



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**

**EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA
CREMA ELABORADA A BASE DEL
EXTRACTO ETANÓLICO DE LA CÁSCARA
DE *Malus Domestica* (MANZANA VERDE) EN
Rattus rattus var. albinus.**

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

AUTOR:

KARINA DENISSE DIAZ VASQUEZ

ORCID: 0000-0002-2200-5481

ASESOR:

Mgtr. LIZ ELVA ZEVALLOS ESCOBAR

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE - PERÚ

2019

TÍTULO

**EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA CREMA
ELABORADA A BASE DEL EXTRACTO
ETANÓLICO DE LA CÁSCARA DE *Malus Domestica*
(MANZANA VERDE) EN *Rattus rattus var. albinus*.**

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

KARINA DENISSE DIAZ VASQUEZ

ORCID: 0000-0002-2200-5481

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Estudiante de
Pregrado, Chimbote, Perú

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Facultad de
Ciencias de La Salud, Escuela Profesional de Farmacia y
Bioquímica, Chimbote, Perú

JURADO

DIAZ ORTEGA, JORGE LUIS

ORCID: 0000-0002-6154-8913

RAMIREZ ROMERO, TEODORO WALTER

ORCID: 0000-0002-2809-709X

VASQUEZ CORALES, EDISON

ORCID: 0000-0001-9059-6394

Jurado evaluador

Dr. Jorge Luis Díaz Ortega

Presidente

Mgtr. Teodoro Walter Ramírez Romero

Miembro

Mgtr. Edison Vásquez Corrales

Miembro

Mgtr. Liz Elva Zevallos Escobar

DTI

AGRADECIMIENTO.

A mi madre María Elena Vásquez Bacilio, que siempre me alentó constantemente a seguir adelante, me brindó su confianza y apoyo para poder lograr ser un buen profesional.

A mi hijo Andy Joaquín Gonzales Díaz, que se mantuvo a mi lado durante todo este proceso de enseñanza, siendo el mí mayor motivación para no rendirme y continuar, para lograr así este objetivo.

A Juan José Gonzales Acosta, que sin su apoyo económico y emocional, la culminación de estos estudios superiores no hubiese sido posible.

A mis hermanos y sobrinos, que me ayudaron en el cuidado y vigilancia con mi pequeño hijo, para poder continuar y culminar la carrera universitaria.

Agradezco también a mi asesora de tesis Q.F Liz Elva Zevallos Escobar, por todos los conocimientos impartidos, por la paciencia y tolerancia que me brindó en la guía, desarrollo y culminación de este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A MI MADRE

Que me enseñó lo correcto y me brindó su apoyo incondicional, siempre alentándome a seguir y no desfallecer en este largo camino.

Que con su amor y paciencia supo siempre llegar a mí y motivarme a continuar.

A MI HIJO

Porque siempre estuvo conmigo con su entusiasmo y alegría, sus palabras me devolvían el aliento para lograr esta meta, es mi mayor motivación y felicidad.

A MI FAMILIA

Que se mantuvo constante en el apoyo y cuidado de mi hijo, mientras yo estudiaba y lograba culminar la carrera universitaria.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación fue determinar el efecto antiinflamatorio de la crema elaborada a base de extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica* (manzana verde) en *Rattus rattus var. albinus*. La metodología tomo el modelo de edema en zona subplantar, se obtuvo las cáscaras de *Malus doméstica*, se secó, pulverizo, preparó el extracto etanólico y se agregó a la crema base, se aplicó un control de calidad. Luego se formó 3 grupos (n=4 ratas), grupo control, grupo patrón y grupo problema, todos expuestos a una inyección de 0,1 ml de solución de carragenina al 0.1 % induciendo un edema en el miembro posterior derecho de cada espécimen, luego de media hora se aplicó en esa zona 0.5g de la crema con extracto etanólico de *Malus doméstica* al 2 % (grupo problema), diclofenaco en gel al 1 % (grupo patrón) luego midiendo en el pletismómetro_Panlab_Harvard Apparatus el volumen de desplazamiento de agua destilada a la 1, 3 y 5 horas. Los resultados mostraron que la crema es de color verde claro, de pH 5, extensibilidad 5 cm² y un olor a manzana. Mientras que la crema con extracto etanólico de la cáscara de *Malus doméstica* al 2 % obtuvo una inhibición antiinflamatoria del 87 % comparado al 91 % del diclofenaco en gel al 1%. Se concluye que la crema elaborada a base del extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica* (manzana verde) tiene efecto antiinflamatorio en *Rattus rattus var. albinus*.

Palabras clave: antiinflamatorio, cáscara, crema, *Malus doméstica*.

ABSTRACT

The objective of the present investigation was to determine the anti-inflammatory effect of the cream made from ethanol extract of domestic *Malus* peel (green apple) in *Rattus rattus* var. *albinus*. The methodology took the edema model in the subplantar zone, the domestic *Malus* husks were obtained, dried, pulverized, the ethanol extract prepared and added to the base cream, a quality control was applied. Then 3 groups were formed (n = 4 rats), control group, standard group and problem group, all exposed to an injection of 0.1 ml of 0.1% carrageenan solution inducing edema in the right hind limb of each specimen, After half an hour, 0.5g of the cream with 2% ethanol extract of *Malus domestica* (problem group), 1% gel diclofenac (standard group) was applied in that area, then measuring the displacement volume of distilled water on the plethysmometer Panlab- Harvard Apparatus at 1, 3 and 5 hours. The results showed that the cream is light green, pH 5, extensibility 5 cm² and an apple smell. While the cream with ethanol extract of the 2% *Malus domestica* husk obtained an anti-inflammatory inhibition of 87% compared to 91% of the diclofenac in 1% gel. It is concluded that the cream made from the ethanol extract of *Malus domestica* peel (green apple) has an anti-inflammatory effect in *Rattus rattus* var. *albinus*.

Keywords: anti-inflammatory, peel, cream, domestic *Malus*.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	v
DEDICATORIA.....	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN:	1
II. REVISION LITERARIA.....	4
2.1. Antecedente.....	4
2.2. Bases Teóricas de la Investigación.....	5
III. HIPOTESIS.....	9
IV. METODOLOGIA.....	10
4.1. Diseño de la investigación:	11
4.2. Población y muestra:	12
4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores:	13
4.4. Instrumentos de evaluación:	12
4.5. Plan de análisis:	13
4.6. Matriz de consistencia:	14
4.7. Principios éticos:	15
V. RESULTADOS.....	16
5.1. Resultados:	16
5.2. Análisis de Resultados:	19
VI. CONCLUSIÓN:	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Control de calidad de la crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus doméstica</i>	16
Tabla 2. Volumen promedio de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% (pletismómetro-Panlab/Harvard Apparatus) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y crema base de <i>Malus doméstica</i> en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i>	17
Tabla 3. Porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema elaborada a base de extracto seco de hojas de <i>Malus doméstica</i> , inducida en <i>Rattus rattus</i> var. <i>albinus</i>	18

I. INTRODUCCION

La Organización mundial de la salud (OMS) usa los recientes estudios para recomendar la inclusión de las plantas como complemento a tratamientos convencionales de manera responsable y de calidad para beneficiar a todas las comunidades del mundo. ¹

A partir de ello el uso de plantas se basa en la información del consumo hecho por los pueblos popularmente, el uso prominente de los individuos en cada enfermedad de manera variada. ²

La medicina alternativa ha fortalecido la utilización de las plantas, esto logra convertir a metabolitos secundarios caracterizados en nuevos medicamento de efecto selectivo, la seguridad de sus propiedades es clara después de algún tiempo y las buenas reacciones que obtiene son de seguridad para complementar tratamientos convencionales. ³

Malus doméstica (manzana verde), es un árbol que pertenece a la familia de las rosáceas tiene más 90 géneros y 2520 especies en el mundo, se siembran en huertos alcanzando una máxima altura de 2 a 3 años, el fruto de este se conoce como manzana verde, compuesto por un alto porcentaje de agua, carbohidratos, vitaminas, minerales y todas mayoritariamente en su cáscara o piel. ⁴

La cáscara de las frutas suele ser un residuo no utilizable produciéndose toneladas sin tener un uso propio que aproveche sus propiedades que realmente se concentran en esa parte de su estructura por ello en la actualidad son más una fuente muy valiosa por atesorar flavonoides y terpenos. ^{5,6}

Los compuestos secundarios como flavonoides, alcaloides, saponinas y terpenoides abundan en esta variedad de plantas la vida mejora con el uso de estos principios, su consumo es vital en todo los seres porque cubre una deficiencia orgánica de frenar enfermedades inflamatorias crónicas o cáncer. ⁷

La actividad antiinflamatoria puede traer la disminución del consumo de fármacos que pueden ser de riesgo por sus efectos adversos como los gástricos o renales en su uso crónico esta propiedad es un potencial medicinal en el mundo pues las enfermedades

siguen creciendo debido a un ritmo de trabajo sobrecarga y el estrés que contrae músculos y genera dolencias y malestares que no dejan un desarrollo común en el día a día.⁸

La utilización de recursos o medicamentos antiinflamatorios para tratar o aliviar cualquier condición ante un daño, para los farmacólogos los Aines no son solo la elección fundamental segura en estos últimos tiempos y todo ello por sus reacciones perjudiciales, además tienen efectos opuestos que afectan su utilización agravan o inician nuevas patologías, esto puede ser justificación del uso mayor de principios naturales.⁹

Los síntomas de una inflamación crónica o aguda siempre iniciara hacia la hinchazón, el enrojecimiento y la fiebre o de la zona adolorida o golpeada, esto tiene una ciencia bioquímica que es las defensas innatas del ser humano que se representa por proteínas y sustancias que tiene como curso esencial, desarrollar estos procesos para reducir los tiempos de molestias.¹⁰

EL principal mecanismo de los fármacos reconocidos como antiinflamatorios no esteroideos son obstruir las proteínas llamadas ciclooxigenasa I y II, como del ácido araquidónica, que produce sustancias que producen reacciones en el cuerpo como vasodilatación o permeabilidad, transito de prostaglandinas que generan dolor, leucotrienos que estimulan liberación de citoquinas, factor de necrosis tumoral, y tromboxanos que desarrollan la reunión de plaquetas.¹¹

Los beneficiarios de nuevos productos con enfermedades gástricas o hepáticas por su administración prolongado es que disminuyen su consumo de este tipo de fármacos y pueden ir apegándose al consumo de alternativas que permiten un mejor trato o tolerancia por su organismo en resumen todos los pacientes en general, por ello existe la proximidad de esta planta y sus componentes útiles para tratar las inflamaciones en sus distintos tipos por ello el beneficio de la formulación a base del extracto de la cáscaras de *Malus domestica* (manzana verde) detendrá procesos inflamatorios .¹²

Planteamiento del problema:

¿Tendrá efecto antiinflamatorio la crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus Domestica* (manzana verde) en *Rattus rattus var. albinus*?

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el efecto antiinflamatorio de una crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus Domestica* (manzana verde) en *Rattus rattus var. albinus*.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el control de calidad de la crema a base de extracto etanólico de la cáscara de *Malus Domestica* (manzana verde).
- Determinar el volumen de desplazamiento de la solución de NaCl 0.9% establecido en la región subplantar de *Rattus rattus var. albinus*. en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y crema a base de *Malus doméstica*.
- Determinar el porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus Domestica* (manzana verde) inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

II. REVISION DE LA LITERATURA

2.1. Antecedentes

Hipolito E, ¹³ evaluó las cáscaras de *Malus doméstica* en diferentes solventes. Uso como método la extracción con 4 disolventes, su capacidad antioxidante se comparó con vitamina en células in vitro. Como método uso para conocer su contenido de fenoles totales el reactivo de Folin Ciocalteu. Como resultados se halló que los extractos acuosos y metanólicos indujeron la proliferación de células en un 50%. Concluyendo que las cáscaras de manzana tienen poder antioxidante por su contenido de polifenoles.

Cervantes V, ¹⁴ hizo un estudio de tipo de *Malus doméstica* mediante la fracción oleosa (obtenida con hexano) y extractos acuosos de harina y variedades. Como resultados halló diferencias significativas en el contenido de polifenoles independientemente de la variedad. Las diferentes fracciones mostraron capacidad de atrapamiento del radical DPPH y de inhibición del radical hidroxilo, siendo la fracción oleosa la mejor en los dos análisis; en el caso de los extractos acuosos, presentaron la mejor respuesta.

Caballero L, Gonzales G, ¹⁵ el año 2016 en su estudio tuvo como objetivos estudiar alimentos con efecto antiinflamatorio, donde las manzanas (*Malus doméstica*), por sus principios activos como quercetina, antocianidinas, procianidinas, epicatequinas y ácido clorogénico, que se concentran en la cáscara, siendo su concentración 3 veces superior a la pulpa, ejercen efectos antiinflamatorios y moduladores del metabolismo carcinógeno y antioxidante

Cristelle A, ¹⁶ Evaluaron la capacidad antiinflamatoria de las cáscaras de *Malus doméstica*. El método se basó en analizar 109 compuestos fenólicos y triterpenos, luego se fraccionaron en cinco cultivos se evaluó su actividad inmunomoduladora en células Natural Killer in vitro. Como resultados se observa que los tipos de células son bien inhibidos por lo que exhiben altos contenidos procianidinas y quienes tuvieron mayor potencia en diferencia de los terpenoides.

Lee Y, ¹⁷ Esta investigación determino la actividad antiinflamatorias de *Malus domestica* (manzana). Usaron como método muestras en células con Lipopolisacáridos, estos observaron que los mediadores pro inflamatorios y citocinas así como las enzimas COX-2. Como resultado se encontró que se evaluó las muestras exhibieron una mejor inhibición de las citoquinas y enzimas pro inflamatorias.

2.2. BASES TEÓRICAS

2.2.1. Taxonomía

Familia: Rosaceae

Género: Malus

Especie: Malus domestica

Familia: Rosáceas

Especie: Pyrus malus L. ^{18,19}

Características

Alcanza una altura de 10 m y tiene el leño globoso, es un tronco con corteza protegida de lenticela, suave, discipulado, sombreado verdoso en las ramas y texturado y oscuro en las partes viejas del árbol. Hojas ovaladas, cónica, aserradas, con una rama verde clara y tomentosa, de doble longitud que el pecíolo. ²⁰

Composición química de Malus Domestica

El fruto natural contiene 80% de agua, 15% de azúcares, 5% de proteínas, contiene pectina, vitaminas, corrosivo málico, ácido tartárico y ácido gálico, además de sodio, potasio, magnesio y hierro. Salvaguardan vitaminas y minerales en la piel. ²¹

Planta medicinal

Se denomina planta medicinal a aquella planta que pueden utilizarse entera o por partes específica para tratar enfermedades de personas o animales, su acción terapéutica se debe a sustancias químicas llamadas principios o metabolitos bioactivos. ²²

2.2.2. PIEL

La piel es un órgano destacado entre los grupos más significativos del cuerpo, es un manto que aísla la vida exterior y permitiendo la protección de patógenos, conservar el calor, soporte contra agresiones mecánicas, químicas, un órgano excelente. ²³

División de la piel

Epidermis

Con un grosor típico de 0,4 mm, está en contacto con el exterior, se encuentra en la dermis por una capa.²⁴

Dermis

Es superior de 15 a 40 veces el grosor de la epidermis, supone la capa conectiva, hipocelular, extremadamente rica en vasos y nervios, que aloja los puntos más alejados del epitelio.²⁵

Hipodermis o tejido subcutáneo

Segmento fundamentalmente graso, resuelto en adipocíticos de septos de tejido nervioso donde se atesoran los mediadores químicos y macrófagos.²⁶

2.2.3. INFLAMACIÓN

La inflamación es un conjunto de respuestas creado por el organismo como reacción a normal tras una agresión, las características que la hacen de cuidado son presentar 4 síntomas agudos el dolor, calor, el rubor y la formación de edemas por la vasodilatación presente.²⁷

Fases de la inflamación

Estos pueden ser de tres tipos desde que llegan a la parte extensa de una zona expuesta al golpe o trauma, estas partículas exponen cambios vasculares y quimiotácticos, que aprovechan la proximidad de los átomos y las células resistentes a la inflamación. A continuación viene la liberación de los mediadores como macrófagos o histamina los átomos y demás células tras el inicio inflamados surgen en una cantidad increíble y viajan por la sangre, llegando a las regiones que abarcan el daño.²⁸

Con el pasar del tiempo se deben regular los procesos, así sucederá con el número sustancial de reacciones no susceptibles, el proceso empieza a disminuir, además, una disposición de componentes inhibidores dispuestos a finalizar o nivelar el procedimiento.

La última etapa es acomodar la reproducción agregada o incompleta de los tejidos dañados por la reacción inflamatoria específica.²⁹

Clasificación de inflamación

Inflamación aguda es una respuesta rápida al daño, con un comienzo repentino, es inconfundible y como termina breve, inicia desarrollando síntomas en su pico más alto.³⁰

Inflamación crónica, no tiene un principio general, puede ser provocado por una intensa irritación que dura algunos días o años.³⁰

Mecanismo fisiológico de la inflamación

Tras el daño, se estimula el ácido araquidónico de la membrana celular y los lípidos como fosfolípidos como fosfolipasa A, este libera el ácido y sirve de material para generar las enzimas ciclooxigenasas tipo 1 y 2, con ello empiezan las siguientes semiologías, aparición adicional de sangre y líquidos en la región produce una notable hinchazón, hasta el período en que la expansión en el volumen sanguíneo causa enrojecimiento y la impresión de calor en el área ubicada, se expresa el dolor en esta área esto provoca menos funcionalidad y con ello incapacidad.³¹

2.2.4. EXTRACTO ETANÓLICO

Los extractos hidroalcohólicos son concentrados de fluidos concentrados, adquiridos a partir de la extracción de una planta o parte de ella, utilizando etanol y agua como solvente, su enfoque es 1: 1, es decir, un kilo de planta, se obtiene 1 litro de concentrado.³²

2.2.5. CREMA

Son formas farmacéuticas para uso externo de consistencia semisólida que contienen hasta un 40% de agua sobre una base grasa.³³

Control de calidad de cremas

La calidad es un requisito previo fundamental, debido a su notoriedad natural, pero ya que es la premisa sobre la que se basa la reproducibilidad de los parámetros de seguridad y viabilidad, de esta manera, la calidad farmacéutica incluye varios y diferentes tipos de

controles desde físicos, químicos y microbiológicos. La naturaleza de un material se debe desarrollar a través del examen visual, el olfato y el gusto, en cualquier punto concebible, el material vegetal debería ser contrastado y el material crudo a partir de un ejemplo espléndidamente reconocido en la Farmacopeas.³⁴

III. HIPOTESIS.

La crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus domestica* (manzana verde) tiene efecto antiinflamatorio en *Rattus rattus var. albinus*.

IV. METODOLOGIA

4.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de enfoque cualitativo, de diseño experimental, de un nivel explicativo.

4.1.1. Obtención del extracto seco.

El estudio se inició con las cáscaras es parte área de la planta en un real óptimo estado de desarrollo tanto vegetativo como fitosanitario. Estas fueron secadas en un horno (Binder FD115) a temperatura ambiente (45 ± 2 °C) por 10 horas y pulverizado en un molino hasta obtener partículas finas. Los extractos fueron obtenidos por reflujo por 3 horas aproximadamente, se utilizó 100g de muestra y alcohol (Alkofar) de 80⁰ sobrenadante, luego se filtró con papel filtro y se almacenó a temperatura ambiente hasta su utilización.

4.1.2. Elaboración de la crema. (Tomado de la farmacopea americana)^{33,34}

a) Materiales

- Vaselina liquida 0.9gr (Dropaksa)
- Parafina 1.26gr (Merck)
- Alcohol Cetilico 1.08 gr (Merck)
- Acido Esteárico 1.08gr (Merck)
- Glicerina 0.9 ml (Dropaksa)
- Propil Parabeno 0.036 gr (Merck)

- Lauril sulfato 0.36gr (Merck)
- H₂O 5.2 ml
- Extracto 9.8 gr.

4.1.3. Preparación de la crema. ^{33,34}

1. Fase oleosa

Se agregaron los ingredientes que forman la fase oleosa (parafina, alcohol cetílico, vaselina líquida y ácido esteárico) se llevó a calor a 60°C en baño maría hasta homogenizar.

2. Fase acuosa

Se agregaron los ingredientes que forman la fase acuosa (propil parabeno, agua destilada, glicerol y lauril sulfato) en un vaso de precipitación y se llevó a baño maría a una temperatura de 60°C. en esta fase se agregó el extracto etanólico de cáscara de *malus domestica* (manzana verde), luego mezclamos la fase acuosa en la fase oleosa, homogenizamos y batimos hasta formar la consistencia de la crema, cuando llega a una temperatura de 40°C ahí recién se facilita su vertimiento.

4.1.4. Control de calidad. ^{33,34}

Uniformidad

Se realizó una extensión de una muestra de la crema sobre una placa y se situó éste encima de una superficie negra con un peso de 2 Kg, procediendo a su visualización mediante una lupa de partículas extrañas.

Extensibilidad

Se puso sobre un portaobjetos 25 mg de crema sobre un papel milimetrado; sobre dicho portaobjetos, se colocó otro material suavemente de peso conocido, se esperó 1 minuto y se anotó el radio del círculo formado.

PH

Medimos el pH mediante el uso de las tiras de pH, introduciéndolos en el vaso

conteniendo la crema, está determinación de pH se realizó antes y después de los ensayos.

4.1.5. Modelo Experimental de la actividad antiinflamatoria. ³⁵

Material farmacológico

El material farmacológico utilizado para la grupo estándar en el tratamiento de la inflamación provocada a través de: carragenina (centro de investigación Laboratorio Carlo ERBA) código: 0564 Diclofenaco al 1% Gel con Lote No. W0089 con fecha de caducidad junio / 2019. Los datos contenidos en el inserto demuestran que 100 g de diclofenaco en gel al 1% contienen 1,16 g de la sustancia dinámica diclofenaco dietilamina, que es igual a 1 g de diclofenaco sódico. El titular del registro de Diclofenaco 1% Gel es Laboratorios Genfar.

Solución de carragenina

Se disolvió 1mg carragenina en 100mL en una concentración del 0.1 % equivalente a 0.1 ml de carragenina.

Determinación del efecto sobre la inflamación inducida en *Rattus rattus var. albinus*.

Para la determinación de la actividad antinflamatoria, se usó el Método de Edema subplantar, utilizando un pletismómetro (Panlab-Harvard Apparatus). Las especies de *Rattus rattus var. albinus*. se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de 4 especies por grupo, grupo control, grupo patrón, y grupo problema. Se estimó el volumen de la zona subplantar derecha de cada espécimen; para luego iniciar la inducción de la inflamación mediante inyección subplantar de solución de carragenina al 1% (0,1 ml)

De esta manera, los tratamientos fueron administrados y controlados de la siguiente manera:

Grupo de control: media hora después de aplicar la solución de carragenina, se administró 0.5gr de la crema base en la zona subplantar del miembro inferior derecha.

Grupo problema: media hora después de aplicar la solución de carragenina, se aplicó

la crema realizada con *Malus domestica* (manzana verde) 2% v/v (0,1 ml de la crema que pesaba aproximadamente 0.1046 g) todo por vía tópica, así como la crema se aplicó cada 1, 3 y 5 horas durante todo el día.

Grupo de patrón: media hora después de infundir la solución de carragenina, se aplicó por vía tópica 0,1gr de diclofenaco. Repitiendo la aplicación cada 1,3 y 5 horas durante el día.

Fórmula para la evaluación del proceso inflamatorio

$$\%Inhibición = \frac{(Ct - Co) * (Ct - Co)}{(Ct - Co)_{control}} \times 100$$

$$(Ct - Co)_{control}$$

En donde Ct es el volumen de la parte subplantar al tiempo “t” después de la inyección de la carragenina, Co es el volumen de NaCl desplazado en el Pletismómetro por la extremidad inferior posterior en *Rattus rattus* var. *albinus*. antes de la inyección de carragenina.²⁹

4.2. Población y muestra.

Población vegetal: las cáscaras de *Malus domestica* (manzana verde) que se obtuvo el mes de Julio del año 2018, de la zona de los campos del caserío de Chachapoyas, Ancash.

Muestra: 100 mg de muestra molida de cáscaras de *Malus domestica* (manzana verde).

Población Animal: *Rattus rattus* var. *albinus*. de ambos sexos de 250 mg que fueron obtenidas del bioterio- Uladech

Muestra animal: 12 *Rattus rattus* var. *albinus*.

4.3. Definición y operacionalización de variables e indicadores.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores
Dependiente: Efecto antiinflamatorio	La propiedad antiinflamatoria se basa en disminuir sustancias liberadas como prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos por las enzimas ciclooxigenasas tipo I y II, y generadas por el ácido araquidónico.	Medición del edema sub-plantar del miembro inferior derecha trasera de <i>Rattus rattus</i> en el pletismómetro digital	Volumen de desplazamiento de agua (ml) % Inhibición de la inflamación
Independiente: Crema	Son sistemas en fases o formas farmacéuticas para uso externo de consistencia semisólida.	Se concentró en la crema base el extracto etanólico de cáscara de <i>Malus domestica</i> .	Crema al 2% a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus domestica</i> .

4.4. Instrumentos de Evaluación

Se utilizó la técnica de la observación directa, medición y registro de los volúmenes de desplazamiento en milímetros de la solución en el pletismómetro (Panlab-Harvard Apparatus) y otras características que se observen en la medición del efecto antiinflamatorio. Los datos obtenidos fueron registrados en fichas de recolección de datos.

4.5. Plan de análisis.

Para la evaluación de la inflamación se almacenaron los datos en una hoja del programa Excel 2016, mediante una estadística descriptiva se sacaron promedios y se generaron tablas.

4.6. Matriz de consistencia

Título de investigación	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Variable	Tipo y diseño de investigación	Población y muestra	Plan de análisis
Efecto antiinflamatorio de una crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus doméstica</i> (manzana verde) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> .	¿Tendrá efecto antiinflamatorio la crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus doméstica</i> (manzana verde) en <i>Rattus rattus var. albinus</i> ?	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar el efecto antiinflamatorio de una crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus doméstica</i> (manzana verde) en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p> <p>Objetivo específicos</p> <p>-Determinar el control de calidad de la crema a base de extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus Domestica</i> (manzana verde).</p> <p>Determinar el volumen de desplazamiento de agua destilada (pletismómetro) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y crema a base de <i>Malus doméstica</i> (manzana verde).</p> <p>-Determinar el porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus Domestica</i> (manzana verde) inducida en <i>Rattus rattus var. albinus</i>.</p>	La crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de <i>Malus doméstica</i> (manzana verde) tiene efecto antiinflamatorio en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	Dependiente: Efecto antiinflamatorio o Independiente: Crema	Cualitativo, de diseño experimental, de un nivel explicativo.	<p>Población vegetal: cáscaras de <i>Malus doméstica</i></p> <p>Muestra vegetal: 100 gr de <i>Malus doméstica</i></p> <p>Población animal: <i>Rattus rattus var. albinus</i></p> <p>Muestra animal: 12 <i>Rattus rattus var. albinus</i></p>	Estadístico (estadística descriptiva)

4.7.Principios éticos

Se incentiva el estudio del uso de plantas en la búsqueda de la conservación de la naturaleza, preservando cultura, creencias y costumbres de los pueblos, que heredaron la sabiduría y conocimientos, que procura forjar nuevas fuentes de principios medicinales para la ciencia y la salud mundial. Siguiendo la declaración de Helsinki en el uso de animales sin producir sufrimiento en bien de la investigación.³⁸

V. RESULTADOS

5.1 Resultados

Tabla 01. Control de calidad de la crema elaborada a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus doméstica* (manzana verde).

CONTROL DE CALIDAD	
pH	5
Extensibilidad	5 cm ²
Olor	A manzana
Color	Verde claro
Uniformidad	Sin partículas extrañas

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 02. Volumen promedio de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% (pletismómetro-Panlab/Harvard Apparatus) en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y crema base de *Malus doméstica* *Rattus rattus* var. *albinus*.

Tratamiento	Volumen Promedio (mL) de NaCl 0.9% desplazado				
	Basal	Inflamado	1h	3h	5h
	Blanco	1,83	2,60	2,43	1,76
Diclofenaco en gel	1,66	2,59	1,77	1,74	1,68
Crema a base de <i>M. d</i>	1,40	2,60	2,60	2,15	1,45

Fuente: Datos propios de la investigación

Leyenda: *Malus domestica* (M. d)

Tabla 03. Porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema elaborada a base de extracto etanólico de la cáscara de *Malus doméstica* (manzana verde), inducida en *Rattus rattus var. albinus*

% inhibición antiinflamatoria			
Tratamiento	1 h	3h	5 h
Diclofenaco en gel	82%	85%	91%
Crema al base de M. d	00%	60%	87%

Fuente: Datos propios de la investigación

Leyenda: *Malus domestica* (M. d)

5.2 ANÁLISIS DE RESULTADOS:

En cuanto a lo encontrado en la tabla 01 las características organolépticas de la crema los resultados obtenidos en los ensayos para el control de calidad nos muestran que cumple con buen olor agradable, la extensibilidad también es buena pues se demuestra su fácil extensibilidad para mejor penetración, en la determinación de partículas extrañas es uniforme sin verse partes grumosas que puedan irritar la piel o rascarla. En relación con el pH, de 5, en la crema se obtuvo ese valor, que difiere con lo encontrado por Gutiérrez Y,³⁷ quien encontró en su control un mejor pH es de 5,8 a partir de un extracto de hojas de *Talipariti* en su crema. También Llumiluiza F,³⁸ encontró un valor de pH 6,5 diferente con su extracto de hojas Chuchugaso en su crema elaborada. En tanto para Quispe V,³⁹ en su formulación de una crema elaborada a base del extracto de hojas de *Calceolaria* obtuvo un pH 4.

Los resultados observados en la tabla 02 con respecto al volumen promedio de desplazamiento de cloruro de sodio 0.9% en estado basal e inflamación luego de administración de carragenina, diclofenaco y crema base de *Malus domestica* demuestran que la crema elaborada posee efecto antiinflamatorio, al disminuir del edema plantar en estado basal medido con pletismómetro. Se observa en los 3 grupos que existe una disminución con respecto al tiempo así se nota que luego de la medida basal de 1.66 con diclofenaco a la 1 hora de aplicado el tratamiento se desplazó un volumen igual a 1.77 ml, a la 3 hora 1.74 ml y a las 5 horas 1.68 ml, en contraste con la crema a base del extracto etanólico de la cáscara de *Malus domestica* en el hallamos en el basal 1.40 ml a la primera 2.60 ml pasado las 2 horas se observa 2.15 ml y a las 5 horas un volumen de desplazamiento de 1.45 ml.

El edema es producido por una convergencia de sustancias como histamina inducidos por la carrageinina, extravasación celular de otros componentes y localización de la inflamación que generan un excesivo volumen con característica rojiza y caliente esto ocupa un determinado espacio que a medida que disminuye la reacción innata producto de sumar como tratamiento alguna sustancia puede dejar de desplazar el agua en el aparato, el efecto antiinflamatorio del diclofenaco se ha observado que desplaza menos cantidad de agua del aparato porque es eficaz mientras que la crema con el extracto etanólico mantiene hasta la 3 un volumen elevado, mientras que en la hora 5 ya es similar al diclofenaco.⁴⁰

Con respecto a los resultados observados en la tabla 03 el porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema elaborada a base de extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica*, fue de 87 % a las 5 horas desde la aplicación de la crema con el extracto etanólico y puede afirmarse que el efecto se acerca al que se evidencia con la aplicación de diclofenaco en gel, con una porcentaje de 91% observándose reducción del proceso inflamatorio en un 77% de eficacia a la 5 hora en relación al medicamento patrón.

Datos que defieren por lo hallado por Mejía H,⁴¹ quien obtuvo un crema a base del extracto etanólico de “chupasangre” quien encuentra eficacia al 3 %. En tanto Illescas J,⁴² que encontró en su crema a base de Palta una eficacia de 64% muy debajo por lo obtenido por el estudio presente.

El efecto antiinflamatoria del *Malus doméstica*, se debe a su composición química, que ha sido estudiada por diversos investigadores, e incluye entre sus componentes a los flavonoides, terpenoides, que han demostrado que su inhibición se asemeja a las enzimas implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico, como la

ciclooxigenasa, lipooxigenasa, y radicales libres, estos por influencia de su actividad para disminuir los procesos de inflamación.⁴³

Este estudio nos demuestra un nuevo camino para el material vegetal que puede ser usado en la población en problemas que crucen con inflamación y de forma muy cercana obtenerla por ser un fruto muy abundante en la comunidad.

VI. CONCLUSIONES

6.1. Conclusiones

- Se determinó que la crema elaborada a base del extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica* (manzana verde) tiene efecto antiinflamatorio.
- El control de calidad de la crema elaborada a base del extracto etanólico de cáscara *Malus doméstica* mostro un color verde claro, un olor a manzana, un pH 5, y una extensibilidad de 5 cm².
- Los volúmenes de desplazamiento de agua destilada del grupo blanco fueron a la 1 hora 2.43ml en la 3 hora 1.66ml a las 5 horas 1.63ml, con el diclofenaco en gel fueron a la 1 hora 1.77ml a la 3 hora 1.74ml a las 5 horas 1.68ml, con la crema elaborada a base del extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica* fueron de 2.60 ml a la 1 hora, 2.15 ml a las 3 horas y 1.45 ml a las 5 horas.
- El porcentaje de inhibición antiinflamatoria de la crema elaborada a base del extracto etanólico de cáscara de *Malus doméstica* a la primera hora fue de 00%, a la tercera hora se obtuvo un 60% y a la quinta hora un 87%.

6.2. Recomendaciones

- Se sugiere que *Malus domestica* sea evaluada con otras técnicas y métodos y darle mayor relevancia a su efectividad antiinflamatoria.
- Adquirir otros aparatos para la medición del efecto antiinflamatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. "Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023." [Internet]. 2014 [citado 2019 abril 23]. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>
2. Galves J. Conocimiento, aceptación y uso de medicina tradicional peruana y de medicina alternativa/complementaria en usuarios de consulta externa en Lima Metropolitana. *Revista Peruana de Medicina Integrativa*, 2017;2(1): 47. Disponible en: <http://rpmi.pe/ojs/index.php/RPMI/article/view/44>
3. Caballero-Gutiérrez Lidia, Gonzáles Gustavo F. Alimentos con efecto anti-inflamatorio. *Acta méd. peruana* 2016 ; 33(1): 50-64. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100009&lng=es.
4. Hidalgo R. Beneficios de La Manzana (*Malus Domestica*) en la Salud. *Revista de Investigación e Información en Salud*, 2016;11 (1): 58. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2075-61942016000300009&script=sci_arttext&tlng=es
5. Batanero E. Análisis del consumo simultáneo de medicamentos y plantas medicinales en población española mayor de 65 años. *Pharmaceutical Care España*, 2017;19(2):6979. Disponible en: <https://www.pharmcareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/385>

6. Alberto M. Actividad antiinflamatoria de flavonoides naturales estructuralmente relacionados. *Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 2007;6(6): 313-314. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/856/85617472001.pdf>
7. Gonzales F. Empleo de antioxidantes en el tratamiento de diversas enfermedades crónico-degenerativas. *Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud*, 2015;18(1): Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2015/vre151c.pdf>
8. Campoverde C. Reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y su tolerancia a fármacos alternativos. En *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma, 2016;1(1):148-153. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1695403315002222>
9. Maria J. Antiinflamatorios. *Divinsa*.2014;28(5): 19-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antiinflamatorios-X0213932414516582>
10. Toledo C. Inflamación: mediadores químicos. *Rev. Act. Clin. Med* [revista en la Internet]. [citado 2019 Sep 28]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000400005&lng=es
11. Calderón A. Revisión de las bases fisiopatológicas de la inflamación. *Revista CONAMED*, 2017;22(1): Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79351>

12. Pastene N. Actividad de extractos ricos en polifenoles de cáscara de manzana sobre *Helicobacter pylori*: estudios in vitro e in vivo [Tesis Doctoral]. Universidad de Chile. 2010
13. Hipólito E. Efecto de la extracción de los compuestos antioxidantes de la cáscara de manzana con solventes, sobre la bioactividad y su capacidad antioxidante. *Investigación Universitaria Multidisciplinaria: Revista de Investigación de la Universidad Simón Bolívar*, 2012; 11(1):123-130. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4281255>
14. Cervantes V. Actividad antioxidante de extractos de semilla de tres variedades de manzana (*Malus domestica* Borkh-Rosaceae-). *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2010;9(6):446-456. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/856/85615688004.pdf>
15. Caballero L, González G. Alimentos con efecto anti-inflamatorio. *Acta médica peruana* 2016 ; 33(1):50-64. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S172859172016000100009&lng=es.
16. Christelle A. Procianidinas y triterpenos antiinflamatorios en 109 variedades de manzana. *Revista de química agrícola y alimentaria*. 2012;60(42): 10546-10554. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf302809k>
17. Lee Y. Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de frutas y verduras crudas y procesadas. *Biomedical Science Letters*. 2018, ;24(3):196-205. Disponible en: <https://www.e-sciencecentral.org/articles/SC000033597>

18. Pires T. Propiedades antioxidantes y antimicrobianas de la variedad de manzana portuguesa seca (*Malus domestica* Borkh. Cv Bravo de Esmolfe). *Química alimentaria*, 2018;240(1):701-706. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814617313286>
19. Robinson J. Taxonomía del género *Malus* Mill. (Rosaceae) con énfasis en la manzana cultivada, *Malus domestica* Borkh. *Plant Systematics and Evolution*, 2001;226(2):35-58. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s006060170072>
20. Guyot S. Variabilidad de la composición polifenólica de frutas y jugos de manzana (*Malus domestica*). *Revista de Química Agrícola y Alimentaria*, 2003;51(21): 6240-6247. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf0301798>
21. Maldonado M. Propiedades quimio preventivas del mango y la manzana en el cáncer de colon. *Salud (i) ciencia (Impresa)*. 2014;20(6): 614-618. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/128728>
22. Pauro R. Plantas alimenticias, medicinales y biocidas de las comunidades de Muñani y Suatia, provincia de Lampa (Puno - Perú). *Ecol. apl. [Internet]*. 2011; 10(1): 41-49. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-22162011000100005&lng=es.
23. Merino J, Noriega B. "Piel: estructura y funciones." Universidad de Cantabria. [Internet].2011;14 (3): 2-11. Disponible en: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%252011-Bloque%2520II-La%2520Piel.%2520Estructura%2520y%2520Funciones.pdf>

24. Tirado C, Martínez R. "Cuidados de la piel del anciano." *Dermatología Peruana*. 2008;18(2): 106-110. Disponible en : http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v18_n2/pdf/a05v18n2.pdf
25. Rodríguez E. Castell M, Campos A. "Piel y anexos." *Histologia y biologia celular*. 2013; 2(1):207. Disponible en : <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1995§ionid=150301510>
26. Meruane M. Desarrollo de la Piel y sus Anexos en Vertebrados. *Int. J. Morphol.* [Internet]. 2012,30(4): 1422-1433. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022012000400025&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400025>.
27. Lieschke, G. Estudio de la inflamación en el cuerpo, *Revista Current Biology*. [En línea]. 2013 [Citado el 10 de junio del 2016] Disponible en: <http://redpacientes.com/social/posts/view/30359/114>
28. Tapia O. Inflamación y reparación. *Fisioterapia PUCV*. [En línea]. 2011. [consultado el 16 de Junio de 2016]. Disponible en: <http://ocw.pucv.cl/cursos-1/fisioterapia-i/materiales-de-clases-1/catedras/01-inflamacion>
29. Sampietro M. Fase de respuesta de inflamación. [En línea]. 2013. [consultado el 16 de Junio de 2016]. Disponible en: <https://g-se.com/es/prevencion-y-rehabilitacion-de-lesiones/blog/fase-de-respuesta-inflamatoria>.

30. Montero T. Daño múltiple de órganos: morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. *rev cub med mil.* 2001;77-88. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500013&lng=es.
31. Villalba E. Inflamación I. *Revista de Actualización Clínica Investiga,* 2014;43(1):2261. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2304-37682014000400004&script=sci_arttext&tlng=es
32. Gonzales A. Obtención de aceites esenciales y extractos etanólicos de plantas del Amazonas. [Tesis Doctoral].2004. Universidad Nacional de Colombia-Sede Manizales. <http://www.bdigital.unal.edu.co/1173/>
33. Morales E, Tobar H .Diseño de los procedimientos generales de operación estándar (poe's) para las formas cosméticas fabricadas en el laboratorio de Tecnología Farmacéutica II. [Tesis] El Salvador .Universidad de El Salvador. Facultad de Química y Farmacia.2010.
34. Farmacopea de los Estados Unidos. *USP 30. NF-25. The United States Pharmacopeial Convention.*Vol. 1.2007. Estados Unidos de América. Disponible en [:https://www.academia.edu/36294438/FARMACOPEA_DE_LOS_ESTADOS_UNIDOS_DE_AMÉRICA_NF_25_Volumen_1](https://www.academia.edu/36294438/FARMACOPEA_DE_LOS_ESTADOS_UNIDOS_DE_AMÉRICA_NF_25_Volumen_1)
35. Espinoza E. Efecto antiinflamatorio de un gel elaborado a base de extracto seco de hojas de *Minthostachys Mollis* (muña) en *Rattus Rattus*. [Tesis]

- Universidad Católica los Ángeles de Chimbote 2018. Disponible en:
<http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/123456789/7978>
36. Comité Institucional de Ética en Investigación. Código de Ética para la Investigación. Versión 1 [Artículo en línea] Chimbote, Perú. 2016[citado 21 de octubre de 2019]. Disponible en:
<https://erp.uladech.edu.pe/sigec/moduloinvestigacion/?dom=03&mod=012>
37. Gutierrez Y. Propuesta de una formulación semisólida a partir de un extracto hidroalcohólico de talipariti elatum sw. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. [Revista en Internet] 2017;3(2). Disponible en:
<http://www.rcfa.uh.cu/index.php/RCFA/article/view/94/126>
38. Llumiluiza F. Desarrollo de un medicamento analgésico tópico de Maytenus laevis Reissek (Chuchuguaso).[Tesis]. 2013. Universidad Central del Ecuador. 2013. Disponible en:
<http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/1465>
39. Quispe V. Formulación de una crema elaborada a base del extracto atomizado de las hojas de *Calceolaria rupestris Molau* "romero". Ayacucho, 2015. 2015. [Tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. 2015. Disponible en: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/1158>
40. Lopes A, Cunha T. Mecanismos moleculares involucrados na ativação de macrófagos por carragenina: papel dos receptores de reconhecimento padrão. 2017. [Citado el 10 de junio del 2016]. Disponible en:
<https://bdpi.usp.br/item/002860691>

41. Mejia, H, et al. Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica. [Tesis]. 2017. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/6393>
42. Illesca J. Potencial Actividad antiinflamatoria de la crema a partir de las lactonas sesquiterpénicas aisladas de las testas de *Persea americana* Mill “Palta Fuerte” sobre ratones albinos. 2018. [Tesis]. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1861>
43. Cerda A. Valorización del polvo de orujo obtenido de la manzana mexicana nativa (*Malus domestica* var. Rayada): propiedades químicas, tecnofuncionales y antioxidantes. *Alimentos vegetales para la nutrición humana*. 2015;70(3):310-316. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11130-015-0495-4>

ANEXO:

Anexo 01

Descripción Taxonómica

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO.

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae.
- Super Orden: Rosanae
- Orden: Rosales
- Familia: Rosaceae
- Género: **Malus**
- Especie: **M. domestica** (Suckow) Borkh.
- Nombre común: "manzana verde"

Muestra alcanzada a este despacho por KARINA DENISSE DÍAZ VÁSQUEZ, identificado con DNI: 40556323, con domicilio legal Chimbote, Zona de Reubicación, Mz. O Lte. 3. Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Católica los Angeles de Chimbote (ULADECH), cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: "Efecto antiinflamatorio del extracto etanólico de la cáscara de **Malus domestica** "manzana verde" en **Rattus rattus** var. **albinus**".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 18 de octubre del 2019




Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT

Anexo 02

Evidencias Fotográficas

