



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

Esta licencia permite a otras distribuir, combinar, retocar, y crear a partir de su obra de forma no comercial y, a pesar que son nuevas obras deben siempre rendir crédito y ser no comerciales, no están obligadas a licenciar sus obras derivadas bajo los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>



UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
EVALUACIÓN DE ORIGINALIDAD



AT 2025-FFBB-042

CONSTANCIA

El que suscribe, deja constancia que se ha realizado el análisis con el software de verificación de similitud al documento cuyo título de **Informe final de tesis** es:

“Evaluación del sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.”

Presentado por:

CURACA SANCHEZ CESAR EDUARDO

Bachiller del nivel **PREGRADO** de la Facultad de **FARMACIA Y BIOQUÍMICA**. El resultado obtenido es **6%** por el cual se otorga el calificativo de:

APROBADO, según Reglamento de Evaluación de la Originalidad.

Con Código de Matrícula: 20152862

Se adjunta al presente el reporte de evaluación con el software de verificación de originalidad.

Ica, 20 de mayo de 2025

Dr. PEÑA GALINDO JULIO JOSE
DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



UNIVERSIDAD NACIONAL "SAN LUIS GONZAGA"
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
Facultad de Farmacia y Bioquímica



“Evaluación del sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.”

Línea de Investigación

Salud Pública y conservación del Medio Ambiente

INFORME FINAL DE TESIS

AUTOR:

BACH. CURACA SANCHEZ CESAR EDUARDO

ICA – PERU

2025

DEDICATORIA

"A mis padres, amigos y profesores, por su apoyo incondicional y por creer en mí en cada paso de este camino. Este logro es el resultado de su confianza y esfuerzo conjunto. ¡Gracias por ser mi motor en este viaje hacia el futuro!"

AGRADECIMIENTO

"Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han sido parte de este hermoso y desafiante camino hacia la culminación de mis estudios como Bachiller en Farmacia y Bioquímica. En primer lugar, a mis padres, por su amor incondicional, su sacrificio y su constante apoyo en todo momento. Sin su motivación y fe en mí, este logro no sería posible. A mis amigos, por su paciencia, por estar siempre a mi lado en los momentos de estrés y alegría, y por recordarme que no estoy solo en este recorrido. A mis profesores, por su dedicación, enseñanzas y por compartir su conocimiento con tanto compromiso, haciéndome ver más allá de los libros y abriéndome puertas hacia nuevas posibilidades. Este logro es también de ustedes, porque sin su guía y enseñanzas, no habría alcanzado esta meta. Gracias por darme las herramientas para seguir aprendiendo y creciendo. Este es solo el comienzo de un nuevo capítulo, y con ustedes siempre en mi corazón, seguiré adelante con la misma pasión y determinación."

ÍNDICE

PORTADA	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
INDICE DE CONTENIDOS	iv
INDICE DE TABLAS	vi
INDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	10
1.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	11
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	12
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.5. MARCO TEÓRICO	14
1.5.1 <i>Annona muricata L.</i>	14
1.5.2 <i>Oenothera rosea A.</i>	20
1.5.3 Piel	21
1.5.4 Heridas.	26
1.5.5 Cicatrización	30
1.6. MARCO CONCEPTUAL	36
II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA	37
2.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	37
2.2 HIPÓTESIS	37
2.3 VARIABLES	37
2.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	38
2.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	38
2.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39
2.6.1 Marcha fitoquímica	39
2.6.2 Reacciones de identificación de metabolitos secundarios	40
2.6.3 Obtención del extracto hidroalcohólico por percolación	42
2.7 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE	43
2.7.1 Determinación del efecto cicatrizante.	43

III. RESULTADOS	45
3.1 RESULTADOS DEL SCREENING FITOQUÍMICO	45
3.2 ACTIVIDAD CICATRIZANTE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS CON ACTIVAD CICATRIZANTE ELABORADO A PARTIR <i>Annona muricata</i> L. y <i>Oenothera rosea</i> A.	48
3.3 ANOVA de un solo factor: Control, ext. hidroalc. <i>Annona</i> 5%, ext. Hidroalc. <i>Oenothera</i> 5%, ext. Sinergico, Bephantene® crema	53
IV. DISCUSIÓN	55
V. CONCLUSIONES	56
VI. RECOMENDACIONES	57
VII. FUENTE DE INFORMACIÓN	58
VIII. ANEXOS	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Valor nutricional de la guanábana	15
Tabla 2. Clasificación de las heridas según naturaleza de la lesión	27
Tabla 3. Clasificación de heridas según su grado de contaminación	28
Tabla 4. Operacionalización de variables	38
Tabla 5. MARCHA FITOQUÍMICA PRELIMINAR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA ESPECIE <i>Annona muricata</i> L.	45
Tabla 6. MARCHA FITOQUÍMICA PRELIMINAR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA ESPECIE <i>Oenothera rosea</i> A.	47
Tabla 7. Grupo control – Suero fisiológico	48
Tabla 8. Grupo extracto hidroalcohólico <i>Annona muricata</i> L. al 5%	49
Tabla 9. Grupo extracto hidroalcohólico <i>Oenothera rosea</i> A. al 5%	50
Tabla 10. Extracto sinérgico de <i>Annona muricata</i> L. 5% y <i>Oenothera rosea</i> A. al 5%	51
Tabla 11. Grupo Bephanthene® crema	52
Tabla 12. Grupos tratados	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Hojas de <i>Anona muricata L.</i>	15
Figura 2. Flores de <i>Annona muricata L.</i>	16
Figura 3. Tallo de <i>Annona muricata L.</i>	17
Figura 4. Fruto de <i>Annona muricata L.</i>	17
Figura 5. Semilla de <i>Annona muricata L.</i>	18
Figura 6. Estructura general de las Acetogeninas	18
Figura 7. Acetogeninas	19
Figura 8. Esquematización de las capas de la piel	23
Figura 9. Esquematización de las clasificaciones de las heridas	26
Figura 10. Diafonía entre fibroblastos y células inmunes	34
Figura 11. Vías de señalización implicadas en la inducción de la expresión génica funcional	35
Figura 12. Grafica de los resultados del ensayo farmacológico	54

RESUMEN

Título: “Evaluación del sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.”

Objetivo: Determinar la actividad sinérgica cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.

Material y método: Investigación aplicada de nivel básico exploratorio, con diseño experimental. Se recolectaron 9 kg de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. en la provincia de Cañete, distrito de Nuevo Imperial. Las hojas fueron limpiadas con agua, seleccionadas y secadas a la sombra durante una semana, finalizando el secado en estufa a 35°C. La identificación fitoquímica de los metabolitos secundarios se realizó según la marcha de la Dra. Olga Lock. Para evaluar el sinergismo cicatrizante, se indujo una herida en el dorso de los animales de experimentación (1 cm de largo, 2 mm de profundidad). Los extractos fueron administrados cada 12 horas por 48 horas, usando el fármaco Bephanene® como control.

Resultados y conclusiones: Los metabolitos secundarios de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. incluyen: grupos fenólicos, taninos, triterpenos, esteroides, antraquinonas, alcaloides y flavonoides. La comparación del sinergismo fitoquímico de ambas especies con Bephanene® mostró una ventaja terapéutica de 20%.

Palabras clave. *Annona muricata*, *Oenothera Rosea*, Cicatrizante.

ABSTRACT

Title: "Evaluation of the Healing Synergism of Hydroalcoholic Extracts from *Annona muricata* L. and *Oenothera rosea* A. Leaves"

Objective: To determine the healing synergistic activity of hydroalcoholic extracts from *Annona muricata* L. and *Oenothera rosea* A. leaves.

Materials and Methods: Applied research of basic exploratory level, with experimental design. Nine kilograms of *Annona muricata* L. and *Oenothera rosea* A. leaves were collected in the province of Cañete, Nuevo Imperial district. The leaves were cleaned with water, selected, and dried in the shade for one week, with the drying process finishing in an oven at 35°C. Phytochemical identification of secondary metabolites was carried out according to Dr. Olga Lock's method. To evaluate the healing synergism, a wound was induced on the dorsum of experimental animals (1 cm in length, 2 mm in depth). The extracts were applied every 12 hours for 48 hours, with Bephantene® used as a control.

Results and Conclusions: The secondary metabolites of *Annona muricata* L. and *Oenothera rosea* A. include phenolic groups, tannins, triterpenes, steroids, anthraquinones, alkaloids, and flavonoids. The comparison of the phytochemical synergism of both species with Bephantene® showed a therapeutic advantage of 20%.

Keywords: *Annona muricata*, *Oenothera Rosea*, Healing.

I. INTRODUCCIÓN

La cicatrización es una fase biológica que repara tejidos vivos, dejando cicatrices que pueden ser estéticas o antiestéticas. Este proceso incluye reacciones bioquímicas complejas en etapas superpuestas: inflamación, proliferación y remodelación (Lara, 2012; Saltar, 2004; Staldemann, 1998). (1) Sin embargo, no siempre es eficaz, especialmente en heridas crónicas o en poblaciones con acceso limitado a tratamientos costosos, lo que genera una discrepancia entre la curación natural y los resultados deseados.

La magnitud del problema es significativa. Según la OMS, las heridas crónicas afectan al 1-2% de la población mundial, con un alto impacto económico y social (Ginebra: OMS, 2020). En países en desarrollo, esto se agrava por la falta de recursos y la dependencia de tratamientos tradicionales no validados (Soriano, 2004). Esto evidencia la necesidad de explorar alternativas accesibles y efectivas para el tratamiento de heridas. Los posibles orígenes incluyen el alto costo de los fármacos, la falta de validación científica de tratamientos herbales y la complejidad del proceso de cicatrización, que puede verse alterado por infecciones o enfermedades como la diabetes (Hostettmann, 1998; Ginebra: OMS, 2020).

La trascendencia del problema radica en sus graves implicaciones para la salud pública. Las heridas mal tratadas pueden causar infecciones recurrentes, amputaciones o incluso la muerte, perpetuando las desigualdades en el acceso a la salud (Ginebra: OMS, 2020). Por ello, es crucial buscar soluciones efectivas, económicas y sostenibles.

Como alternativas de solución, se ha explorado el uso de plantas medicinales con propiedades cicatrizantes, antiinflamatorias y antibacterianas. Desde el principio de los tiempos, la humanidad ha buscado soluciones a problemas de salud en la naturaleza, y se ha descubierto que muchas plantas tienen propiedades medicinales que ayudan a aliviar diversas enfermedades (Arnason et al., 2004). Se cree que estos compuestos se complementan entre sí, proporcionando mayor efectividad que la suma de cada componente en la mezcla de plantas medicinales ofreciendo una opción viable para comunidades con recursos limitados. (2)

En este contexto, la presente investigación evaluó la actividad cicatrizante y sinergia de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.* en pruebas *in vivo*, utilizando ratones (*Mus musculus*) como modelo experimental. Este estudio busca validar científicamente el uso tradicional de estas plantas, ofreciendo una alternativa económica y accesible para el tratamiento de heridas en poblaciones vulnerables.

1.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes Internacionales.

- **Vílchez H. et al. (2020)**, en el artículo titulado “**Actividad cicatrizante de seis extractos hidroalcohólicos de plantas en heridas incisas de *Rattus norvegicus albinus***”. Se realizó un screening preliminar de los 6 extractos. En el estudio se utilizaron ochenta ratones albinos macho, divididos aleatoriamente en 8 grupos (n = 10). La aplicación sobre la piel se realiza durante 10 días consecutivos después de la formación de la incisión en la espalda. Grupo I (cloruro de sodio 0,9%). Grupo II (gel medicinal comercial). A los grupos III al VIII se les administró extractos hidroalcohólicos de kongon, guanábana, ortiga, huairuro, tuna y plátano, respectivamente. El progreso de la curación se controló los días 1, 5 y 11 y se midió en milímetros. La presencia de alcaloides, compuestos fenólicos y flavonoides se encontró en 6 extractos; Además de cumarina en el kongon, taninos en chirimoya, ortiga, tuna y huairuro, y quinona en chirimoya y plátano. Se confirmó el efecto medicinal en extractos de guanábana (69,77%), tuna (66,27%), plátano (64,38%), ortiga (56,73%), kongon (55,74%) y guayruro (54,50%) en comparación con los extractos un gel comercial (72,21%). Se concluyó que el extracto hidroalcohólico de las hojas de *Annona muricata* L. (guanábana) mostró el mayor efecto curativo de heridas en ratas albinas macho. (3)
- **Alberto M. (2018)**, en la investigación titulada “**Evaluación del potencial antiinflamatorio de especies vegetales que habitan en zonas extremas del noroeste argentino**”, se realizó la evaluación antiinflamatoria de 13 especies vegetales empleando los extractos hidroalcohólicos. Mediante ensayos in vitro inhibiendo enzimas inflamatorias. Los resultados demostraron que 3 especies pueden expresar sinergismo terapéutico frente a enzimas infamatorias. (4)

Antecedentes Nacionales

- **Espilco M. (2022)** en su trabajo “**Efecto cicatrizante de la crema elaborada con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Annona muricata* l. “guanábana” en ratones albinos. Huancayo-Perú**. Se elaboró una crema con actividad cicatrizante, y se realizó la prueba de tensión, mediante la cual se evalúa la eficacia de la cicatrización sometiendo la herida a pesos hasta lograr la apertura de misma. Concluyendo que la crema formulada a una concentración del 10% obtuvo una actividad cicatrizante con una eficacia del 64.9% frente al medicamento control Cicatricure 83.45%. (5)
- **Baca G. (2019)**, en el trabajo “**Efecto cicatrizante del gel a base del extracto etanólico de las hojas *Pseudoelephantopus spicatus* (matapasto) en ratones albinos**”

Lima-Perú, se determinó la actividad cicatrizante de la forma farmacéutica elaborada a partir del extracto etanólico de la especie en estudio. Mediante el desarrollo de un ensayo preclínico con el cual se empleó la técnica del corte longitudinal tras el cual se procedió a realizar la evaluación de la actividad cicatrizante. Se evidencio que el gel al 15% DEL extracto presento una eficacia del 84% frente al medicamento empleado como control (cicatricure) 85% de eficacia. (6)

- **Rojas P. (2019), “Efecto cicatrizante de la crema elaborada de *Jungia paniculata* (DC) A. Gray. “matico de puna” Ayacucho 2018”,** se determinó el efecto cicatrizante en una crema elaborada a partir de la especie en estudio. Realizando un estudio preclínico mediante la cual se indujo heridas circulares en la región dorsal **Resultado:** La crema elaborada a una concentración de 5%, fue la que presento mayor superficie de cicatrización. (7)
- **Arenas J. (2018), “Efecto cicatrizante del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata* L. sobre heridas superficiales en *Mus musculus* var. *Albinus*” Chimbote-Perú,** para evaluar el efecto cicatrizante del extracto etanólico de la *Annona Muricara* L. Se realizo un estudio preclínico en el cual se evaluó la actividad terapéutica de la especie en estudio. Demostrando que el extracto hidroalcohólico de la especie *Annona muricata* L. posee actividad cicatrizante. (8)
- **Huari E. (2017) “Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica”,** se evaluó la actividad antiinflamatoria y cicatrizante de la forma farmacéutica obtenida a partir del extracto etanolico de la especie en estudio. La evaluación se efectuó en grupos experimentales del Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA del distrito de San Juan de Lurigancho. Las cremas elaboradas al 3% y 5% presentaron actividad desinflamante y actividad cicatrizante leve. (9)

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

A. Problema General

- ¿Presentará actividad cicatrizante en forma sinérgica, los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.?

B. Problemas Específicos

- ¿La marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de la *de Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. presentaran metabolitos con eficacia cicatrizante?
- ¿Presentara actividad cicatrizante los extractos hidroalcohólicos de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.?

- ¿Es posible determinar el grado de sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. frente a un medicamento comercial?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Las afecciones de piel son muy comunes en nuestro país, desde la idiosincrasia laboral, educativa, sumándole una precaria cultura de salud, es común ver cuadros simples de dermatitis complicarse en eccemas, o automedicarse para controlar el acné durante la adolescencia. También podemos ver en nuestra realidad sociocultural un evidente crecimiento de lesiones producto de violencia, accidentes, entre otros. Estas últimas situaciones sugieren que ante un cambio drástico de situaciones que puedan atentar contra la integridad humana, es también el deber profesional proporcionar a la comunidad alternativas controladas, eficaces y seguras para poder tratar, cambiar y mejorar los estilos de vida de los pacientes.

La ciencia farmacéutica ofrece una gama de avances biotecnológicos, en cuyo caso se muestra asociaciones de principios activos en un producto, sumando la eficacia y reduciendo los efectos indeseados, teniendo como fin la recuperación de la salud. Es así que la presente investigación se enfoca en el estudio de asociaciones de sustancias conocidas como metabolitos secundarios (9) presentes en especies vegetales diferentes con la finalidad de obtener una actividad de sinergismo cicatrizante. Lo cual permitirá demostrar que en la medicina alternativa es posible obtener estos beneficios terapéuticos y ser puestos al alcance de la población.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. Objetivo General:

Determinar la actividad de sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.

1.4.2. Objetivos Específicos:

1. Realizar la marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico.
2. Evaluar el grado de eficacia de la actividad cicatrizante
3. Realizar la comparación de la eficacia del extracto hidroalcohólico frente al medicamento Bepthantene® crema.

1.5. MARCO TEÓRICO

1.5.1 *Annona muricata* (guanabana)

REINO	: PLANTAE
DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
ORDEN	: MAGNOLIALES
FAMILIA	: ANNONACEAE
GÉNERO	: <i>Annona</i>
ESPECIE	: <i>Annona muricata</i> L.
NOMBRE VULGAR	: “guanabana” (VER ANEXO 1)

Origen de la guanábana

La guanábana (*Annona muricata* L.) es originaria de la América del Sur tropical y se encuentra en toda América tropical y el Caribe, distribuida en tierras bajas tropicales a elevaciones de 0 a 1150 metros sobre el nivel del mar. cultivado y naturalizado en América tropical y África occidental, desde México hasta Brasil y las Antillas, excluidas las Bahamas. (10)

Historia

Las investigaciones arqueológicas han demostrado que las cerámicas prehistóricas encontradas en Perú son signos claros de la vida de pueblos perdidos, lo que permite determinar que los colonos peruanos en la costa del Mar del Norte conocían la guanábana antes de la llegada de los españoles. territorio. Así, algunos historiadores han señalado que esta fruta suele aparecer representada en varias vasijas de cerámica de la cultura Chimú, lo que sugiere que en realidad se originó en Perú. (10)

Valor nutricional de la guanábana

La pulpa de esta fruta está mayoritariamente compuesta por agua (H₂O). Proporciona minerales como el potasio (K), el fósforo (P), el hierro (Fe), el calcio (Ca) y lípidos. Su elevado contenido calórico se atribuye a la existencia de carbohidratos. Es abundante en vitaminas C, A y B. A continuación, se presenta el valor nutricional de 100 gramos de guanábana cruda. (10)

Tabla N° 1. Valor nutricional de la guanábana cruda por 100 g

ELEMENTO O COMPUESTO	UNIDAD	TOTAL
Agua	%	83
Proteína	%	1.0
Grasas	%	0.2
Calcio	mg	22
Fósforo	mg	28
Hierro	mg	0.6
Carbohidratos	%	1.6
Cenizas	%	0.3
Ácido ascórbico	mg	25
Calorías	Kcal.	525

Características morfológicas y fisiológicas de la guanábana.

La guanábana o graviola es un árbol de tamaño mediano y follaje compacto. Su altura alcanza de cinco a nueve metros a la familia Annonaceae, con las siguientes características:

- Las hojas crecen de forma alterna, sin brácteas. La placa subcutánea es ovoide, ovalada u oblonga, de 5 a 18 cm de largo, de 2 a 7 cm de ancho, borde entero, ápice corto y puntiagudo, base subcutánea, puntiaguda o roma. Verde oscuro, superficie lisa, parte inferior opaca de color amarillo verdoso. Los tallos de las hojas miden hasta 0,8 cm de largo. Hojas y flores de masa madre. (10)



Fig. 1 Hojas de *Annona muricata* L.

- Las Flores, son bisexuales, solitarios o en parejas, sobre tallos cortos que crecen a partir de ramas viejas. La copa tiene tres sépalos verdes pequeños, apenas visibles. La corona tiene 6 pétalos de color amarillo pálido. Tiene 3 pétalos exteriores grandes, gruesos y en forma de corazón y 3 pétalos interiores más pequeños y delgados. Los estambres y los ovarios son numerosos. (10)

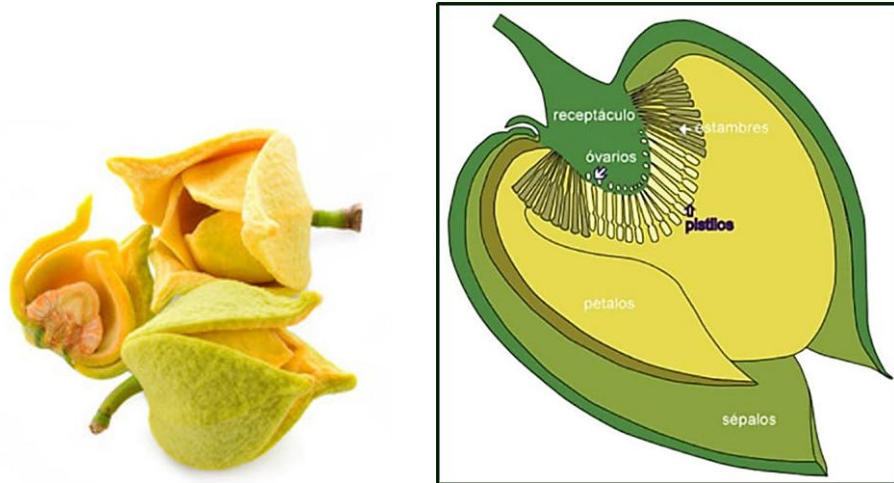


Fig. 2 Flores de *Annona muricata* L.

- La Raíz, El sistema radicular de la guanábana, aunque poco profundo, crece de manera superficial, en los primeros 60 cm de profundidad del terreno. No obstante, este coeficiente no es constante y está vinculado con la profundidad efectiva del terreno. Por ende, a profundidades que superan los 60 cm, las raíces pueden penetrar un 80%, llegando a los 80 cm en árboles de 7 a 8 años. Asimismo, hay plantas cuyo crecimiento radicular varía debido a factores como:

La presencia de horizontes duros. Defectos del desarrollo radicular durante la fase de crecimiento. Obstrucciones físicas como repisas y embolsamientos. Aunque la distribución horizontal depende de la composición mecánica del suelo, si no existen obstáculos como los mencionados anteriormente, los árboles de 7-8 años desarrollarán raíces a una distancia radial de 3-4 m calculada desde el tronco. (10)

- Tallo, El árbol tiene un tronco duro y una corteza rugosa. No está surcado y podado puede alcanzar una altura de hasta 11 m. Representa una rama que se desarrolla según el manejo en la etapa de siembra. Las ramas son redondas, arrugadas, ásperas, pero sin pelusa. fruta agria colocada en el tronco del árbol. (10)



Fig. 3 Tallo de *Annona muricata* L.

- Fruta, La baya no tiene muñeca, es ampliamente ovoide o elíptica. Verde, largo en la base 15-40 cm. Cubierto de espigas suaves y carnosas, de 0,3 a 0,5 cm de largo, enroscadas. El estuche es delgado y correoso. La pulpa es blanca, cremosa, carnosa, jugosa, ligeramente ácida. La floración y la fructificación pueden ocurrir durante todo el año, con un pico en verano y un período de cosecha más corto en invierno. Fruta de guanábana colgando de la rama. (10)



Fig. 4 Fruto de *Annona muricata* L.

- Semillas, Son suaves. Color marrón o crema, forma de elíptica a ovoide. Tienen un filamento longitudinal rudimentario, un filamento circular estrecho que rodea el micropilo por fuera. La cubierta de la semilla es moderadamente gruesa, fibrosa, fuerte y dura. El endospermo es blanco, de dureza media, ligeramente graso. (10)



Fig. 5 Semilla de *Annona muricata L.*

Componentes activos de *Annona muricata L.*

Muchos compuestos químicos e Ingredientes activos se encuentran en la guanábana, principalmente las acetogeninas (ACG's) anonáceas (Figura 6); Estas sustancias son fitoquímicos se producen tanto en tallos como en hojas del árbol. Se forman en la corteza, raíces y semillas. Las plantas de la familia *Annonaceae* donde se encuentran estos fitoquímicos son la *Annona chirimolia*, *Annona glabra*, *Annona muricata*, *Annona esquamosa* et al (Flores y Martínez, 2010). (10)

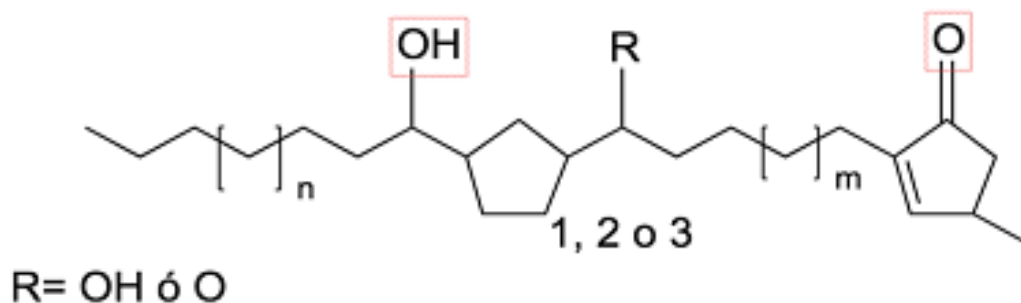


Fig. 6 Estructura general de las Acetogeninas

Estructura química de la acetogenina: La acetogenina tiene grandes efectos. importante por su actividad biológica, según García (2009), la cadena tiene entre 32 y 34 átomos de carbono combinado con carbono secundario con un radical 2-propanol formando una γ -lactona; dependiendo de su estructura, pueden contener grupos hidroxilo en las partes laterales al final de la cadena. Depende de la cantidad de anillos que tenga la estructura química, estas acetogeninas se pueden dividir en: Acetogenina mono-THF, Acetogenina monoadyacente bis-THF, Acetogenina no monoadyacente bis-THF y acetogenina no cíclica (Zeng, 2004). (10)

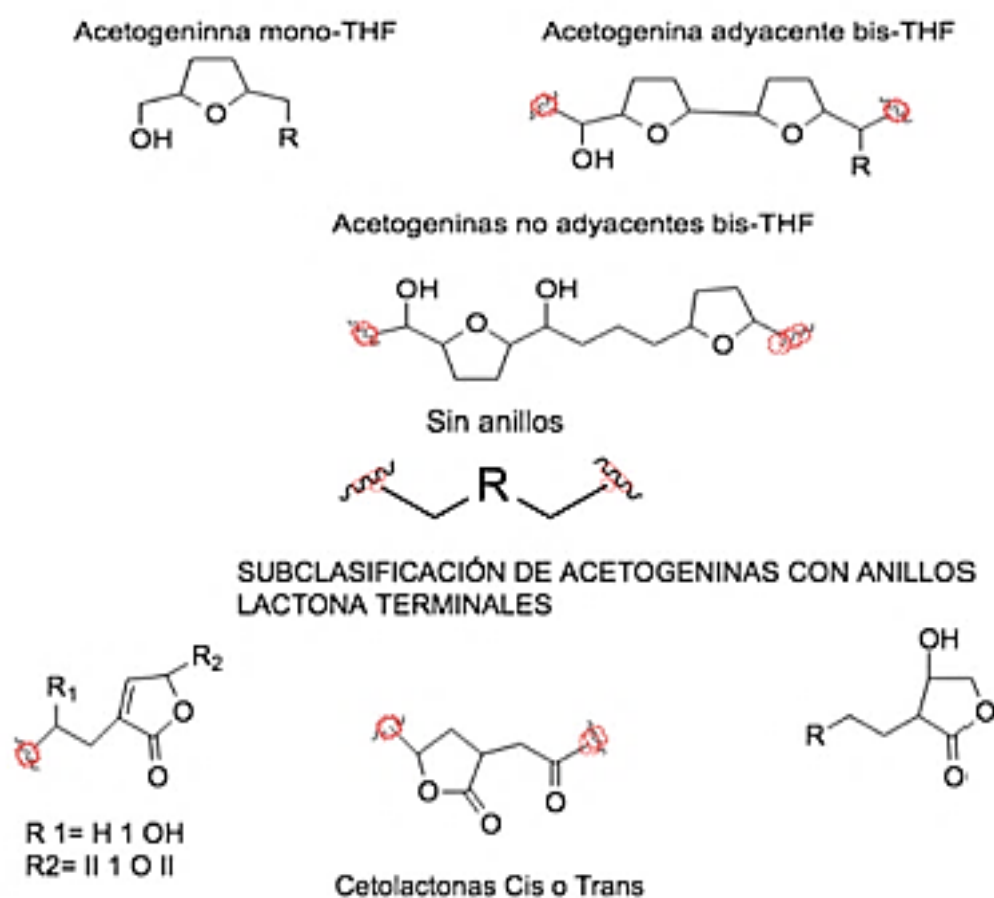


Fig. 7 Acetogeninas

1.5.2 *Oenothera rosea* A.

REINO	: PLANTAE
DIVISIÓN	: MAGNOLIOPHYTA
CLASE	: MAGNOLIOPSIDA
ORDEN	: MIRTALES
FAMILIA	: ONAGRACEAE
GÉNERO	: <i>Oenothera</i>
ESPECIE	: <i>Oenothera rosea</i> A. L'Hér.
NOMBRE VULGAR	: “chupasangre” (VER ANEXO 2)

Características de la especie.

Las especies pertenecientes al género *Oenothera rosea* A. son originarias de Norteamérica y Sudamérica. Es una planta de carácter anual o perenne, de forma recta, inclinada o ramificada, con una altura máxima de 50 cm y revestida de pelos. Las hojas superiores son alternas, de 2-5x1-2 cm, oblanceoladas u ovadas, mientras que las hojas inferiores son sinuado-dentadas a pinnatífidas; no poseen estipulas en su base. Las flores se congregan en un conjunto brácteo y se mantienen erectas durante la fase de la yema, siendo actinomorfas y tetrámeras.

Tubo de Hypantus de 0,4 a 0,8 cm de longitud, adecuadamente desarrollado; su forma es cilíndrica y caduca. El cáliz se compone de 4 sépalos, de 0.5 a 0.8 mm de diámetro, de color verde, no permanente, ubicados en el botón, actinomorfos y tetrámeros. La corola posee 4 pétalos violetas, de tamaño entre 0,5 y 1,0 cm. Androceo de 8 estambres con filamentos que pueden alcanzar hasta 6 mm de longitud y gineceo de un único ovario de 1,0-1,5. En la floración, se presenta un tetraocular de hasta 1,2 cm de longitud, donde los lóbulos lineales están envueltos por anteras.

El fruto es una cápsula de forma claviforme de 1,5-2,5 cm, con cuatro alas y cuatro nervios engrosados. Debajo, se encuentran diversas semillas sin anillo de pelos, con un contorno elíptico o redondeado. Semillas de tamaño reducido, exalbuminosas, desnudo, con una o varias cubiertas (tubérculos, pelos, etc.) o apéndices (masa capilar, alas, etc.); el embrión puede presentar una forma recta o prácticamente recta. La cantidad fundamental de cromosomas es de siete.

Las hierbas del género *Oenothera* en Perú se encuentran en las colinas costeras y en En los Andes, donde alcanzan altitudes de hasta 4.500 m sobre el nivel del mar, son especies anuales o perennes, Algunas veces plantas frutescentes, caulescentes o acaulescentes; con flores blancos, amarillas o rosa, que a menudo cambia de verde a azul con el tiempo, naranja, rojizo o rojo púrpura: por la tarde o durante el día, se abren

con la aparición del sol, y se van desvaneciendo para la mañana siguiente y tenían un olor dulce. (11)

Usos.

Se utiliza para tratar dolores de estómago, golpes e inflamaciones (cocimiento de hojas aplicado en lavados). Para el dolor abdominal y el prolapso uterino, como agente antiinflamatorio; Además, se aplica para diarrea, molestias musculares, lesiones y úlceras. La planta fresca se tritura y se aplica como cataplasma en el área afectada, además se usa como infusión. Usualmente empleado en infecciones respiratorias, golpes y procesos de cicatrización. (11)

Componentes.

Las hojas además de contener ácido cafeico, elágico y p-cumárico, vitamina C, calcio, fósforo y fibra (celulosa y lignina), incluyen flavonoides, alcaloides, quinonas, saponinas, fenoles y taninos.

Debido a mecanismos evolutivos, las hojas de esta especie tienen una mayor concentración. Los metabolitos en la etapa de floración debido a la relevancia filogenética son mayores la concentración de metabolitos fenólicos en hojas,

Otros estudios señalan que en la etapa la floración (enero a marzo) se detectó mediante análisis fitoquímico abundantes concentraciones de fenoles, flavonoides y taninos.

Las raíces albergan taninos, sobre todo ácido gálico. Las semillas poseen ácido cis-linoleico (65%-80%) y ácido gamma linolénico (GLA, ácido cis-g-linolénico) (8-14%). Además, existen ácidos oleicos (6-11%), palmíticos (7-10%) y esteáricos (1,5-3,5%), aspárticos y glutámicos. Otros componentes abarcan esteroides tales como campesterol y beta-sitosterol, así como alcoholes triterpénicos. La presencia de varios metabolitos secundarios, tales como carbohidratos, fenoles, taninos, flavonoides, quinonas, alcaloides y saponinas, ha sido detectada en especies del género *Oenothera* en investigaciones anteriores. (11)

1.5.3 PIEL.

La piel es el órgano más grande del ser humano (12), dado que constituye entre el 15 y el 20% del peso total del cuerpo. Este órgano desempeña 6 funciones fundamentales, que comprenden:

- Homeostasis.
- Endocrino.
- Excretora
- Sensitiva.
- Inmunitaria.

- Barrera mecánica, permeabilidad y barrera UV.

La piel posee 2 capas principales separadas por una membrana basal (14):

A. Epidermis: El epitelio estratificado escamoso se sitúa sobre la membrana basal.

Esta capa se regenera de manera constante debido al balance entre el crecimiento de las células basales y la diferenciación de las células de las capas superiores.

B. Dermis: Situada por debajo de la membrana basal. Incluye 2 capas:

- Dermis papilar: Incluye una alta densidad de fibroblastos y una fina y densa red de fibras de colágeno distribuidas de manera aleatoria. Esta bajo la membrana basal.
- Dermis reticular: Posee baja densidad de células y una red espesa y organizada de fibras colágenas. Esta es la capa más amplia de la dermis, ubicada por debajo de la dermis papilar. Las fibras de colágeno crean líneas regulares y tensas en la piel, denominadas líneas de Langer. Cuando las incisiones en la piel son paralelas, estas líneas dejarán cicatrices menos obvias. Se entiende por herida a una lesión, ya sea deliberada o no, que puede causar el deterioro de la integridad cutánea y/o las membranas mucosas. Los procesos fisiológicos previos se ponen en marcha para recuperar su continuidad y de esta manera restablecer sus funciones (15).

Anatomía e histología.

Ya que las heridas provocan una alteración en la continuidad cutánea, afectando diversas capas y sus elementos, resulta crucial identificar a qué capa corresponde la estructura (tipo de tejido, células y órganos sensoriales). (fig.8), que se detallarán a continuación, organizándolos de acuerdo a su carácter y nivel de causalidad. Entonces, ambos factores inciden en el proceso de curación de la herida.

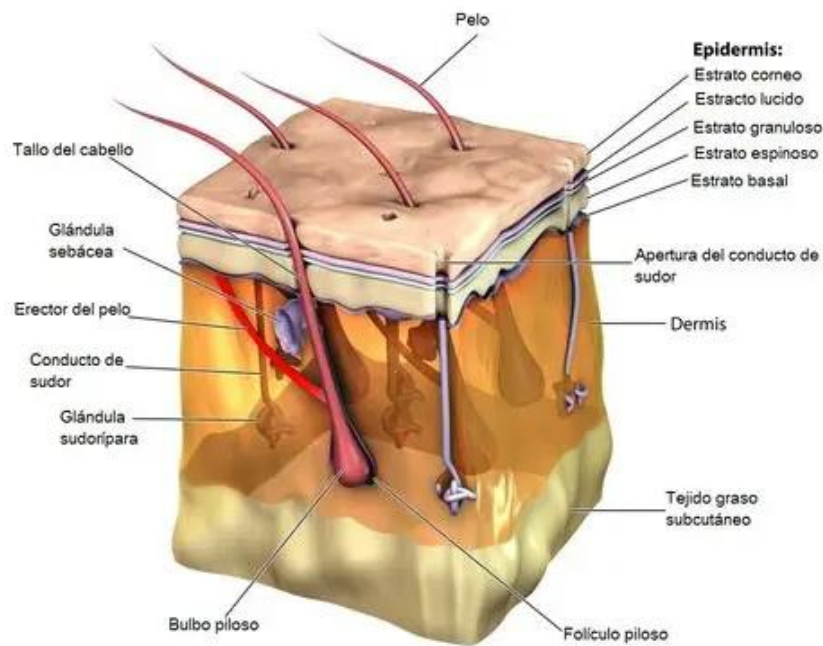


Fig.8 Esquematación de las capas de la piel Histología de la piel [Internet]. Anatomía Topográfica. 2020 [citado el 01 de enero de 2025]. Disponible en: <https://anatomiatopografica.com/histologia/histologia-de-la-piel/>

- **Epidermis:** El epitelio estratificado escamoso queratinizado crece de manera constante, su espesor se conserva a través de la exfoliación. Este epitelio carece de vasos linfáticos o sanguíneos.
 - a) Estrato basal: Es una capa con un espesor de 1 célula que alberga células madre con actividad mitótica situadas en la capa basal. Estas células poseen escaso citoplasma y se vinculan entre ellas y a los queratinocitos a través de desmosomas, y a la lámina basal a través de hemidesmosomas. Estos últimos forman filamentos intermedios en la lámina basal y poseen adherencias focales para sujetarla a los filamentos de actina. Cuando sucede la mitosis, se elevan a la estratificación superior, se elevan a la superficie y se transforman en células maduras queratinizadas. Esta capa también alberga melanocitos dispersos, liberando procesos en el estrato espinoso. Estas células generan y liberan melanina, la cual contribuye a la protección frente al perjuicio provocado por la radiación ultravioleta no ionizante. Además, esta capa

- también contiene células de Merkel, que cuando se combinan con fibras nerviosas forman corpúsculos de Merkel, un mecanorreceptor celular.
- b) Estrato espinoso: El grosor de las células puede fluctuar. Incluye queratinocitos con múltiples procesos citoplasmáticos o espinas que interactúan con células parientes a través de desmosomas. Conforme maduran, se desplazan hacia la superficie, volviéndose más amplios y más finos.
 - c) Estrato granular: Entre 1 a 3 células de espesor. Los queratinocitos poseen una gran cantidad de gránulos de queratohialina junto con proteínas precursoras de filagrina que añaden las fibras de queratina a los mismos. Esta capa igualmente alberga terminaciones nerviosas libres encargadas de diversas modalidades sensoriales (toque suave, calor, frío y dolor).
 - d) Estrato lúcido: Limitado a áreas de piel de gran grosor (como la de las palmas y las plantas de los pies), que forma parte del estrato córneo. En estas células, cuando la célula se llena de queratina, los orgánulos se desvanecen.
 - e) Estrato córneo: Espesor variable. Se compone de queratinocitos anucleados y planos revestidos de fibras de queratina.
- Dermis: Tejido conectivo denso que proporciona soporte mecánico, estabilidad y espesor a la piel.
 - a) Dermis papilar: Tejido conectivo laxo que se encuentra debajo de la epidermis. Incluye fibras de colágeno de menor grosor que las de la dermis reticular, las cuales se estructuran en una red irregular. Adicionalmente, alberga vasos sanguíneos que se infiltran en la epidermis, pero no la penetran, además de evaginaciones nerviosas que acaban en la dermis o se infiltran en el estroma hasta el epitelio. Se compone de proyecciones en forma de dedos, conocidas como "papilas dérmicas", que penetran profundamente en la epidermis y se complementan con proyecciones epidérmicas, conocidas como crestas epidérmicas. En zonas de la piel expuestas a un estrés mecánico más intenso, las crestas epidérmicas y las papilas dérmicas están más alargadas y próximas entre sí, generando un margen más extenso entre la dermis y la epidermis. Por otro lado, las papilas dérmicas contienen corpúsculos de Meissner, que son receptores táctiles que reaccionan a estímulos de baja frecuencia. Los plexos subpapilares de las arterias y los vasos linfáticos se ubican en la profundidad de esta capa.
 - b) Dermis reticular: Bajo la dermis papilar se encuentra tejido conectivo laxo, cuyo grosor fluctúa dependiendo de la superficie del cuerpo, pero es más ancho y con menos células que la dermis papilar. Incluye colágeno de gran densidad y fibras flexibles, además de células grasas, el plexo arterial

profundo de la dermis, folículos pilosos vinculados a los músculos de ejecución y glándulas sebáceas. Además de los corpúsculos de Ruffini, estos son mecanorreceptores que reaccionan ante la tensión y expansión cutánea.

- Hipodermis o Fascia subcutánea: Profunda a la dermis reticular. Contiene tejido adiposo dividido por tabiques fibrosos en lóbulos, cuyo tamaño fluctúa en función del género, la condición nutricional y la ubicación anatómica. Este tejido actúa como aislante y alivia la presión provocada por los huesos que sobresalen. Además, incluye ligamentos cutáneos que contribuyen a adherir la piel a un nivel más profundo mediante haces largas y limitadas en zonas de piel móviles o haces cortas y abundantes en zonas de piel fija. En ciertas zonas como el cuello, puede presentar "músculos cutáneos" como el platisma (16).

Por otro lado, esta capa surge de los músculos que alzan el cabello y alberga los corpúsculos de Pacini, que reaccionan ante la presión y vibración, junto con vasos sanguíneos, linfáticos y otras fibras nerviosas.

- a) Fascia profunda: Dentro del tejido subcutáneo se encuentra una capa densa y ordenada de tejido conectivo, que abarca la mayor parte del cuerpo (17).
- b) Fascia epitelial: Extensión que envuelve estructuras profundas como los músculos y las estructuras neurovasculares. No posee tejido adiposo.
- c) Fascia subserosa: Dentro de la superficie interna de la pared y la membrana del músculo esquelético.

En las paredes internas del sistema musculoesquelético y en las membranas serosas que envuelven las cavidades del cuerpo. Puede albergar niveles fluctuantes de tejido adiposo. Existen dos clases: la fascia endotorácica y la fascia extraperitoneal (fascia intraabdominal, fascia intrapélvica).

1.5.4 HERIDAS.

Las lesiones son provocadas por elementos externos que modifican la continuidad de las estructuras anatómicas y pueden ser clasificadas en función de las particularidades de cada lesión.

Clasificación.

El esquema de clasificación se puede ver en la fig. 9.

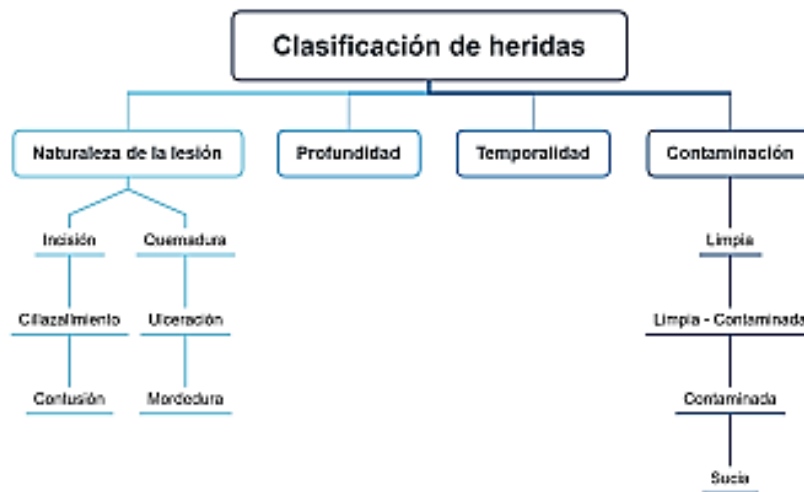


Fig.9 Esquemática de las clasificaciones de las heridas pag. 4 (Zarate G, Piña S, Zarate A. Clasificación de las heridas. Disponible en: [https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20 heridasv2020.pdf](https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20heridasv2020.pdf))

Dependiendo de la naturaleza de la causa de la herida: Dependiendo de la profundidad de la herida, existen muchos tipos diferentes de heridas, pero nos centraremos en las heridas superficiales. Se resumen en la Tabla 1 y se clasifican como:

- a) **Incisión:** Resulta de un objeto punzante que rasga la piel, ocasionando frecuentemente una mínima interrupción en el aporte sanguíneo. Si se cosen juntos, rápidamente se curarán, usualmente por primera intención. La lesión presenta bordes evidentes (18).
- b) **Cizallamiento o desaceleración:** Manifestado por la habilidad del objeto de superar la unión del tejido. Es una lesión donde las capas de piel se desvinculan de los tejidos que las rodean, seguido de una significativa pérdida de vasos sanguíneos en la piel y los tejidos blandos.

La herida tendrá bordes irregulares y deshilachados, la piel estará moteada y será difícil de ver el relleno capilar (19).

- e) **Contusión:** La fuerza aplastante causa la muerte instantánea de las células y pone en riesgo el abastecimiento de sangre al tejido subyacente. Frecuentemente se vincula con la rotura de nervios y vasos sanguíneos, lo que implica un pronóstico adverso en cuanto a la cicatrización de heridas y la regeneración vascular.
- d) **Quemaduras:** Ocurren cuando la piel se encuentra en contacto con una fuente de calor, que puede originarse de diversas fuentes, siendo las más habituales el fuego/llamas, escaldaduras y elementos calientes. Las quemaduras se categorizan en función de su profundidad, la cual se mide por su aspecto, la sensación de palidez al presionar, el dolor y la percepción del paciente (20).
- e) **Úlceras:** Debido a alteraciones en la capa epitelial. Su patogénesis se fundamenta en transformaciones tisulares progresivas provocadas por causas/patologías internas. Se categoriza como una lesión crónica.
- f) **Mordeduras:** Provocadas por seres humanos o animales. Requieren atención especial y se perciben como fuentes de contaminación elevada, por lo que siempre necesitan un tratamiento específico con antibióticos que combatan los patógenos del microbiota oral.

Tabla N° 2. clasificación de las heridas según naturaleza de la lesión

Tipo de lesión	Mecanismo causal
Incisión	Objetos afilados
Cizallamiento	Desaceleración
Contusión	Presión/aplastamiento
Quemaduras	Fuentes de calor
Mordeduras	Animales o humanos
Ulceración	Patologías internas
	Dieta alta en fibras

(Zarate G, Piña S, Zarate A. Clasificación de las heridas. Disponible en:
<https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20heridasv2020.pdf>)

Clasificación por contaminación: Las heridas durante los procedimientos quirúrgicos son comunes. Durante el postoperatorio, la probabilidad de infección varía entre el 0 y el 20%, en función de los elementos particulares de cada intervención quirúrgica, además de las particularidades de cada paciente. Los pacientes con infecciones en lesiones quirúrgicas pueden requerir apósitos,

antibióticos y probablemente largos periodos de hospitalización tras una intervención quirúrgica o un tratamiento de carácter crónico. Además, en situaciones particulares, estas lesiones podrían señalar una descompensación sistémica en el paciente. Por lo tanto, es crucial establecer el riesgo de infección de cada lesión, por lo que se sugiere categorizar estas heridas en función de su nivel de infección (Tabla 3) (21). Se detallan brevemente los siguientes tipos de lesiones::

Tabla N° 3. Clasificación de heridas según su grado de contaminación

	Contexto	Riesgo de infección	Uso de ATB
Clase I	Sin acceso a tracto respiratorio gastrointestinal o genitoruinario	2%	No requiere profilaxis ATB
Clase II	Invasión controlada al tracto respiratorio gastrointestinal o genitoruinario	5 a 10%	Profilaxis ATB
Clase III	Invasión no controlada al tracto respiratorio gastrointestinal o genitoruinario	15%	Profilaxis ATB
Clase IV	Incisión en área infectada. Con tejido ampliamente contaminado	Mayor al 30%	Tto ATB

(Zarate G, Piña S, Zarate A. Clasificación de las heridas. Disponible en: [https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20 heridasv2020.pdf](https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20heridasv2020.pdf))

- Clase I (limpia): Se desinfecta la herida y no se inflama. En el transcurso de la operación, no es posible acceder al sistema respiratorio, al sistema gastrointestinal o al sistema urinario. Principalmente son de tipo cerrado. La probabilidad de contraer una infección es del 2% y la causa es mayoritariamente de los Gram-positivos. No es necesario administrar profilaxis antibiótica. Ejemplos: extirpación de hernias, intervención quirúrgica laparoscópica exploratoria, mastectomía, resección de injerto de derivación vascular (22).
- Clase II (limpia/contaminada): Se desinfecta la herida y no se inflama. En el transcurso de la cirugía, se consigue intencionalmente el acceso a los sistemas respiratorio, gastrointestinal o urinario sin provocar una expulsión considerable de contenido. El peligro de contraer una infección es del 5 al 15% a causa de los microorganismos endógenos del individuo.

Usan antibióticos como profilaxis. Por ejemplo: histerectomía, colectomía, lobectomía, colecistectomía para extirpación de cálculos o inflamación crónica (11).

- Clase III (contaminada): Heridas abiertas que no hayan pasado 6 horas y heridas incidentales que no evidencien infección aguda. Estos abarcan incisiones en situaciones de inflamación aguda no purulenta, transgresiones severas de la esterilidad o grandes secreciones del sistema digestivo. La probabilidad de contraer infecciones es del 15% a causa de la introducción de microorganismos endógenos o exógenos durante el proceso. Es necesario su tratamiento con profilaxis antibiótica; si no, indudablemente se desarrollará una infección en 6 horas. Por ejemplo, la apendicectomía se ocupa de la apendicitis repentina, el masaje a corazón abierto y la colecistectomía se ocupa de la inflamación repentina y la fístula biliar.
- Clase IV (sucia/infectada): La lesión persiste más de 6 horas, es traumática, alberga tejido inoperante y es purulenta. Si se encuentra en un área de infección clínica o en un órgano perforado, indica una infección previa a la intervención quirúrgica. Mayor probabilidad de contraer infección por microorganismos atípicos. Esta afección necesita terapia con antibióticos. Por ejemplo: apendicectomía cuando el apéndice está roto, apendicectomía cuando hay pus, tratamiento quirúrgico de abscesos, irrigación y escisión de abscesos perianales, curación de úlceras de estómago o perforación intestinal.

Clasificación según temporalidad. De acuerdo con Percival (19), las heridas, debido a su naturaleza temporal, pueden clasificarse en agudas, subagudas y crónicas, con límites de desarrollo de 6 horas y 5 días. Sin embargo, dependiendo de la bibliografía de referencia, este intervalo de tiempo puede fluctuar:

- Forma aguda: < 6 horas de desarrollo, potencialmente estéril.
- Forma subaguda: > 6 horas, pero < 5 días para desarrollarse, puede invadir si no se aplican contramedidas especiales.
- Crónico: >5 días de evolución, considerado hábitat bacteriano.

Clasificación según profundidad. Según la profundidad de la herida, se puede categorizar en función del nivel de penetración de la solución que cubre las estructuras desde la epidermis hasta la región muscular. Existen 6 clases de lesiones:

- Arañazos: Heridas que cubran tanto la epidermis como la dermis, impactando exclusivamente a la dermis. Normalmente se cura totalmente e intacta, sin dejar marcas.
- Superficial: El daño puede abarcar desde la epidermis hasta el tejido subcutáneo, e incluso puede afectar la capa de fascia superficial que separa el tejido graso del músculo.
- Profunda: La lesión modifica el grosor de la epidermis y el músculo, posiblemente perjudicando vasos sanguíneos y/o nervios de mayor tamaño. Esencialmente, alcanzan la fascia subserosa profunda que recubre el compartimento muscular, pero no alcanzan la fascia subserosa profunda.
- Penetrante: La lesión se propaga desde la epidermis hasta la fascia profunda, bajo la capa que recubre la pared interna del sistema musculoesquelético y constituye el peritoneo. Se relacionan con el ambiente externo a través de una cavidad corporal particular, conocida como cavidad de unión. Por ejemplo, trauma profundo en el abdomen, la columna vertebral o el cráneo.
- Perforante: Herida que se propagan desde la epidermis hasta los órganos internos ubicados en la cavidad, causando daño superficial o perforación de la piel.
- Perforación: Una herida provocada por un objeto punzante que ingresa al organismo. Según su localización, pueden experimentar o no la depresión (23). Generalmente se encuentran en la pelvis, el abdomen y el paladar. En la mayor parte de las situaciones, la causa se suprime del área anatómica perjudicada sin problemas (23).

Es crucial clasificar las heridas en función de su naturaleza, nivel de infección, duración y profundidad para alcanzar un acuerdo sobre sus características. A pesar de que algunas heridas pueden diferir dependiendo de su referencia, conceptos compartidos facilitarán una comunicación y organización eficiente del trabajo entre los diferentes integrantes del personal médico afectado. Equipo especializado, para proporcionar el tratamiento más adecuado en función del tipo de lesión que estemos tratando. Por ejemplo, categorizar una lesión en función de su nivel de infección facilita la prescripción de tratamientos específicos farmacológicos y farmacológicos.

1.5.5 CICATRIZACIÓN.

Las lesiones cutáneas, como quemaduras, lesiones, intervenciones quirúrgicas e infecciones, siempre generan cicatrices en los adultos. Por ejemplo, cerca de 100

millones de individuos a nivel global poseen marcas en la piel a causa de una intervención quirúrgica o un trauma, y el 15% de estas marcas eventualmente se transforman en cicatrices hipertróficas o cicatrices queloides en el lugar de la lesión inicial (24). Las cicatrices de grandes dimensiones no solo resultan antiestéticas, sino que también se presentan con dolor, picazón, endurecimiento, reducción de la cicatriz y otros signos. Estos problemas provocan que los pacientes experimenten estigma social y perjuicio psicológico. De acuerdo con las pautas clínicas internacionales para el manejo de cicatrices (25), las cicatrices pueden clasificarse en cuatro categorías: **cicatrices maduras, cicatrices jóvenes, cicatrices hipertróficas y cicatrices queloides**. Las cicatrices maduras se presentan planas y poseen el mismo tono que la piel ordinaria y saludable, en cambio, las cicatrices inmaduras surgen durante la etapa de reparación del tejido del proceso de cicatrización de la herida, y se presentan como enrojecimiento, inflamación y inflamación ligera de la piel. Con el paso del tiempo, las cicatrices inmaduras pueden evolucionar a cicatrices maduras habituales o evolucionar a cicatrices hipertróficas o cicatrices queloides (26). Las cicatrices hipertróficas derivadas de intervenciones quirúrgicas o quemaduras se distinguen por una herida inicial alta, acompañada de enrojecimiento, inflamación y picazón. No obstante, cuando la cicatriz se expande más allá del lugar inicial de la lesión y sigue en aumento, se transforma en un queloide. Pese a que las cicatrices hipertróficas y queloides comparten rasgos clínicos parecidos, estas dos clases de cicatrices se distinguen histológicamente. En las cicatrices queloides, se observa una acumulación discordante de colágeno de los tipos I y III en el lugar de la lesión, en cambio, en las cicatrices hipertróficas, el colágeno de tipo III se encuentra densamente encapsulado con escasas cantidades de colágeno de tipo I (27). Cada vez más evidencias evidencian que la curación es un proceso intrincado; este proceso comprende numerosas células, citocinas y otros elementos (28). Entre ellos, el desarrollo de la heterogeneidad de los fibroblastos ha ampliado significativamente nuestro conocimiento sobre la formación de cicatrices (29). En este informe, detallamos el intrincado proceso de cicatrización de heridas, sintetizamos los elementos que provocan cicatrices en las células cutáneas en las lesiones y examinamos específicamente cómo la diversidad de los fibroblastos influye en la aparición de las cicatrices. Por esta razón, debatimos sobre posibles métodos terapéuticos empleados para el tratamiento de las cicatrices.

CICATRIZACIÓN DE HERIDAS Y CICATRICES.

Normalmente, la aparición de cicatrices ocurre durante el proceso de curación de la herida. Así pues, se han hecho numerosos esfuerzos para entender los complejos procesos celulares y moleculares involucrados en la cicatrización de lesiones. La cura de heridas se segmenta en tres etapas interrelacionadas: hemostasia/inflamación, proliferación y regeneración (30). Si se produce una lesión, la sangre se infiltra y las plaquetas se incorporan para crear un tapón de plaquetas, que posteriormente genera un coágulo de fibrina, lo que provoca la hemostasis. Simultáneamente, las plaquetas activadas liberan una variedad de factores, tales como el factor transformante beta de crecimiento (TGF- β), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Estos elementos tienen un rol crucial en la captación de neutrófilos, monocitos y linfocitos en el lugar de la lesión. Las células neutrófilas, que son las primeras en llegar a la lesión dentro de las 24 a 48 horas siguientes a la lesión, colaboran en la fagocitosis de células muertas o patógenos invasores y luego liberan citoquinas inflamatorias como la IL-1 e IL-6. Posteriormente, los elementos de la matriz extracelular (ECM) y MCP-1 reclutan monocitos en el daño y se transforman en macrófagos en un periodo de 2 a 3 días. Además, los macrófagos fagocitan agentes patógenos y residuos celulares y liberan factores de crecimiento, como el PDGF y el VEGF, que favorecen la granulación y la regeneración de tejidos. En esta etapa, los queratinocitos y fibroblastos son activados por el TGF- β , el PDGF y el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF), fomentando la cicatrización de heridas desde la etapa inflamatoria hasta la etapa proliferativa. No obstante, es importante destacar que la perspectiva tradicional de que los neutrófilos y macrófagos son esenciales para la cura de heridas ha sido desafiada por los resultados experimentales que demuestran que la curación de heridas en ratones nulos PU.1, que no poseen neutrófilos ni macrófagos, demostró una curación de heridas parecida en animales salvajes (31). En la etapa de proliferación, es crucial la proliferación y migración de los queratinocitos para recuperar la función de barrera del epitelio. Los factores de crecimiento de queratinocitos (KGF) junto con numerosas citoquinas, como la IL-17A e IL-36, provocan la proliferación y migración de estos últimos (32,33). Los fibroblastos, otra clase celular relevante que se activa durante la fase proliferativa, se dirigen a la lesión cuando se estimulan con PDGF, FGF u otros compuestos. Estos fibroblastos contribuyen a reducir la superficie de la lesión produciendo fuerza contralateral y también colaboran en la generación de colágeno para recuperar la

homeostasis de la matriz extracelular. Alrededor de dos o tres semanas tras la lesión, la herida se reviste con células epiteliales recién formadas y se sustituye por tejido de granulación, lo que señala el paso a la etapa regenerativa del proceso de la lesión. En esta fase, ciertas células que anteriormente se infiltraron en el espacio de la lesión, como fibroblastos, macrófagos y células endoteliales, experimentarán procesos de apoptosis o se desvincularán de la lesión. El colágeno tipo III se transforma principalmente en colágeno tipo I a través de metaloproteinasas, lo que mejora la organización de las fibras de colágeno. Simultáneamente, la lesión recupera su capacidad de resistencia a la tracción y se aplana progresivamente a medida que experimenta una regeneración estructural (34). Las heridas generalmente se curan en tres semanas, sin embargo, este rápido proceso de curación frecuentemente genera cicatrices, en particular si la herida posee una profundidad significativa. Adicionalmente, las reacciones anómalas de las células cutáneas durante el proceso de curación de heridas también causan afecciones cutáneas. Por ejemplo, las reacciones irregulares de los queratinocitos a la IL-17A, IL-36 e IL-17D durante la cura de heridas favorecen la aparición de enfermedades inflamatorias cutáneas como la psoriasis (32,33,35). Específicamente, la reacción anómala de los fibroblastos ante la excesiva producción de TGF β en el daño provoca la formación de cicatrices anormales o fibrosis (36).

INFLAMACIÓN Y FORMACIÓN DE CICATRICES.

Tras una lesión, comienzan una serie de respuestas del sistema inmunológico que engloban diversas clases de células del sistema inmunológico, tales como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y mastocitos. Estas células se ponen en marcha para liberar citocinas y quimiocinas (37), provocando una respuesta inmunológica espacial y temporalmente restringida en los lugares de la lesión. Estas respuestas del sistema inmunológico interactúan con los fibroblastos y controlan la diversidad de estos, lo que finalmente favorece la curación de la enfermedad (Figura 10) (38). En la creación de cicatrices, dos elementos clave del sistema inmunológico son el TGF- β y las citocinas de tipo 2, como la IL-4 y la IL-13. El grupo TGF- β comprende tres isoformas: TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, respectivamente. Tras la lesión inicial, diversas células del sistema inmunológico, como los macrófagos y las células T colaboradoras en las lesiones cutáneas, generan citocinas de la familia TGF- β , las cuales se conservan en altos niveles por macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. Aunque el TGF- β 1 y el TGF- β 2 tienen altas concentraciones en las lesiones cutáneas de adultos, el TGF- β 3 se presenta en niveles reducidos en las lesiones cutáneas en adultos. TGF- β 1 es un regulador prototípico

que interactúa con TGFβRII, activando y reclutando TGFβRI (39). La señal generada provoca el ingreso del complejo Smad2/3 al núcleo y luego incrementa la expresión de α-SMA, colágeno tipo I e inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP), aunque restringe la expresión de metaloproteasas en fibroblastos (Figura 11)., fomenta la activación de miofibroblastos y eleva la carga mecánica en el lugar de la lesión, lo que ocasiona la aparición de cicatrices. También el TGF-β1 activa vías de señalización autónomas de Smad, tales como las vías de señalización MAPK, PI3K y RhoA (40), fomentando la activación de miofibroblastos (41). Adicionalmente, TGF-β1 activa Smad3 para regular la acetilación de histonas de genes funcionales y fomentar su expresión. La constante activación de la señalización de TGFβ1-TGFβRII-TGFβRI provoca una hiperactividad prolongada en los fibroblastos y diversos subtipos de miofibroblastos. Esto causa la contracción de la herida, la generación y acumulación irregulares de colágeno, el incremento en la proporción de colágeno I/III y la formación de estructuras de fibras entrecruzadas anormales, lo que finalmente lleva a la creación de cicatrices. Así pues, el TGF-β1 es visto como un elemento crucial en el control de la activación de miofibroblastos, la creación de cicatrices y las patologías fibróticas. No obstante, a pesar de que el TGF-β3 transmite señales mediante el complejo TGFβRII-TGFβRI, posee propiedades antifibróticas e impide la aparición de cicatrices (42).

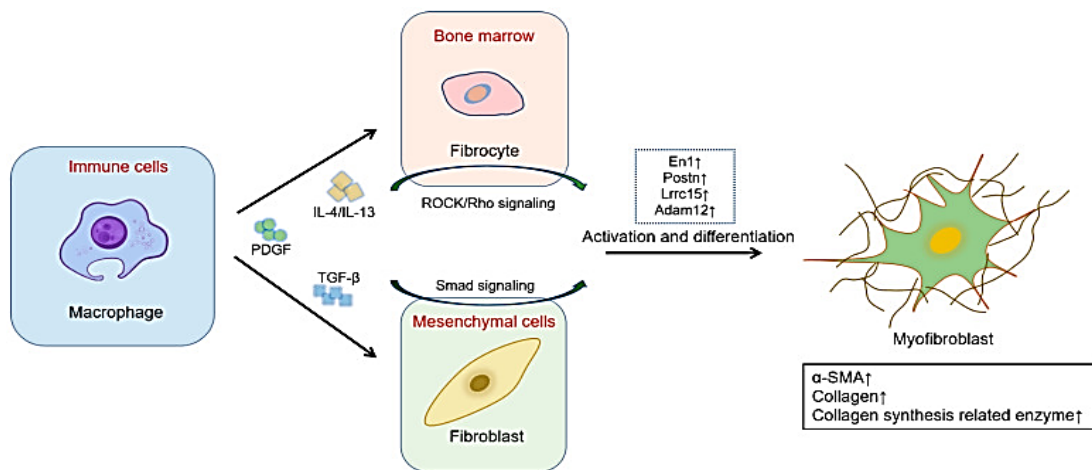


Figura 10.

Diafonía entre fibroblastos y células inmunes. Tras una lesión, las células inmunes como los macrófagos se activan y liberan citoquinas como PDGF, TGF-β e IL-4/IL-13. IL-4/IL-13 actúa sobre los fibroblastos e induce la diferenciación de fibroblastos en fibroblastos, como los fibroblastos Postn, activando la señalización ROCK/Rho. El TGF-β actúa sobre los fibroblastos y promueve la diferenciación de los fibroblastos en diferentes linajes de miofibroblastos, como los fibroblastos En1, Lrrc15 o Adam12.

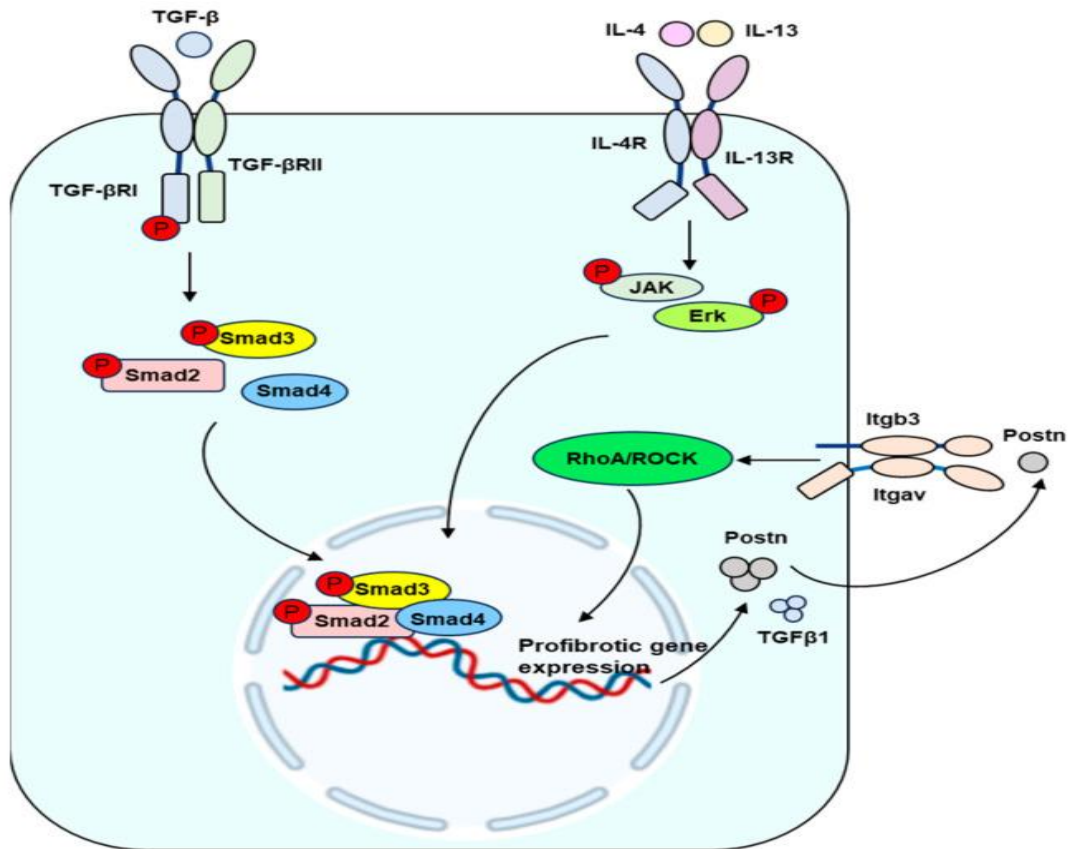


Figura 11.

Vías de señalización implicadas en la inducción de la expresión génica funcional. TGF- β 1 se une a TGF β RII, que luego recluta y activa TGF β RI. La transducción de señales resultante induce la fosforilación de Smad2 y Smad3. Los complejos fosforilados de Smad2 y Smad3 con Smad4 ingresan al núcleo y posteriormente aumentan la expresión de Postn, α -SMA, colágeno tipo I y el inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP), pero inhiben la expresión de metaloproteasas en los fibroblastos. IL-4 e IL-13 se unen a su receptor IL-4R, que luego activa JAK y Erk, lo que lleva a la expresión de periostina (Postn) en los fibroblastos. Por el contrario, Postn actúa sobre los fibroblastos para inducir la secreción de TGF- β 1 activando la vía Itgb3/Itgav-RhoA/ROCK. El TGF- β 1 secretado estimula aún más la producción y secreción de periostina y otros genes beneficiosos, agravando así la formación de cicatrices.

1.6 MARCO CONCEPTUAL.

- 1.6.1 *Annona muricata L. (guanábana):*** *Annona muricata L.* También conocida como Graviola o Guanábana, forma parte de la familia Annonaceae, donde se encuentran alrededor de 130 géneros y 2300 especies. De estas, *Annona muricata L.* es la que genera los frutos de mayor tamaño. Esta familia cuenta con numerosos nombres en diversos países. La guanábana proviene de Perú, se cultiva en las regiones de Loreto, San Martín y Ucayali, siendo la selva central de Chanchamayo la zona de mayor producción. (43)
- 1.6.2 *Oenothera rosea A. (chupasangre):*** Las especies pertenecientes al género *Oenothera rosea A.* provienen de América tanto del Norte como del Sur. Se trata de una planta anual o perenne con tallos erectos, sencillos o ramificados que llegan a 50 cm de altura y están revestidos de una pilosidad adecuada. (44)
- 1.6.3 **Inflamación:**** Cambio patológico en cualquier segmento del cuerpo, marcado por alteraciones en la circulación sanguínea y, a menudo, por incremento de calor, enrojecimiento, inflamación y dolor. (45)
- 1.6.4 **Cicatrizante:**** Un cicatrizante es un compuesto o artículo que se emplea para agilizar el proceso de cicatrización de un daño o lesión cutánea. Estos compuestos incluyen componentes activos que fomentan el desarrollo de nuevos tejidos y contribuyen a disminuir la inflamación y el dolor. Los cicatrizantes también pueden ser beneficiosos para disminuir el aspecto de las cicatrices ya existentes, optimizando la textura y el tono de la piel. (46)

II. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El desarrollo de la presente investigación se realizó el estudio fitoquímico y el ensayo de la actividad farmacológica, he utilizado el tipo, nivel y diseño de investigación siguiente:

Tipo de investigación: Aplicada, experimental

Nivel de la investigación: Nivel básico, exploratorio

Diseño de la investigación: Diseño experimental

2.2. HIPÓTESIS

2.2.1. Hipótesis general.

Los extractos hidroalcohólicos de las especies hojas de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. pueden mostrar sinergismo cicatrizante.

2.2.2. Hipótesis Específicas.

- A. La marcha fitoquímica preliminar podría mostrar la presencia de metabolitos con actividad cicatrizante.
- B. El sinergismo cicatrizante detectado puede ser medible mediante ensayo preclínico.
- C. El sinergismo cicatrizante poseerá actividad similar y tolerable frente al fármaco Bephanthene® crema.

2.3. VARIABLES

A. Variable Independiente

Extracto hidroalcohólico de las hojas de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A.

B. Variables dependientes

Sinergismo cicatrizante.

2.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable independiente: Extracto hidroalcohólico de las hojas de las especies <i>Annona muricata</i> L. y <i>Oenothera rosea</i> A.	Indicadores: Metabolitos secundarios <ul style="list-style-type: none">• flavonoides• taninos• alcaloides• triterpenos y esteroides• grupos fenólicos
Variable dependiente: Actividad Cicatrizante	Indicadores: <ul style="list-style-type: none">• Actividad cicatrizante• Sinergismo fitoquímico• Tratamiento exitoso

2.5. POBLACIÓN Y MUESTRA

La unidad de análisis empleado en el bioensayo estuvo conformada por 50 ratones albinos, de la especie *Mus musculus*, cepa BALB/C adquiridos en el bioterio del Instituto Nacional de Salud, de peso aproximado entre 25 – 30 gr.

La población de las especies *Annona muricata*, y *Oenothera rosea* A., estuvo conformada por el total de 9 kg de cada una de las especies, recolectado en la provincia de Cañete, distrito de Nuevo Imperial, y se trabajó con una muestra de 5 kg de plantas exceptuando las raíces de cada especie.

LA RECOLECCION: Las hojas de las especies de estudio, *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. se recolectaron de forma manual aproximadamente horas en la mañana, en el distrito de Nuevo Imperial, provincia de cañete. y así se procedió a recoger la especie en bolsa de papel Kraft planta entera pesando 5 kg.





SELECCIÓN: seleccionamos solo el material libre de impurezas, insectos y enfermedades para continuar con el protocolo de trabajo, posteriormente las hojas en buen estado se lavaron con abundante agua destilada para eliminar los restos de tierra.

Desecación: Se realizó primero un secado a la sombra por una semana, con la finalidad de eliminar la humedad de la especie vegetal, posteriormente se llevó al laboratorio, donde se colocó a una estufa a temperatura de 35°C a calor seco.

Pulverización: Se realizó con la ayuda de molino mecánico, obteniéndose una muestra triturada de forma uniforme, la cual fue envasada en frascos boca ancha de color ámbar para ser tratadas posteriormente en el laboratorio.

2.6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

2.6.1 Marcha fitoquímica:

Para identificar la presencia de metabolitos secundarios con actividad cicatrizante presentes en las hojas *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.* realizamos marcha fitoquímica preliminar propuesta por la Dra. Olga Lock de Ugaz (47), mediante el empleo de diferentes solventes, logramos la separación de la muestra en diferentes fracciones, posteriormente se realizó reacciones de coloración y/o precipitados químicos utilizado para identificar las sustancias presenten en las especies en estudio.

Obtención de las fracciones:

Se emplearon 20g de muestra seca y molida de cada especie las cuales fueron maceradas con etanol durante 48 horas. Posteriormente se sometió a reflujo por 8 horas, posteriormente se filtró y concentró a volumen final de 50 ml. Se separó 10 ml de extracto etanólico lo cual constituye la **fracción A**.

Los 40 ml restantes se secaron a presión reducida en un matraz Erlenmeyer que previamente fue pesado. Al concluir, se pesa nuevamente el matraz y se determina el peso del extracto seco por diferencia.

Extraer el extracto seco utilizando 10 ml de HCl 2% (v/v) a 50 °C. Si se requiere añadir más solución de ácido, se debe evitar que el volumen final supere los 15 ml. El insoluble se lava con agua destilada y se disuelve con diclorometano caliente, se filtra y se alcanza un volumen final de 10 mL; esto representa la **fracción B**.

La solución ácida se neutraliza al 10% con NaOH o KOH, supervisándose mediante el uso de un tornasol. Se obtiene con dos dosis de 15 ml de diclorometano, se combinan las dos fases orgánicas, se filtran sobre el sulfato de sodio anhidro y se lleva hasta alcanzar un volumen final de 10 ml, lo que representa la **fracción C**. (17 gotas de NaOH al 10%).

A la fase acuosa se le agrega 2 g de NaCl y se extrae con 2 porciones de 15 ml de diclorometano – etanol (3:2), se juntan las 2 fases orgánicas, se filtran sobre sulfato de sodio anhidro y se lleva a un volumen final de 10 ml, esto constituye la **fracción D**.

La solución acuosa se acondiciona hasta alcanzar un volumen final de 10 mL, esto constituye la **fracción E**.

1g de muestra seca y molida se extrae con agua destilada por ebullición durante 10 minutos, se filtra y se lleva a un volumen final de 10 mL; esto constituye la **fracción F**. (11)

2.6.2 Reacciones de identificación de metabolitos secundarios

Fracción A:

➤ Se llevan a sequedad 2 ml de la fracción A, el desecho se disuelve con 2 ml de agua destilada, se filtra y se llevan a cabo pruebas de gelatina y cloruro férrico sobre la solución.

Detección: taninos

Reacción: gelatina

➤ Extraer 0.5 ml de la fracción A y añadir 0.5 ml de solución de gelatina en agua al 0.5%. Si se presenta turbidez o precipitado, la reacción es positiva.

Detección: grupos fenólicos libres

Reacción: cloruro férrico

- Extraer 0.5 ml de la fracción A y agregar 1-2 gotas de solución acuosa de cloruro férrico al 0.5%. Si se observa un color fuerte de azul, negro o verde, la reacción es positiva.

Fracción B:

- Los ensayos de Lierbermann-Burchard y de Borntrager se llevan a cabo directamente en esta fracción.

Detección: Triterpenos y esteroides

Reacción: Lierbermann – Burchard

- Extraer 0.5 ml de la fracción B, añadir 0.5 ml de anhídrido acético y 1 gota de ácido sulfúrico concentrado. Si se observa un tono azul, verde o naranja, la reacción es positiva.

Detección: antraquinonas

Reacción: Borntrager.

- Extraer 0.5 ml de la fracción B, agitarlos delicadamente con 5 ml de NaOH 5%, si se nota un tono rojo, la reacción es positiva.

Fracción C

- Sobre esta fracción se realizan directamente la reacción de Lierbermann – Burchard

Detección: Triterpenos y esteroides

Reacción: Lierbermann – Burchard

- Se procede igual que en los casos anteriores.

Detección: alcaloides

Reacción: Mayer, Hager, wagner y Dragendorff

- Extraer 2 ml de la fracción C y mantener en sequedad, el residuo se disuelve con 5 ml de ácido Clorhídrico 1%, calentando un poco a 50 °C. En esta solución se realizan las reacciones de alcaloides. Dragendorff, Mayer, Wagner y Hager. Se utilizan 0.5 ml de la solución para los ensayos y se le añaden gotas del reactivo correspondiente.

La reacción es positiva si a los 10 minutos se observa turbidez o precipitado en 3 tubos.

Fracción D

- Sobre esta fracción se realizan directamente la reacción de Lierbermann – Burchard

Detección: Triterpenos y esteroides

Reacción: Lierbermann – Burchard

- Tomar 0.5 mL de la fracción D se evapora a sequedad, el residuo se disuelve con 1 mL de diclorometano y se procede igual que en los casos anteriores.

Detección: alcaloides

Reacción: Mayer, Hager, wagner y Dragendorff

Se procede igual que en la fracción C.

- Tomar 2 ml de la fracción D y llevar a sequedad, luego disolver con 5 ml de etanol calentando a 50 °C, sobre esta solución se realizan los ensayos de:

Detección: Flavonoides

Reacción: Shinoda

- Tomar 0.5 mL de la solución y agregar 0.2 mL de ácido clorhídrico concentrado, se agregan limaduras de magnesio. Se dejan 5 minutos. La reacción es positiva si aparece color rojo o rosado.

Fracción E

- Sobre esta fracción se realizan directamente los ensayos de Shinoda.

Detección: Flavonoides

Reacción: Shinoda

Proceder igual que en la **fracción D**

Fracción F:

- Colocar en un tubo de ensayo 1 mL de la fracción F, tapar y agitar fuertemente durante 15 segundos, luego de este tiempo se mide la altura de la espuma. La reacción es negativa si la altura de la espuma es menor de 5 cm. (11)

Detección: saponinas

Reacción: prueba de espuma

2.6.3 Obtención del extracto hidroalcohólico por el método de Percolación

Luego de procesar la muestra (secado y molienda), esta se acondicionó para luego pesar 50g.

Posteriormente se humecta con alcohol de 70° en un vaso precipitado por 2 horas para conseguir la apertura celular mediante la hidratación de la muestra.

Posterior a ello se colocó dentro del percolador acondicionado para la realización de la extracción continua.

Una vez depositada la droga humectada en el percolador se procede a incorporar el alcohol de 70° hasta cubrir aproximadamente 2 dedos por encima de la muestra (12)

Sobre la muestra se procede a colocar papel de filtro y 10 canicas para hacer presión. Este proceso se deja macerar por 24 horas.

Luego:

- Se llevó a cabo la apertura de la llave del percolador que alberga la muestra, con el fin de extraer los primeros 10 ml de la misma que se descartan posteriormente.
- Se calibró a un flujo de 20 gotas por minuto mientras se abre el flujo del solvente en la cámara superior, para que inyecte 20 gotas por minuto al depósito de la muestra. De esta manera, tenemos una extracción constante de 20 gotas por minuto de etanol sobre la muestra, mientras que el extracto va eliminando 20 gotas por minuto de extracto en un contenedor de color ámbar.
- La extracción se llevó a cabo hasta el agotamiento, o sea, hasta que el extracto pierda su color verde característico y se transforme en un color transparente, se interrumpe el proceso de percolación.

2.7 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CICATRIZANTE.

Obteniendo nuestro extracto reconstituido se procedió a realizar la evaluación del sinergismo cicatrizante de los extractos de las especies en estudio y eficacia de los extractos de forma individual de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. para su evaluación al 5% de cada uno.

2.7.1 Determinación del efecto cicatrizante.

La prueba farmacológica, se realizó en ratones albinos, entre 25 y 30 g, divididos en 5 grupos.

Primero, los animales de experimentación fueron sometidos a sedación a través de la administración de pentobarbital, a través de una vía intraperitoneal.

Para evaluar la actividad cicatrizante, se realizó una herida (lesión) en el dorso de los animales en estudio, mediante un sistema diseñado que facilita obtener

una lesión de 1 cm con una profundidad de 2 mm. Posteriormente, los labios son unidos mediante una sutura en la zona central.

El extracto hidroalcohólico fue aplicado en la lesión de los ratones. Con una regularidad de 12 horas durante un periodo de 48 horas; después se llevó a cabo la evaluación de la actividad cicatrizante de los extractos independientes y del extracto sinérgico, y el control positivo la cual se realizó en forma de crema tópica. La eficacia de la terapia cicatrizante se estableció mediante la fuerza de tracción (tensión) requerida para la apertura de la herida, la cual fue sometida a una tensión de peso en ml de agua, utilizada para evaluar la resistencia de la cicatriz producida por el tratamiento. La aplicación se realizará en 5 grupos:

Grupo control 10 ratones:

- Grupo de estudio 10 ratones: suero fisiológico

Grupo de estudio 30 ratones

- Grupo de estudio 10 ratones: extracto hidroalcohólico al 5% de *Annona muricata* L.
- Grupo de estudio 10 ratones: extracto hidroalcohólico al 5% de *Oenothera rosea* A.
- Grupo de estudio 10 ratones: extracto sinérgico de *Annona muricata* L. 5% y *Oenothera rosea* A. al 5%

Grupo de control positivo 10 ratones: Crema Bepthantene® crema

III. RESULTADOS.

3.1 RESULTADOS DEL SCREENING FITOQUÍMICO

Tabla N° 5

MARCHA FITOQUÍMICA PRELIMINAR DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA ESPECIE *Annona muricata L.*

METABOLITO	REACCIÓN	RESULTADO	OBSERVACIÓN
FRACCIÓN A			
Grupos fenólicos libres	Cloruro férrico	+	Coloración verde oscuro
Taninos	Sol. de Gelatina	+	Turbidez
FRACCIÓN B			
Triterpenos y Esteroides	Lieberman y Burchard	+	Coloración Azul
Antraquinonas	Borntrager	+	Color rojo
FRACCIÓN C			
Alcaloides	Dragendorff	+	Precipitado rojo
	Mayer	+	Precipitado blanco
	Wagner	+	precipitado marrón
	Hager	+	Precipitado amarillo
Triterpenos y Esteroides	Lierbermann y Burchard	+	Coloración Azul
FRACCIÓN D			
Flavonoides	Shinoda	+	Coloración rojiza
Alcaloides	Dragendorff	+	Precipitado Rojo
	Mayer	+	Precipitado blanco
	Wagner	+	Precipitado marrón
	Hager	+	Precipitado amarillo

Triterpenos y Esteroides	Liebermann y Burchard	+	Coloración Azul
FRACCIÓN E			
Flavonoides	Shinoda	+	Coloración rojiza
FRACCIÓN F			
Saponinas	Prueba de Espuma	-	-----

Leyenda:

(+) Reacción Positiva

(-) Reacción Negativa

Tabla N° 6

**MARCHA FITOQUIMICA PRELIMINAR DEL EXTRACTO
HIDROALCOHÓLICO DE LA ESPECIE *Oenothera rosea* A.**

METABOLITO	REACCIÓN	RESULTADO	OBSERVACIÓN
FRACCIÓN A			
Taninos	Sol. de Gelatina	+	Turbidez
Grupos fenólicos libres	Cloruro férrico	+	Coloración verde oscuro
FRACCIÓN B			
Triterpenos y Esteroides	Lieberman y Burchard	+	Coloración Azul
Antraquinonas	Borntrager	+	Color rojo
FRACCIÓN C			
Alcaloides	Dragendorff	+	Precipitado rojo
	Mayer	+	Precipitado blanco
	Wagner	+	precipitado marrón
	Hager	+	Precipitado amarillo
Triterpenos y Esteroides	Lierbermann y Burchard	+	Coloración Azul
FRACCIÓN D			
Flavonoides	Shinoda	+	Coloración rojiza
Alcaloides	Dragendorff	+	Precipitado Rojo
	Mayer	+	Precipitado blanco
	Wagner	+	Precipitado marrón
	Hager	+	Precipitado amarillo
Triterpenos y Esteroides	Lierbermann y Burchard	+	Coloración Azul
FRACCIÓN E			
Flavonoides	Shinoda	+	Coloración rojiza
FRACCIÓN F			
Saponinas	Prueba de Espuma	-	-----

Leyenda:

(+) Reacción Positiva

(-) Reacción Negativa

3.2 ACTIVIDAD CICATRIZANTE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS
ELABORADO A PARTIR *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.*

Tabla N° 7:
Grupo control – Suero fisiológico

Tratamiento	Volumen de agua (ml)
Control 1	45
Control 2	43
Control 3	43
Control 4	45
Control 5	41
Control 6	44
Control 7	45
Control 8	42
Control 9	45
Control 10	44
Media	43.7

Resultado: El volumen promedio tolerado por el grupo control fue 43.7 mL.

Fuente: El autor.

Tabla N° 8

Grupo extracto hidroalcohólico *Annona muricata L.* al 5%

Tratamiento	Volumen de agua (ml)
1 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	143
2 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	145
3 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	143
4 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	144
5 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	144
6 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	145
7 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	142
8 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	145
9 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	144
10 Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	144
Media	143.9

Resultado: El volumen promedio tolerado por el grupo del Extracto hidroalcohólico de *Annona muricata L.* a una concentración del 5% fue 143.9 mL.

Fuente: El autor

Tabla N° 9

Grupo extracto hidroalcohólico *Oenothera rosea* A. al 5%

Tratamiento	Volumen de agua (ml)
1 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	138
2 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	142
3 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	139
4 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	140
5 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	138
6 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	138
7 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	140
8 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	137
9 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	139
10 Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	140
Media	139.1

Resultado: El volumen promedio tolerado por el grupo del Extracto hidroalcohólico *de Oenothera rosea* A. a una concentración del 5% fue 139.1 mL.

Fuente: El autor

Tabla N°10**Extracto sinérgico de *Annona muricata* L. 5% y *Oenothera rosea* A. al 5%**

Tratamiento	Volumen de agua (ml)
1 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	154
2 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	155
3 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	153
4 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	155
5 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	156
6 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	153
7 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	155
8 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	152
9 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	153
10 Extracto sinérgico <i>Anonna-Oenothera</i> 10%	155
Media	154.1

Resultados: El volumen promedio tolerado por el grupo estudio crema de *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. a una concentración del 10% fue 154.1 mL.

Fuente: El autor.

Tabla N°11
Grupo Bephantene® crema

Tratamiento	Volumen de agua (ml)
1 Bephantene® crema	128
2 Bephantene® crema	125
3 Bephantene® crema	125
4 Bephantene® crema	128
5 Bephantene® crema	123
6 Bephantene® crema	129
7 Bephantene® crema	125
8 Bephantene® crema	128
9 Bephantene® crema	130
10 Bephantene® crema	126
Media	126.7

Resultado: El volumen promedio tolerado por el grupo crema Bephantene® crema fue de 126.7 mL

Fuente: El autor

3.3 ANOVA de un solo factor: Control, ext. hidroalc. Annona 5%, ext. Hidroalc. Oenothera 5%, ext. Sinergico, Bephantene® crema

Método

Hipótesis nula Todas las medias son iguales
 Hipótesis alterna No todas las medias son iguales
 Nivel de significancia $\alpha = 0.05$

Se presupuso igualdad de varianzas para el análisis.

Información del factor

Factor	Niveles	Valores
Factor	5	Control; ext. hidroalc. Annona 5%; ext. hidroalc. Oenothera 5%; ext. sinergico 10%; Bephantene® crema

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Factor	4	79541.6	19885.4	8530.44	0.000
Error	45	104.9	2.3		
Total	49	79646.5			

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	R-cuad. (pred)
1.52680	99.87%	99.86%	99.84%

Medias

Factor	N	Media	Desv.Est.	IC de 95%
Control	10	43.700	1.418	(42.728; 44.672)
ext. hidroalc. Annona 5%	10	143.900	0.994	(142.928; 144.872)
ext. hidroalc. Oenothera 5%	10	139.100	1.449	(138.128; 140.072)
ext. sinergico 10%	10	154.100	1.287	(153.128; 155.072)
Bephantene® crema	10	126.700	2.214	(125.728; 127.672)

Desv.Est. agrupada = 1.52680

Tabla N° 12

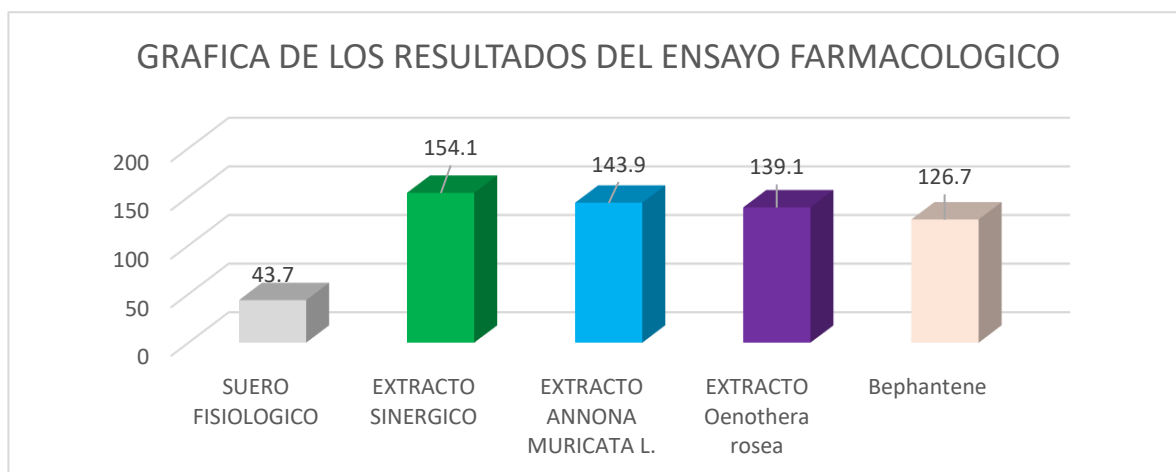
Grupos tratados	N°	Media	Desv. Est.	Error Est.	
Grupo control-suero fisiologico	10	43.70	1.418	0.448	
Extracto <i>Annona muricata</i> 5%	10	143.90	0.994	0.314	
Extracto <i>Oenothera rosea</i> A. 5%	10	139.10	1.450	0.458	
Extracto sinérgico <i>Annona-Oenothera</i> 10%	10	154.10	1.290	0.407	
Bepantene® crema	10	126.7	2.210	0.700	

Dónde:

- N, es el número de medidas para cada grupo.
- Media (ml), es el promedio de mililitros necesarios para abrir la piel cicatrizada experimentalmente, es tomado a partir de las diez medidas de cada tratamiento.
- Desviación estándar, indica la dispersión o heterogeneidad entre las siete medidas de la resistencia de las heridas.
- Error estándar, expresa el % de error, para el cálculo de la media.
- Eficacia de cicatrización, se calcula tomando como referencia o como 100% al número de mililitros necesarios para abrir la piel intacta. Según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ eficacia de cicatrización} = \frac{\text{gramos necesarios para abrir la cicatrizada}}{\text{gramos necesarios para abrir la piel intacta}} \times 100$$

Fig. N° 12



Fuente: El Autor

IV. DISCUSIÓN

Al concluir la presente investigación, es preciso remarcar que la marcha fitoquímica de los extractos hidroalcohólicos de las especies *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.* reportaron presencia de los siguientes metabolitos secundarios: grupos fenólicos libres, taninos, triterpenos y/o esteroides, antraquinonas, alcaloides y flavonoides, para la *Annona*, y Taninos, grupos fenólicos libres triterpenos y/o esteroides, antraquinonas, alcaloides, y flavonoides para la *Oenothera*. Ver tabla 3 y 4 respectivamente. Onofre M. (48) en su estudio fitoquímico de las hojas y tallos de la *Oenothera rosea Ait.* presento como metabolitos secundarios a catequinas, resinas, azúcares reductores, lactonas, triterpenos y esteroides, saponinas, taninos, aminoácidos, quinonas, flavonoides, lo que confirma la presencia de los metabolitos secundarios hallados en nuestra marcha fitoquímica. Espillico M, et al. (5) En su trabajo de investigación sobre las hojas de *Annona muricata* concluyeron que presentaba, Compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, lo que concuerda con nuestros estudios realizados. Según información los taninos son los responsables de la actividad cicatrizante por tener propiedades astringentes. Esta capacidad astringente les permite ayudar en el proceso de cicatrización de heridas. Los taninos ayudan a reducir la inflamación y a promover la coagulación de la sangre, lo que favorece la formación de coágulos y la cicatrización de las heridas. Además, los taninos tienen propiedades antioxidantes y antisépticas, lo que ayuda a proteger la herida de infecciones y a acelerar el proceso de curación. (49)

El ensayo de la actividad cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.* presentan los siguientes resultados: En la tabla 7, muestra que el volumen promedio tolerado por el grupo control fue 43.7 mL. En la tabla 8, muestra que el volumen promedio tolerado por el grupo del Extracto hidroalcohólico de *Annona muricata L.* a una concentración del 5% fue 143.9 mL. En la tabla 9, muestra que el volumen promedio tolerado por el grupo del Extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea A.* a una concentración del 5% fue 139.1 mL. En la tabla 10, muestra que el volumen promedio tolerado por el grupo estudio del extracto sinérgico de *Annona muricata L.* y *Oenothera rosea A.* a una concentración del 10% fue 154.1 mL. En la tabla 11, muestra que el volumen promedio tolerado por el grupo Bephanthene® crema fue de 126.7 mL.

V. CONCLUSIONES

El estudio de la actividad sinérgica de dos especies vegetales con una misma propiedad terapéutica como son *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. Nos permite concluir en:

1. Se logro determinar que la unión de los extractos hidroalcohólicos de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. Han demostrado entre si un marcado efecto sinérgico superando en un 20% la eficacia del fármaco Bephantene® crema.
2. Se determino que las moléculas encontradas en el desarrollo de la marcha fitoquímica, los taninos, alcaloides y flavonoides, los cuales son poseedores de un elevado potencial cicatrizante.
3. Se determino el grado de la actividad cicatrizante de las especies vegetales de forma individual y también de forma conjunta. El extracto hidroalcohólico de *Annona muricata* L. al 5% presenta una eficacia cicatrizante superior al fármaco control de 13% y La eficacia del extracto *Oenothera rosea* A. al 5% una ventaja terapéutica de 9.7%
4. Se logro realizar la comparación de la eficacia entre el sinergismo fitoquímico de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A., demostrándose que poseen una ventaja terapéutica sobre el fármaco Bephantene® de 20%, cumpliendo así los objetivos propuestos.

VI. RECOMENDACIONES

1. Aislar los metabolitos secundarios taninos, alcaloides y flavonoides presentes en las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. responsables de la actividad antiinflamatoria y revalidar su eficacia.
2. Realizar estudios comparativos con dosis más concentradas, de las especies *Annona muricata* L. y *Oenothera rosea* A. para determinar niveles de toxicidad, dosis letal e irritación tópica.
3. Estandarizar los extractos y realizar estudios microbiológicos de los extractos evaluando la presencia de microorganismos que pudiesen alterar la eficacia terapéutica.
4. Continuar con los estudios fitoquímicos, aportando soluciones en beneficio de la región con el estudio de su riqueza vegetal, para así tener alternativas farmacológicas desarrollando nuevas estrategias tecnológicas, científicas, que contribuyan al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en nuestra soberanía.

VII. FUENTE DE INFORMACIÓN

1. Marroquin T. “Evaluación de la actividad cicatrizante de extractos etanólicos de hoja y corteza de mangle rojo (*rhizophora mangle l.*) mediante técnicas in vitro, para su aprovechamiento en la industria fitofarmacéutica” [maestría]. Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala-2016. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/08/911593/evaluacion-de-la-actividad-cicatrizante-de-extractos-etanolicos_hjDkizu.pdf
2. Pérez Azahuanche, Fredy. (2010). Mezcla de extractos de plantas medicinales: ¿sinergismo o reacción química? Pueblo Continente. 21. 239-243. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/314212230_Mezcla_de_extractos_de_plantas_medicinales_sinergismo_o_reaccion_quimica
3. Vílchez Cáceda Héctor Alexander, Inocente Camones Miguel Angel, Flores López Oscar Bernuy. Actividad cicatrizante de seis extractos hidroalcohólicos de plantas en heridas incisas de *Rattus norvegicus albinus*. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2020 Mar [citado 2024 Ago 31] ; 49(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000100008&lng=es. Epub 01-Mar-2020.
4. Alberto M. Evaluación del potencial antiinflamatorio de especies vegetales que habitan en zonas extremas del noroeste argentino. Universidad Nacional de Tucumán. Argentina – 2018.
5. Espilco M. Efecto cicatrizante de la crema elaborada con extracto hidroalcohólico de las hojas de *Annona muricata l.* “guanábana” en ratones albinos. Universidad Roosevelt. Huancayo – Perú. 2022.
6. Baca G. Efecto cicatrizante del gel a base del extracto etanólico de las hojas *Pseudoelephantopus spicatus* (matapasto) en ratones albinos. Universidad interamericana. Lima – Perú. 2019
7. Rojas P. Efecto cicatrizante de la crema elaborada de *Jungia paniculata* (DC) A. Gray. “matico de puna” Ayacucho 2018. Ayacucho – Perú. 2019
8. Arenas J. Efecto cicatrizante del extracto etanólico de las hojas de *Annona muricata L.* sobre heridas superficiales en *Mus musculus var. Albinus*. Universidad San Pedro. 2019
9. Huari E. Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea A. A.* “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica. Universidad Nacional Mayor de san Marcos, Lima – Perú. 2017.

10. Agropedia 1 E. Cultivo de guanábana: Conoce su manejo, plagas, enfermedades [Internet]. Agrotendencia.tv. 2021 [cited 2024 Jul 19]. Disponible en: <https://agrotendencia.tv/agropedia/cultivos/frutales/cultivo-de-guanabana/>
11. Huamán Navarro, Rocio Tania, “Efecto del extracto etanólico de *Oenothera rosea* A. “yawar soqo” en el tratamiento de cervicitis en mujeres de edad fértil del hospital de apoyo Jesús nazareno. Ayacucho”. Ayacucho-Perú, 2019. Disponible en: <https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/daa90453-7a15-472b-8509-00d1aae173d2/content>
12. Spellberg B. The cutaneous citadel. *Life Sci.* 2000; 67: 477–502.
13. Pawlina W. *Histología Texto Y Atlas Correlación con Biología Molecular y Celular.* Ross Histología texto y atlas. 2015. 1003–1024 p.
14. Rognoni E, Watt FM. Skin Cell Heterogeneity in Development, Wound Healing, and Cancer. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2018; 28: 709–22.
15. Ministerio de salud. Manejo y tratamiento de las heridas y úlceras [Internet]. 2007.
16. Pró E. *Anatomía Clínica.* 1°. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012. 1026 p.
17. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Anatomía con orientación clínica.* 8va Edició. Wolters Kluwer; 2017. 2114 p.
18. Sarabahi S, Tiwari V. *Principles and Practice of Wound Care.* Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. 470 p.
19. Percival NJ. Classification of Wounds and their Management. *Surg.* 2002;20(5):114–7.
20. Warby R, Maani C V. *Burns Classification.* StatPearls Publishing.
21. Stefanou A, Worden A, Kandagatla P, Reickert C, Rubinfeld I. Surgical Wound Misclassification to Clean From Clean-Contaminated in Common Abdominal Operations. *J Surg Res.* 2020; 246: 131–8.
22. Zinn JL. Surgical Wound Classification: Communication Is Needed for Accuracy. *AORN J.* 2012; 95: 274–8.
23. García González RF, Gago Fornells M, Chumilla López S, Gaztelu Valdés V. Abordaje de enfermería en heridas de urgencias. *Gerokomos.* 2013; 24: 133–9.
24. Monstrey S., Middelkoop E., Vranckx J.J., Bassetto F., Ziegler U.E., Meaume S., Téot L. Pautas prácticas actualizadas para el manejo de cicatrices: medidas no invasivas e invasivas. *J. Plast. Reconstr. Cirugía estética.* 2014; 67:1017-1025. doi: 10.1016/j.bjps.2014.04.011. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
25. Mustoe T.A., Cooter R.D., Gold M.H., Hobbs F.D., Ramelet A.A., Shakespeare P.G., Stella M., Téot L., Wood F.M., Ziegler U.E. Recomendaciones clínicas

- internacionales sobre el manejo de cicatrices. *Plast. Reconstr. Surg.* 2002; 110:560-571. doi: 10.1097/00006534-200208000-00031. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
26. Gold M.H., McGuire M., Mustoe T.A., Pusic A., Sachdev M., Waibel J., Murcia C. Recomendaciones clínicas internacionales actualizadas sobre el manejo de cicatrices: Parte 2: Algoritmos para la prevención y el tratamiento de cicatrices. *Cirugía dermatol.* 2014; 40:825-831. [PubMed] [Google Académico]
27. Toro D., Dedhia R., Tollefson T.T. Avances en el manejo de cicatrices. *Curr. Opin. Otorrinolaringología. Cirugía de cabeza y cuello.* 2016; 24:322-329. doi: 10.1097/MOO.0000000000000268. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
28. El Kinani M., Duteille F. Libro de texto sobre el manejo de cicatrices. Salmer; Cham, Suiza: 2020. Epidemiología y consecuencias de la cicatriz. [PubMed] [Google Académico]
29. Elsaie M.L. Actualización sobre el manejo de cicatrices queloides e hipertróficas: una revisión sistémica. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021; 20:2729-2738. doi: 10.1111/jocd.14310. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
30. Gurtner G.C. Reparación y regeneración de heridas. *Naturaleza.* 2008; 453:314-321. doi: 10.1038/nature07039. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
31. Martin P., D'Souza D., Martin J., Grose R., Cooper L., Maki R., McKercher S.R. Cicatrización de heridas en el ratón nulo PU.1: la reparación de tejidos no depende de las células inflamatorias. *Curr. Biol.* 2003; 13:1122-1128. doi: 10.1016/S0960-9822(03)00396-8. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
32. Lai Y., Li D., Li C., Muehleisen B., Radek K.A., Park H.J., Jiang Z., Li Z., Lei H., Quan Y., et al. La proteína antimicrobiana REG3A regula la proliferación y diferenciación de queratinocitos después de una lesión cutánea. *Inmunidad.* 2012; *Mateo* 37:74-84. doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.010. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Jiang Z., Liu Y., Li C., Chang L., Wang W., Wang Z., Gao X., Ryffel B., Wu Y., Lai Y. IL-36 γ inducida por el eje TLR3-SLUG-VDR promueve la cicatrización de heridas a través de REG3A. *J. Investig. Dermatol.* 2017; 137:2620-2629. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.820. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
34. Beanes S.R. Reparación de la piel y formación de cicatrices: el papel central del TGF- β *Expert Rev. Mol. Med.* 2003; *Isaías* 5:1-22. doi: 10.1017/S1462399403005817. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]

35. Ni X., Xu Y., Wang W., Kong B., Ouyang J., Chen J., Yan M., Wu Y., Chen Q., Wang X., et al. La inhibición inducida por IL-17D de la expresión de DDX5 en queratinocitos amplifica la inflamación de la piel mediada por IL-36R. *Nat. Immunol.* 2022; 23:1577-1587. doi: 10.1038/s41590-022-01339-3. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Darby I.A., Laverdet B., Bonté F., Desmouliere A. Fibroblastos y miofibroblastos en la cicatrización de heridas. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2014; 7:301. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Académico]
37. Schuster R. El habla inflamatoria de los fibroblastos. *Immunol. Rev.* 2021; 302:126-146. doi: 10.1111/imr.12971. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
38. Moretti L., Stalfort J., Barker T.H., Abeyayehu D. La interacción de los fibroblastos, la matriz extracelular y la inflamación en la formación de cicatrices. *J. Biol. Chem.* 2022; 298:101530. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101530. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Hinz B. Rigidez tisular, activación latente de TGF-beta1 y transducción mecánica de señales: implicaciones para la patogénesis y el tratamiento de la fibrosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2009; 11:120–126. DOI: 10.1007/S11926-009-0017-1. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
40. Shirakami E., Yamakawa S., Hayashida K. Estrategias para prevenir la formación de cicatrices hipertróficas: una revisión de las intervenciones terapéuticas basadas en la evidencia molecular. *Arder. Trauma.* 2020; 8:TKZ003. DOI: 10.1093/burnst/tkz003. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Zhang Y.E. Vías de señalización no smad de la familia TGF-β. *Harb de Cold Spring. Perspectiva. Biol.* 2017; 9:A022129. doi: 10.1101/cshperspect.a022129. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. O'Kane S., Ferguson M.W. Transformación de los factores de crecimiento betas y cicatrización de heridas. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1997; Mateo 29:63–78. doi: 10.1016/S1357-2725(96)00120-3. [PubMed] [Referencia cruzada] [Google Académico]
43. Perú L-. Autor: Roxana Maribel Nieto Inca [Internet]. Edu.pe. [citado el 27 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/server/api/core/bitstreams/4a01e407-bc52-4118-8b71-233951916a61/content>
44. Huari A, De la Cruz L. Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. A. “chupasangre”, en forma de crema farmacéutica. [citado el

- 27 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/877266/efecto-terapeutico-del-extracto-etanolico-de-las-hojas-de-oenot_sgIjsIC.pdf
45. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.7 en línea]. [citado el 5 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.rae.es/drae2001/inflamaci%C3%B3n>
 46. Definición de cicatrizante [Internet]. Definición.com.mx. [citado el 7 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://definicion.com.mx/cicatrizante.html>.
 47. Lock de Ugaz O. Investigación Fitoquímica. Métodos en el estudio de Productos Naturales [libro electrónico]. Lima. Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 1994. Recuperado a partir de: <https://books.google.com.pe/books?id=N36g2QOccXkC&pg=PP1&dq#v=onepage&q&f=false>
 48. Onofre Ponce Marivel. Efecto antihistamínico del extracto hidroalcohólico de las hojas y tallos de la *Oenothera rosea* A. Ait. "yawar soqo" Ayacucho - 2011. [optar título profesional] Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú. 2012. Disponible en: <https://repositorio.unsch.edu.pe/server/api/core/bitstreams/bc5f1b9e-620a-4357-a141-ee52653dc19c/content>
 49. Marroquín Tintí MN. Actividad biológica y caracterización química de los extractos de las hojas de *Rhizophora mangle* L., como una alternativa fitofarmacéutica en la cicatrización. *Ciencia Tecnol Salud* [Internet]. 2016 [citado el 25 de enero de 2025];3(1):55–64. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/155?form=MG0AV3>

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"

El Blgo. Que suscribe determina que, la muestra biológica presentada por el bachiller en Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional "San Luis Gonzaga". **CESAR EDUARDO CURACA SANCHEZ con DNI N° 70109008** para su determinación la misma que, pertenece al nombre científico de, *Annona muricata* L. "guanábana", según Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist, (1988).

REINO: PLANTAE

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

ORDEN: MAGNOLIALES

FAMILIA. ANNONACEAE

GÉNERO: *Annona*

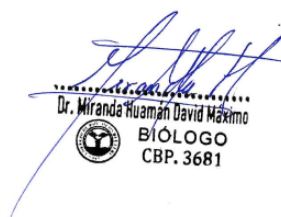
ESPECIE: *Annona muricata* L.

N.V. "guanábana"

Se emite la presente certificación a solicitud del interesado, para fines de estudios

Ica, 03 de mayo del 2023.




Dr. Miranda Huamán David Máximo
BIÓLOGO
CBP. 3681

ANEXO 2

CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

“AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO”

El Blgo. Que suscribe determina que, la muestra biológica presentada por el bachiller en Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional “San Luis Gonzaga”. **CESAR EDUARDO CURACA SANCHEZ con DNI N° 70109008** para su determinación la misma que, pertenece al nombre científico de, ***Oenothera rosea* L'Hér.** “chupasangre”, según Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist, (1988).

REINO: PLANTAE

DIVISIÓN: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

ORDEN: MYRTALES

FAMILIA. ONAGRACEAE

GÉNERO: ***Oenothera***

ESPECIE: ***Oenothera rosea* L'Hér.**

N.V. "chupasangre"

Se emite la presente certificación a solicitud del interesado, para fines de estudios

Ica, 03 de mayo del 2023.




Dr. Miranda Huamán David Máximo
BIÓLOGO
CBP. 3681

Anexo 3. Matriz de consistencia

<i>“Evaluación del sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de Annona muricata L. y Oenothera rosea A”.</i>					
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	OPERACIÓN DE VARIABLES		MEDODOLOGIA
GENERAL	GENERAL	GENERAL	VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADORES	TIPO
¿Presentará actividad cicatrizante en forma sinérgica, los extractos de hidroalcohólicos de hojas de <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i> ?	Determinar la actividad de sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de hojas de <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i>	Los extractos hidroalcohólicos de las especies hojas de <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i> pueden mostrar sinergismo cicatrizante.	Extracto hidroalcohólico de las hojas de las especies <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i>	Identificación de metabolitos secundarios FLAVONOIDES TANINOS ALCALOIDES TRITERPENOS Y ESTEROIDES GRUPOS FENOLICOS	EXPERIMENTAL
ESPECIFICO	ESPECIFICO	ESPECIFICO	VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADORES	ESPECIFICO
¿La marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico de las hojas de la <i>de Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i> presentaran metabolitos con eficacia cicatrizante?	Realizar la marcha fitoquímica del extracto hidroalcohólico.	La marcha fitoquímica preliminar mostrara la presencia de metabolitos con actividad vasoconstrictora y cicatrizante.			
¿Presentara actividad cicatrizante los extractos hidroalcohólicos de las especies <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i> ?	Evaluar el grado de eficacia de la actividad cicatrizante	El sinergismo cicatrizante evaluado mediante ensayos preclínicos.	Actividad cicatrizante	Actividad cicatrizante Sinergismo fitoquímico Tratamiento exitoso	EXPERIMENTAL
¿Es posible determinar el grado de sinergismo cicatrizante de los extractos hidroalcohólicos de las especies <i>Annona muricata L.</i> y <i>Oenothera rosea A.</i> frente a un medicamento comercial?	Realizar la comparación de la eficacia del extracto hidroalcohólico frente al medicamento Bephtantene®.	El sinergismo cicatrizante poseerá actividad similar y tolerable frente al fármaco Bephtantene®.			

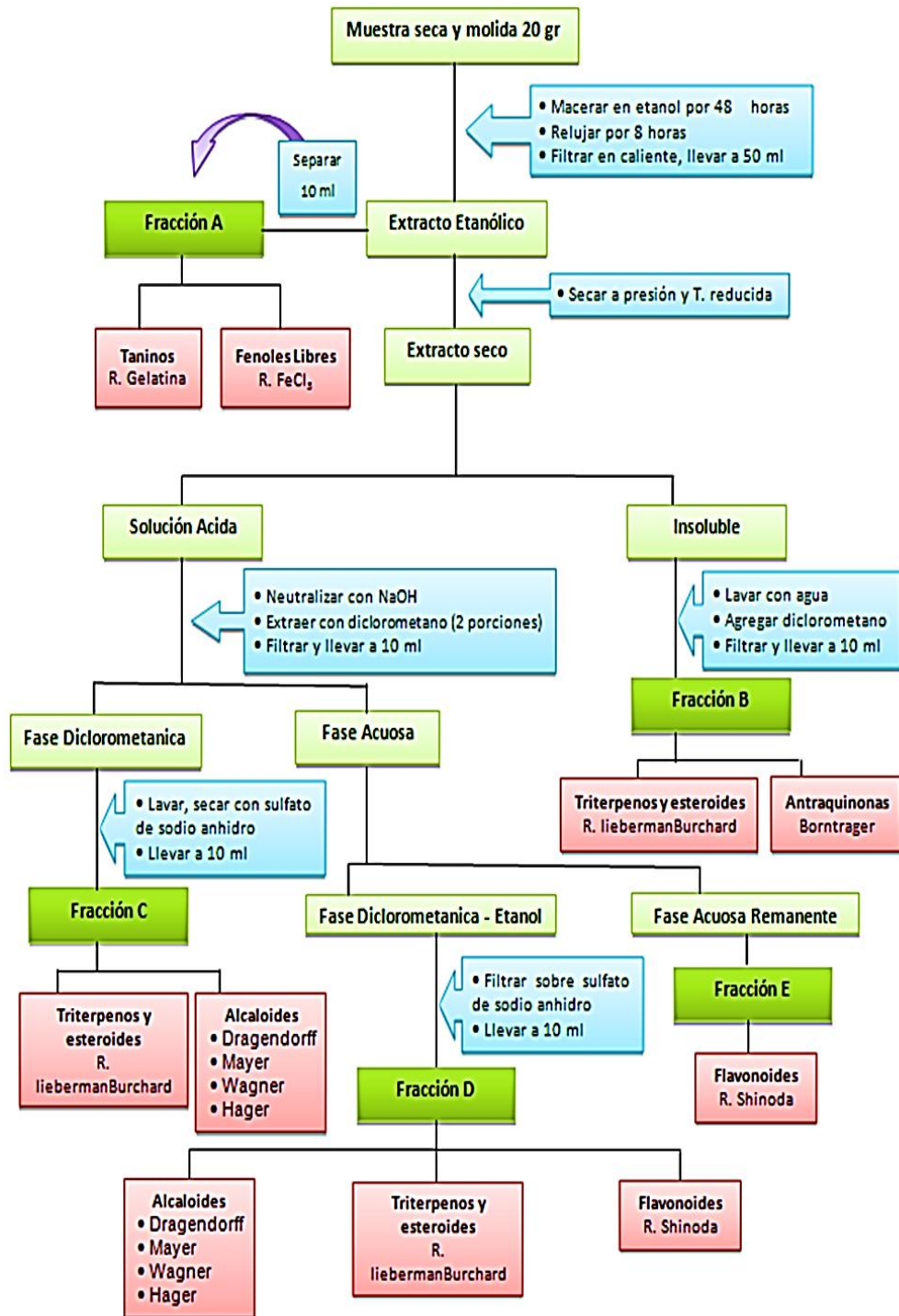
ANEXO 4



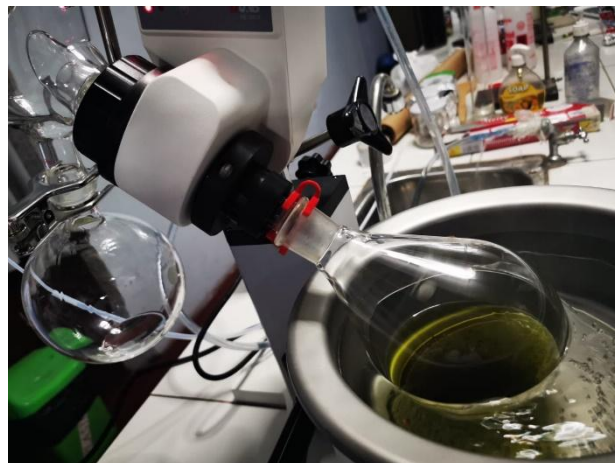
ANEXO 5



ANEXO 6



ANEXO 7



ANEXO 8

Elaboración del extracto hidroalcohólico y ensayo preclínico

