 90 días, los osteoclastos reabsorben y reemplazado por hueso laminar, suele completarse a las 16 semanas, en este periodo se concluye la mayor actividad osteógena.<sup>17</sup> El nuevo periostio se sitúa a los 180 días.

Al año de la exodoncia, en el alveolo lo que se visualiza es un rodete de tejido fibroso que permanece en el reborde alveolar edéntulo.<sup>24</sup>

### **2.2.9. Tipos de células óseas**

#### **- Células Osteoprogenitoras**

Las células osteoprogenitoras las cuales son las precursoras de los osteoblastos, se diferencian de forma continua por células madre mesenquimáticas y continúan su crecimiento hasta que se originan los osteoblastos. También ubicados en los adultos y están en el endostio y el periostio con forma de células delgadas de núcleo claro. Cuando ocurren fracturas, estas pueden activarse y dividirse.<sup>26</sup>

#### **- Osteoblastos.**

Los osteoblastos, células encargadas de la formación de la matriz del hueso. En momentos de crecimiento activo, se ubican con una organización tipo epitelial sobre la superficie de la matriz, y tienen un aspecto cubico o incluso cilíndrico. Son unas células de secreción activas con un núcleo grande claro, un RER bien desarrollado, muchos ribosomas libres y un aparato de Golgi voluminoso. Los osteoblastos están conectados a través de nexos. Además, secretan colágeno, proteoglicanos, osteocalcina, osteonectina, osteopontina y otras proteínas. La matriz secretada al inicio aún no se encuentra calcificada y tiene el nombre de osteoide.<sup>18</sup>

Los osteoblastos desempeñan un rol en la degradación ósea ya que pueden degradar el reborde osteoide que está en la superficie de la matriz y de esa manera dejar el camino libre hacia la matriz calcificada para los osteoclastos. Los osteoblastos se transforman en osteocitos y mueren por apoptosis.<sup>26</sup>

#### **- Osteocito:**

Son los osteoblastos con variaciones situados en lagunas de la matriz y sus múltiples prolongaciones establecen nexos con los otros osteocitos. Junto a los osteocitos se ubica un reborde estrecho de matriz no calcificada, las uniones permiten el intercambio de electrolitos y moléculas pequeñas entre osteocitos y de esta manera permiten el flujo de sustancias desde los osteoblastos de la superficie. Se piensa que los osteocitos participan en el remodelado lento de la matriz. Quizá también transmitan información sobre el estado y la necesidad de reparación.<sup>26</sup>

- Osteoclasto:

En el proceso perpetuo de remodelado y neo síntesis de la matriz ósea los osteoclastos tienen a cargo la reabsorción de la matriz. Son células de hasta 150 um de diámetro con unos cuantos núcleos o una gran cantidad de ellos; en osteoclastos unitarios se han llegado a cuantificar hasta 100 núcleos. Los osteoclastos están ubicados en las lagunas de Howship, de la superficie ósea. En los sitios donde los osteoclastos están junto a la matriz ósea la membrana celular genera pliegues muy apretados. A diferencia de los que sucede en el borde de cepillo, estos cambian constantemente de forma y realizan movimientos activos. En las cercanías d este borde fruncido se encuentran gran cantidad de mitocondrias y muchos lisosomas. La adhesión de las células a la matriz ocurre por medio de una integrina especial de la membrana celular. En este sitio se crea una zona de sellado que también limita funcionalmente el espacio debajo del borde fruncido el cual es conocido como compartimiento subosteoclastico.<sup>26</sup>

#### **2.2.10. Sistema RANK – RANKL**

Las funciones del ligando del factor nuclear (RANKL) y de sus receptores, el activador del factor nuclear (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), han ayudado de forma esencial al conocimiento de los mecanismos básicos implicados en la regulación y al mantenimiento de la homeostasis ósea. RANKL, RANK y OPG forman parte del conglomerado de proteínas



relacionadas con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y tiene un rol principal con respecto control de la resorción ósea y en la activación de los osteoclastos.<sup>27</sup>

El RANKL es una proteína transmembrana de 38 kd, que es expresado en la superficie de las células osteoblasticas y que al unirse en su receptor específico, el RANK, en la superficie de los precursores osteoclasticos, ocasiona la activación del factor nuclear  $\kappa\beta$  y su translocación nuclear. La unión de RANKL y RANK activa la diferenciación y maduración de los osteoclastos, prolonga la actividad resortiva y la supervivencia de los osteoclastos maduros. El RANKL es una citosina clave ya que es necesaria para la diferenciación de los precursores osteoclasticos. Se comprobado la producción de RANKL por osteoblastos, células estromales y fibroblastos y por linfocitos T.<sup>27</sup>

El RANK y OPG son 2 receptores parte de la familia del receptor TNG. El RANK es un receptor de señales transmembrana; biológicamente es el receptor activo de RANKL y se expresa en las células dendríticas y en la membrana de los preosteoclastos. Mutaciones en el gen de RANK se han asociado con enfermedades como la osteolisis masiva familiar y con formas de hiperfosfatasa familiar.<sup>27</sup>

La OPG es un receptor soluble producido por osteoblastos, células estromales y células endoteliales. La OPG contraresta los efectos del RANKL, al actuar como receptor señuelo o receptor trampa del RANKL, lo que impide la unión de RANK-RANKL. De este modo lo OPG bloquea la activación y diferenciación de los osteoclastos y evita la resorción ósea. OPG es un potente inhibidor de la formación de osteoclastos y se comporta como un inhibidor natural de RANKL. La OPG es materializada por la medula ósea por varios tipos celulares, como la célula estromal, linfocitos B y las células dendríticas. La OPG se expresa también en la pared arterial, donde se comporta como un inhibidor local de la calcificación y un factor de supervivencia para las células endoteliales.<sup>27</sup>

Actualmente, se considera que el sistema RANK-RANKL-OPG forma un elemento efector final de la mayoría de los reguladores de la resorción ósea. Los diferentes moduladores de la actividad del osteoclasto ejercen su efecto a través de este sistema, y la relación entre RANKI/OPG regula la formación y la actividad de los osteoclastos.<sup>27</sup>

#### **2.2.11. Interleucinas**

La IL-1, un potente péptido activador de la resorción ósea tanto invitro, como in vivo. Puede actuar de una forma directa sobre el osteoclasto o a través de la estimulación de la producción del RANKL, además favorece la fusión de los osteoclastos mononucleares para formar osteoclastos multinucleares. Es producida por células del estroma medular; especialmente por monocitos/macrófagos, aunque también por las propias células óseas. La IL-1 aumenta la velocidad de acción de RANKI, alarga la supervivencia del osteoclasto maduro, inhibe la síntesis de colágeno en los osteoblastos y aumenta la síntesis de prostaglandinas en el hueso. El déficit estrogénico estimula la producción de la IL-1, aumenta la sensibilidad de los osteoclastos a la IL-1.<sup>27</sup>

La IL-6 es una citosina con múltiples acciones que estimula la diferenciación de los precursores de los osteoclastos. Se ha demostrado la producción de IL-6 por osteoblastos y células estromales de medula ósea; IL-6 favorece la expresión de RANKL, OPG y de demás prostaglandinas. El déficit estrogénico estimula la síntesis de IL-6, IL-11 que pertenece a la superfamilia de IL-6 y estimula tanto la formación de osteoblastos y la resorción ósea.<sup>27</sup>

#### **2.2.12. Sangre de Grado o Drago**

- Reino: Plantae
- División: Magnoliophyta
- Clase: Magnoliopsida
- Subclase: Rosidae
- Orden: Marpighiales

- Familia: Euphorbiaceae
- Género: Croton
- Especie: *Croton lechleri* Muell. Arg.
- Nombre Comun: Sangre de Drago<sup>20</sup>

#### 2.2.12.1 Descripción Botánica

Es un árbol de amplia copa que puede alcanzar los 10 a 20 metros de altura, su raíz es de forma cilíndrica, con la raíz primaria más desarrollada que las otras. La corteza exterior del tallo tiene abundantes lenticelas y el látex que presenta es de color rojo oscuro con varias tonalidades. Sus hojas son simples con 2 glándulas en la base, alternas, a veces opuestas de 12 a 20 cm de largo por 5 a 14 cm de ancho, las hojas más tiernas de color blanco Fruto capsular globoso de 3 mm de largo por 4,5 mm de ancho. <sup>28</sup>

#### 2.2.12.2 Habitat y Distribución

Ubicado en las regiones tropicales de Sudamérica, principalmente en el Perú, crece en las cumbres montañosas y regiones selváticas; sobremanera en bosques húmedos.<sup>28</sup>

#### 2.2.12.3 Cultivo

Requiere del suelo arcilloso, profundo o medianamente profundo, con muchos nutrientes, buena exposición a la luz, la siembra se realiza mediante semillas botánica y rebrotes. La germinación de la semilla ocurre en los días 10-14 días con un alto porcentaje de germinación en el orden del 80%. La cosecha de su látex a nivel comercial se debe realizar solo en arboles grandes y a partir del octavo año de vida, para lo cual se tala al árbol seleccionado y la colecta del látex se realiza haciendo cortes en la corteza del tronco en sentido de izquierda a derecha en forma oblicua.<sup>28</sup>

#### 2.2.12.4 Composición Química

En su corteza se evidenciaron esteroides, cumarinas, alcaloides, flavonoides, taninos (54%), saponinas, actocianinas, proantocianidina-1, proantocianindina-4, proantocianidina SP-303; antracenos; compuestos reductores (4%) como lactosa, galactosa y ramnosa, triperpenoides, compuestos fenólicos (ácido galico); además contiene vitamina A, E y C; contiene ácidos orgánicos de carácter débil, almidon, celulosa, grasas, lignanos (dihidrobenzofurano 3,4-O-dimetilcedrusina y dihidrobenzofurano 4-O-metilcedrusina), mucilagos, proteínas, catequinas.<sup>28</sup>

#### 2.2.12.5 Farmacología Experimental

En 1984 se demostró que la solución acuosa de taspina extraída de *C. lechleri* presenta actividad cicatrizante a la dosis de 0,066 mg/ml en ratonas in vivo y Vaisberg (1989) encontró que la dosis efectiva típica de la taspina en ratones es de 0,375 mg/kg, para evidenciar efecto cicatrizante. Un estudio in vivo en ratas, para determinar la actividad cicatrizante de la sangre de drago y algunos de sus constituyentes (taspina, 3', 4-O-dimetilcedrusina y proantocianidinas) comparada con la actividad de proantocianidas sintéticas, concluyo que la sangre de grado estimuló la contracción de la herida, formación de costra y de nuevo colágeno, y la regeneración de una capa epitelial. La 3',4-O-dimetilcedrusina también mejoro la cicatrización estimulando la formación de fibroblastos y colágeno, siendo la sangre de drago natural la más efectiva.<sup>28</sup>

#### **2.2.13. Microscopio Óptico Compuesto**

Este tipo de microscopios tienen unos lentes y utiliza luz visible como una fuente de lumínica, con este microscopio se puede analizar muestras diminutas y algunos detalles finos. Para formar la imagen se unen varios lentes tallados de forma fina las cuales forman una imagen muchas veces más grande al de la muestra. Este aumento se produce cuando los rayos de luz atraviesan un condensador que tiene lentes que direccionan la luz a través de la

muestra. El total aumento se calcula a través de la multiplicación del objetivo por el aumento del ocular. La mayoría de los microscopios que se utilizan en microbiología poseen varios lentes objetivos que brindan un aumento de 10x, 40x y 100x. Al multiplicar el aumento del objetivo por el ocular se observa el total puede ser de 100x con un aumento bajo, 400x usando un gran aumento y de 1000x con inmersión en aceite. En algunos microscopios compuestos se puede llegar a obtener un aumento de 2000x con el objetivo de inmersión. Como definición la resolución es la capacidad de poder distinguir finos detalles o más aún la capacidad de distinguir distancias. La luz blanca que es la que se utiliza en el microscopio tiene una longitud de onda grande y no puede deslumbrar estructuras menores de 0,2  $\mu\text{m}$ . Para poder obtener una imagen clara con detalles precisos en el microscopio las muestras deben ser teñidas para que exista un contraste con el medio que las rodea, es decir con la sustancia en la que se encuentran suspendidas, para que se logre ese contraste es necesario que se cambie el índice de refracción con respecto al medio. Tras la coloración, cuando los rayos de la luz los atraviesan 2 materiales con índices distintos de refracción, los rayos que la atraviesan cambian de dirección. Cuando los rayos de luz son alejados de la muestra, se dispersan y entran en las lentes oculares; por consiguiente, aumenta el tamaño de la imagen.<sup>29</sup>

#### **2.2.14. Método de tinción**

Existen varios tipos de tinción que se han desarrollado para ver muchos componentes celulares y tisulares; muchos de ellos se han logrado empíricamente; sin embargo, se busca evidenciar otras reacciones químicas que se dan entre los colorantes y moléculas.<sup>30</sup>

La tinción empleada más a menudo en la histología es una coloración compuesta por 2 colorantes, la hematoxilina y la eosina.<sup>30</sup>

La hematoxilina, colorante natural se usó por primera vez alrededor de 1863. En combinación con materiales como sales de aluminio, hierro, cromo y cobre, es una tinción nuclear excelente. El agente colorante activo, la hemateína, se forma por la oxidación de la

hematoxilina. Existen varios procedimientos para teñir con hematoxilina, como el método de Mayer y el de Harris. El método de Harris tiñe todas las estructuras tisulares, núcleos, citoplasma y matriz extracelular. El método de Mayer solo es un procedimiento que solo tiñe núcleos. Ahora describiremos el método de Harris para teñir las muestras con hematoxilina y eosina<sup>30</sup>:

- Previa fijación de las muestras con formalina al 10%, se realizan cortes de 3 a 8 micras aproximadamente.<sup>30</sup>
- Las muestras desparafinizadas se hidratan hasta llegar al agua destilada.<sup>30</sup>
- Se tiñe la muestra con hematoxilina de Harris durante 6 a 15 minutos.<sup>30</sup>
- Se lava la lámina con agua corriente de 2 a 5 minutos.<sup>30</sup>
- Luego se diferencia en alcohol ácido al 1%, y se lava brevemente en agua corriente.<sup>30</sup>
- La lamina se coloca en una solución débil de agua con amoníaco o en solución saturada de carbonato de litio, hasta que las secciones se vean de color azul brillante, y se laca concienzudamente en agua corriente por 10 minutos.<sup>30</sup>
- Luego se coloca la muestra en etanol al 80%, durante uno o dos minutos.<sup>30</sup>
- Con el fin de contrastar la tinción de hematoxilina, se coloca la lámina en solución de eosina-floxina, durante 2 minutos.<sup>30</sup>
- Se deshidrata y aclara la muestra a través de 2 cambios de etanol al 95% cada uno, luego etanol absoluto y luego xileno; dos minutos en cada cambio.<sup>30</sup>
- Finalmente se monta en medio resinoso.<sup>30</sup>

#### **2.2.15. Conteo de Células**

El método de conteo elegido depende del objetivo a usarse. En esta forma se puede determinar la presencia o ausencia de microorganismos, tanto como su número presente en el material de estudio. Un conteo total establece el grado de reproducción celular.<sup>31</sup>

- **Conteo Microscópico directo en cámara de Petroff-Hauser:** Es una placa de vidrio con una cuadrícula en la cual se pone la muestra medida. Es posible relacionar el número de células observadas en la superficie de un cuadro, con el volumen de esa área. Considerando los volúmenes en la cuadrícula se puede calcular la cantidad de microorganismos por ml.<sup>31</sup>

#### **2.2.16. Conejo**

Un roedor mamífero el cual en libertad se alimenta con hierbas y granos, su pelaje cubre todo su cuerpo, es espeso y suave, tienen un temperamento asustadizo, propensos al pánico, por ello el medio de transporte y trato debe ser cuidadoso.<sup>32</sup>

##### 2.2.16.1 Taxonomía

- Clase: mamífero
- Orden: Lagomorpha
- Género: Leporidae
- Género: Oryctolagus
- Especie: cuniculus<sup>30</sup>

##### Biología del Conejo

Este roedor perteneciente al orden Lagomorfa, se diferencia de los demás roedores por tener un segundo par de incisivos superiores, no tienen caninos y los incisivos se encuentran separados de las premolares generándose así un diastema entre estas piezas dentarias, el borde de los incisivos centrales es cortante y crecen durante toda la vida.<sup>32</sup>

Es herbívoro, su aparato digestivo tiene características de adaptación como la forma de sus dientes, una gran producción de bilis e intestinos de gran volumen. En referencia al aparato genital los machos presentan una abertura genital de gran protuberancia, a diferencia de las hembras la cual se manifiesta poco.<sup>32</sup>

#### 2.2.16.2 Uso como animal de laboratorio

Su uso es variado y pueden ser utilizados para:

- Determinación de pirógenos farmacéuticos.
- Preparación de antisueros.
- Productos biológicos y pruebas de toxicidad.
- Se realizan pruebas de irritantes cutáneos, oculares dada su alta sensibilidad a este tipo de productos.
- También es usado con fines didácticos para estudios de anatomía, fisiología, experimental, nutrición.<sup>32</sup>

#### 2.2.16.3 Principios Éticos

El ejercicio permanente de los procedimientos, análisis holísticos de las condiciones en las que se trata a los animales generan una constante reflexión sobre la forma en que se relaciona con otros seres vivos atendiendo sus necesidades. La capacitación constante de los investigadores y el personal encargado para aplicar normas y principios de calidad para poder así validar los resultados de la investigación y manteniendo un profundo respeto y constante reflexión sobre los seres vivos que entregan su vida por la ciencia, los cuales necesitan protección y cuidado, por ello existen los siguientes principios éticos<sup>33</sup>:

- Brindar los cuidados necesarios a los animales según su etología
- No generar dolor innecesario, sufrimiento lo lesiones que sean prolongadas.
- Evitar la repetición innecesaria de los experimentos.
- Minimizar la cantidad de animales que se requerirán para que el estudio a realizarse sea validado.<sup>33</sup>



### **2.2.17. Gel bioadhesivo Perio-Aid®**

Posee los siguientes componentes que favorecen la cicatrización:

- Clorhexidina 0,12% Es el antiséptico más eficaz, considerado el gold standard, con acción bactericida a altas concentraciones y bacteriostática a bajas. Su acción principal es evitar el desarrollo del biofilm oral.<sup>34, 35</sup>
- Ácido hialurónico 0,12% Componente presente de forma natural en los tejidos de la mucosa oral, favorece la multiplicación de los fibroblastos y células epiteliales, forma una capa protectora, ayuda a regenerar los tejidos dañados y acelera el proceso de reparación de los mismos.<sup>34, 35</sup>
- Pantenol 5% Proporciona una disminución de la inflamación gingival en la zona afectada y estimula también la regeneración de los tejidos, ayudando a su recuperación.<sup>34, 35</sup>

## **2.3 Formulación de hipótesis**

### **2.3.1 Hipótesis general**

**H<sub>1</sub>:** La cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryctolagus cuniculus* con el uso de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®, muestra una mejora significativa.

**H<sub>0</sub>:** La cicatrización alveolar post exodoncia en *Oryctolagus cuniculus* con el uso de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®, no muestra mejoras.

### **2.3.2. Hipótesis específicas**

1. La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora del tejido de granulación con la aplicación del *Croton lechleri* respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.
2. La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en el infiltrado inflamatorio con la aplicación del *Croton lechleri* respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.

3. La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la formación de neovasos con la aplicación del *Croton lechleri* respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.
4. La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la presencia de osteoblastos con la aplicación del *Croton lechleri* respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.
5. La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la presencia de osteoclastos con la aplicación del *Croton lechleri* respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.

## CAPITULO III: METODOLOGÍA

### 3.1 Método de investigación

Análítico: porque se analizó la relación causa – efecto de las variables.<sup>36</sup>

### 3.2 Enfoque investigativo

Cualitativo, porque se evaluó las fases de la cicatrización.<sup>36</sup>

### 3.3 Tipo de investigación

- Prospectivo: porque los datos se recabaron a futuro.<sup>36</sup>
- Longitudinal: porque la recolección de datos se recabó en diferentes momentos.<sup>36</sup>
- Comparativo: porque se comparó los resultados obtenidos del tratamiento con *Croton lechleri* versus con el gel bioadhesivo Perio-Aid®.<sup>36</sup>

### 3.4. Diseño de investigación

Experimental: porque hay manipulación de la variable independiente que propició un efecto en la variable dependiente.<sup>36</sup>

### 3.5. Población, muestra y muestreo

Población: Se tomó como población 30 conejos (*Oryctolagus cuniculus*)

Muestra: El tamaño de muestra fue 5 conejos preparados para experimentación de forma aleatoria por cada grupo de estudio de acuerdo con el tiempo de sacrificio (3, 7 y 21 días).<sup>32,37</sup>

De la siguiente manera:

Grupo A: 15 conejos, con tratamiento de sangre de grado en cada unidad de estudio. Además, fueron conformados en subgrupos de acuerdo con el tiempo de tratamiento:

A1: 5 conejos con 3 días de tratamiento.

A2: 5 conejos con 7 días de tratamiento.

A3: 5 conejos con 21 días de tratamiento.

- A cada subgrupo (A1, A2, A3) se le extrajo un incisivo inferior, en el alvéolo inferior se aplicó sangre de grado.

- Grupo B: 15 conejos, con tratamiento de gel bioadhesivo Perio-aid®. Además, fueron conformados en subgrupos de acuerdo con el tiempo de tratamiento:

B1: 5 conejos con 3 días de tratamiento.

B2: 5 conejos con 7 días de tratamiento.

B3: 5 conejos con 21 días de tratamiento.

### 3.6. Variables y operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALARA VALORATIVA
<b>Croton lechleri</b>  <b>Gel bioadhesivo Perio-Aid®</b>  <b>(Variable independiente)</b>	Consiste en aplicar productos naturales y sintéticos que favorecen el proceso de cicatrización alveolar en menos tiempo.	Tintura de Sangre de Grago	Marca con Registro de Sanidad	Nominal	Si / No
			Marca Registrada	Nominal	Si / No
<b>Cicatrización alveolar</b>	Tras la extracción de la pieza dentaria, el alvéolo pasa por diferentes fases que inicia con la	Fases de cicatrización	A. Tejido de granulación.	Ordinal	0: Ausente 1: Escaso 2: Moderado 3: Abundante
			B. Infiltrado inflamatorio.		

<b>post exodoncia (dependiente)</b>	formación de un coágulo inicial hasta la formación de hueso.		C. Formación de neovasos.		
			D. Presencia de osteoblastos.		
			E. Presencia de osteoclastos		
<b>Tiempo de cicatrización (Covariable)</b>	Periodo que inicia a partir del tratamiento empleado.	Días	Calendario	Ordinal	3 días 7 días 21 días

### 3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

#### 3.7.1. Técnica

La técnica empleada por el investigador fue la observación, con el uso del instrumento de verificación a saber un microscopio óptico compuesto binocular.

Esta investigación se llevó a cabo en la ciudad de Huacho, teniendo como muestra de estudio a 30 conejos de edad aproximada de 6 meses con un promedio de peso de 2,5 Kg y 3 Kg. El procedimiento quirúrgico se realizó teniendo en cuenta los marcos éticos sobre el procedimiento de trabajos experimentales en conejos. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: conejos / Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2010<sup>30</sup>. Realizándose en el laboratorio de ciencias básicas de la Universidad Alas Peruanas Filial Huacho, para el procedimiento experimental se empleó técnicas asépticas para evitar cualquier tipo de contaminación que se pueda llevar a cabo en el acto quirúrgico, todo material utilizado fue previamente esterilizado y/o descartable.

Los conejos de la muestra se les administró anestesia general por vía intramuscular con ketamina (50mg/ml) y Diazepam (10mg/2ml) produciendo una anestesia de 30 minutos aproximadamente, luego anestesia infiltrativa local con lidocaína con vasoconstrictor al 2%. Para inhibir los efectos adversos de la Ketamina se usó la Atropina (1mg/ml), la Ketamina en la aplicación en el conejo, la dosis fue 20 mg/kg de peso, en el Diazepam se aplicó la dosis de 0.02 mg/kg de peso, la Atropina su dosis fue de 0.02 mg/Kg de peso. La atropina se utilizó para inhibir la sialorrea (secreción salival y traqueobronquial para evitar que se ahogue), la ketamina favorece la anestesia general, también incrementa la hipersecreción de saliva al nivel bronquial de las células caliciformes, lo que pudiera ahogar con su propia secreción salival. Luego se realizó el control de los signos vitales, comprobando el estado de inconsciencia del conejo y se procedió a la fase quirúrgica. Las piezas dentarias se extrajeron con cuidado lentamente, presionando la tabla ósea con la ayuda de los dedos para evitar fracturas. Una vez extraída las piezas dentarias de los 30 conejos, se aplicó en 15 conejos directamente el látex de sangre de grado (que fue esterilizado con calor húmedo autoclavado a 121°C por 15 min. Y luego fue colocado en baño maría para evitar la cristalización hasta el momento de la aplicación) hasta rellenar el alveolo inferior y se procedió a suturar, seguidamente al alvéolo superior de los mismos conejos no se aplicó ningún medicamento y se procedió a suturar con Vicryl (RB1-5/0) y en los otros 15 conejos restantes se aplicó gel bioadhesivo Perio-Aid® Dentaaid.

Los conejos fueron colocados cada uno individualmente en una jaula de metal; para que así no se puedan provocar daño en la zona operativa. Posteriormente se trasladó a los especímenes al bioterio de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, en donde se sacrificó a los especímenes decapitándolo después de darle anestesia profunda, el sacrificio se hizo por grupo de forma aleatoria de la siguiente manera: 10 conejos (grupo A y B) a los 3 días, 10 conejos a los 7 días y 10 conejos finales a los 21 días post exodoncia.

En el Laboratorio de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega se realizó el sacrificio de los animales, se les removió el hueso maxilar con el alvéolo tratado, las cuales fueron fijadas en formol al 10% por 24 horas, luego descalcificadas en ácido nítrico al 5% por 36 horas y sometidas al procedimiento de rutina para obtener muestras coloreadas con hematoxilina-eosina. Los cortes histológicos fueron observados con un microscopio óptico compuesto de marca Leica, que serán analizadas por un docente perito en histopatología con más de 10 años de experiencia quien evaluó a simple ciego los siguientes indicadores:<sup>37</sup>

A. Tejido de granulación	0: Ausente
B. Infiltrado inflamatorio	1: Escaso
C. Formación de neovasos	2: Moderado
D. Presencia de osteoblastos	3: Abundante
E. Presencia de osteoclastos	

Por último, se procederá a anotar los resultados en una ficha ad hoc. Por el mismo patólogo y posteriormente se procederá a realizar el análisis estadístico.

### 3.7.2 Descripción del instrumento

El instrumento fue elaborado en base a la puntuación histopatológica que utilizó *Salim et al*<sup>37</sup> en su trabajo de investigación, que es la escala de Sultana y Solchagal, al que se le adicionó la aplicación de la clorhexidina Perio-Aid<sup>®</sup>, dicho instrumento utilizó como referencia los siguientes indicadores: cantidad de tejido de granulación, infiltrado inflamatorio, formación de neovasos sanguíneos, presencia de osteoblasto y presencia de osteoclastos. Estos indicadores son evaluados en el Grupo A (aplicación con *Croton lechleri*) y el Grupo B (aplicación de clorhexidina Perio-Aid<sup>®</sup>) a los 3, 7 y 21 días. (Anexo 2)

### 3.7.3 Validación

El instrumento fue validado por un juicio de expertos de la Universidad Privada Norbert Wiener.

### **3.7.4 Confiabilidad**

La puntuación histológica que tomó de referencia Salim *et al*<sup>37</sup> en su estudio es la escala de Sultana y Solchagal, que es utilizada a nivel internacional para medir cicatrización post exodoncia y arrojará los mismos resultados cuando se midan por varias personas.

### **3.8. Procesamiento y análisis de datos**

Los datos fueron almacenados en el software *Microsoft Excel* 2016 e importada con *stata* 15 donde se analizaron respondiendo a las preguntas de investigación formulados.

Se utilizaron tabla de clasificación para las variables de naturaleza categórica los que fueron resumidos con frecuencias y porcentajes.

Para el contraste de hipótesis de comparación de los valores obtenidos entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskall Wallis, por ser las variables de escala ordinal.

Para la prueba de comparaciones múltiples entre categorías de las variables se aplicó la prueba post estimación de Bonferroni.

Todas las pruebas estadísticas fueron contrastadas a un nivel de confianza del 95% y nivel de significancia de 5%.

### **3.9 Aspectos éticos**

Se respetó los principios éticos siguiendo los procedimientos descritos en el manual de trabajos experimentales con conejos publicados por el MINSA en el 2010, manual aún vigente. Este proyecto paso por un comité de ética externo, de la Facultad de Estomatología de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, (Anexo 4); también se realizó el cuidado de los especímenes en el bioterio , el procesamiento en el Laboratorio de los cortes histológicos de cada espécimen en dicha universidad ,( Anexo 5 ) y la carta de aprobación para la recolección de los datos, procedimientos quirúrgicos de los especímenes en el Laboratorio



de la Universidad Alas Peruanas – Filial Huacho (Anexo 6), Constancia de certificación del insumo *Croton lechleri* de la Universidad Nacional Federico Villarreal (Anexo 7)

## CAPÍTULO IV: PRESENTACION Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Resultados

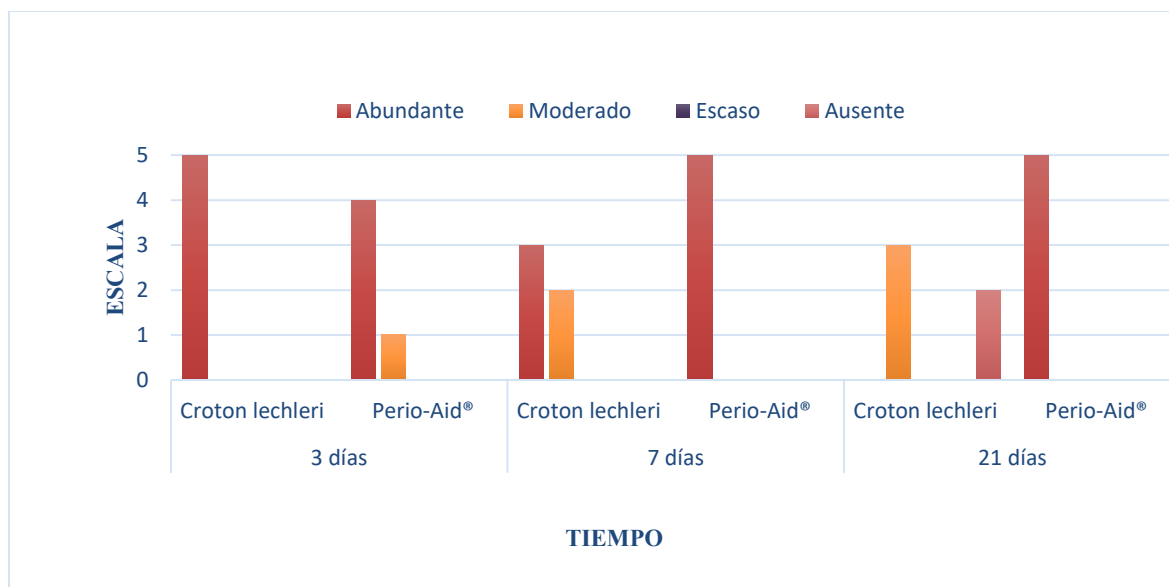
#### 4.1.1 Análisis descriptivo de resultados

**Tabla 1.** Comparación del tejido de granulación del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de *Croton lechleri*, respecto al Perio-Aid®, a los 3, 7 y 21 días.

Tiempo	Grupos	Abundante	Moderado	Escaso	Ausente	P-valor <sup>a</sup>
3 días	<i>Croton lechleri</i>	5	100.0%	--	--	0.108
	Perio-Aid®	4	80.0%	1	20.0%	
7 días	<i>Croton lechleri</i>	3	60.0%	2	40.0%	0.002*
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	
21 días	<i>Croton lechleri</i>	--	--	3	60.0%	0.006*
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	

<sup>a</sup>Basado en la prueba Kruskal Wallis; \*Diferencias significativas ( $p < 0.05$ ).

**Gráfico 1:** Porcentajes de tejido de granulación del alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



Al tercer día, el análisis de presencia de tejido de granulación del alvéolo muestra para los grupos Perio-Aid® niveles entre abundante y moderado, mientras que el grupo *Croton lechleri* totalmente nivel abundante de tejido de granulación, sin diferencias significativas

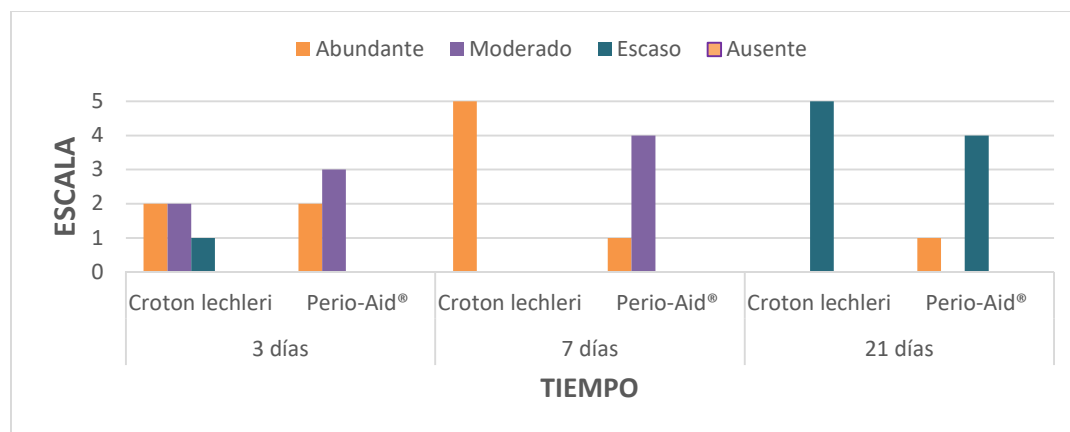
( $p=0.108$ ). A los 7 días, el grupo *Croton lechleri* (60%) y el grupo Perio-Aid® (100%) presentan en su mayoría niveles abundantes, siendo significativa la diferencia entre otros grupos ( $p=0.002$ ). A los 21 días, el grupo *Croton lechleri* presenta nivel moderado (60%) y ausente (40%) y el grupo Perio-Aid® solo presentó nivel abundante, siendo estas diferencias significativas ( $p=0.006$ ). (Ver Tabla 1).

**Tabla 2.** Comparación de infiltrado inflamatorio del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de *Croton lechleri*, respecto al Perio-Aid®, a los 3, 7 y 21 días.

Tiempo	Grupos	Abundante	Moderado	Escaso	Ausente	p-valor <sup>a</sup>
3 días	<i>Croton lechleri</i>	2 40.0%	2 40.0%	1 20.0%	-- --	0.013*
	Perio-Aid®	2 40.0%	3 60.0%	-- --	-- --	
7 días	<i>Croton lechleri</i>	5 100.0%	0 0.0%	0 0.0%	-- --	0.002*
	Perio-Aid®	1 20.0%	4 80.0%	0 0.0%	-- --	
21 días	<i>Croton lechleri</i>	-- --	-- --	5 100.0%	-- --	0.247
	Perio-Aid®	1 20.0%	-- --	4 80.0%	-- --	

<sup>a</sup>Basado en la prueba Kruskal Wallis; \*Diferencias significativas ( $p<0.05$ )

**Gráfico 2:** Porcentajes de infiltrado inflamatorio en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



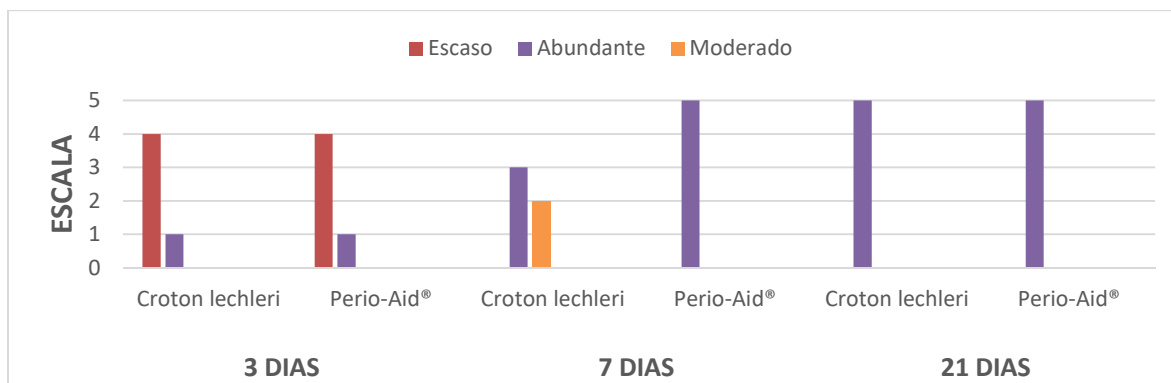
Para la cantidad de infiltrado inflamatorio, al tercer día, se observan diferencias significativas ( $p=0.013$ ) entre los grupos, donde el grupo *Croton lechleri* y Perio-Aid® presentan niveles entre abundante y moderado. A los 7 días, el grupo *Croton lechleri* presento abundante infiltrado inflamatorio, el grupo Perio-Aid® en su mayoría moderado siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.002$ ). A los 21 días, los grupos de *Croton lechleri* disminuyeron el infiltrado presentando en su mayoría escaso infiltrado, sin embargo, el grupo Perio-Aid® presento un 20% de infiltrado abundante, lo que no fue significativo ( $p=0.247$ ). (Ver Tabla 2).

**Tabla 3.** Comparación de neovasos del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de *Croton lechleri*, respecto al Perio-Aid®, a los 3, 7 y 21 días.

Tiempo	Grupos	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	p-valora
3 días	<i>Croton lechleri</i>	--	4	80.0%	1	20.0%
	Perio-Aid®	--	4	80.0%	1	20.0%
7 días	<i>Croton lechleri</i>	--	--	2	40.0%	3
	Perio-Aid®	--	--	--	--	5
21 días	<i>Croton lechleri</i>	--	--	--	--	5
	Perio-Aid®	--	--	--	--	5

<sup>a</sup>Basado en la prueba Kruskal Wallis; \*Diferencias significativas ( $p<0.05$ )

**Gráfico 3:** Porcentajes de neovasos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



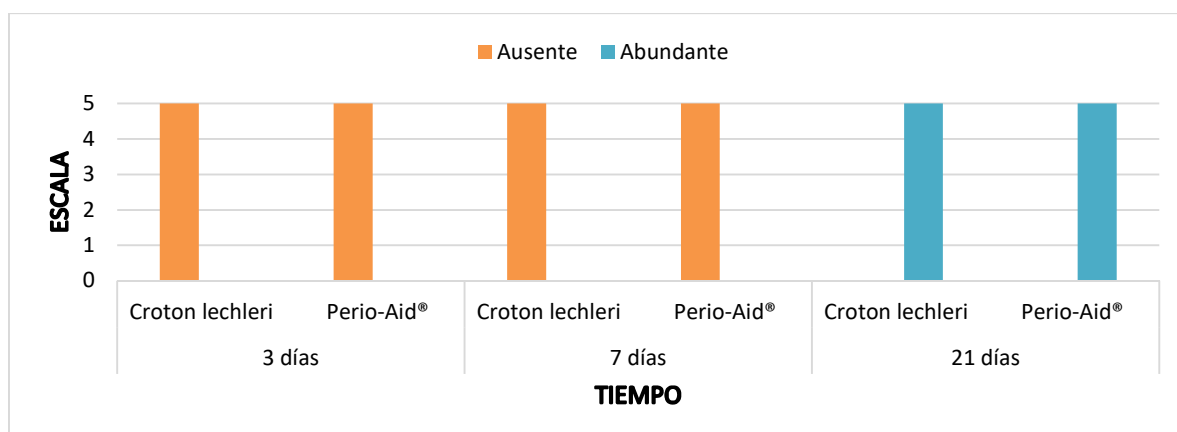
Al evaluar la cantidad de neovasos presentes, al tercer día de evaluación, los dos grupos presentaron en su mayoría escaso para el grupo *Croton lechleri* y Perio-Aid®. Esta diferencia en la distribución no fue estadísticamente significativa ( $p=0.584$ ). A los 7 días, la cantidad de neovasos muestra una tendencia a ubicarse en su mayoría tanto periférica como centralmente, para los grupos sangre de grado y Perio-Aid®, siendo esta diferencia en la distribución estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ). A los 21 días, tanto el grupo sangre de grado y Perio-Aid® mantiene la tendencia de ambas localizaciones (periférica y centralmente). Estas variaciones fueron estadísticamente significativas ( $p=0.031$ ). (Ver Tabla 3).

**Tabla 4.** Comparación de los osteoblastos del alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de *Croton lechleri*, respecto al Perio-Aid®, a los 3, 7 y 21 días.

Tiempo	Grupos	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	p-valor <sup>a</sup>
3 días	<i>Croton lechleri</i>	5	100.0%	--	--	1.00
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	
7 días	<i>Croton lechleri</i>	5	100.0%	--	--	1.00
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	
21 días	<i>Croton lechleri</i>	--	--	--	5	0.001*
	Perio-Aid®	--	--	--	5	

<sup>a</sup>Basado en la prueba Kruskal Wallis; \*Diferencias significativas ( $p<0.05$ )

**Gráfico 4:** Porcentajes de osteoblastos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



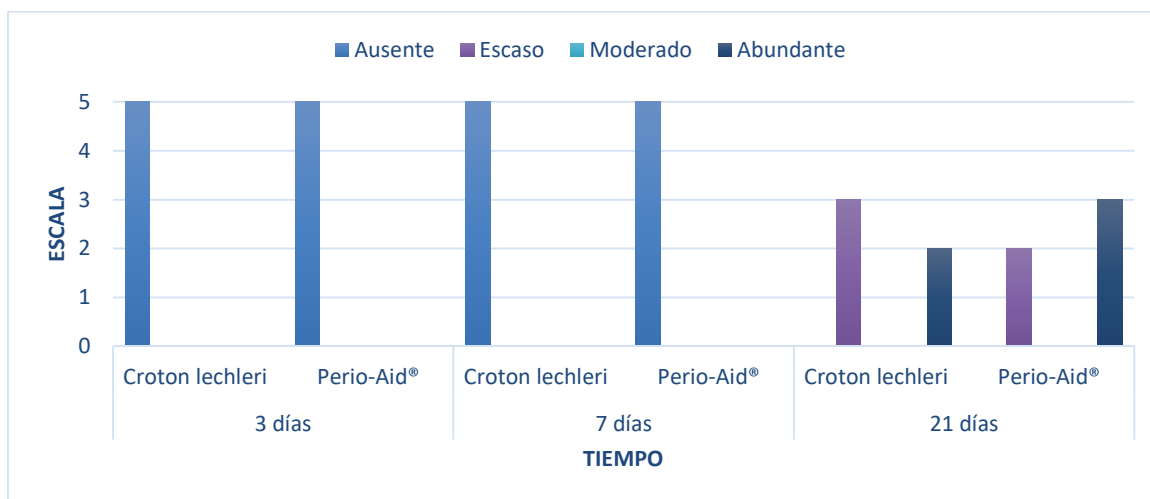
El análisis de la cantidad de neovasos, al tercer día, presenta ausencia de osteoblastos para todos los grupos, lo mismo se observa al séptimo día. Sin embargo, a los 21 días se observa escasa presencia de neovasos y moderado en los grupos *Croton lechleri* y Perio-Aid®, siendo estas diferencias significativas ( $p=0.001$ ). (Ver Tabla 4).

**Tabla 5.** Comparación de los osteoclastos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar tintura de *Croton lechleri*, respecto al Perio-Aid®, a los 3, 7 y 21 días.

Tiempo	Grupos	Ausente	Escaso	Moderado	Abundante	p-valor <sup>a</sup>
3 días	<i>Croton lechleri</i>	5	100.0%	--	--	1.00
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	
7 días	<i>Croton lechleri</i>	5	100.0%	--	--	1.00
	Perio-Aid®	5	100.0%	--	--	
21 días	<i>Croton lechleri</i>	--	--	3	60.0%	0.027*
	Perio-Aid®	--	--	2	40.0%	

<sup>a</sup>Basado en la prueba Kruskal Wallis; \*Diferencias significativas ( $p<0.05$ )

**Gráfico 5:** Porcentajes de osteoclastos en el alveolo post exodoncia, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



Al tercer y séptimo día no se evidencia presencia de osteoclastos. La presencia de osteoclastos se evidencia a los 21 días, donde hay escasa presencia en el grupo *Croton lechleri*, a cambio el grupo Perio-Aid® evidencia abundante presencia, siendo esta diferencia significativa ( $p=0.027$ ). (Ver Tabla 5).

#### 4.1.2 Prueba de hipótesis

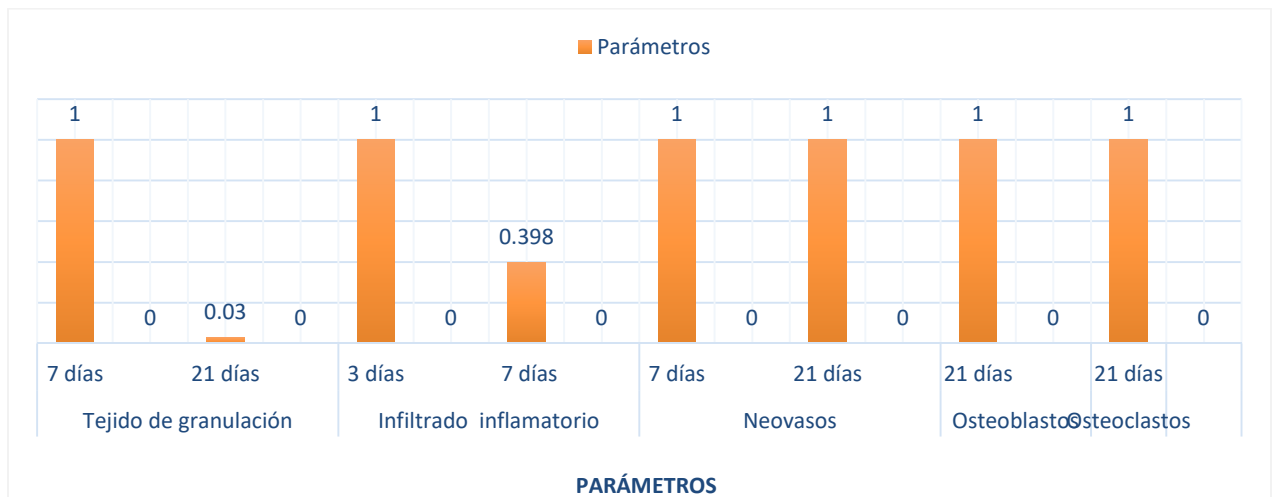
**Tabla 6.** Prueba de comparaciones múltiples entre grupos de acuerdo con el parámetro evaluado.

Parámetros	Días	Grupos	Perio-Aid®
Tejido de granulación	7 días	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--
	21 días	<i>Croton lechleri</i>	0.03
		Perio-Aid®	--
Infiltrado inflamatorio	3 días	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--
	7 días	<i>Croton lechleri</i>	0.398
		Perio-Aid®	--
Neovasos	7 días	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--
	21 días	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--

<b>Osteoblastos</b>	<b>21 días</b>	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--
<b>Osteoclastos</b>	<b>21 días</b>	<i>Croton lechleri</i>	1.00
		Perio-Aid®	--

Comparaciones basadas en la prueba de Bonferroni; \*diferencias significativas ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup>No significancia por ajuste de empates; los valores representan el error tipo I (p valor).

**Gráfico 6:** Valoración dada a los grupos de acuerdo con el parámetro evaluado, después de aplicar agentes cicatrizantes a los 3, 7 y 21 días.



Las comparaciones múltiples entre todos los grupos, para el tejido de granulación, al tercer día se hallaron diferencias significativas entre grupo de *Croton lechleri* ( $p=0.032$ ) y Perio-Aid® ( $p=0.003$ ). A los 21 días, las diferencias se encontraron entre Perio-Aid® con *Croton lechleri* ( $p=0.03$ ). Para el infiltrado inflamatorio, al tercer día se presentaron diferencias significativas en el grupo Perio-Aid® y al séptimo día en el grupo de *Croton lechleri*. Para la cantidad de neovasos solo a los 7 días se observó diferencias significativas entre los grupos con *Croton lechleri* ( $p=0.032$ ) y Perio-Aid® ( $p=0.003$ ). Para los osteoblastos las diferencias se presentaron a los 21 días, donde ambos grupos *Croton lechleri* ( $p=0.004$ ) y Perio-Aid® ( $p=0.004$ ). A los 21 días se presentaron diferencias para los osteoclastos, pero solo se presentó entre el grupo Perio-Aid®. (Ver Tabla 6)



### 4.1.3. Discusión de resultados

En el presente estudio se busca comparar el efecto cicatrizante post exodoncia de la sangre de grado con la clorhexidina en gel en conejos, para ello observamos el proceso de cicatrización en diferentes etapas (tejido de granulación, infiltrado inflamatorio, formación de neovasos, presencia de osteoblastos y osteoclastos) a los 3, 7 y 21 días después de aplicar los agentes cicatrizantes en los alvéolos de los conejos.

Respecto al tejido de granulación, se puede apreciar que los alvéolos tratados con sangre de grado presentaron similar eficacia en el proceso de cicatrización a los 3 y 7 días, respecto a los alvéolos tratados con el Perio-Aid<sup>®</sup>, sin embargo, hubo diferencia significativa a favor del Perio-Aid<sup>®</sup> a los 21 días de tratamiento. Respecto al infiltrado inflamatorio y la cantidad de neovasos, ambos tratamientos tanto la sangre de grado como el Perio-Aid<sup>®</sup> presentaron similar eficacia cicatrizante a los 3, 7 y 21 días. Adicionalmente, a los 21 días se pudo apreciar que los alvéolos tratados con sangre de grado y Perio-Aid<sup>®</sup> presentaron similar eficacia respecto a la estimulación y proliferación de osteoblastos y osteoclastos. Es necesario destacar que en general el Perio-Aid<sup>®</sup> y la sangre de grado presenta similar eficacia cicatrizante y además estos aceleran el proceso de cicatrización tanto a los 3, 7 y 21 días.

**Silva**<sup>9</sup> demostró que la aplicación de dos a tres gotas de sangre de grado dentro del alvéolo, luego procediendo a emplear una gasa inmersa en la misma solución para conseguir un mejor efecto; llegó a evidenciar una cicatrización más rápida, ya que su proceso se aceleró obteniendo un 95% en el estadio III y solo el 5% en estadio II de la cicatrización completa, en comparación a pacientes que no se les administró. Los resultados obtenidos se corroboran en nuestro estudio que la utilización de sangre de grado acelera el proceso de cicatrización. La clorhexidina que contiene el Perio-Aid<sup>®</sup> en una concentración del 0.12% permite crear el medio apropiado antiséptico que permite a las células conectivas y glóbulos blancos realizar el proceso inflamatorio en condiciones fisiológicas y no patológicas, lo que a la larga

favorece la cicatrización óptima del alvéolo dentario, tal como **Ortega et al.**<sup>10</sup> obtuvo en su estudio cuando aplicó clorhexidina al 0.12% para manejar la alveolitis post exodoncia, sin embargo obtuvieron muy poco efecto antimicrobiano por parte de la tintura de sangre de grado lo que no permitió favorecer la cicatrización alveolar, siendo éste último resultado discrepante con nuestro estudio puesto que al aplicar tintura de sangre de grado se obtuvo un proceso más rápido de cicatrización favoreciendo el infiltrado inflamatorio, tejido de granulación, células osteoblásticas y osteoclasticas en el transcurso de 21 días en conejos, esta discrepancia se puede entender puesto que la evaluación que hicieron **Ortega et al.**<sup>10</sup> fue a 7 días y en humanos, y además, porque se ha reportado que los productos naturales difieren en sus componentes químicos de acuerdo la región donde se desarrollan influyendo en la concentración de sus componentes químicos antimicrobianos.<sup>30</sup>

**Chamba**<sup>11</sup> en su estudio determinó que la administración intraalveolar del gel de clorhexidina al 0,2% tiene un resultado positivo generando una mejor respuesta a la post exodoncia, esto se corrobora en nuestra investigación, puesto que el gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup> aplicado a los 7 días lograron un mayor proceso de cicatrización, aunque hay que precisar en la presente investigación el Perio-Aid<sup>®</sup> presento 0.12% de clorhexidina.

**Santos**<sup>13</sup>, **Arellano**<sup>14</sup>, **Cavalié**<sup>12</sup>, y **Namjoyan et al.**<sup>17</sup> demostraron la eficacia cicatrizante del látex de *Crotón lechleri* (sangre de Drago) gracias a la composición de la Taspina que al parecer promueve la cicatrización en fases tempranas inflamatorias al promover la quimiotaxis de los fibroblastos, éstos resultados se corroboran en nuestra investigación puesto el látex de sangre de grado logró aumentar el tejido de granulación e inflamatorio y mayor proliferación de neovasos en los primeros 7 días post exodoncia.

**Gallardo et al.**<sup>18</sup> afirmó que la taspina, la 3,4-O-dimetilcedrusina y los polifenoles (catequinas y proantocianidinas), presentes en el látex de sangre de grado es hasta cuatro

veces más efectivo como cicatrizante que aplicar sus componentes químicos por separado, siendo esto concordante con los resultados obtenidos en esta investigación, puesto que el látex de sangre de grado aceleró el proceso de cicatrización. Por otro lado, **Gallardo et al.**<sup>18</sup> y **Cevallos V. et al.**<sup>15</sup> mencionan que los flavonoides que posee el látex de sangre de grado (catequinas y proantocianidinas) favorece la captación de radicales libres y por ende estimula la contracción de la herida y su cicatrización, además éstos polifenoles alteran el metabolismo y la estructura de la membrana celular bacteriana, logrando de esta manera un efecto antibacteriano, lo que explica el efecto similar que logró al gel bioadhesivo Perio-Aid® como acelerador de la cicatrización alveolar post exodoncia, puesto que el efecto antibacteriano que posee éste se fundamenta en el componente de clorhexidina al 0.12%, también se pudo apreciar que el Perio-Aid® incrementó la cantidad de osteoclastos a los 21 días, probablemente esto se deba a que el ácido hialurónico y pantenol que posee favorece la regeneración celular estimulando mediadores químicos que estimulan la aparición células macrofágicas fagocíticas como es el caso de los osteoclastos que en un número adecuado participa en la remodelación ósea fisiológica.<sup>34,35</sup> .

Por otro lado, **Cevallos V. et al.**<sup>15</sup> demostraron que la sangre de grado no genera citotoxicidad en las células presentes en la cicatrización alveolar en un periodo de 14 días, siendo estos resultados corroborados en el presente estudio puesto que no se observó reacción tóxica del látex de sangre de grado durante un periodo de 21 días, sino todo lo contrario aceleró el proceso de cicatrización.

**Martins et al.**<sup>16</sup> demostró que el látex de sangre de grado preserva y favorece la viabilidad funcional de las células del ligamento periodontal, siendo estos resultados concordantes con lo obtenido en esta investigación puesto que en este estudio se obtuvo un incremento en la proliferación de fibroblastos y osteoblastos, además se observó mayor producción de fibras colágenas de forma significativa.

En este estudio se obtuvo que el látex de sangre de grado aceleró el proceso de cicatrización de manera sobresaliente en las etapas tempranas de la cicatrización puesto que se obtuvo significativamente mayor tejido de granulación respecto a lo que se logró con el gel bioadhesivo Perio-Aid<sup>®</sup>, sin embargo no hubo diferencias marcadas en cuanto a incremento de osteoclastos a los 21 días, efecto que sí logró el Perio-Aid<sup>®</sup>, probablemente a que el ácido hialurónico y pantenol que posee este gel bioadhesivo, favorece la regeneración celular<sup>32,33</sup> estimulando mediadores químicos que estimulan la aparición células macrofágicas fagocíticas como es el caso de los osteoclastos que en un número adecuado participa en la remodelación ósea fisiológica.

El proceso de cicatrización alveolar en su proceso inflamatorio, neoformación ósea y remodelado óseo completo, es más veloz en el conejo que en humanos, lo que en si es una ventaja para hacer estudios experimentales, pero también tiene la desventaja de no poder hacer afirmaciones categóricas respecto al proceso cicatrizal en humanos, puesto que el hueso alveolar del conejo difiere ligeramente del hueso alveolar humano, por ejemplo el hueso alveolar del conejo no presenta osteonas, es decir conductos de Havers rodeado por osteocitos de forma concéntrica.<sup>35</sup> Otra razón de realizar esta investigación en conejos fue porque es más fácil realizar su intervención quirúrgica por presentar mayor accesibilidad a la cavidad oral en comparación a trabajar con ratas o cobayos.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

1. No hubo diferencias significativas respecto al tejido de granulación a los 3 y 7 días entre el gel bioadhesivo Perio-Aid® y el látex de *Croton lechleri*, sin embargo, el Perio-Aid® presentó mayor tejido de granulación significativamente respecto al látex de *Croton lechleri* a los 21 días. Además, ambos tratamientos aumentaron significativamente el tejido de granulación.
2. No hubo diferencias significativas para el infiltrado inflamatorio a los 3, 7 y 21 días, entre el gel bioadhesivo Perio-Aid® y el látex de *Croton lechleri*. Además, ambos tratamientos aumentaron significativamente el infiltrado inflamatorio.
3. No hubo diferencias significativas en la formación de neovasos a los 3, 7 y 21 días, entre el gel bioadhesivo Perio-Aid® y el látex de *Croton lechleri*. Además, ambos tratamientos aumentaron significativamente la formación de neovasos.
4. No hubo diferencias significativas para la cantidad de osteoblastos a los 21 días entre el látex de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®. Además, ambos tratamientos aumentaron significativamente la cantidad de osteoblastos.
5. No hubo diferencias significativas para la cantidad de osteoclastos a los 21 días entre el látex de *Croton lechleri* y el gel bioadhesivo Perio-Aid®. Además, ambos tratamientos aumentaron significativamente la cantidad de osteoclastos.
6. En general, el *Croton lechleri* presentó similar eficacia cicatrizante que el gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días en los alvéolos post exodoncia, por lo tanto, se acepta la hipótesis nula, además ambos productos aceleraron el proceso de cicatrización y esto se hizo evidente al compararlos con los alvéolos que no recibieron tratamiento.

## 5.2. Recomendaciones

1. Se recomienda hacer más estudios comparativos entre la tintura del *Croton lechleri* y otros cicatrizantes de uso comercial.
2. Se recomienda extraer el principio activo de taspina del *Croton lechleri* y evaluar su efecto cicatrizante en alvéolos post exodoncia.
3. Se recomienda repetir este estudio comparativo en cicatrización por primera intención en mucosa palatina.
4. Se recomienda hacer estudios comparativos de formas de aplicación, en el alvéolo, del *Croton lechleri* tanto en gel como tintura.
5. Se recomienda a partir de este estudio realizar ensayos clínicos y comparar la eficacia cicatrizante de ambos productos.

## REFERENCIAS

1. Pato M. J., Jiménez G. A., Monsalve G. L., Segura E.J., Velasco O. E. Guided bone regeneration with nanosurface single-tooth implant and beta-tricalcium phosphate Avances en Periodoncia e Implantología Oral. Avances en Periodoncia.2012; 22(3).
2. Farías L. O., et al. Cirugía y cirujanos. Ed. México; 2005.p.38.
3. Martínez G. J. Cirugía bucal. Patología y técnica. 5ed. España. Elsevier; 2019.p 266.
4. James M. A. Biological responses to materials Institute of Pathology. Annu. Rev. Mater. Res. 2001. 31:81–110.
5. Lleras M. M., Contreras M. M., Montilla S. M., Gottberg N. E. Uso de la clorhexidina al 0,12% como prevención de la osteítis alveolar en la extracción indicada del tercer molar inferior incluido. Revista odontológica de los Andes. 2006;1(2):14-20.
6. Coppel A., Rijo H., Rodríguez V. J. Reconstrucción ósea anterior utilizando hueso de torus palatino, Dental Practice Report. 2009.
7. Garcia C. A., Garcia G. A. Osteobiología: Aspectos Novedosos del tejido óseo y la terapéutica con el plasma rico en plaquetas. Med UNAB.2000;10(3).
8. Fernández T.I., Hernández G. M., Alobera G. M., Pingarrón L. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. Med. oral patol. oral cir.bucal [Internet].2006; 11(2).
9. Silva C. K.J. Efecto cicatrizante del *Croton lechleri* “sangre de drago” en el proceso post extracción dental en pacientes de la Unidad de Atención Odontológica Uniandes. [Tesis para optar al Título Profesional de Cirujano Dentista]. Ecuador: Universidad Regional Autónoma de los Andes Uniandes;2019.
10. Ortega Buitrón MR. Efectividad antibacteriana in vitro del *croton lechleri* frente a la clorhexidina en el tratamiento de alveolitis dental en hospital regional Hermilio Valdizan -Huánuco 2016 [Internet] [Tesis para Optar al Grado de Doctor en Ciencias de la Salud]. [Huánuco - Perú]: Universidad de Huánuco; 2018. Disponible en: <http://repositorio.udh.edu.pe/123456789/1146>.
11. Chamba Velepucha L.S. Gel de clorhexidina intra-alveolar en la prevención de alveolitis dental en pacientes de la clínica odontológica de la carrera de odontología

- de la Universidad Nacional de Loja en el período octubre – marzo de 2018. [Tesis para optar al Título Profesional de Cirujano Dentista]. Ecuador: Universidad Nacional de Loja; 2018.
12. Cavalie M.K., Ortega B.M., Basilio B.Y. Efectividad de la sangre de grado (*Croton lechleri*) en la cicatrización de heridas post exodoncia en adultos. Investigación Valdizana.2019; 13(1):7-14. <https://doi.org/10.33554/riv.13.1.167>
  13. Santos Castro K. Efecto Cicatrizante de Croton Lechleri en Incisión Lineal Vertical, en Encía, de *Cavia Porcellus Porcellus Linnaeus* Cusco – 2017 [Internet] [Tesis para optar al Título Profesional de Cirujano Dentista]. [Cusco - Perú]: Universidad Andina del Cusco; 2017. Disponible en: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/UAC/1746>
  14. Arellano Rivera H. Evaluación de la actividad cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto atomizado del látex de *Croton lechleri* “sangre de grado” Ayacucho, 2016 [Internet] [Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico]. [Ayacucho - Perú]: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2016. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/2310>
  15. Cevallos-Verdesoto DO, Jaramillo-Jaramillo C, Rubio OC-, Zaldua J, Garcia-Simón G, Astudillo LR. Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del látex de *Croton lechleri*. Rev Científica. 2016; XXVI(2):95–103.
  16. Martins CM, Hamanaka EF, Hoshida TY, Sell AM, Hidalgo MM, Silveira CS, et al. Dragon’s Blood Sap (*Croton Lechleri*) As Storage Medium For Avulsed Teeth: In Vitro Study Of Cell Viability. Braz Dent J. diciembre de 2016;27(6):751–6.
  17. Namjoyan F, Kiashi F, Moosavi ZB, Saffari F, Makhmalzadeh BS. Efficacy of Dragon’s blood cream on wound healing: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Tradit Complement Med. enero de 2016;6(1):37–40.
  18. Gallardo Vásquez GJ, Barboza Mejía L. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* “Sangre de Drago”. Rev Científica Cienc Médica. 2015;18(1):10–6.
  19. Basto CV. Cicatrización: proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. Scielo. 2016;12(20):14.



20. Peña DA. Atlas de dermatología del pie. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana; 2007. 238 p.
21. Thews G, Mutschler E. Anatomía, fisiología y pato fisiología del hombre. 1a ed. Madrid, España: Reverte; 1983. 804 p.
22. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional + Student Consult. Elsevier España; 2015. 1408 p.
23. Fernandez Cossio S. Respuesta tisular a materiales de relleno. Estudio experimental. [Tesis Doctoral]. [España]: Univ Santiago de Compostela; 2007.
24. Hupp J., Ellis E., Tucker M. Cirugía Oral y Maxilofacial Contemporánea. 6ed. Elsevier;2014. 47 p.
25. Misch C., Resnik R. Implantología Contemporánea. 4ed. Elsevier;2021.892 p.
26. Welsch U, Sobotta J. Histología. Ed. Médica Panamericana; 2008. 692 p.
27. Reumatología SE de. Manual De Enfermedades Oseas / Bone Diseases Manual. Ed. Médica Panamericana; 2009. 516 p.
28. Ramirez G. Sangre de drago (Croton lechleri Muell. Arg). Natura Medicatrix. 2003;4(21):213–7.
29. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Introducción a la microbiología. Ed. Médica Panamericana; 2007. 996 p.
30. Cediél JF, Cárdenas MH, García A. Manual de histología: Tejidos fundamentales. Bogota - Colombia: Universidad del Rosario; 2009. 370 p.
31. Alarcón LR. Manual de prácticas de Microbiología básica y Microbiología de alimentos. Programa de Nutrición. Mexico: UACJ; 2004. 112 p.
32. Fuentes Paredes F de M, Mendoza Yanavilca RA, Rivera Rodríguez R, Vara Márquez MD, Instituto Nacional de Salud (Peru). Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: conejo. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud; 2010.

33. Martínez CAC de, Osorio AM de. Etica en investigación con animales: Una actitud responsable y respetuosa del investigador con rigor y calidad científica. *Rev Latinoam Bioét.* el 30 de septiembre de 2015;8(15):46–71.
34. Teshome A. The efficacy of chlorhexidine gel in the prevention of alveolar osteitis after mandibular third molar extraction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* 2017; 17 (1): 82.
35. Zhou J, Hu B, Liu Y, Yang Z, Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis* 2017; 23 (5):598-608.
36. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (2014). *Metodología de la Investigación*. México D.F., México: McGraw-Hill Interamericana.
37. Salim HA. Comparison of Ostene® and Bone wax on Bone Healing: A Comparative experimental study in rabbits. *J Oral Res* 2018; 7(9):362-367. doi:10.17126/joralres.2018.082
38. Castillo-Quiliano Andrés, Domínguez-Torrejón Gilberto. Evaluación de la producción de látex de sangre de grado (*Croton lechleri*) en función al diámetro y cuatro periodos de precipitación en poblaciones naturales de Ucayali, Perú. *Ecol. apl.* [Internet]. 2010 jul [citado 2021 Feb 15]; 9(2): 61-69. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-22162010000200001&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-22162010000200001&lng=es).

# ANEXOS

**ANEXO N°1: Matriz de consistencia**

**“CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA EN *ORYCTOLAGUS CUNICULUS* CON EL USO DE *CROTON LECHLERI* Y GEL BIOADHESIVO PERIO-AID®”**

<b>PROBLEMA</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>VARIABLES</b>	<b>MÉTODO</b>
<p><b>Problema general</b> ¿De qué manera se realiza la cicatrización alveolar post exodoncia en <i>Oryctolagus cuniculus</i> con el uso de <i>Croton lechleri</i> y gel bioadhesivo Perio-Aid®?</p> <p><b>Problemas específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Qué diferencia presenta el tejido de granulación en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?</li> <li>- ¿Qué diferencia presenta el infiltrado inflamatorio en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?</li> </ul>	<p><b>Objetivo general</b> Comparar la cicatrización alveolar post exodoncia en <i>Oryctolagus cuniculus</i> con el uso del <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid®.</p> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparar el tejido de granulación presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i>, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.</li> <li>- Comparar el infiltrado inflamatorio presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i>, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.</li> </ul>	<p><b>Hipótesis general</b></p> <p><b>H<sub>1</sub>:</b> La cicatrización alveolar post exodoncia en <i>Oryctolagus cuniculus</i> con el uso del <i>Croton lechleri</i> y el gel bioadhesivo Perio-Aid®, muestra una mejora significativa.</p> <p><b>H<sub>0</sub>:</b> La cicatrización alveolar post exodoncia en <i>Oryctolagus cuniculus</i> con el uso del <i>Croton lechleri</i> y el gel bioadhesivo Perio-Aid®, no muestra mejoras.</p> <p><b>Hipótesis específicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora del tejido de granulación con la aplicación del <i>Croton lechleri</i> respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.</li> </ul>	<p><b>Variable Independiente</b> <i>Croton lechleri</i> gel bioadhesivo Perio-Aid®</p> <p><b>Variable Dependiente:</b> Cicatrización alveolar</p>	<p><b>Tipo:</b> Prospectivo, longitudinal y Comparativo</p> <p><b>Método y Diseño de investigación:</b> - Experimental - Analítico</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Qué diferencia presenta la formación de neovasos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?</li> <li>- ¿Qué diferencia existe respecto a la presencia de osteoblastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?</li> <li>- ¿Qué diferencia existe respecto a la presencia de osteoclastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i> frente al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparar la formación de neovasos presente en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i>, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.</li> <li>- Comparar la presencia de osteoblastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i>, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.</li> <li>- Comparar la presencia de osteoclastos en el alvéolo post exodoncia, después de aplicar <i>Croton lechleri</i>, respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3,7 y 21 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en el infiltrado inflamatorio con la aplicación del <i>Croton lechleri</i> respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.</li> <li>- La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la formación de neovasos con la aplicación del <i>Croton lechleri</i> respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.</li> <li>- La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la presencia de osteoblastos con la aplicación del <i>Croton lechleri</i> respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.</li> <li>- La cicatrización alveolar post exodoncia presenta una mejora en la presencia de osteoclastos con la aplicación del <i>Croton lechleri</i> respecto al gel bioadhesivo Perio-Aid® a los 3, 7 y 21 días.</li> </ul>	<p><b>Covariable:</b> Tiempo</p>	<p><b>Población:</b> 30 conejos (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)</p> <p><b>Muestra:</b> Se tomó 5 por cada subgrupo de acuerdo con los días de tratamiento.</p>
---	---	--	--------------------------------------	---

## ANEXO N°2: Instrumento



### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INDICADOR	TIPO DE MEDICIÓN	GRUPO A			GRUPO B		
		CON <i>Croton lechleri</i>			PERIO-AID®		
		3días	7días	21días	3días	7días	21días
A) Tejido de granulación	0: Ausente						
	1: Escaso						
	2: Moderado						
	3: Abundante						
B) Infiltrado inflamatorio	0: Ausente						
	1: Escaso						
	2: Moderado						
	3: Abundante						
C) Formación de neovasos	0: Ausente						
	1: Escaso						
	2: Moderado						
	3: Abundante						
D) Presencia de osteoblastos	0: Ausente						
	1: Escaso						
	2: Moderado						
	3: Abundante						
E) Presencia de osteoclastos	0: Ausente						
	1: Escaso						
	2: Moderado						
	3: Abundante						

*\*Instrumento elaborado por el autor*

**Indicación:** marcar con una X en el recuadro de acuerdo con el estado de cicatrización que presenta a los 3, 7 y 21 días después de aplicar sangre de grado y gel bioadhesivo Perio-Aid® en los alvéolos de los conejos.

## ANEXO N°3: Validez del instrumento



### VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

#### I. DATOS GENERALES

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: DR. GUILLEN GALARZA CARLOS
- 1.2 Cargo e Institución donde labora: Docente Universidad Norbert Wiener
- 1.3 Nombre del Instrumento motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
- 1.4 Autor(es) del Instrumento: Bach. KATERIN STEFANY SUDARIO AGUERO
- 1.5 Título de la Investigación: "CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA DEL CROTON LECHLERI FRENTE AL GEL BIOADHESIVO PERIO-AID® EN DRYCTOLAGUS CUNICULUS"

#### II. ASPECTO DE LA VALIDACIÓN

	CRITERIOS	Deficiente 1	Bajo 2	Regular 3	Buena 4	Muy buena 5
1. RELEVANCIA	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
2. OBJETIVIDAD	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
3. ACTUALIDAD	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
4. CATEGORIZACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
5. ORGANIZACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
6. PRESENTACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
7. RELEVANCIA	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
8. OBJETIVIDAD	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
9. ACTUALIDAD	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
10. CATEGORIZACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
11. ORGANIZACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
12. PRESENTACIÓN	El tema tratado es relevante y oportuno.					X
Cálculo del coeficiente de validez: $\frac{25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25 + 25}{50} = 1,00$						

#### III. CALIFICACIÓN GLOBAL (Ubique el coeficiente de validez obtenido en el intervalo respectivo y marque con un aspa en el círculo asociado)

Categoría	Intervalo
Desaprobado	[0,00 - 0,50]
Observado	<0,60 - 0,70]
Aprobado	<0,70 - 1,00]

#### IV. OPINIÓN DE APLICABILIDAD: El instrumento cumple con los requisitos

03 de Marzo del 2021

Firma y sello

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. DATOS GENERALES

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: CD. MG. VERÓNICA LLERENA
- 1.2 Cargo e Institución donde labora: DOCENTE DE LA UNIVERSIDAD NORBERT WIENER
- 1.3 Nombre del Instrumento motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
- 1.4 Autor(es) del Instrumento: Bach. KATERIN STEFANY SUDARIO AGUERO
- 1.5 Título de la Investigación: "CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA DEL CROTON LECHLERI FRENTE AL GEL BIOADHESIVO PERIO-AID® EN ORYCTOLAGUS CUNICULUS"

II. ASPECTO DE LA VALIDACIÓN

	CRITERIOS	Deficiente 1	Baja 2	Regular 3	Buena 4	Muy buena 5
I. OBJETIVO	Está formulado con lenguaje claro y preciso.					5
II. APLICACIÓN	Está aplicado sobre un grupo de sujetos seleccionados.					5
III. RESULTADOS	Relaciona el número de variables y sus rangos.					5
IV. CONCLUSIONES	Está dada la información de la aplicación de cada ítem en el grupo. Relaciona cada ítem con el número de sujetos que lo aplicaron.				5	5
V. CONSIDERACIONES	Relaciona el número de ítems con el número de sujetos que lo aplicaron.					5
VI. REFERENCIAS	Está en relación con los ítems y los procedimientos.					5
VII. FUENTES DE DATOS	La referencia documental que se da en el ítem.					5
VIII. PROCEDIMIENTOS	El procedimiento que se da en el ítem.				5	
TOTAL		5	5	5	5	5

$$\text{Coeeficiente de Validación} = \frac{5 \times 1 + 5 \times 2 + 5 \times 3 + 5 \times 4 + 5 \times 5}{50} =$$

10. A los ítems que se aplicaron. Si uno de los ítems que se aplicaron no se aplicó en ningún sujeto, se le asigna un valor de 0.

Ítem	Valor	Ítem	Valor
1	0	1	0
2	0	2	0
3	0	3	0

11. El coeficiente de validez es: 0.50



Universidad  
Norbert Wiener



VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

I. DATOS GENERALES

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: CD. MG. DINA VILCHEZ  
 1.2 Cargo e Institución donde labora: DOCENTE DE LA UNIVERSIDAD NORBERT WIENER  
 1.3 Nombre del Instrumento motivo de evaluación: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
 1.4 Autor(es) del Instrumento: Bach. KATERIN STEFANY SUDARIO AGUERO  
 1.5 Título de la Investigación: "CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA DEL CROTON LECHLERI FRENTE AL GEL BIOADHESIVO PERIO-AID<sup>®</sup> EN *ORYCTOLAGUS CUNICULUS*"

II. ASPECTO DE LA VALIDACIÓN

	CRITERIOS	Deficient e 1	Baja 2	Regular 3	Buena 4	Muy buena 5
1. CLARIDAD	Está formulado con lenguaje apropiado.				X	
2. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
3. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
4. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
5. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
6. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
7. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
8. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
9. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
10. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
11. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
12. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
13. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
14. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
15. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
16. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
17. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
18. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
19. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
20. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
21. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
22. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
23. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
24. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
25. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
26. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
27. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
28. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
29. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
30. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
31. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
32. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
33. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
34. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
35. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
36. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
37. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
38. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
39. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
40. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
41. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
42. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
43. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
44. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
45. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
46. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
47. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
48. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
49. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
50. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
51. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
52. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
53. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
54. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
55. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
56. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
57. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
58. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
59. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
60. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
61. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
62. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
63. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
64. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
65. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
66. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
67. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
68. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
69. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
70. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
71. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
72. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
73. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
74. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
75. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
76. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
77. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
78. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
79. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
80. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
81. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
82. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
83. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
84. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
85. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
86. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
87. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
88. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
89. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
90. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
91. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
92. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
93. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
94. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
95. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
96. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
97. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
98. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
99. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	
100. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO	El instrumento mide lo que se pretende medir.				X	

$$\text{Cálculo de la Mediana} = \frac{(100 + 100 + 100 + 100 + 100) + 100}{100} = 100$$

16. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO. El instrumento mide lo que se pretende medir en el ámbito de la investigación en el área de la odontología.

Categoría	Intervalo
Insuficiente	0,00 - 0,33
Deficiente	0,34 - 0,66
Aprobable	0,67 - 1,00

17. VALIDEZ DEL INSTRUMENTO. El instrumento mide lo que se pretende medir en el ámbito de la investigación en el área de la odontología.

L. Exp. CD. MG. DINA VILCHEZ







## ANEXO N°5: Solicitud Laboratorio y Bioterio

SOLICITO: Laboratorio y Bioterio

Dr. Luis Cervantes Ganoza

Decano de la Facultad Integradas de Salud de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega

Yo, Katerin Stefany Sudario Agüero, bachiller en odontología, identificada con DNI N° 72801137, con código del alumno: 2000320888, domiciliada en Av. Andrés Yares #950 - Medio Mundo. Ante usted, respetuosamente me presento y expongo:

Que, habiendo culminado la carrera profesional de Estomatología en la Universidad Alas Peruanas Filial Huacho, solicito a usted permiso para acceder al Laboratorio y Bioterio de la Facultad que usted, ya que venimos desarrollando un proyecto de investigación con el Dr. César Cayo Rojas que ya ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Estomatología - UIGV (1103-DFE-UIGV-2018). El proyecto se titula "CICATRIZACION ALVEOLAR POST EXODONCIA AL APLICAR CROTON LECHLERI VER SU S TELBIOADHE SIVO PERIO-AU EN ORYCTOLAGUS CUNICULUS". Este proyecto a la vez me permitirá obtener el título de Cirujano Dentista en mi Universidad de origen.

PD. El bioterio será para monitorear y alimentar a los conejos por un periodo máximo de 21 días. El uso del laboratorio será para hacer el sacrificio de los conejos y posteriormente realizar las lecturas al microscopio de las muestras histológicas de los alvéolos post-exodoncia de los conejos.

Agradezco de antemano y ruego a usted acceder a mi solicitud.

Lima, 02 de Enero del 2020



Katerin Stefany Sudario Agüero  
DNI: 72801137

Recibido  
Hechos Tomos  
LUG 02/01/2020



Universidad  
**Inca Garcilaso de la Vega**  
Nuevos Tiempos. Nuevas Ideas  
**Facultad de Estomatología**

Pueblo Libre, 04 de Enero de 2020

CARTA N° 26-2020-DFE  
Señor(a)  
KATERIN STEFANY SUDARIO AGUERO  
Bachiller en Estomatología

Referencia: Solicitud de permiso de Ingreso a Laboratorio y Bioterio


Fecha: 02 de Enero de 2020 / Recepción: 03 de Enero 2020

Es grato dirigirme a usted para saludarla atentamente y a su vez Autorizar a realizar todo el procedimiento descrito en la solicitud, permitiéndole el uso de las instalaciones del bioterio y el laboratorio de Farmacia y Bioquímica hasta por un periodo de 30 días toda vez que sea supervisada por el Docente Investigador RENACYT: Dr. César Cayo Rojas, asimismo el compromiso de dejar en óptimas condiciones el Laboratorio tal cual se les asignará.

Es propicia la oportunidad para reiterarle las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Cordialmente.



  
Dr. Luis Cervantes Ganoza  
Decano (e)  
Facultad de Estomatología


LOG/gjt  
ID:1242458  
CV:384180

El presente documento y la(s) firma(s) correspondiente(s) en ella han sido emitidos a través de medios digitales, al amparo de lo dispuesto en el artículo 141-A del Código Civil *Artículo 141-A.-Formalidad. En los casos en que la ley establece que la manifestación de voluntad debe hacerse a través de alguna formalidad expresa o requiere de firma, ésta podrá ser generada o comunicada a través de medios electrónicos, ópticos o cualquier otro análogo. Tratándose de instrumentos públicos, la autoridad competente deberá dejar constancia del medio empleado y conservar una versión íntegra para su ulterior consulta.*

En caso que reciba una versión impresa con sellado adicional, los sellos no se venían en la versión digital publicada en <http://sped.univ.edu.pe/validaciones>, para ello ingrese el ID y CV que se muestran al pie del documento.



## ANEXO N°6: Carta de aprobación de la institución para la recolección de los datos



**Autorización para el desarrollo de la investigación**

Solicito: Permiso de laboratorio para el uso de ambientes y equipos para ejecutar trabajo de investigación aprobado por el comité de investigación de la UAP Filial Huacho.

Señor Coordinador de la Escuela Académico Profesional de Estomatología Filial Huacho

CD. Javier Ramos de los Ríos

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para solicitarle los ambientes y equipos microscópicos para el desarrollo del proyecto de investigación aprobado por el comité de ética y comité de investigación de la Universidad Alas Peruanas Filial Huacho.


Dicho pedido se basa en la realización de la parte procedimental de mi trabajo de investigación titulada: **CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA APLICANDO CROTON LECHLERI EN ORYCTOLAGUS CUNICULUS.**

Las fechas correspondientes para el trabajo procedimental serán los días lunes 16, 23, 30 del presente año en horas de 9 am hasta las 6 pm.

Sin otro particular y contando con su aprobación y buena voluntad lo saludo muy cordialmente

Asesor: Dr. Cesar Cayo Rojas

Atentamente:

  
.....

**Bach. Sudario Agüero Katerin Stefany**

Huacho, 12 de Setiembre del 2019





Solicito: Permiso de laboratorio para el uso de ambientes y equipos para ejecutar trabajo de investigación aprobado por el comité de investigación de la UAP Filial Huacho.

Señor Coordinador de la Escuela Académico Profesional de Estomatología Filial Huacho

CD. Javier Ramos de los Ríos

De mi mayor consideración:

Me dirijo a usted para solicitarle los ambientes y equipos microscópicos para el desarrollo del proyecto de investigación aprobado por el comité de ética y comité de investigación de la Universidad Alas Peruanas Filial Huacho.

Dicho pedido se basa en la realización de la parte procedimental de mi trabajo de investigación titulada: **CICATRIZACIÓN ALVEOLAR POST EXODONCIA APLICANDO CROTON LECHLERI EN ORYCTOLAGUS CUNICULUS**

Sin otro particular y contando con su aprobación y buena voluntad lo saludo muy cordialmente

Atentamente:



*por favor atender  
solicitud de  
alumna*

*[Handwritten signature]*

**Bach. Sudario Agüero Katerin Stefany**

Huacho, 12 de Setiembre del 2019



*Asesor: Dr. Cesar Cayo Rojas  
Horario: Lunes: 08:00 - 13:00*







concentración), antocianinas, compuestos fenólicos (ácido gálico); además contiene vitamina A, E y C, almidón, celulosa, grasas, lignanos (mucilagos, proteínas, catequinas (epicatequina, galocatequina, epigallocatequina).

En ejercicio de mi derecho profesional extiendo la presente constancia a solicitud del bachiller Katenn Stefany Sudano Agüero identificada con DNI. 72801137 requerido para fines de investigación, lo cual manifiesta:

Se extiende la presente constancia a los 09 días del mes de

Noviembre de 2018



Jorge Edilberto López Huelnes  
BIÓLOGO  
Mg. Bigo JORGE EDILBERTO LÓPEZ HUELNES  
CBP 8832  
Jefe de Herbario UFV

### ANEXO N°8: Cronograma de actividades

E	EMPRESA	2018															
		JUNIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	<b>PLANEACIÓN</b>																
	1.1. Información básica	X	X														
	1.2. Investigación preliminar		X	X													
	1.3. Elaboración del libro técnico			X	X	X	X	X	X								
	1.4. Formulación del Proyecto							X									
	1.5. Aprobación								X								
2	<b>IMPLEMENTACIÓN</b>																
	a. Elaboración de instrumentos de investigación									X							
	b. Gestión apoyo institucional										X						
	c. Diseño y validación de instrumentos										X						
3	<b>EJECUCIÓN DE TRABAJO DE CAMPO</b>																
	3.1. Aplicación de instrumentos										X	X					
4	<b>ANÁLISIS DE DATOS</b>																
	4.1. Organización y tabulación de datos											X					
	4.2. Análisis e interpretación de datos											X					
5	<b>PREPARACIÓN DE INFORME</b>																
	5.1. Redacción de borrador de informe											X					
	5.2. Revisión borrador de informe													X			
	5.3. Aprobación borrador de informe													X			
	5.4. Tipos final y enviado														X		
6	<b>PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN</b>																
	6.1. Presentación de informe a JEP															X	
	6.2. Suscripción de resolución JEP																X

## ANEXO N°9: Recursos económicos

ACTIVIDADES	RESPONSABLE	RECURSO REQUERIDO: NÚMERO, TIPO	TIEMPO	COSTO UNITARIO	N° DE UNIDADES	COSTO TOTAL
<b>Tramite documentario</b>	investigador	-Constancia de expedito -Certificado de estudios originales -Constancia de expediente. -Complejo vigente. -Copia de bachiller legalizado. -Copia de DNI legible legalizado. -Boleta de venta por diploma y Caligrafiado. -Boleta de venta por título. -Fotos (01 carnet, 01 pasaporte). - Ficha única de datos personales.	1 semana		10	S/. 1200.00
<b>Material e instrumentos</b>	Investigador	Materiales: - 15 conejos 30 procesamientos de láminas histopatológicas con su lectura por el especialista en patología oral 25 pares Guantes quirúrgicos 6 Mascarilla N95 (Marca 3M) 30 Campos desechables 30 Hilos de sutura (Vycril) reabsorbible delgado (RB1-5/0). con aguja cortante 3/0 1 Paquete de gasas 3 Frascos de crema de matico al 6 % 2 Lentes protectores 9 Gorra descartables Atropina Alprazolam 0.05mg/ml Ketamina 50mg/ml	2 semanas			S/. 3500.00
<b>Movilidad</b>	Investigador	1	30 días	S/. 5.00	30	S/. 150.00
<b>Alimentación</b>	Investigador	1	30 días	S/. 10.00	30	S/. 300.00
<b>Digitadores</b>		1	5 días	S/. 25.00	5	S/. 125.00
<b>Impresión y anillado</b>	Investigador	Plan de tesis	1 día	S/. 50.00	3	S/. 150.00
<b>Impresión y empastado</b>	Investigador	Tesis	3 días	S/. 100.00	4	S/. 400.00
<b>CD</b>	Investigador	Con la información de la tesis	1 día	S/. 1.00	4	S/. 4.00
<b>Total</b>						S/. 4,929.00

## ANEXO N°10: Fotografías



En esta investigación se utilizaron 30 conejos



INSUMOS

MATERIALES

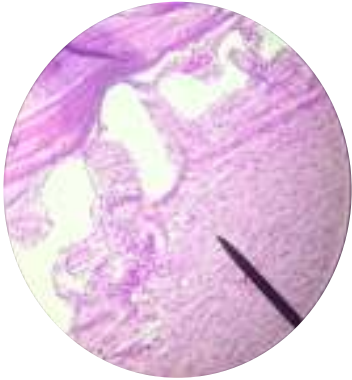


## Fotografías de procedimiento

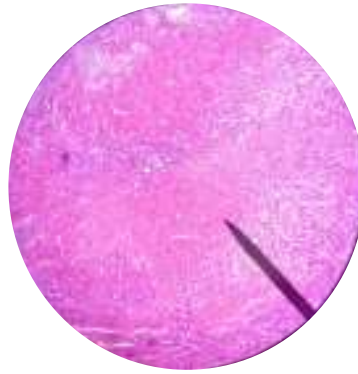




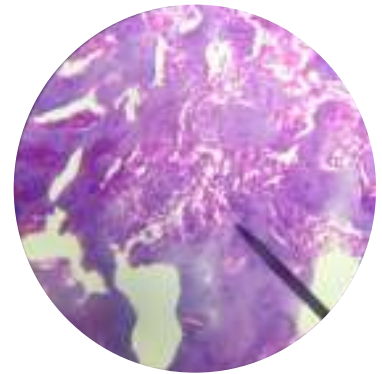
## Fotografías de resultados



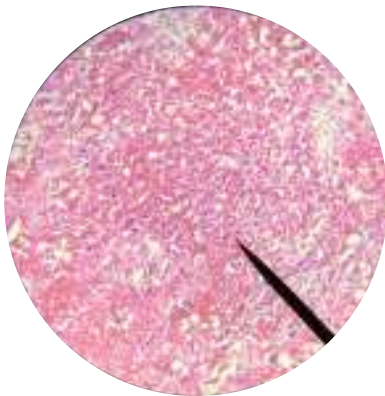
**GEL BIOADHESIVO  
PERIO - AID® A LOS 3  
DÍAS**



**GEL BIOADHESIVO  
PERIO - AID® A LOS 7  
DÍAS**



**GEL BIOADHESIVO  
PERIO - AID® A LOS 21  
DÍAS**



***CROTON LECHLERI* A  
LOS 3 DÍAS**



***CROTON LECHLERI* A  
LOS 7 DÍAS**



***CROTON LECHLERI* A  
LOS 21 DÍAS**