



UNIVERSIDAD CATÓLICA LOS ÁNGELES
CHIMBOTE

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

EFEECTO CICATRIZANTE DE UN GEL ELABORADO A
BASE DEL EXTRACTO DE *Artemisia annua L.* (Altamisa)

*en *Rattus rattus var. albinus**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

ALFARO MEDRANO, GIULIO HANSEL

ORCID: 0000-0002-3175-1558

ASESOR

ZEVALLOS ESCOBAR, LIZ ELVA

ORCID: 0000-0003-2547-9831

CHIMBOTE, PERÚ

2020

**EFECTO CICATRIZANTE DE UN GEL
ELABORADO A BASE DEL EXTRACTO DE
Artemisia annua L. (ALTAMISA) en *Rattus rattus var
albinus.***

EQUIPO DE TRABAJO

AUTOR

Alfaro Medrano, Giulio Hansel

ORCID: 0000-0002-3175-1558

Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, Bachiller, 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

RODAS TRUJILLO, KAREM JUSTHIM

ORCID: 0000-0002-8873-8725

JURADO EVALUADOR

Dr. Díaz Ortega, Jorge Luis

Presidente

*Mgtr. Ramírez Romero, Teodoro
Walter*

Miembro

*Mgtr. Rodas Trujillo, Karem
Justhim*

Miembro

Mgtr. Liz Zevallos Escobar

Asesor

AGRADECIMIENTO Y DEDICATORIA

Agradezco a Dios por haberme dado la vida y permitirme ser parte de esta gran familia.

A mi madre; por ser un pilar muy importante en mi vida y en el camino de mi formación profesional, por brindarme su confianza por darme siempre su cariño y su apoyo incondicional frente a todo. También a mi padre en el cielo que gracias a él a su enorme esfuerzo, cariño y confianza siempre estuvo a mi lado dándome fuerzas para seguir adelante y junto a mi madre son el motivo principal y pilares más importantes en el camino hacia mi formación profesional.

A mis Hermanos y sobre todo a mi prima Milagros y mi Tía Leonor siempre me apoyaron en todo, brindándome sus consejos, motivándome a continuar y nunca rendirme.

A mi asesora de tesis Liz Zevallos Escobar por su dedicación y apoyo.

Gracias a todas estas personas importantes en mi vida que siempre estuvieron ahí para brindarme sus conocimientos y toda su ayuda, así como mis compañeros de clase con quienes conviví lindos años de estudios y amistad compartiendo muchas experiencias

RESUMEN

Se usa plantas medicinales como tratamiento alternativo por su bajo costo y eficacia. El objetivo es determinar el efecto cicatrizante de un gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L* en *Rattus rattus var. albinus*. La metodología pertenece a un estudio de diseño experimental in vivo: “lesión inducida por corte en ratones”; empleando geles elaborados a partir del extracto hidroalcohólico a concentraciones de 2% y 5% los que fueron sometidos a controles Fisicoquímicos. Frente a otros 2 grupos: estándar cuyo Tratamiento (Tto); es Dexpanthenol (Bepanthen®) y un grupo blanco (sin Tto); para los 4 grupos se seleccionó N=4 ratones machos con un peso de 200-300g evaluándose el tiempo de cicatrización luego de la aplicación de una capa fina de cada Tto 1 vez por día sobre las lesiones que se le realizaron inicialmente en la parte dorsal de 2cm de largo con una profundidad de 1mm aprox. Las características Fisicoquímicas del gel son aceptables, Se identificó metabolitos flavonoides, taninos, triterpenos o esteroides; el tiempo de cicatrización completa (ZC) del gel al 2% fue al día 9 en 3 de 4 animales, gel al 5% en 2 ratones al día 9 y el restante al día 10, el estándar (dexpanthenol) 3 de 4 animales la (ZC) fue día 10 y el grupo blanco 2 de 4 ratones cicatrizaron al día 10 y lo restante al día 13. Se concluye que el gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua l.* tiene efecto cicatrizante en *rattus rattus var. albinus*

Palabras claves: *Artemisia annua l.*, cicatrizante, extracto, Dexpanthenol

ABSTRACT

Medicinal plants are used as an alternative treatment due to their low cost and effectiveness. The objective is to determine the healing effect of a gel made from the extract of *Artemisia annua* L in *Rattus rattus* var. *albinus*. The methodology belongs to an in vivo experimental design study: "injury induced by cutting in mice"; using gels made from the hydroalcoholic extract at concentrations of 2% and 5% which were subjected to Physicochemical controls. Against other 2 groups: standard whose Treatment (Tto); is Dexpanthenol (Bepanthen®) and a target group (without Tto); For the 4 groups, N = 4 male mice with a weight of 200-300g were selected, evaluating the healing time after applying a thin layer of each Tto 1 time per day on the lesions that were operated on in the dorsal part of 2cm long. The physicochemical characteristics of the gel are acceptable. The extract does present metabolites that promote healing (flavonoids, tannins); the complete healing time (ZC) of the 2% gel was on day 9 in 3 of 4 animals, 5% gel in 2 mice on day 9 and the remaining on day 10, the standard (dexpanthenol) 3 of 4 animals was (ZC) was day 10 and the target group 2 of 4 mice healed on day 10 and the remainder on day 13. It is concluded that the gel made from the extract of *Artemisia annua* l. has a healing effect on *rattus rattus* var. *Albinus*

Keywords: *Artemisia annua* L, healing, extract, Panthenol

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. REVISION DE LITERATURA	5
2.1 ANTECEDENTES	5
2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN	9
2.2.1. LA PIEL	9
2.2.1.1. FUNCIONES DE LA PIEL.	9
2.2.1.2. ESTRUCTURA DE LA PIEL	10
2.2.1.2.1. EPIDERMIS	10
2.2.1.2.2. DERMIS	12
2.2.1.2.3. HIPODERMIS	12
2.2.2 HERIDA	13
2.2.2.1. CLASIFICACION DE LAS HERIDAS	13
2.2.3 CICATRIZACION	14
2.2.3.1. TIPOS DE CICATRIZACION ²⁸	14
2.2.3.2. FASES DE LA CICATRIZACION	15
2.2.3.2.1. FASE INFLAMATORIA	16
2.2.3.2.2. FASE PROLIFERATIVA	18
2.2.3.2.3. FASE DE REMODELACIÓN TISULAR	19
2.2.4 ARTEMISIA ANNUA L. (altamisa)	21
2.2.4.1. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA	21
2.2.4.2. DESCRIPCIÓN DE LA FAMILIA ASTERACEAE	22
2.2.4.3. DESCRIPCIÓN DEL GENERO <i>Artemisa</i> .	22
2.2.4.4. RESEÑA HISTÓRICA DE LA <i>Artemisa annua l.</i>	22
2.2.4.5. ORIGEN DE LA DE LA PLANTA MEDICINAL <i>Artemisia annua l.</i> (Altamisa)	23
2.2.4.6. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA	23
2.2.4.7. DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA.	24
2.2.4.8. CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS Y MICROSCOPICAS	24
2.2.4.9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	24
2.2.5 GELES	25

2.2.6 METABOLITOS SECUNDARIOS QUE CONTRIBUYEN A LA CICATRIZACION	27
III. HIPOTESIS.	29
IV. METODOLOGIA	30
4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	30
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	31
4.3 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	32
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
4.4.1 PROCEDIMIENTOS	33
a. Obtención del extracto hidroalcohólico	33
b. Identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico mediante screnning fitoquímico. ²⁰	33
c. Formulación del gel cicatrizante a base del extracto de <i>Artemisia annua l.</i> al 2 y 5%.	36
d. Características fisicoquímicas del gel cicatrizante al 2 y 5% a base del extracto de <i>Artemisia annua l.</i> ³⁸	37
e. Evaluación del Efecto Cicatrizante del gel elaborado a base del extracto de las hojas de <i>artemisia annua L.</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i>	38
4.5 PLAN DE ANÁLISIS.	41
4.6 MATRIZ DE CONSISTENCIA	42
4.7. PRINCIPIOS ÉTICOS	43
V. RESULTADOS	44
ANALISIS DE RESULTADO	50
VI. CONCLUSION:	55
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56
ANEXOS	65

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Screenning fitoquímico de los metabolitos que contiene el extracto de Artemisia annua L.	44
Tabla 2. Características fisicoquímicas del gel elaborado a base del extracto de Artemisia annua L. a concentraciones de 2 y 5 %.	45
Tabla 3. Días de cicatrización del grupo gel al 2 y 5% frente a los grupos estándar	46
Tabla 4: Análisis estadístico tukey de los resultados obtenidos en los días de cicatrización completa de los grupos gel al 2 y 5% frente al grupo estándar y blanco.	47
Tabla 5. Inicio de formación de costra (Ifc) en los días 2 y 3 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de Artemisia annua L, Dexpanthenol y blanco en Rattus rattus var. albinus.	48
Tabla 6. Formación de costra completa (Fcc) en los días 4,5 y 6 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de Artemisia annua L, Dexpanthenol y blanco en Rattus rattus var. albinus.	48
Tabla 7. Caída de costra completa (Ccc) en los días 4,6,7,8 y 10 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de Artemisia annua L, Dexpanthenol y blanco en Rattus rattus var albinus.	49
Tabla 8. Cicatrización completa (Zc) en los días 8,9,10,12 y 13 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de Artemisia annua L, Dexpanthenol y blanco en Rattus rattus var. albinus.	49

I. INTRODUCCION

La medicina tradicional se define como el conjunto de conocimientos obtenidos generación tras generación, la cual, se posiciona cada día en un lugar más privilegiado gracias a que es utilizada ampliamente por muchas de las poblaciones de bajos recursos económicos, atribuyéndoles mejores beneficios, seguridad y eficacia para la cura de sus males.^{1,2}

La población que hoy en día utiliza la medicina natural como una alternativa terapéutica es de un aproximado equivalente al 80% de la población mundial con alrededor de 350,000 a 500,000 especies vegetales en todo el planeta que presentan algún efecto beneficioso para la salud.²

La riqueza de las plantas medicinales en el Perú es muy grande, con un aproximado de 4400 especies vegetales siendo la región andina el lugar en donde se encuentra una gran proporción, cuyos usos son conocidos por los pobladores.³

Entre una de estas la planta se encuentra el género *Artemisia*. Este genero incluye alrededor de 400 especies sus mayores representantes son aquellas especies que presentan arbusto o hierbas aromáticos entre las que se destaca la *Artemisia annua L.* Originaria de Asia con uso tradicional de hace más de 2000 años. Es comúnmente conocida como: Artemisia, altamisa o ajeno chino. Esta especie es muy destacada y reconocida gracias al gran aporte terapéutico que brindo a la comunidad médica y científica a mediados de la segunda guerra mundial como fuente de nuevas y efectivas drogas antimalaricas. La artemisinina, es su principal metabolito con efectividad terapéutico, aniquila de modo directo a los parásitos de la Malaria, pero también se le

atribuye y reconoce los efectos terapéuticos que pueden brindar sus partes aéreas, como propiedades bacterianas, antiséptica, antiinflamatorias.⁴

La piel es uno de los mayores y más importantes órganos de la anatomía humana, es el órgano “considerado como la envoltura viva del cuerpo”. Es una membrana fibroelástica, que tiende a desempeñar una gran variedad de funciones como la termorregulación, protección frente a agresiones externas, la absorción frente a los rayos ultravioleta y la producción de vitamina D.^{5,6}

Las heridas son lesiones que generan la ruptura de una parte blanda del organismo (piel o mucosa) ya sea por una lesión provocada por algún tipo de agente físico (accidente automovilístico, caída), agente químico, una enfermedad o alguna intervención quirúrgica.^{5,7}

La curación satisfactoria una herida tiende a producirse por la formación de una cicatriz en la lesión² Según Arenas J.⁷, “más del 30% de la población presenta cicatrices como recordatorio de estas situaciones”. La cicatrización compete una serie de procesos biológicos que el propio organismo tiende a generar, para poder lograr recuperar su integridad y arquitectura, estos procesos suelen aparecer cuando la epidermis y la dermis experimentan una lesión, ya que, aquel tejido que fue dañado, ya no puede ser sustituido por el organismo.^{7,8}

El proceso de cicatrización tiene un tiempo determinado para que el organismo ponga en marcha este fenómeno, dependiendo de la gravedad del mismo, hoy en día podemos encontrar diferentes estrategias que pueden acelerar dicho proceso, dado a que este problema es de gran prevalencia a nivel mundial, la industria farmacéutica formulara productos a base de este beneficio, como el uso de gel, cremas o algún otro tipo de

forma farmacéutica, pero para algunas personas no soy muy accesibles debido a su alto costo, gracias a esta enorme problemática se genera la utilización de las plantas medicinales.⁶

Los flavonoides como la quercetina, es el metabolito secundario que favorece los procesos de cicatrización, su mecanismo de acción se basa en el favorecimiento de la proliferación de fibroblastos, lo que conlleva al aumento de la síntesis de colágeno y que gracias al efecto astringente y antiinflamatorio generan en conjunto la aceleración del proceso antiinflamatorio.⁹

Por el gran beneficio que presenta las hojas de la especie *Artemisia annua L.*, como una opción terapéutica para procesos cicatrizantes, gracias al contenido de flavonoides que su importancia se fundamente en reducir el tiempo de recuperación del tejido dañado, por lo que su investigación dará validez a su uso tradicional atribuyéndole científicamente un beneficio más, en contribución a aquellas poblaciones o pobladores que no pueden tener accesibilidad a productos sintéticos de mayor costo.

De tal manera para la investigación se empleará un método de experimentación in vivo llamado “lesión inducida en ratones” el cual, servirá para evaluar el tiempo de cicatrización luego de la aplicación del gel al 2%, 5%, Dexpanthenol y un blanco, empleando ratones albinos como modelo biológico.

Por lo tanto, al saber los grandes beneficios que nos pueda brindar, se plantea el siguiente problema de investigación: ¿tendrá efecto cicatrizante el gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* en *rattus rattus var. Albinus*.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

- **Objetivo general**
 - Determinar el efecto cicatrizante de un gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* en *Rattus rattus var. Albinus*
- **Objetivo específico**
 - Identificar mediante un scrining fitoquímico los metabolitos que contiene el extracto de *Artemisia annua L.*
 - Evaluar las características Fisicoquímicas del gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* a concentraciones de 2 y 5%.
 - Determinar los días de cicatrización del gel grupo 2% y 5% frente a los grupos estándar (Dexpanthenol) y blanco en *Rattus rattus var. Albinus*
 - Determinar los parámetros del proceso de cicatrización teniendo en cuenta el inicio de formación de costra (Ifc), formación de costra completa (Fcc), caída de costra completa (Ccc) y Cicatrización completa (ZC); del efecto cicatrizante del gel al 2%, 5%, estándar y blanco en *Rattus rattus var. Albinus*

II. REVISION DE LITERATURA

2.1 ANTECEDENTES

INTERNACIONALES

En el año 2010 se realizó un estudio por Mohammad A. et al.¹⁰ El q tuvo como objetivo investigar el efecto del extracto hidroalcoholico sobre la cicatrización de las heridas en la piel entre ratas machos. La población utilizada fue de 30 ratones wistar los cuales, se dividieron en 3 grupos iguales y la metodología fue a través de una herida inducida. La herida fue tratada un día después de haberse realizado su inducción, las áreas de las heridas se midieron en los días 1,5,9,13,17 y 21 y los datos se analizaron utilizando la prueba ANOVA. El resultado obtenido fue significativo entre los días 5,9,13,17 entre los grupos controles y los extractos de *Artemisia aucheri*. Se concluye que el extracto hidroalcoholico de *Artemisia aucheri* si acelero el proceso de cicatrización de las herías disminuyendo la duración de la cicatrización completa.

En el año 2014 Seung Taek. et al.¹¹ Realizaron un estudio en donde demostró la actividad antiinflamatoria y cicatrizante del callo de la planta *Artemisia annua L.* Los resultados demostraron que el callo de *Artemisia annua L.* tiene gran actividad antiinflamatoria a través de la supresión del gen relacionado con la inflamación, Cox2 y que los extractos de etanol también mostraron su capacidad de curar heridas, concluyendo que el extracto de callosidades de *Artemisia annua L.* es un material respetuoso que se puede utilizar como material médico asociado con heridas curativas y antiinflamatorias.

En un estudio realizado en el año 2014 por Faveria Favero et al ¹², tuvieron como objetivo evaluar el potencial farmacológico de la fracción de la lactona sesquiterpenica enriquecida (Lac-Fr) en diferentes modelos de animales experimentales inflamatorios y antinociceptivos. Los resultados que se obtuvieron fueron que la fracción de la lactona sesquiterpenica redujo la sensibilidad al estímulo por alodinia mecánica, redujo el edema causado en la pata por carragenina y promovió una alta actividad antinociceptiva en el modelo de deslizamiento de cola. Concluyendo que el extracto de *Artemisia annua* tiene potencial de ser utilizado para aliviar el dolor.

El año 2015 Wan et al. ¹³ demostró la actividad Farmacológica de la planta medicinal *Artemisia annua l.* en su trabajo de investigación que tuvo como objetivo es estudio de los efectos Antiinflamatorios, antioxidante y antimicrobianos de los extractos de esta planta. El estudio demostró que el extracto obtenido de esta planta medicinal contiene sustancias (metabolitos) que tienen efecto antiinflamatorio, antioxidante y antimicrobiano el cual, se debe considerar para su uso como un producto farmacéutico para el tratamiento de enfermedades dentales.

Chinchilla ¹⁴ en un estudio del año 2015 en Guatemala realizo un trabajo con el objetivo de validar el efecto cicatrizante de las hojas de cipres (*Cupfressus, sp*), el ajenjo (*artemisia absithium*), de las partes del tomillo (*thyus vulgaris*) y de la cabeza de la corteza de nance (*Byrsonima crassifolia*) en la que se contribuyó al estudio farmacológico, en las cuales se seleccionaron 6 lotes con infusiones preparadas al 10% aplicadas en 3

ratas cada 24h durante 15 días con el mismo peso edad y sexo cada uno, en la cual se demostró que las hojas de *artemisia adsithium*) demoraron un promedio de tiempo de cicatrización de 13 días, se concluye que los resultados de las hojas de *artemisia absithium* al no ser significativos frente al grupo control por tal motivo la hipótesis nula es aceptada para dicha planta.

En un estudio realizado en el 2015 por Jahangir K, Mohammad H, Rahmat F, Sedigheh V.¹⁵ En se demostró los efectos histomorfométricos del extracto de *Artemisia sieberi* en la piel de ratones. El estudio se aplicó a 90 ratones los que fueron distribuidos en 3 grupos en donde se aplicó los tratamientos en el dorso afeitado 2 veces al día durante 21 días estudiándose el grosor de la epidermis, hipodermis y dermis y el % de fibra de colágeno. El resultado se observó que extracto si aumento significativamente el grosor de la epidermis en el día 1, la hipodermis, la dermis y el % de fibras de colágeno en el día 3, concluyendo que el extracto de A. sieberi puede ser eficaz para la curación de las lesiones cutáneas aumentando el grosor de las capas cutáneas.

NACIONAL

En 2009 Sagastegui y William ¹⁶ realizaron un estudio de investigación para determinar los componentes fitoquímicos de las hojas de *Artemisia Absinthium* y evaluar el efecto “in vitro” de cada uno de ellos sobre el agente causante del paludismo en el Perú, esto se realizó en especies infectadas con el agente, extrayéndose de las hojas metabolitos como

flavonoides, terpenoides, antraquinonas, alcaloides, terpenos y triterpenos, lactonas, taninos en dosis de 10 y 100 Ug/mL cuyos resultados de inhibición fue de buena a excelente.

Chonane C, Figueroa V.¹⁷ realizaron en el 2011 un estudio de investigación cuya finalidad fue extraer e identificar metabolitos secundarios y cuantificar flavonoides expresados como quercetina y taninos en las hojas de *Artemisia Absinthium L.* “ajeno, en los cuales se pudo determinar la presencia de taninos, flavonoides, esteroides, antraquinonas, cumarinas, alcaloides, sesquiterpenlactonas y absintina en las hojas de *Artemisia absinthium*

2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1. LA PIEL

Definición

La piel o también llamada envoltura viva del cuerpo, es una fibra (fibroelastica), que presenta una compleja estructura, la cual, depende del riego sanguíneo y linfático, está dotada de diferentes funciones tanto pasivas y activas, se encuentra completamente expuesto al mundo exterior, sirve de defensa y da revestimiento a los tejidos profundos protegiéndolos y contribuyendo a mantener su integridad ,se relacionan de forma íntima con las estructuras que se encuentra debajo a través de los tejidos conectivos, nervios, linfáticos y los vasos sanguíneos Su peso es aproximadamente 5kg y en combinación con los anexos como los pelos, glándulas representan el 20%, su grosor depende prácticamente de la zona a la cual recubra, tiende a ser más gruesos en los pies y manos y en los párpados tiende a ser muy finos. ^{18 19}

2.2.1.1. FUNCIONES DE LA PIEL.

- Impide el paso de algunos elementos extraños presentes en el medio exterior.
- Protege frente a los rayos uv, los cuales pueden causar células cancerígenas.
- Repara satisfactoriamente las heridas que sufre y se mantiene así mismo
- Actúa como un órgano excretor, cumpliendo un papel fundamental en la termorregulación de todo el organismo, disminuyendo o aumentando

las pérdidas calóricas, esto se da gracias a que el frío generado por el sudor al evaporarse produce vasoconstricción y vasodilatación

- Mantiene al organismo en un balance hídrico, aumentando la pérdida de líquido y la sed cuando se genera un exceso de calor mientras que con el frío disminuye, pero se puede generar un incremento en la diuresis. ^{20 21}

2.2.1.2. ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel está formada por 3 capas: epidermis, dermis y la hipodermis.

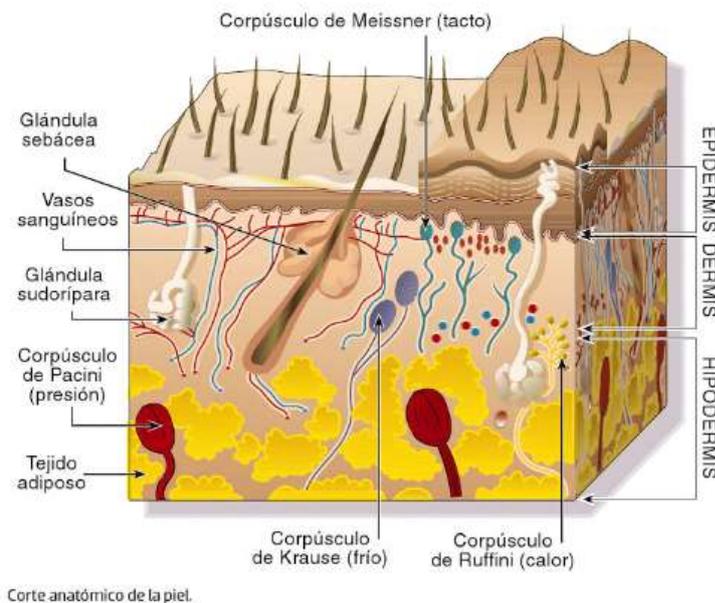


Figure 1. Anatomía de la piel.

Fuente: anatomofisiología de la piel – Alberto Romero Moya

2.2.1.2.1. EPIDERMIS

La Epidermis es la capa más externa de la piel varía entre 0.5mm y 1.5mm de espesor, siendo un tanto más grueso en las palmas y plantas de los pies y un espesor mucho más fino en los párpados, este tejido está constituido por diferentes capas las cuales reciben distintos nombres del nivel más profundo

al más superficial y esto están constituido con diversos tipos de células dispuestas como ladrillos una encima de la otra constituyendo una barrera impermeable contra los diversos patógenos del exterior, entre las capas tenemos²²

1. Capa basal o germinativa: Es la capa más profunda de la epidermis, la cual, está formado por una hilera de células vivas, donde las células son de forma cilíndricas, rectas, regulares, alineadas. Son células que se regeneran constantemente, en donde podemos encontrar a las “células claras” o los meloncitos, células con núcleo oscuro y pequeño, encargadas de la síntesis de melanina, pigmento que le da la coloración a la piel y la protege de los rayos uv.

La melanina que se produce gracias a los melanocitos es transferida a los queratinocitos, es por este motivo que existe una relación muy especial entre ambos. Además, podemos encontrar en esta capa a las células de Langerhans (células inmunológicas), cuya función es de presentar al antígeno a los linfocitos generando una respuesta inmunológica.

2. Capa espinosa. - capa ubicada por encima de la basal, ocupando la mayor parte de la epidermis, son células poligonales unidas entre sí gracias a que presentan muchas prolongaciones, los cuales tienen forma de puentes intercelulares.

3. capa granulosa. - las células de esta capa se tiñen de oscuro, esto se produce por causa de los gránulos de basófilos en las células

romboidales y tienen como nombre gránulos de querato-hialina no tiene la capacidad de dividirse, esto debido a que se dedican plenamente a la síntesis de queratina.

4. capa cornea. - esta capa está formada de células muertas, la cual, se les denomina corneocito y viene a ser el resultado final de la queratinocitocis de la célula epidérmica desde su origen basal, esta capa se encuentra en una constante desecación, gracias a que se produce este fenómeno que nuestra piel se renueva constantemente excepto en los labios, vulva, coca.^{20 22}

2.2.1.2.2. DERMIS

Tejido que sostiene a la epidermis, se encuentra ubicada por debajo de la epidermis, es un tejido echo de fibras de colágeno que le aporta fuerza de tensión y elastina le aporta elasticidad cuyo grosor tiende a variar, esto es dependiendo según la parte del cuerpo, esta irrigado por una trama vascular muy rica.²³

2.2.1.2.3. HIPODERMIS

Según Gutierrez V.²². Nos dice que “Es la capa más profunda de la piel también llamado tejido celular subcutánea o panículo adiposo. Se halla constituida por gran multitud de adipocitos (Células grasas), dispuestos en el lóbulo, separados entre si por haces de fibras colágenas y elásticas que reciben el nombre de trabéculas” La grasa subcutánea presentes en este tejido, es la única responsable de mantener el calor corporal, otra de sus funciones es que actúa como almohadilla frente a los golpes.²

2.2.2 HERIDA

Vargas C. ²⁴ nos dice que “Una herida es una solución de la continuidad normal de los tejidos”. Es la evolución filogenética del hombre, perdió la capacidad de poder regenerar tejido o miembros.

La herida es el área en donde se ha generado la interrupción de la continuidad tanto de las cubiertas celulares externas como anatómicas de la piel. El denominador habitual de la herida es una lesión tisular, la cual, tienden a afectar al organismo dando inicio a una respuesta postraumática tanto neuroendocrina y metabólica, esto se da gracias a que se desencadena una serie de procesos como la liberan de productos celulares hacia la circulación. La pérdida local de fluidos genera dolor con estímulos hacia el cerebro, estos son estímulos neuronales eferentes, todos estos procesos favorecen a la curación.²⁵

2.2.2.1. CLASIFICACION DE LAS HERIDAS

Según su aspecto Salem C et al. ²⁶ se clasifican:

- Contusa: no presenta bordes netos
- Cortante: si presenta bordes netos
- Contuso cortante
- Punzante: producido por un arma blanca
- Atrición: producido por el aplastamiento de una extremidad
- Avulsión, arrancamiento o amputación: perdida de una falange.
- A colgajo: Se caracteriza porque es tangencial a la piel y solo se une a ella por su base.

2.2.3 CICATRIZACION

La cicatriz es una masa de tejido esencialmente fibroso, está revestido por la epidermis neoformada. La Cicatrización de forma general la definiremos como un proceso de reparo o regeneración del tejido cutáneo alterado, teniendo como finalidad la formación de un tejido igual al existente (regeneración). Se forman nuevas fibras más cortas y desorganizadas, el cual nunca presentara las mismas características y fuerza tensora de la piel ilesa. La reparación cutánea que se genera se puede categorizar en 3 formas: ^{24 27}

- A. Primaria: cierre primario.
- B. Secundaria: por segunda intención.
- C. Terciaria: cierre primario tardío.

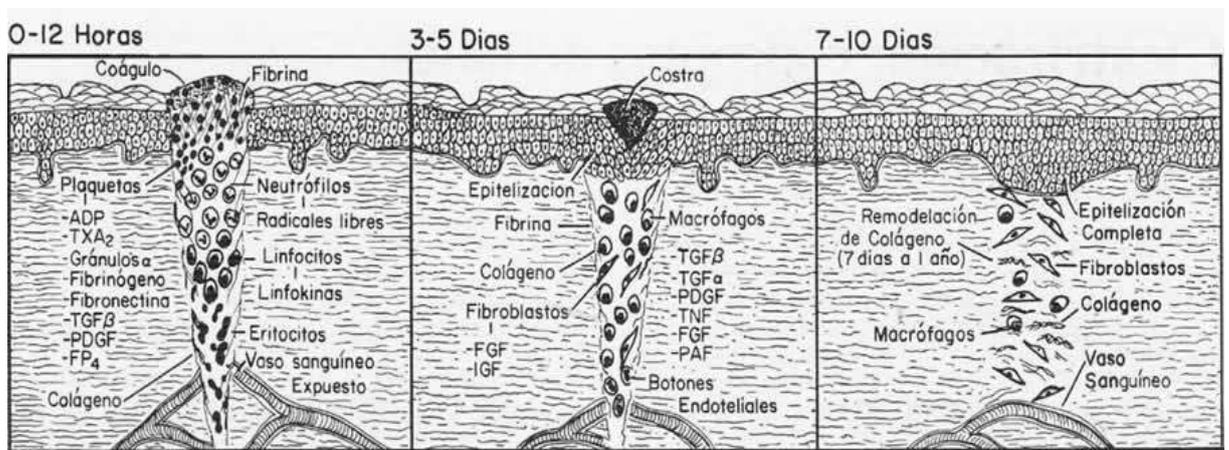


Figure 2. esquema de la progresión del proceso de cicatrización.

Fuente: Beatriz H. Reyes P, Thomas A, Moustoe.³⁰

2.2.3.1. TIPOS DE CICATRIZACION²⁸

1. Cicatrización por primera intención.

Este tipo de cicatrización ocurre cuando el tejido es incidido (un corte aséptico), en pocas palabras, esta se dará en heridas no contaminada,

produciéndose su superación sin complicaciones la cual, requiere de solo cantidades pequeñas de tejido nuevo.

2. Cicatrización por segunda intención.

Se generalmente causado por una infección, la herida deja de sanar y el proceso de cicatrización se vuelve más complicado y prolongado, ocurre una pérdida de tejido excesiva.

3. Cicatrización por tercera intención.

Este proceso se genera cuando 2 tejidos de granulación se encuentran juntos, es principalmente seguro para aquellas heridas de alto riesgo infeccioso o aquellas heridas traumáticas.

2.2.3.2. FASES DE LA CICATRIZACION

Para poder restablecer la integridad de la piel después de a ver sido lesiona, el cuerpo humano cuanta con diversos procesos de acción simultánea, las cuales, se conocen como “reparación cutánea”. Se dividen en tres fases generales y estas se subdividen, contienen elementos celulares y también agentes extracelulares que son quienes los caracterizan. ²⁵

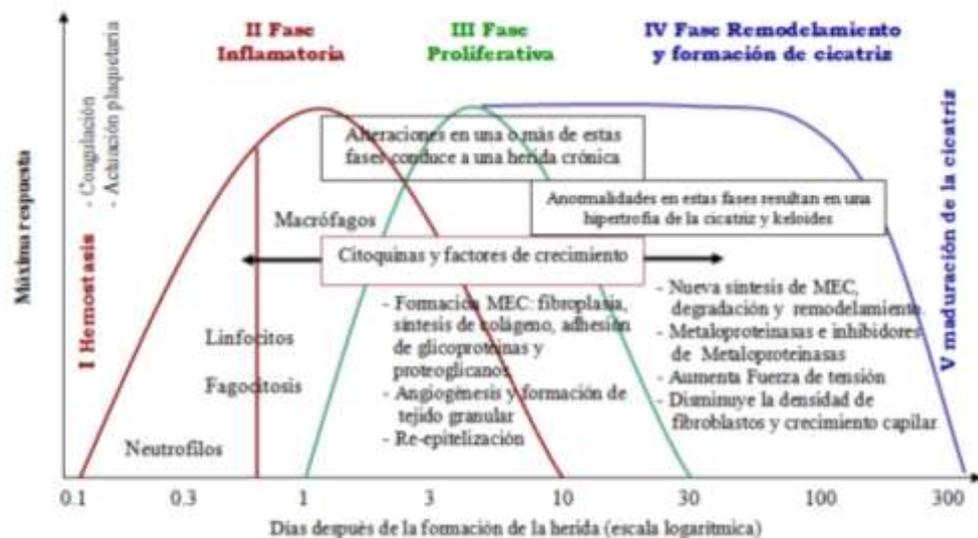


Figure 3. Fases de cicatrización

Fuente: Velandia D.³⁰

2.2.3.2.1. FASE INFLAMATORIA

La primera fase en el evento de cicatrización es la inflamatorio, se inicia inmediatamente después de que se genere la lesión y su duración es de 24h, esto se genera por muchos factores como el incremento de la hemostasia.

La hemostasis es generalmente el primer paso de inicio del proceso de reparación, ya que su único objetivo es detener el sangrado mediante la formación de un coagulo primario, el cual, está formado por una malla de fibrina, plaquetas y factores de coagulación con las celular endoteliales, taponando el vaso sanguíneo lesionado y desencadenando la respuesta inflamatoria gracias a la liberación de vasodilatadores inducido por moléculas mediadoras como las prostaglandinas e histaminas, que inducen a la formación de espacios entre las células

endoteliales de los capilares, también la quimiotaxis y la activación de la cascada de complemento. ²⁵

Al generarse la rotura del vaso se produce el desequilibrio en la segregación de sustancias anticoagulantes de las células endoteliales, como respuesta segregan una glucoproteína que actúa como puente de unión entre las plaquetas y las fibrillas de colágeno, produciéndose en conjunto la formación de trombo de fibrina. La fibrina se puede formar por 2 vías, la intrínseca y extrínseca, ambas la activación de la cascada y mediante la formación de los factores Va, Xa y PL generan como producto final que es la fibrina ²⁹

El neutrófilo es la primera célula en acudir a la lesión, la función que tiene es de proteger a la lesión de cualquier infección fagocitando microorganismos y detritos celulares que provienen del tejido afectado, la función que tiene de limpiador dependerá básicamente del oxígeno necesario para la producción de radicales libre (anión superóxido, peróxido de hidrogeno y mieloperoxidasa). ³⁰

Los monocitos son transformados en macrófagos al migrar al espacio extracelular por factores séricos y fibronectina, su función es de fagocitar bacterias y tejido muerto, también liberan citosinas y factores de crecimiento, los cuales, favorecen el inicio de formación del tejido de granulación. La última célula generar su acción son los linfocitos, generando factores esenciales para el proceso de cicatrización como el factor de crecimiento epidermal de unión a heparina, ya pasado de 5 a

7 días solo pocas células se encuentran presentes en el evento de inflamación predominando los fibroblastos.²⁵



Figure 4. Fase inflamatoria.

Fuente: Hidalgo O.²⁵

2.2.3.2.2. FASE PROLIFERATIVA

Según Velandia D.³¹ nos dice que “La fase de inflamación provee los elementos necesarios para la fase de proliferación en la cual predomina la actividad tisular. Los eventos más representativos dentro de esta fase son la creación de una barrera permeable (reepitelización), el restablecimiento del suministro de sangre y oxígeno (angiogénesis) y reforzamiento del tejido dermal (fibroplasia)”. En esta etapa proliferan los fibroblastos, los cuales son responsables de la producción de una serie de sustancias esenciales (factores de crecimiento) que sirven para la preparación de la herida incluyendo glicosaminoglicanos (GAG) que son importantes constituyentes de la Matriz extracelular (MEC), jugando un importante rol en la agregación y deposición de fibrinas como el colágeno, fibrina, Fibronectina y ácido hialurónico. Una vez

haya sido reemplazado el MEC por una matriz de colágeno el fibroblasto detiene su producción.³¹

La reepitelización se genera unas horas posteriores a la lesión, esto debido a la pérdida de la epidermis, para ello se necesita de migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos adyacentes, y la reparación de la membrana basal que está conectada con la dermis.²⁵



Figure 5. Fase proliferativa

Fuente: Hidalgo O.²⁷

2.2.3.2.3. FASE DE REMODELACIÓN TISULAR

La remodelación tiene inicio a partir de tercera o cuarta semana, para que esta fase de inicio la herida tiene que estar totalmente cerrada²⁹

Hidalgo O.²⁵ nos dice que “la remodelación tisular consiste en el depósito de matriz permanente y los subsecuentes cambios con el tiempo. Ocurre todo el proceso de reparación.

Este proceso da lugar a la formación de la costra que está formada principalmente por fibronectina y fibrina. Todo se inicia por la

formación y degradación del colágeno IV a colágeno tipo I que tiende a ser un total del 80% y el colágeno III que su peso seco de la dermis humana es de aproximadamente un 10 %, siendo la principal proteína que provee rigidez y estructura al tejido dermal. ³¹

El tejido cicatrizal que se forma es un tejido que prácticamente presenta poca vascularización, sin pelos, sin glándulas sebáceas ni sudoríparas.

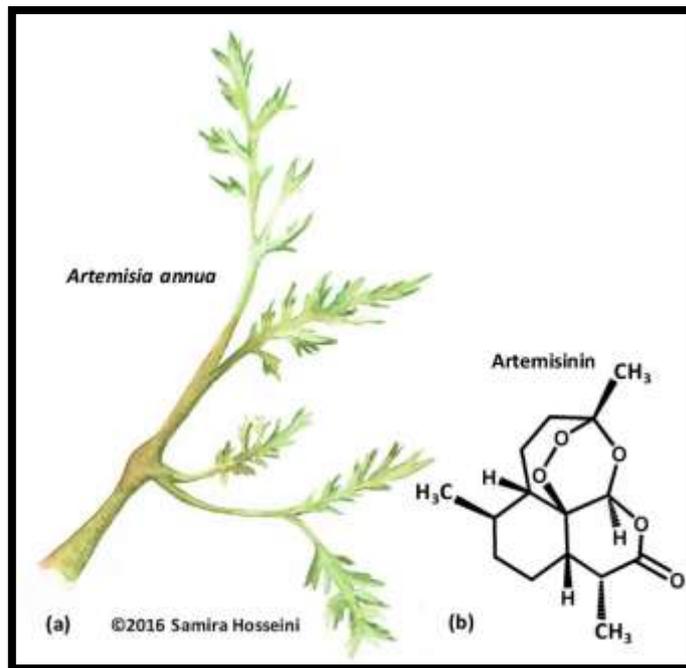
29



Figure 6. Fase proliferativa

Fuente: Hidalgo O. ²⁵

2.2.4 ARTEMISIA ANNUA L. (altamisa)



2.2.4.1. CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Clase : Equisetopsida

Subclase : Magnoliidae

Orden : Asterales

Familia : Asteraceae

Género : Artemisia

Especie : *Artemisia annua L.*

2.2.4.2. DESCRIPCIÓN DE LA FAMILIA ASTERACEAE

Esta familia comprende alrededor de 1700 géneros y un aproximado de 24.000-30.000 especies que están distribuidas por todo el planeta, haciendo una excepción en la Antártida, las cuales puede incluir desde árboles que llegan a medir más 30 m hasta pequeñas hierbas de 1cm de alto, siendo reconocidas por la estructura reproductiva que presentan. ³²

2.2.4.3. DESCRIPCIÓN DEL GENERO *Artemisa*.

El nombre Artemisa proviene del nombre griego Artemio, cuyo nombre fue dado por el centauro Quirón a Diana, que era la diosa de la luna. En la antigüedad los griegos le dedicaban esta planta a Artemisa, diosa de la fertilidad. Este era el motivo por el cual la planta en esa época la utilizaban para sanar los trastornos del periodo de la mujer. ²

2.2.4.4. RESEÑA HISTÓRICA DE LA *Artemisa annua L.*

En la época de la segunda Guerra mundial, se pudo controlar al vector que era causante de la enfermedad de la malaria, generando una reducción drástica y control del vector de esta enfermedad siendo así también reducidas algunas otras especies de protozoarios del género *Plasmodium* siendo controlados de manera eficaz mediante el uso de derivados sintéticos de la quinina. En 1961 cuando se generó un incremento masivo de la malaria, por la resistencia que presento ante el derivado sintético de la quinina, los ojos se centraron principalmente en la *Artemisia annua L. (Artemisa)* ya que era la única especie de ese género que contenía artemisa convirtiéndose en la responsable de la actividad antipalúdica. ³³

En el año 1972 en una investigación que fue realizada por un grupo de investigadores chinos lograron descubrir y aislar las verdaderas propiedades de esta planta contra el paludismo ³⁴

2.2.4.5. ORIGEN DE LA DE LA PLANTA MEDICINAL *Artemisia*

annua l. (Altamisa)

Especie medicinal que es originaria de Asia, siendo su origen más apropiado en las regiones templadas de china especialmente en las provincias de Suiyuan y Chahar, teniendo una larga historia sobre su cultivo y hábil extracción de artemisina, gracias a esto se tituló como el primer país para el aislamiento de artemisina a partir de extractos de plantas de *A. annua*. Existen muy pocos estudios que proporcionen evidencias claras sobre el origen de esta planta, pero con muestras obtenidas del cementerio shengjindian nos brinda una visión racional sobre su uso en la antigüedad, la cual, debido a que es una planta es muy aromática la gente local la utilizaba con el propósito de poder eliminar el olor de los muertos. ³⁵

2.2.4.6. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

La planta *Artemisia Annu L.* es descrita como un arbusto que llega a medir un aproximado de 30 a 250cm, esto va a depender de algunos factores, como la línea o variedad, también la región de crecimiento y en ciertos casos factores agronómicos. Pertenece a la familia Asteraceae y se caracteriza mucho por la arquitectura foliar que presenta parecido a una torre, cuyos tallos circulares pueden medir aproximadamente 0.2 a 0.6 cm de diámetro, con ramas que presentan hojas dentadas de porción lineal, el cual, contiene por ambos lados

pelos glandulares, también presenta inflorescencia cutas flores que tienen una cabezuela pequeña de color amarillo. ³³

2.2.4.7. DISTRIBUCIÓN GEOGRAFICA.

Es una especie que está ampliamente distribuida en las zonas templadas y tropicales en el mundo es decir se ha logrado adaptar e introducir en muchos países, como en Sudamérica también en Europa y en países del norte de África, siendo esta especie cultivada a gran escala en china y Vietnam, 600 y 3000 hectáreas. ³³

2.2.4.8. CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS Y MICROSCÓPICAS

Es una hierba aromática cuyas ramas son acanaladas, presenta hojas por lo general profundamente acanaladas, es en esta parte en donde se presentan las variaciones, los colores de las hojas varía entre un verde claro a un verde oscuro, estando presente en ambas superficies los tricomas glandulares y no glandulares, contiene de 4-6 capas de células dispuestas libremente en sus parénquimas esponjosos.

En las hojas y en la inflorescencia podemos encontrar un alto porcentaje de proteínas, grasa cruda mientras que el tejido vegetal presenta un alto contenido de manganeso y también hay presencia de aminoácidos y un alto % de vitaminas, el cual, le brinda un mayor valor nutricional a la hierba. ³⁵

2.2.4.9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Aftab T, Masroor M, Ferreira J también refieren de que esta planta presenta las siguientes propiedades ³⁵

- Actividad Antihipertensiva
- Actividad Antimicrobial
- Actividad Anti-inflamatoria
- Actividad Antioxidante
- Actividad Inmunosupresor
- Actividad Antiartritis
- Actividad Antimalaria
- Actividad Antiparasitaria
- Actividad anticancerígena

2.2.5 GELES

El gel es una preparación farmacéutica semisólida, los cuales también son denominados coloides transparentes, constan como mínimo de un sistema de 2 compuestos ricos en líquido, que cuando entra en contacto con la piel se calientan y se licuan, dejando como resultado una película no grasosa ni oclusiva. De los 2 componentes que se encuentra en el gel 1 de ellos es líquido, este actúa como un agente dispersante, mientras que el otro es el componente regenerador de la estructura piel.³⁶

CARACTERISTICAS DE UN GEL³⁷

el gel presenta características importantes como:

- Miscibilidad/ Solubilidad: Característica muy importante que se determinara ya sea en un disolvente o sistema. Su finalidad es favorecer la solubilidad de la sustancia activa y de los demás componentes
- el pH en la cual se encuentra es dentro de 4 y 8.

CLASIFICACION

- Según su comportamiento frente al agua
 - ✓ geles hidrófobos u oleogeles
 - ✓ geles hidrófilos
- Según el número de fases a los que estén constituidos ²
 - ✓ geles monofásicos
 - ✓ geles bifásicos

MECANISMO DE FORMACION DE UN GEL

Estos productos farmacéuticos pueden ser agrupados de la siguiente forma:

- Polímeros que dan lugar a un gel que depende el pH del medio
- Polímeros que dan lugar a un gel, que a diferencia del otro no es dependiente del pH del medio.

Los primeros mencionados (dependientes del pH) dan lugar a soluciones acidas que tienden a generar un aumento de su viscosidad cuando son neutralizadas con las bases adecuadas y disminuyen la turbidez del medio. Coello J²⁴. Nos dice que “el mecanismo por el cual se forma el gel es el siguiente: a bajo valores un espiral flexible. La adición de una base produce la disociación de grupos carboxilos ionizados creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas expandiéndose a la molécula, haciendo más rígido el sistema, “gelificándolo”, en pocas palabras se pasa de una estructura espiralada a una estructura desarrollada o extendida.²⁸

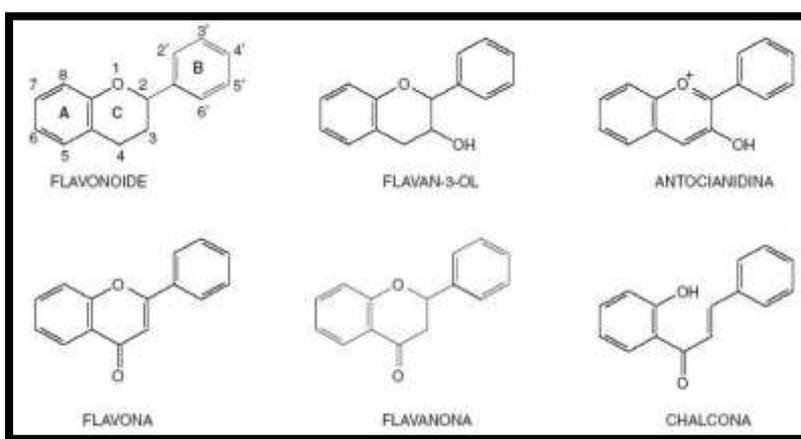
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL GEL³⁶

- **Ventajas:**
 - ✓ son productos farmacéuticos bien tolerados
 - ✓ presentan una gran facilidad lavable
 - ✓ generan una sensación de frescura
- **Desventajas**
 - ✓ presentan incompatibilidad con varios principios activos
 - ✓ pueden generar desecación

2.2.6 METABOLITOS SECUNDARIOS QUE CONTRIBUYEN A LA CICATRIZACION

FLAVONOIDES

Son pigmentos amarillos que actúan protegiendo al organismo del daño que producen los agentes antioxidantes. Son de bajo peso molecular que se encuentran generalmente como O-glicosidos y que gracias a que poseen un origen biosintético común, presentan un mismo elemento estructural básico, pero con diferentes grados de oxidación lo que da lugar a muchas distintas familias estructurales como: Flavonoles, Flavonas, Flavononas, Catequinas, antiocianos, isoflavonas, chalconas y auronas.⁹



PROPIEDADES

- **Cicatrizante:** Según Orozco M.⁹ nos dice que “Los flavonoides como quercetina, kaempferol, favorecen la proliferación de fibroblastos normales de la piel en presencia de vitamina C, lo que finalmente se traduce en un aumento de la síntesis de colágena y fibronectina extracelular.” Las antiocianidinas pueden favorecer la angiogénesis en las heridas y en los problemas de cicatrización, el mecanismo por el cual se da, es debido, a que aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial en los queratinocitos en el tejido del borde de la herida, lo que se relaciona a generar una mayor densidad celular, disposición de tejido conectivo y otros efectos q son beneficiosos.⁹

TANINOS

Se distribuyen en un amplio grupo de compuestos hidrosolubles y condensados. Favorecen al proceso de cicatrización, debido a que, los taninos se unen con las proteínas de las costras creando un medio seco, la cual, impide el desarrollo de las bacterias. Aportan también un efecto antiséptico precipitando proteínas dándole más valor antibacterial y por su efecto antiinflamatorio.

III. HIPOTESIS.

Hipótesis nula: El gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* al 2 y 5% no tiene efecto cicatrizante en *Rattus rattus. var Albinus?*

Hipótesis alternativa: El gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* al 2 y 5% tiene efecto cicatrizante en *Rattus rattus. var Albinus.*

IV. METODOLOGIA

4.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación corresponde a un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo básico, con un nivel explicativo, de diseño experimental (grupos: control negativo y positivo, así como el grupo experimental).

G1 -----X1-----O1

G2 -----X2-----O2

G3 -----X3-----O3

G4 -----X4-----O4

Donde:

G1: Es el Grupo control negativo.

G2: Es el grupo control positivo.

G3: Es el grupo experimental 1.

G4: Es el grupo experimental 2.

O1: Observaciones de los indicadores (días de cicatrización y parámetros de cicatrización) del proceso de cicatrización de las heridas en lomo de *Rattus rattus var. albinus*

O2, O3, O4: Observaciones de los indicadores (días de cicatrización y parámetros de cicatrización) del proceso de cicatrización de las heridas en lomo de *Rattus rattus var. Albinus*.

X1: Sin tratamiento.

X2: Tratamiento con dexpanthenol en gel.

X3: Tratamiento con gel al 2% elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.*

X4: Tratamiento con gel al 5% elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.*

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población vegetal: Conjunto de hojas de *Artemisia annua L.* (altamisa)

Muestra vegetal: Se empleó aproximadamente 1Kg de las hojas, luego se secó con la ayuda de una estufa a una temperatura de 45°C por 8 horas, después se procedió a licuar la muestra para obtener partículas más finas, el polvillo obtenido de aproximadamente 100gr de las hojas de la planta se llevó a maceración con alcohol de 80° durante 7 días, pasado los 7 días se filtró con una bomba al vacío, luego el líquido filtrado, se llevó a un rota-evaporador a concentrar para eliminar todo el contenido de alcohol obteniendo así 15g de extracto hidroalcoholico de las hojas de *Artemisa annua L.* almacenándose en una refrigeradora a 4 °C. Seguido se procedió a formulación del gel al 2 y 5%.

4.3 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador
<p>Variable dependiente Efecto cicatrizante</p>	<p>Es el proceso de reparo o regeneración del tejido cutáneo alterado, teniendo como finalidad la formación de un tejido similar al existente (regeneración).</p>	<p>Restauración del tejido debido a cicatrización.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Parámetros de cicatrización: <ul style="list-style-type: none"> CH= Coagulación y hemostasia EA= Enrojecimiento y aumento de t° local E=Enrojecimiento ifc= Inicio de Formación de Costra FC= Formación de costra FCC= Formación de costra completa PC= Presencia de Costra Icc= Inicia la caída de costra Crt= Costra Reducida en Tamaño Cc= Caída de la costra Ccc= Caída de la costra Completa Pr=Piel Rojiza ZC= Cicatrización Completa Días de cicatrización
<p>Variable independiente El gel a base del Extracto de <i>Artemisia annua L.</i></p>	<p>Elaboración de un preparado para función biológica de un organismo.</p>	<p>Niveles diferentes de concentraciones asumidos según el dicho popular</p>	<p>GEL AL 5%</p> <p>GEL AL 2%</p> <p>ESTÁNDAR: Dexpanthenol</p> <p>BLANCO</p>

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizaron la observación directa, medición, registro y otras características que se observen en la evaluación del efecto cicatrizante. Los datos obtenidos serán registrados en fichas de recolección de datos (anexo 1)

4.4.1 PROCEDIMIENTOS

a. Obtención del extracto hidroalcohólico

El estudio se realizó con las hojas de la planta *Artemisia annua L.* que fue recolectado en horas de la mañana en óptimo estado de desarrollo vegetativo y fitosanitario, fueron secadas a temperatura de (45 °C) en una estufa durante 8 horas, luego se pulverizo hasta obtener partículas finas de las hojas.

El extracto se obtuvo macerando con alcohol de 80°. Se utilizó 100gr de planta ya seca y pulverizada en 500ml de solvente (alcohol 80°) durante 7 días, pasado los 7 días se filtró con una bomba al vacío para poder obtener el extracto sin impurezas, luego el líquido (hidroalcoholico) filtrado, se llevó a un rota-evaporador a concentrar obteniéndose 15,37 gr de extracto hidroalcoholico y se almaceno a 4 °C en el laboratorio de la universidad.

b. Identificación de metabolitos secundarios presentes en el extracto hidroalcoholico mediante screnning fitoquímico.²⁰

Para iniciar, se tomó 2gr ml del extracto y se aumentó el volumen agregándole 15ml de alcohol a 80°, posteriormente se dividen en 12 fracciones de 1ml para cada Rx en 12 tubos de ensayo.

ENSAYO	METABOLITO	PROCEDIMIENTO	RESULTADO
SUDAN	Compuestos grasos	Añadir 1 ml de la solución diluida + 3 gotas de colorante sudan. Calentar a baño maria hasta la evaporización del solvente.	+ Presencia de gotas o una película coloreada de rojo
DRAGENDORF	Alcaloides	Agregar 1ml de la solución y llevarlo a baño maria hasta volatilización del solvente. Luego añadir 1ml de agua acida (1ml de HCl al 1% en H ₂ O). Luego añadir 3 gotas del Rx de dragendorf.	+ Coloración rojo ladrillo
BALJET	Cumarinas y lactonas	En 1 ml de la solución agregar 3 gotas de ac. pícrico + 5 gotas de NaOH.	+ Coloración roja
LIEBERMANN-BUCHART	Triterpenos y/o esteroides	Añadir 1ml de la solución en tubo de ensayo, llegar a baño maria y agregar 0.5ml del Rx B (anh. Acético) + 1ml rx A (ac. acético) + 3 gts del rx C (ac. sulfúrico).	+ en coloración amarillo violáceo o verde.
RESINAS	Resinas	Llevar 2 ml de la solución a evaporar en una capsula de porcelana, añadir 1ml de etanol 96° y añadir 2ml de H ₂ O.	+ presencia de turbidez

FEHLING	Azucares reductores	Evaporar 1 ml de la solución en baño maria hasta evaporar, agregar 1-2ml de H ₂ O. Adicionar 2 ml del rx de Fehling y calentar en baño maria 5min.	+ presencia de color rojo o aparición de precipitado rojo
ESPUMA	Saponinas	En 1ml de muestra en un tubo de ensayo, someterlo a una agitación vigorosa durante 30s.	+ Presencia de espuma, con duración de 3min
CLORURO FERRICO (FeCl₃)	Taninos	0.5ml de la muestra en una capsula de porcelana, agregar 2 gts de FeCl ₃ .	+ coloración negra azulada (taninos derivados del ac. pirogálico) verde (catequinas)
SHINODA	Flavonoideos	Colocar 1 ml de la muestra en un tubo de ensayo con 1 limadura de magnesio y añadir 3 gotas de HCL concentrado por las paredes y esperar 10min.	+ presencia de color anaranjado intenso
MUCILAGOS	Estructura tipo polisacárido	En una alícuota del extracto en agua se enfría a 0-5C	Consistencia gelatinosa
PRINCIPIOS AMARGOS		Saborear 1 gota del extracto reconociendo el sabor por el paladar.	

MAYER	Alcaloides	Agregar 1ml de la solución y llevarlo a baño maria hasta volatilización del solvente. Luego añadir 1ml de agua acida (1ml de HCl al 1% en H2O). Luego añadir 3 gotas del Rx de Maywer	+ Coloración rojo ladrillo
--------------	------------	---	----------------------------

c. Formulación del gel cicatrizante a base del extracto de *Artemisia annua l.* al 2 y 5%.

Después las investigaciones realizadas a diferentes estudios y la confirmación de la presencia de los metabolitos secundarios que serían responsables de generar un beneficio al proceso cicatrizante en el extracto, se procedió a integrar al gel base (proporcionado por el laboratorio de investigación); el extracto hidroalcoholico de las hojas *Artemisia annua L.*

- **Formula del Gel Cicatrizante**

- Extracto ----- 1%
- Gel base c.s.p--- 100gr

Formulación GEL al 2%

Se preparó 50gr de gel al 2%

2gr de extracto - - - - - 100gr de gel base

X-----50gr gel base

X=1gr de extracto

Formulación GEL al 5%

Se preparó 50gr de gel al 5%

5gr de extracto ----- 100gr de gel base

X----- -50gr gel base

X=2.5 gr de extracto

d. Características fisicoquímicas del gel cicatrizante al 2 y 5% a base del extracto de *Artemisia annua l.*³⁸

Tiene como propósito comprobar si la forma farmacéutica elaborada posee las características adecuadas y así cumplir con el objetivo para el cual ha sido diseñado asegurando su eficacia y seguridad.

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS

F. F	Concentración	Aspecto	color	olor	Presencia	Untuosidad	pH	peso
					de grumos	Al tacto		
Gel	2 %							
Gel	5%							

e. Evaluación del Efecto Cicatrizante del gel elaborado a base del extracto de las hojas de *artemisia annua L.* en *Rattus rattus var. albinus*

- **Conformación de grupos**

Para llevar a cabo esta investigación se seleccionó un lote de 16 ratones machos con un peso aproximado de entre 200 y 300gr siendo distribuidos en 4 grupos (2 grupos experimentales, 1 grupo estándar y 1 grupo blanco); de N=4 especímenes cada grupo.

GRUPO EXPERIMENTAL 1: Se aplicó el del extracto de las hojas de *Artemisia annua L.* al 2%

GRUPO EXPERIMENTAL 2: Se aplicó gel del extracto de las hojas de *Artemisia annua L.* al 5%

GRUPO ESTANDAR: Se aplicó Bepanthen® (Dexpanthenol 5%)

GRUPO BLANCO: Sin Tratamiento.

Las condiciones de alojamiento fueron en el bioterio de la Universidad Uladech católica Los Ángeles de Chimbote. Siendo estas confortables e higiénicas.

A las ratas se les permitió el acceso libre a comida y agua. Se determinó el efecto cicatrizante del gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* en *Rattus rattus var. albinus* Mediante el modelo experimental llamado “lesión inducida por corte en ratones”⁽²²⁾

- **Depilación**

Se depiló a los ratones a la altura del lomo en área aproximadamente 3cm^2 con la ayuda de un rasurador y agua jabonosa previa administración de anestésico (Ketamina) a una dosificación de 0.3ml solo para lograr sedación.

Se limpió la zona de depilación quitando los residuos que pudieran quedar. Luego se le aplicó alcohol yodado para desinfectar las lesiones causadas por dicho procedimiento en la piel. La depilación se realizó 24h antes de la incisión. Posterior a la depilación, los ratones se colocaron en sus respectivas jaulas teniendo libre acceso a la comida y bebida.

- **Incisión:** Pasado 24h de la depilación, se realizó el corte en la parte depilada del lomo. Se esperó este lapso de tiempo debido que la rasurada genera irritación y pequeñas lesiones en la piel y lo más preferible es que la piel se encuentre lo menos dañada posible. Luego se anestesió nuevamente a los ratones para proceder a realizar el corte con Ketamina, en este caso se utilizó una dosis de 0.3-0.6 ml para lograr una efectiva anestesia. Con una regla desinfectada se procedió a medir el tamaño de la incisión marcando 2 puntos equidistantes de 2 cm y perpendicular al eje longitudinal del ratón, se desinfectó la zona de la piel y se realizó el corte con un bisturí a una profundidad de 1mm aproximadamente.

- **Aplicación de los tratamientos (Tto) y evaluación de cicatrización:**
La aplicación del 1^{er} Tto se realizó a los 10min después de realizado el

corte. La aplicación tópica de los Tto a cada uno de los grupos correspondientes (gel al 2%, Gel al 5%, Bepanthen ® (Dexpanthenol 5% y blanco); se le realizó cada 24 horas a la misma hora empleando un hisopo estéril, procurando realizar una fina capa del medicamento en cada una de las lesiones, durante el tiempo requerido hasta el último día de cicatrización.

La evaluación del efecto cicatrizante se realizó a través de un cuadro de parámetros de cicatrización. Los resultados fueron propuestos en una tabla en donde se plasma los días de cicatrización, el promedio y desviación estándar” de los días de cicatrización de las heridas producidas a los ratones albinos y cuadros en los que se determinan los parámetros del proceso de cicatrización teniendo en cuenta el inicio de formación de costra (Ifc), formación de costra completa (Fcc), Caída de costra completa (Ccc), Cicatrización completa (Zc).

4.5 PLAN DE ANÁLISIS.

El análisis se presenta a través de tablas y gráficos considerando la estadística descriptiva considerando el promedio y la desviación estándar y el análisis.

Los resultados son presentados y valorados en la tabla de seguimiento diario.

Se empleará en análisis estadístico de tukey para evidenciar el nivel de significancia de los datos.

4.6 MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS:	HIPOTESIS	VARIABLES	TIPO DE INVESTIGACIÓN	DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA
efecto cicatrizante de un gel elaborado a base del extracto de <i>Artemisa annua</i> (altamisa) en <i>rattus rattus var. albinus</i>	¿Tendrá efecto cicatrizante el gel elaborado a base del extracto de <i>Artemisa annua L.</i> (Altamisa) en <i>rattus rattus var. albinus</i>	<p>Objetivo general:</p> <p>Determinar el efecto cicatrizante de un gel elaborado a base del extracto de <i>Artemisia annua L</i> en <i>Rattus rattus var. albinus</i></p> <p>Objetivo específico:</p> <p>Identificar mediante un scrining fitoquímico los metabolitos que contiene el extracto de <i>Artemisia annua L.</i></p> <p>Evaluar las características fisicoquímicas del gel elaborado a base del extracto de <i>Artemisia annua L.</i> a concentraciones de 2 y 5 %.</p> <p>Determinar los días de cicatrización del gel del grupo 2 y 5% frente a los grupos estándar (Dexpanthenol) y blanco.</p> <p>Determinar los parámetros del proceso de cicatrización teniendo en cuenta el inicio de formación de costra (Ifc), formación de costra completa (Fcc), Caída de costra completa (Ccc), Cicatrización completa (Zc). Respecto al efecto cicatrizante de un gel al 2 y 5%, estándar y blanco.</p>	El gel a base del extracto de <i>Artemisia annua L.</i> (altamisa) tiene efecto cicatrizante.	<p>1. Variable dependiente efecto cicatrizante</p> <p>2. Variable independiente concentración del extracto hidroalcoholico al 2 y 5%</p>	Estudio de con diseño experimental tipo experimental.	<ul style="list-style-type: none"> EXPERIMENTAL DE TIPO BASICO. TECNICAS DE INSTRUMENTO <ol style="list-style-type: none"> Obtención del extracto hidroalcoholico formulación del gel cicatrizante Características fisicoquímicas del gel cicatrizante Evaluación del Efecto Cicatrizante 	<p>Población vegetal: Conjunto de hojas</p> <p>Muestra vegetal: Se emplearan aproximadamente 1Kg de <i>Artemisa annua L.</i> (altamisa)</p>

4.7. PRINCIPIOS ÉTICOS

4.7.1. Teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki, se promueve la recuperación del conocimiento tradicional sobre el uso de las plantas medicinales, no solo para preservar su legado cultural, sino también para registrar información relevante y demostrar científicamente sus efectos terapéuticos que servirán como nuevas fuentes de medicamentos y otros beneficios para la humanidad. En el caso del manejo de animales de experimentación se realizará con respeto de su bienestar de acuerdo a los propósitos de la investigación, promoviendo su adecuada utilización y evitándoles sufrimiento innecesario.

4.7.2. El código de ética de la Universidad tiene por finalidad establecer principios y valores éticos que guíen las buenas prácticas y conducta responsable de los estudiantes, graduados, docentes, formas de colaboración docente, y no docentes, en la Universidad, que se canaliza a través del comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI).³⁹

V. RESULTADOS

Tabla 1. Screening fitoquímico de los metabolitos que contiene el extracto de *Artemisia annua L.*

ENSAYO	METABOLITO	RESULTADO
Sudan	Compuestos grasos	-
Dragendorff	Alcaloides	-
Baljet	Cumarinas y lactonas	-
Liebermann- buchart	Triterpenos y/o esteroides	+++
Resinas	Resinas	-
Fehling	Azucares reductores	+
Espuma	Saponinas	-
Cloruro férrico (FeCl₃)	Taninos	++
Shinoda	Flavonoides	+++
Mucilagos	Estructura tipo polisacárido	+
Principios amargos		+++
Mayer	Alcaloides	-

Legenda: Ausencia (-); Leve (+); Moderado (++); Abundante (+++)

Tabla 2. Características fisicoquímicas del gel elaborado a base del extracto de *Artemisia annua L.* a concentraciones de 2 y 5 %.

CARACTERISTICAS FISICOQUIMICAS								
F. F	Concentración	Aspecto	color	olor	Presencia	Untuosidad	pH	peso
					de	Al tacto		
					grumos			
Gel	2 %	homogéneo	verde	herbal	No	Viscoso	5	50g
			claro			Penetrante		
Gel	5%	Homogéneo	Verde	herbal	No	viscoso	6	50g
			oliva			penetrante		

Fuente: datos propios de la investigación

Tabla 3. Días de cicatrización del grupo gel al 2 y 5% frente a los grupos estándar y blanco

	Días de cicatrización			
	Gel al 2%	Gel al 5%	Bepanthen ® (Dexpanthenol 5%) Estandar	Control negative Blanco
Raton 1	10	9	10	12
Raton 2	9	9	10	13
Raton 3	9	10	10	13
Raton 4	9	10	8	10
Promedio	9,3	9,5	9,5	12
desv. estándar	0,5	0,6	1,00	1,41

Fuente: datos propios de la investigación

Tabla 4: Análisis estadístico tukey de los resultados obtenidos en los días de cicatrización completa de los grupos gel al 2 y 5% frente al grupo estándar y blanco.

	(I) grupos	(J) grupos	p
HSD Tukey	Control Negativo	Control Positivo Pantenol	,013
		Gel 5%	,013
		Gel 2%	,007
	Control Positivo Pantenol	Control Negativo	,013
		Gel 5%	1,000
		Gel 2%	,981
	Gel 5%	Control Negativo	,013
		Control Positivo Pantenol	1,000
		Gel 2%	,981
	Gel 2%	Control Negativo	,007
		Control Positivo Pantenol	,981
			Gel 5%

La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05

Tabla 5. Inicio de formación de costra (Ifc) en los días 2 y 3 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de *Artemisia annua L*, Dexpanthenol y blanco en *Rattus rattus var. albinus*.

	DIA 2	DIA 3
Gel al 2% (N=4)	25%	50%
Gel al 5% (N=4)	50%	50%
Dexpanthenol al 5% (N=4)	50%	50%
Control negativo “Blanco” (N=4)	0%	75%

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 6. Formación de costra completa (Fcc) en los días 4,5 y 6 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de *Artemisia annua L*, Dexpanthenol y blanco en *Rattus rattus var. albinus*.

	DIA 4	DIA 5	DIA 6
Gel al 2% (N=4)	-	-	-
Gel al 5% (N=4)	75%	25%	-
Dexpanthenol al 5% (N=4)	25%	-	-
blanco (N=4)	25%	50%	25%

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 7. Caída de costra completa (Ccc) en los días 5,6,7,8 y 10 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de *Artemisia annua L*, Dexpanthenol y blanco en *Rattus rattus var albinus*.

	DIA 5	DIA 6	DIA 7	DIA 8	DIA 10
Gel al 2% (N=4)	75%	25%	-	-	-
Gel al 5% (N=4)	-	75%	25%	-	-
Dexpanthenol al 5% (N=4)	-	25%	-	75%	-
Blanco (N=4)	-	-	-	25%	75%

Fuente: Datos propios de la investigación

Tabla 8. Cicatrización completa (Zc) en los días 8,9,10,12 y 13 del gel elaborado al 2 y 5 % del extracto de las hojas de *Artemisia annua L*, Dexpanthenol y blanco en *Rattus rattus var. albinus*.

	DIA 8	DIA 9	DIA 10	DIA 12	DIA 13
Gel al 2% (N=4)	-	75%	25%	-	-
Gel al 5% (N=4)	-	50%	50%	-	-
Dexpanthenol al 5% (N=4)	25%	-	75%	-	-
Blanco (N=4)	-	-	25%	25%	50%

Fuente: Datos propios de la investigación

ANALISIS DE RESULTADO

El screening fitoquímico extracto de las hojas de *Artemisia annua L.* En la tabla 1. Evidencia presencia metabolitos como Triterpenos y/o esteroides, Azúcares reductores, Taninos y flavonoides.

La tabla 2 muestra las características Físicoquímicas de cada gel elaborado en su respectiva concentración. Ambos geles presentan un aspecto homogéneo, olor herbal, color verde claro en el gel al 2% y un verde oliva el gel al 5%, sin presencia de grumos y con una untuosidad viscosa ambos. Observamos que el pH del gel al 2% es de 5 y del gel al 5% fue de 6, evidenciando que los geles elaborados presentan muy buena compatibilidad con el pH de la piel (5-6,5) en este caso piel lesionada para permite una adecuada acción de los metabolitos presentes en la *Artemisia annua L.* sobre la lesión sin poder generar ningún tipo de irritación en la herida.

La tabla 3. Se observa el promedio de los días de cicatrización de las heridas producidas a los ratones albinos considerando también la desviación estándar. Se especifica que el promedio de días de cicatrización del gel al 2% al ser 9.3 es superior al gel 5% y al estándar que fue de 9,5, en este caso también viene a ser superior al blanco que fue de 12. Además, en la misma tabla se evidencia la desviación estándar especificando que el gel al 2% presenta una uniformidad de 0,5 entre los resultados de los días de cicatrización siendo mejor a comparación con el gel al 5% que presenta una variabilidad de 0.6 y el estándar de 1,00 mientras que el blanco fue de 1,41 siendo inferior frente a los demás resultados.

En la tabla 4 se aprecia el análisis estadístico tukey en donde la diferencia significativa es en el nivel 0.05. Se evidencio estadísticamente diferencia significativa ($p= 0.007$) entre el gel al 2% y el control positivo, pero al comparar con el gel al 5 % y el grupo estándar (Dexpanthenol) no se evidencia un nivel de significancia ($p<0.05$).

En la búsqueda de información no se ha encontrado a la fecha estudios de elaboración de gel de la especie con el efecto cicatrizante, pero Seung Taek. et al ¹¹. Realizaron un estudio para demostrar la actividad antiinflamatoria y cicatrizante del callo de la planta de *Artemisia annua L.* demostrando que la planta presenta gran actividad antiinflamatoria a través de la supresión del gen relacionado con la inflamación (Cox2) y una gran capacidad para curar heridas. Chinchilla Y ⁽¹⁴⁾ En una especie de la familia *Artemisa se* realizo un estudio de validación del efecto de las hojas *Artemisia Absinthium* en heridas producidas a ratas albinas indicando que su promedio de cicatrización fue de 13 días, al igual que su grupo control positivo (Neobol ®); pero la hipótesis nula fue aceptada debido a que los resultados no mostraban una diferencia significativa frente al control positivo. Chonane C, Figueroa V. ¹⁷ realizo un estudio de identificación de metabolitos secundarios y cuantificación de flavonoides expresados como quercetina en una especie de la familia *Artemisia (Artemisia absinthium L.)*. identificándose Taninos, flavonoides, esteroides. Sagastegui y William ¹⁶ de igual manera identifico Metabolitos secundarios como Flavonoides, terpenos y taninos en *Artemisia absinthium L.* Siendo los flavonoides los compuestos que se encuentran bastante frecuentes en la familia de esta especie *Artemisia annua L.*

Los flavonoides expresados como quercetina, kaempferol, favorecen la proliferación de fibroblastos normales de la piel en presencia de vitamina C, lo que finalmente se traduce en un aumento de la síntesis de colágeno y fibronectina extracelular.”, mientras que los taninos Favorecen al proceso de cicatrización, debido a que los taninos se unen con las proteínas de las costras creando un medio seco, la cual, impide el desarrollo de las bacterias. Aportan también un efecto antiséptico precipitando proteínas y dándole más valor antibacterial y un efecto antiinflamatorio.⁹ Las sesquiterpenlactonas metabolito secundario que se encuentra distribuido en la familia *Asteraceae*, principalmente en el género *Artemisia* presenta una gran variedad de acción biológica demostrada, siendo inhibidoras del crecimiento bacteriano y analgesia favoreciendo todos ellos con el proceso de cicatrización. Los taninos gracias a su actividad astringente (capacidad para precipitar proteínas de la piel) se utilizan por vía externa como un cicatrizante, ya que impermeabilizan la piel y la protegen de los agentes externos y adicional su poder analgésico. ¹⁷ Mendoza N, Chavez J.³⁷ nos dice que según Hazlan E “los taninos poseen una capacidad astringente importante, la cual aumenta el número de enlaces cruzados entre las fibras de colágeno en la matriz rica en colágeno”. A demás, posee efecto que estimula el crecimiento de la epidermis, ayudando con la reepitelización, gracias a este mecanismo se genera la proliferación y migración de las células que se localizan en el borde de las heridas, de igual manera los terpenos que ayudan anclando las moléculas proteicas a una enzima regulatoria teniendo como efecto de la inhibición la aceleración de la cicatrización a través de la B-catanina.

En la tabla 5 podemos observar el Ifc en los días 2 y 3 del gel elaborado al 2 y 5 % estándar y blanco. Al día 2 el gel al 2% se presentó este parámetro en un 25% pero no fue superior al gel 5% y el estándar que fue de un 50%, mientras que al día 3 recién se pudo evidencia este parámetro en el blanco con un 75%, mientras q los demás grupos se evidenció en un 50% del restante de sus especímenes. En la tabla 6 se plasma la Fcc en los días 4,5 y 6 con los diferentes grupos. Podemos observar que en los días mencionados la Fcc no fue un proceso que el gel al 2% registro en el transcurso del proceso de cicatrización a comparación de los demás grupos. Solo se registró este parámetro con Dexpanthenol 5% al día 4 un 25% a diferencia del gel al 5% que al día 4 se evidencio en un 75% y al día 6 el 25% restante del grupo. El blanco si evidencio este parámetro en los días 4,5 y 6 en el 100% del grupo. En la tabla 7 se evidencia el parámetro de Ccc en los días 5, 6,7,8. Se puede observar que los 4 grupos presentaron en un 100% este parámetro de cicatrización. El gel al 2% se pudo observar al día 5 en un 75% de sus especímenes a comparación con el gel al 5% que el mayor porcentaje de este parámetro se observó al día 6, mientras que con el Dexpanthenol se pudo observar al día 8 en un 75% y el blanco recién en su mayoría al día 10. En la tabla 8 podemos ya observar el proceso final de la reparación y recuperación del tejido dañado que viene a ser el parámetro de (ZC). En el día 8 el grupo: Dexpanthenol fue el único quien registro este proceso en un 25%, pero fue superado por el grupo: gel 2% quien registró un 75% del total el proceso de (ZC) al día 9 al igual que el grupo: gel 5% que presentó un 50% mientras que el grupo: Dexpanthenol y blanco no se evidencio este proceso. Al día 10 ya la mayoría de grupos registraba el proceso de (ZC) en sus ratones restantes, considerándose el fin del proceso de cicatrización para el grupo: gel 2%, gel 5% y Dexpanthenol, mientras que para el grupo blanco el proceso de (ZC)

recién empezaba el día 10 solo en el 25% del total del grupo teniendo por finalidad el proceso (ZC) el día 13.

VI. CONCLUSION:

1. Se logró identificar los metabolitos Flavonoides, taninos, triterpenos y/o esteroides mediante un screening fitoquímico realizado al extracto de *Artemisia annua L.*
2. De acuerdo a las características fisicoquímicas del gel elaborado a base de extracto de *Artemisia annua L.* El gel al 2% presento una untuosidad penetrante con un pH5 y el gel al 5% una untuosidad también penetrante, pero con un pH más alto pH6.
3. Los días de cicatrización del grupo gel al 2% y 5% fueron al día 9 y 10. Frente al grupo estándar que fue al día 8 y 10 y blanco al día 10,12,13. El resultado estadístico del grupo gel al 2% y 5% no mostro diferencia significativa frente al grupo estándar (Dexpanthenol 5%); pero si frente al grupo blanco con el gel al 2% de ($p= 0.007$).
4. Los parámetros de cicatrización evaluados al gel a base de extracto de *Artemisia annua L.* al 2 y 5% teniendo en cuenta los parámetros de cicatrización: el inicio de formación de costra (Ifc) al día 2 y 3 con el gel al 2% y blanco se observó en un 75%, con el gel al 5% y estándar en un 100%. La formación de costra completa (Fcc) en los días 4,5 y 6 no se presentó en el grupo gel al 2%, con el gel al 5% y blanco en un 100% y con el estándar un 25%. La caída de costra completa (Ccc) en los días 5,6,7,8,10 en un 100% en los 4 grupos. La cicatrización completa (ZC) el gel 2% al día 9 fue de un 75%, el gel al 5% al día 9 y 10 se presentó en un 50%, estándar al día 10 en un 75% y el blanco al día 10,12 un 25% y al día 13 en un 50%.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Instituto de Medicina Dominicana. Roersch C. Uso de plantas Medicinales en el Sur Andino de Perú y la Republica dominicana [base de datos en línea] I Festival Nacional de plantas Medicinales en Venezuela.San Cristobal: 1993, [acceso 30 de abril de 2019]. Disponible en :
<http://imd-medicina-dominicana.org/imd/wp-content/uploads/2016/11/Uso-de-Plantas-Medicinales-en-el-Sur-Andino-de-Peru-y-la-Republica-Dominicana.pdf>
2. Fonnegra R., Jiménez S. (2007). Plantas medicinales aprobadas en Colombia(2.^a ed.). Colombia: Universidad de Antioquia. [acceso 30 de abril de 2019]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=K8eI-7ZeFpsC&lpg=PP1&dq=plantas%20medicinales&pg=PR12#v=onepage&q&f=false>
3. Huamantupa I, Cuba M, Urrunaga R, Paz E, Ananya N, Callalli M, et al. Riqueza, uso y origen de plantas medicinales expandidas en los mercados de la ciudad del cusco. Rev. Perú Biológica [internet]. 2011 Dic [citado el 10 de junio del 2019]; 18(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-99332011000300004&script=sci_arttext
4. Acosta L, Castro R. Botánica, biología, composición química y propiedades farmacologicas de Artemisia annua L. Rev. Cubana Plant Med [internet].2009 [citado el 16 de junio del 2019];14(4) Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000400010

5. Iglesias L, Pardo M, Villanueva M. Heridas, contusiones y pequeños traumatismos. Rev. ELSEVIER [internet]. 2002 [consultado el 30 de abril del 2019];16(8):[p. 58-71]. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-heridas-contusiones-pequenos-traumatismos-13036530>
6. Diaz J, Vargas H. Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de tintura de *Verbena officinalis* “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus. [Tesis en línea]. 2017; Cajamarca: UPAGU. [consultado el 30 de abril del 2019]. Disponible en:<http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/470/FYB-014-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Arenas J. Las heridas y su cicatrización. Rev. ELSEVIER [internet]. 2003 [consultado el 30 de abril del 2019]; 22(5): [p. 126-32]. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-heridas-su-cicatrizacion-13047753>
8. Salem C, et al. Heridas conceptos generales [artículo en internet] 2000 [consultado el 30 de abril del 2019]; 14: [p. 90-99]. Disponible en:
<http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v14n1/art15.pdf>
9. Orozco M. Evaluación de la actividad cicatrizante de un gel elaborado a base de los extractos de Molle (*Schinus molle*); Cola de caballo (*Equisetum arvense L.*), Linaza (*Linum usitatissimum L.*) en ratones (*Mus musculus*). [tesis en línea]. 2013;

Ecuador: ESPC. [citado el 10 de julio de 2019]. Disponible en:
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2585/1/56T00357.pdf>

10. Mohammad A, Fatameh A, Mahdi M, Hamid N, Vahid T, Mohadeseh K. Efecto del extracto hidroalcohólico de Artemisia Aucheri sobre Curación de heridas cutáneas en ratas. [Internet]. 2010 [citado 24 septiembre 2019];(20(77):70–76. Disponible en: http://jmums.mazums.ac.ir/files/site1/user_files_0d0bf0/admin-A-10-1-702-24bc303.pdf
11. Seung O, Hae Soo J, Moon C, Mi Young S, Sang Hyun M, Hyo Hyun S. efecto del callo de Artemisia annua Linne inducido por cultivo de células vegetales tecnología de cicatrización de heridas. Rev. Academica Industrial de Corea [Internet]. 2014 [citado 25 septiembre 2019];(vol. 15, No 9):5528–5636. Disponible en: <https://www.koreascience.or.kr/article/JAKO201430756851707.page>
12. de Faveri F, Grandó R, Nonato F, Sousa I, Queiroz N, Longato G, et al. . *Artemisia annua* L: evidencia de la actividad antinociceptiva de la fracción de lactona sesquiterpenica. Rev. BMC [Internet].2014 [citado 07 de julio del 2019]; 14(266). Disponible: en: <https://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-266>
13. Wan Ki Woo Ji, Sunwoo L, Woo J, Dong C, U D. Korean J Physiol Pharmacol. [serial en internet]. 2015 [Citado el 07 de julio del 2019]; 19(1); 21–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4297758/>

14. Chinchilla Y. Validación del efecto de las hojas de Cipres (*Cupressus sp.*), ajeno (*Artemisia Absinthium*) de las partes aéreas del tomillo (*Thymus vulgaris*) y de la corteza de Nance (*Byronima crassifolia*) en heridas producidas a Ratas Albinas [tesis en línea].2015; Guatemala: USAC. [citado el 21 de setiembre del 2019]. Disponible en: http://www.repositorio.usac.edu.gt/477/1/06_3761.pdf
15. Jahangir K, Mohammad H, Rahmat D, Sedigheh V. Estudio histomorfométrico sobre los efectos del extracto de Artemisia sieberi en la piel de ratones. Rev: J. Herb. Med Pharmacol [Internet]. 2015 [citado 24 septiembre 2019];(4(1):20–24. Disponible en: http://www.herbmedpharmacol.com/Abstract/JHP_20150527214420
16. Sagastegui G, William A. Estudio de las hojas de *Artemisia absinthium* y su actividad antimalarica [tesis en línea]. Trujillo: UNT. 2009 [citado el 26 de junio del 2017] Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1067>
17. Chonate C, Figueroa V. Identificación de metabolitos secundarios y cuantificación :de taninos y flavonoides (quercetina) por espectrofotometría UV- Vis en *Artemisisa absinthium L.* (ASTERACEAE) “AJENJO” [tesis en línea] Perú: Trujillo: UNT [citado el 28 de Setiembre del 2019] Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/4471>
18. Dearborn F. Enfermedades de la piel [libro en internet]. India; 1992[Consultado 16 de junio de 2019]. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=Db22rHD5nGsC&pg=PA1&dq=anatomia+de+la+piel&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjTjbDh->

[KXVAhXGTSYKHecLDgQQ6AEIMzAD#v=onepage&q=anatomia%20de%20a%20piel&f=false](http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2135/Tesis-%20Carranza%20%20Rosa-%20Huamanchaqui%20Ayme.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

19. Carranza a. Hua, amchaqui a. efecto cicatrizante de una crema a a base de *solanun tuberosum* (tocosh) y membrana testácea de huevo de gallina en ratones albinos con lesiones por heridas punzo cortantes [tesis en línea]. Perú; Lima: UIGV [citado el 26 de junio del 2017]. Disponible en:
<http://repositorio.uigv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.11818/2135/Tesis-%20Carranza%20%20Rosa-%20Huamanchaqui%20Ayme.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
20. Campoverde J, Verdugo M. Determinación del efecto cicatrizante de las hojas de carne Humana (jungia *cf. Rugosa*). [tesis en línea]. Ecuador: UCUENCA. [citado el 16 de junio del 2019]. Disponible en:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/20266/1/TESIS.pdf>
21. Ramon J, Del val E, Barrera D, Martuscelli J, Quintana E, Narro J. Anatomía Humana [libro electrónico] Mexico, D.F: UNAM. 2002 [Consultado 16 de junio de 2019]. Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=e9uhJZSfY4sC&pg=PA12&dq=anatomia+de+la+piel&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjTjbDh-KXVAhXGTSYKHecLDgQQ6AEILzAC#v=onepage&q=piel&f=false>
22. Gutierrez V. comprobación del efecto cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de dos variedades de escancel (aerva sanguinolenta) de pastaza y de chimborazo aplicados en ratones (mus musculus)” [tesis en línea]. Ecuador: ESPC. [citado el 26 de junio del 2019]. Disponible en:

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/3222/1/56T00401.pdf>

23. Rodriguez C. efecto cicatrizante de un gel t3pico a base de *cketo cketo* (gamochaeta americana) en animales de experimentaci3n. [tesis en l3nea]. Per3; Arequipa: UCSM [citado el 26 de junio del 2019]. Disponible en:
<http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/3837/65.1447.FB.pdf?f?sequence=1&isAllowed=y>
24. Vargas C. Estudio de la actividad cicatrizante y antiinflamatoria del extracto alcoh3lico de las hojas de senna reticulata (Willd.) H. Irwin & Barneby (“Retama”) [tesis en l3nea] Per3; Lima: UNMS. [citado el 26 de junio del 2019]. Disponible en: http://200.62.146.130/bitstream/cybertesis/2585/1/Vargas_cc.pdf
25. Hidalgo O. Determinaci3n del efecto cicatrizante del extracto acu3etanolico de la planta *Bacapo procumbens* en la l3nea celular 3T3 de fibroblastos de rat3n. [tesis en l3nea]. Mexico: IPN. 2010 [citado el 27 de junio del 2019]. Disponible en:
<http://tesis.ipn.mx/bitstream/handle/123456789/7502/DETEREFECTO.pdf?sequence=1>
26. Salem C. et al. Heridas concepto generales Rev. Cuad. Cir [internet]. 2000 [citado el 27 de junio del 2019]; 14 :90-99. Disponible:
<http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v14n1/art15.pdf>
27. Aragadvay S. Elaboracion y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hirbamora (*Solanum nigrum*) [tesis en l3nea]. Ecuador; Riobamba: ESPC. [citado el 27 de junio del 2019]. Disponible en:

<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/216/1/56T00190.pdf>

28. Coello J, Elaboración y control de calidad de gel cicatrizante a base de sábila (*Aloe vera*) y celendula (*Calendula officinalis*). [tesis en línea]. Ecuador: ESPC. 2012 [citado el 27 de junio del 2019]. Disponible en: dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/1997/1/56T00305.pdf
29. Diaz J, Vargas H. Efecto cicatrizante del gel elaborado a base de tintura de *Verbena officinalis* “verbena” en *Rattus rattus* variedad albinus. [Tesis en línea]. Cajamarca; UPAGU. 2017 [consultado el 30 de abril del 2019]. Disponible en: <http://repositorio.upagu.edu.pe/bitstream/handle/UPAGU/470/FYB-014-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Porras B, Mustoe T. Cicatrización: conceptos actuales. Rev. Acta Med. Col. [internet].1992 [citado el 30 de abril del 2018]; 12(1). Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1992-07-.pdf>
31. Velandia D. evolución de la actividad cicatrizante y caracterización fotoquímica de *Dracontium croatii*. [tesis en línea] Colombia: UNC. 2009 [citado el 30 de octubre del 2019]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/8469/1/192529.2009.pdf>
32. Katinas L, Gutierrez D, Grossi M, Crisci J. Panorama de la familia Asteraceae(=compositae) en la República Argentina. Rev. Bol. Soc. Argent. Bot [internet].2007 [acceso 16 de junio de 2019];42(1-2). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-23722007000100014

33. Acosta L, Castro R. Botánica, biología, composición química y propiedades farmacológicas de *Artemisia annua* L. Rev. Cubana Plant Med [internet].2009[citado el 16 de junio del 2019];14(4) Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962009000400010
34. *Artemisia annua*: Nuevas perspectivas en el tratamiento del paludismo. Rev. Natura Medicatrix [internet].2002 [citado el 16 de junio del 2019]; 20(4): 180-184 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4955916.pdf>
35. Aftab T, Masroor M, Ferreira J. *Artemisia annua* Pharmacology and biotechnology [libro en internet].2014 [consultado el 16 de 2019, jul. Mar] Disponible en:
<https://books.google.com.pe/books?id=HoXFBAAAQBAJ&lpg=PP1&dq=artemisia%20annua&pg=PP3#v=onepage&q=artemisia%20annua&f=false>
36. Aragadvay S. Elaboracion y control de calidad de tintura y gel cicatrizante y antiinflamatorio a base de chilca (*Baccharis latifolia*) y hirbamora (*Solanum nigrum*). [tesis en línea]. Ecuador: ESPC. [citado el 27 de junio del 2019]. Disponible en:
<http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/216/1/56T00190.pdf>
37. Mendoza N, Chavez J. efecto cicatrizante del gel elaborado a partir de la combinación del aceite de *Copaifera paupera* (COPAIBA) y el extracto metanólico del látex de *Ficus insípida Willd* (OJÉ) en heridas inducidas en ratones albinos.

[tesis en línea]. Lima; Peru: UIGV. [citado el 27 de junio del 2019]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/4136>

38. Gallardo G, Barboza L. Efecto cicatrizante del gel elaborado del latex de croton lechleri “sangre de drago”. Rev. Scielo [internet]. 2015 [citado el 27 de junio del 2019]; 18 (1). Disponible en:

http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100003

39. Código de ética para la investigación [Internet]. Universidad Católica los Ángeles de Chimbote. 2019 [citado el 12 agosto 2020]. Disponible en:

<https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v002.pdf>

ANEXOS

Anexo N°1

Tabla control de la evaluación (parámetros de cicatrización) de los días de cicatrización

N° de días/N° de ratas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
GRUPO 1: Tratamiento con gel al 2% de la hojas de <i>Artemisia annua</i> L.													
1	CH	EA	Ifc	Icc	Crt/Cc	Ccc	Pr	Pr	Pr	Zc			
2	CH	Ifc	Fc	Cc	Ccc	Pr	Pr	Pr	ZC				
3	CH	EA	Ifc	Cc/Crt	Ccc	Pr	Pr	Pr	ZC				
4	CH	EA	Ifc	Icc	Ccc	Pr	Pr	Pr	ZC				
GRUPO 2: Tratamiento gel al 5% de la hojas de <i>Artemisia annua</i> L.													
1	CH	EA	Ifc	Fc	Fcc	Ccc	Pr	Pr	ZC				
2	CH	Ifc	Fc	Fcc	Crt/Cc	Ccc	Pr	Pr	ZC				
3	CH	EA	Ifc	Fcc	Icc	Ccc	Pr	Pr	Pr	ZC			
4	CH	Ifc	Fc	Fcc	Icc	Cc	Ccc	Pr	Pr	ZC			
Grupo 3: Estándar (Tratado con el patrón "Dexpanthenol al 5%")													
1	CH	EA	Ifc	Fcc	Pc	Icc	Cc	Ccc	Pr	ZC			
2	CH	Ifc	Fcc	Icc	Crt	Cc	Cc	Ccc	Pr	ZC			
3	CH	Ifc	Fcc	Icc	Crt	Cc	Cc	Ccc	Pr	ZC			
4	CH	EA	Ifc	Icc	Crt	Ccc	Pr	ZC					
Grupo 4: Blanco (Sin tratamiento)													
1	CH	EA	Ifc	Fc	Fc	Fcc	Pc	Icc	Crt	Ccc	Pr	ZC	
2	CH	EA	Ifc	Fc	Fcc	Icc	Pr/Cc	Crt/Cc	Cc	Ccc	Pr	Pr	ZC
3	CH	EA	Fc	Fcc	Pc	Icc	Cc	Crt	Cc	Ccc	Pr	Pr	ZC
4	CH	EA	Ifc	Fc	Fcc	Icc	Cc	Ccc	Pr	Zc			

Leyenda: CH= coagulación y hemostasia
 EA= Enrojecimiento y aumento de la temperatura
 Ifc= Inicio de formación de costra
 FCC= Formación de costra completa
 Crt= Costra reducida en tamaño
 Ccc= Caída de costra completa
 ZC= Cicatrización completa

Icc= Inicio de caída de costra
 E= Enrojecimiento
 FC= formación de costra
 PC= Presencia de costra
 Cc= Caída de la costra
 Pr= Piel rojiza

Anexo 2: Constancia de la determinación taxonómica de la especie *Artemisia annua* L.

**Herbarium Truxillense (HUT)**
Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú



Constancia N° 020 – 2018- HUT

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.
- Superorden: Asterales
- Orden: Asterales
- Familia: Asteraceae
- Género: *Artemisia*
- Especie: *A. annua* L.

Muestra alcanzada a este despacho por ALFARO MEDRANO GIULIO, identificado con DNI N° 70120504, con domicilio legal en Calle Miguel Grau Mz. 15 Lt. 3 Urb. San Carlos, Santa; estudiante de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la Universidad Privada Los Ángeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de Tesis: Efecto Cicatrizante de las hojas de *Artemisia annua* L. "artemisia".

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

Trujillo, 23 de abril del 2018


Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT



cc. Herbario HUT

E- mail: herbariumtruxillensehut@yahoo.com