

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE
FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



**Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los
tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo
macho” en ratones albinos. Ayacucho 2011.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO

Bach. QUISPE MARTINEZ, JORGE LUIS.

AYACUCHO – PERÚ

2011

A mis padres Jorge y Bertha con cariño y profundo reconocimiento, a mi hermanita Betsi Vanessa, a mi querida hija y a ti amor; por tu apoyo y comprensión en todo momento.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por brindarme una formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y en especial a la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica.

A los docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica quienes contribuyeron con mi formación académica.

A mis asesores: Mg. Johnny Aldo, TINCO JAYO y Mg. Enrique Javier, AGUILAR FELICES por su apoyo en el presente trabajo por compartir sus conocimientos y dedicadas orientaciones que hicieron posible el desarrollo y culminación de esta investigación.

A mi familia por su apoyo incondicional a pesar de las diferentes dificultades que se presentaron.

A mis amigos quienes con sus consejos, de alguna manera influyeron para la culminación del presente trabajo.

INDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. MARCO TEÓRICO	03
2.1. Antecedentes.....	03
2.2. Aspectos botánicos de la planta	05
2.3. La piel.....	10
2.4. Reparación de heridas.....	13
2.5. Cicatrización	14
2.6. Dermaclin plus	25
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
3.1. Lugar De Ejecución	27
3.2. Material Vegetal.....	27
3.3. Material Biológico	27
3.4. Metodología.....	28
3.5. Determinación de la actividad cicatrizante	28
3.6. Modelo experimental	29
3.7. Procedimiento.....	29
3.8. Análisis Estadístico.....	30
IV. RESULTADOS.....	31
V. DISCUSIÓN.....	35
VI. CONCLUSIONES.....	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
ANEXOS	47

Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratones albinos. Ayacucho 2011.

Autor: Bach. Jorge Luis QUISPE MARTÍNEZ.

Asesores: Mg. Johnny Aldo, TINCO JAYO

Mg. Enrique Javier, AGUILAR FELICES

RESUMEN

El presente trabajo de investigación básico experimental se realizó durante los meses de diciembre del 2010 a marzo del 2011, en los laboratorios de Farmacognosia y Farmacología de la Escuela de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, con la finalidad de determinar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", procedentes de la Comunidad de San Francisco de Pujas en la Provincia de Vilcashuamán a una altura de 4 400 m.s.n.m., ubicado en el departamento de Ayacucho.

Se recolectó durante el otoño después de la floración de la planta.

La marcha fitoquímica reporta la presencia de taninos, lactonas, triterpenos, saponinas, azúcares reductores, alcaloides, fenoles, flavonoides, aminoácidos, catequinas.

La determinación del efecto cicatrizante, se realizó en ratones albinos *Mus musculus* de un peso aproximado de 20 a 30 gramos por el método de cicatrización descrito por Howes. Los ratones fueron agrupados en 5 lotes de tratamiento: lote I con agua (blanco), lote II con Dermaclín (control), lote III, IV y V con extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho"; a concentraciones de 100, 200 y 300 mg/kg de peso.

Se determinó el efecto cicatrizante de los tres extractos metanólicos de tallos de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" siendo la concentración de 200 mg/kg de peso la que mostró mayor efecto cicatrizante en comparación con el control.

Palabras clave: Efecto cicatrizante, *Jatropha macranta*, "huanarpo macho".

I. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande e importante del ser humano, tiene muchas funciones esenciales, entre ellas: protección, termorregulación, capacidad de respuesta inmunitaria, síntesis bioquímica, detección sensitiva, que en conjunto le dan su capacidad de barrera protectora del cuerpo (Guyton, 2001).

Los avances en el conocimiento de la biología celular de los fenómenos que participan en las heridas de la piel han incrementado la búsqueda de compuestos que puedan acelerar la cicatrización. La cicatrización de heridas es: una reacción de cualquier organismo multicelular ante el daño de tejidos para así restaurar la continuidad y la función del tejido u órgano. En el curso del proceso de cicatrización se encuentran relacionados varios elementos celulares (las células plasmáticas y endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, células progenitoras) y otros extracelulares, como el colágeno, las glucoproteínas de adhesión y las fibras elásticas. En la fisiología del proceso de cicatrización, la síntesis de colágeno por los fibroblastos intervienen en las fases tempranas y posteriormente, en la formación del tejido de granulación de la fase de remodelación. En los últimos años se han dado enormes avances en el entendimiento del proceso de cicatrización, los tipos celulares que contribuyen al orden en el cual aparecen en la herida. No obstante, más pasos deben ser

descubiertos para que podamos prevenir las cicatrices hipertróficas, los queloides y por qué no, la cicatriz misma que deja toda herida (Eichler y Carlson, 2005).

La *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" es autóctona del Perú y se puede encontrar en abundancia en la amazonia y valles interandinos, es usado en forma artesanal y en los últimos tiempos en forma industrial como afrodisíaco. Por lo expuesto anteriormente y recolectando información tradicional de dicha planta se realizó el presente trabajo con los siguientes objetivos.

Objetivo general

- Determinar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg "huanarpo macho".

Objetivos específicos

- Identificación de la marcha fitoquímica del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg "huanarpo macho".
- Determinar la concentración óptima de cicatrización del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg "huanarpo macho".

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes.

Las plantas medicinales son utilizadas por el hombre desde tiempos inmemorables para curar sus enfermedades, aliviar sus diferentes dolencias, todo esto gracias al efecto anti-inflamatorio, antibiótico, analgésico, cicatrizante, antimicótico, hepatoprotector, etc; efectos farmacológicos que se producen por sus principios activos (Delgado, 1989).

Aún en la actualidad, cientos de plantas son utilizadas en la medicina, pero la ciencia moderna analizando y estudiando los efectos terapéuticos de las plantas, quiere precisar, comprobar y clasificar las diversas propiedades, no con el fin de disminuir esta confianza en la naturaleza, sino para agrupar a las plantas de los efectos similares, existe un conjunto de metabolitos secundarios, dentro de los cuales encontramos los flavonoides, saponinas, taninos, entre otros; de ellos los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica (Alarcón, 1998).

Los antiguos peruanos, usaron la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho"; tras secarlo a la sombra, trituraban el fruto o lo hacían hervir. Luego lo tomaban como estimulante sexual o vigorizante para las largas marchas de los soldados o en los duros trabajos en la construcción de edificios (Oshima, 2003).

Uno de los primeros estudios conocidos en el Perú es el de Pedro Weiss, biólogo peruano, que en 1930 creyó haber descubierto el tan ansiado reservorio natural de las bartonellas. Junto con otros biólogos como Maldonado y Mackheine, encontraron bacterias con una morfología similar al microorganismo causante de la enfermedad de Carrión en el látex lechoso de la *Jatropha macrantha*, aunque él, luego se mofaría de esta idea, publicada por la revista médica nacional (Weiss, 1961).

Luego el médico peruano, Zuño Burstein Alva, especializado en dermatología y medicina tropical, que estudió la *Jatropha macrantha* para presentar su tesis para obtener el título de bachiller y luego el de médico cirujano en 1959 llamado "Contribución al estudio de la verruga peruana y de la uta, investigaciones en el *Cnidosculus basicantha* y *Jatropha macrantha* como posibles reservorios" (Burstein, 2009).

Estudios en la universidad Nacional Agraria La Molina, demostró que es un potente vigorizante y estimulante sexual, conocido como el viagra peruano. La cápsula compuesta de la fruta de huanarpo y otros elementos naturales, tiene mejor eficacia que el viagra, para combatir la disfunción eréctil y los problemas de sexo en personas de mayor edad. Miguel Araujo, quien integro el grupo de científicos que estudio la planta durante año y medio. "el macho, en la mayoría de los casos, tiene forma de pene, con flores rojas, mientras que la hembra, es como un bulbo con flores rosadas", agrego, "el macho tiene principios activos que estimulan las hormonas masculinas, mientras la hembra tiene propiedades distintas que solo estimulan las hormonas femeninas" (Araujo, 2006).

En la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Ayacucho), en la Facultad de Ciencias Biológicas, se realizó un estudio con el objetivo de determinar el efecto sobre el comportamiento sexual del extracto hidroalcohólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" en ratas albinas machos,

para determinar el efecto sobre el comportamiento sexual, encontrando presencia de metabolitos secundarios como fenoles, taninos, lactonas, cumarinas, triterpenos, flavonoides, alcaloides, saponinas, azúcares reductores, aminoácidos libres y catequinas (Echevarría, 2008).

2.2 Aspectos botánicos de la planta.

2.2.1 Historia.

Desde la época de los incas se atribuye al “huanarpo” propiedades afrodisíacas, los españoles durante la conquista trataron de erradicarlo hasta casi lograrlo, con la falsa creencia que eran afrodisíacos, que conducían a la fornicación, sin tomar en cuenta ningún estudio científico previo (Ochoa, 1995).

2.2.2 Clasificación Taxonómica.

División	:	Magnoliophyta
Clase	:	Magnoliopsida
Subclase	:	Rosidae
Orden	:	Euphorbiales
Familia	:	Euphorbiaceae
Género	:	<i>Jatropha</i>
Especie	:	<i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg.
N.V.	:	“huanarpo macho”

Fuente: (Soukop, 1982), (Valdizan y Maldonado, 1922).

Identificado en *Herbarium Huamanguensis* de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga (Anexo N°06).

2.2.3 Características de la familia Euphorbiaceae.

La familia de Euphorbiaceae (plantas con flores y frutos) está formada por 317 géneros y 7 500 especies. Resulta difícil resumir los caracteres comunes de las plantas de esta familia, debido a su gran diversidad. Solo las flores unisexuales y el fruto en cápsula tricoca son características comunes a todas las euforbiáceas.

En cuanto al porte, incluye plantas leñosas (arbustos y algunos árboles) y herbáceas, con hojas normales o reducidas (incluso transformadas en espinas) y tallos suculentos cactiformes. En algunas especies, los tallos y hojas secretan un líquido lechoso (látex). Las flores, siempre unisexuales, se presentan solitarias o agrupadas en inflorescencias, a veces muy complejas. En algunas especies los dos sexos crecen sobre la misma planta (monoicas) y en otras sobre plantas diferentes (dioicas). El fruto es una cápsula con tres o dos piezas, llamada tricoca de zonas, estas plantas se encuentran en zonas cálidas (tropicales), menos frecuentes en las templadas y raras veces en las zonas frías (Belmonte, 2000).

2.2.4 Descripción del género *Jatropha*.

El género *Jatropha* agrupa aproximadamente 175 especies de árboles y arbustos en el trópico y las regiones subtropicales de ambos hemisferios. Entre las especies del género *Jatropha*, según Mc Bride, tenemos a los siguientes: *Jatropha curcas*, *Jatropha ciliata*, *Jatropha gossypifolia*, *Jatropha clavuligera* y *Jatropha weberbaueri*. Las características del género *Jatropha* están bien descritas, morfológicamente en la obra "Flora of Perú" (Mc Bride, 1951).

Sus características morfológicas más resaltantes y que consideramos de interés son: es un arbusto más o menos carmoso, pudiendo alcanzar hasta 1 m. de altura, presenta marcadas cicatrices debido al desprendimiento de los peciolo. Las hojas miden de 10 a 12 cm de ancho, 9 a 10 cm. de largo. Las flores son de color rojo (Juárez, 1968).

2.2.5 Descripción botánica de la especie.

El "huanarpo macho" es un arbusto mediano (1.5 a 2 m. de altura) con flores bermejas. Es autóctono del Perú y puede ser encontrado en abundancia dentro del valle fluvial del Marañón en la Amazonia y en el Departamento de Puno. Las partes que se utilizan del huanarpo son los tallos jóvenes (Oshima, 2003).

- **Raíz:** Conoidea y pivotante, se caracteriza por tener pocas raíces secundarias y tiene una corteza de regular espesor.
- **Tallo:** Arbusto ramificados con ramas extendidas, algunos pueden ser de un metro de altura, presenta ramas carnosas visiblemente marcadas por los callos de las cicatrices del peciolo caído. Los tallos llegan a ser más gruesos hacia la base.
- **Hojas:** De 10 – 12 cm de ancho y de 9 – 10 cm de largo, profundamente cordado en la hoja con lóbulo ampliamente ovaladas y enteras. Estípulas glandiliformes, con yemas ligeramente pedunculadas en el período seco las hojas son tempranamente parduzcas y pegajosas como la savia de la rama carnosas.
- **Flores:** son pequeñas, capitulados, las brácteas son pequeñas foliáceas ovaladas, lanceoladas de aproximadamente 10 mm de largo. Los sépalos de las flores masculinas son oblongo-ovaladas, agudos, dentadas glandulares, libres, de 4 a 5 mm. de largo, los pétalos son de 2 cm de largo oblongo obtusos, parecidos a las uñas y libres, el androceo presenta 10 estambres, con el exterior más corto y el interior monadelfo alargado. Las inflorescencias son capituladas, de color escarlata, que aparecen tardíamente durante el periodo seco (Oshima, 2003).

2.2.6 Distribución y hábitat.

Crece entre los 1500 y 2600 m.s.n.m. no necesita suelo agrícola, se desarrolla en suelo árido y semiárido. En época de lluvia, el tallo y las hojas se verdean intensamente y carecen de flores; en cambio en épocas de sequía, el tallo se amarilla e inicia la floración (Juárez, 1968).

2.2.7 Usos tradicionales.

Se realizó una revisión sobre el género *Jatropha*, señalando que tradicionalmente el tallo de *Jatropha macrantha* es utilizado en forma de tintura o

extracto acuoso, un potente afrodisiaco, cicatrizante, antioxidante, antidiabético y energizante en general en la región andina y costera del Perú (Malca, 1956).

2.2.8 Composición química.

Se reportan un estudio fitoquímico del tallo aislando la catequina, 7-O- β -glucopiranosil-catequina y la proantocianidina B-3, encontrándose en mayor proporción este último (Benavides y col., 2006).

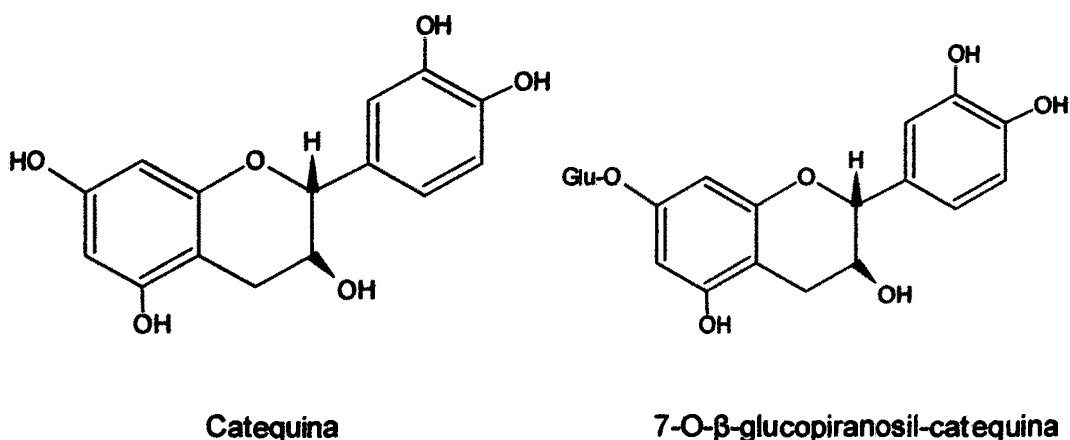


Figura N° 1. Catequinas del Tallo de *Jatropha macrantha* (Benavides y col., 2006)

Al realizar la marcha Fitoquímica de los tallos de esta especie procedente de San Francisco de Pujas (Vilcashuamán, Ayacucho) reportó la presencia de taninos y/o fenoles, lactonas y/o cumarinas, terpenos, flavonoides, saponinas, azúcares reductores, aminoácidos libres y catequinas. Asimismo, refiere que en el género *Jatropha* se han reportado la presencia de una proteasa la curcaína, el alcaloide jatropina, un heptapéptido cíclico la ciclogossina A, saponinas y numerosos ácidos grasos (Echevarría, 2008).

- **Flavonoides:** Representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica. Las plantas superiores sintetizan una amplia variedad de compuestos fenólicos durante su crecimiento y desarrollo, entre ellos, los flavonoides. Estos compuestos, productos de la ruta biosintética de ácidos fenilpropanoico, intervienen en los vegetales en la formación de

pigmentos, en la protección frente a la radiación ultravioleta, en la defensa durante la interacción planta–patógeno y, posiblemente, modificando la acción de distintas hormonas vegetales (auxinas y citoquinas) (Villar, 1999).

- **Triterpenos y esteroides:** Los triterpenos son compuestos con un esqueleto carbonado basado en seis unidades de isopreno que derivan biogénicamente del escualeno, hidrocarburo acíclico de 30 carbonos. Son de estructura relativamente compleja generalmente, tetracíclicos o pentacíclicos y pueden contener grupos hidroxílicos, cetonas o aldehídos y ácido carboxílico. No existe una diferencia fundamental entre los triterpenos y esteroides considerándose a los esteroides como triterpenos cíclicos. El interés terapéutico e industrial de los triterpenos y esteroides es la siguiente; interés de las sapogeninas, citosterol, estigmasterol, que son materias primas difícilmente reemplazables para cubrir las necesidades de la industria farmacéutica. Los esteroides tienen acción antiinflamatoria. Útil como cicatrizante (uso externo) y anti diarreico (uso interno) (Lock, 1994).

- **Taninos:** Son compuestos químicos complejos resultantes de la polimerización de polifenoles, por hidrólisis liberan ácido gálico, que se transforma en pirogalol ácido pirocatequico. Los taninos son compuestos distribuidos ampliamente en los vegetales localizándose en hojas, corteza o tallo. La acción protectora e inhibitoria de las secreciones y exudaciones hace útiles a los taninos en la curación de las heridas, se absorbe fácilmente por la piel, se aprovecha en los casos de procesos cutáneos, tales como ulceraciones, escaras, grietas cutáneas y por la acción astringente la piel lesionada queda retraída (Litter, 1988).

- **Alcaloides:** Son sustancias naturales que reaccionan como bases, como los álcalis. Al principio lo definieron como sustancias nitrogenadas, básicas, de origen natural y de distribución restringida, poseen estructuras complejas. Los

alcaloides tienen varias actividades farmacológicas a nivel del sistema nervioso, tienen actividad depresora o estimulante (Bruneton, 1991).

2.3 La piel.

2.3.1 Función y estructura.

La piel es el órgano vital más extenso, más delgado y uno de los de mayor relevancia del organismo, ya que es la barrera fisiológica que comunica el organismo con el ambiente externo y a su vez lo protege del mismo. Se encuentra en forma de lámina desplegada que cubre la totalidad de la superficie corporal, así como los orificios naturales a través de las semimucosas y mucosas (Ashcroft y col., 1999; Martin y col., 2001).

Posee estructuras especialmente adaptadas que le permiten cumplir con múltiples funciones (Cuadro N° 01). Estas son esenciales para mantener la homeostasis y, en consecuencia, para la propia supervivencia y comprenden procesos tan diversos como la protección de agentes externos, la regulación de la temperatura, la síntesis de importantes sustancias químicas y hormonas y la excreción de agua y sales (Alberts, 1996).

Además, contiene receptores sensitivos que hacen que sea el principal órgano sensorial. La piel está compuesta por dos láminas principales: la más externa y fina, llamada epidermis, y otra, más interna y gruesa, denominada dermis. Por debajo de la dermis se encuentra una capa subcutánea, laxa y rica en grasa, que se denomina hipodermis (Ashcroft y col., 1999; Martin y col., 2001).

- Epidermis.

La epidermis es un epitelio renovable, pluriestratificado y queratinizado, compuesto principalmente por queratinocitos. Los queratinocitos se organizan en capas de células que representan estados sucesivos de maduración en los que el queratinocito se va diferenciando y adquiere morfologías y funciones particulares (Ashcroft y col., 1999; Martin y col., 2001).

Cuadro N° 01. Funciones de la piel.

FUNCIÓN	CAPA IMPLICADA
Barrera	Epidermis Dermis (glándulas sudoríparas)
Preservación del medio interno	Epidermis (capa córnea) Dermis
Absorción de agresiones físicas externas	Dermis Hipodermis
Termorregulación	Dermis (vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas) Hipodermis
Síntesis de vitamina D	Epidermis (queratinocitos)
Captación de sensaciones	Epidermis (células de Merkel) Dermis (inervación cutánea)
Expresión de emociones	Dermis (vasos sanguíneos)
Lubricación de la superficie cutánea	Dermis (glándulas sebáceas y sudoríparas)
Reserva nutricional y energética	Hipodermis
Cicatrización	Epidermis Dermis
Olor	Dermis (glándulas sudoríparas)

Fuente: (Alberts, 1996).

De esta forma, distinguimos las siguientes capas: basal, espinosa, granular y córnea. Solo las células de la capa basal mantienen capacidad proliferativa, por lo que estas células van migrando hacia las capas superiores a la vez que entran en un proceso de diferenciación terminal que culmina con la queratinización y muerte celular en la capa córnea (Alberts, 1996).

La epidermis también contiene melanocitos (células productoras de melanina), células de Langerhans (células del sistema inmune), células de Merkel (receptores sensoriales) y células dendríticas (presentadoras de antígeno) (Alberts, 1996).

La epidermis, desempeña una función fundamental de protección y defensa, tanto por la continua formación de queratina, como por los mecanismos inmunes que allí se generan. La epidermis se comunica con la dermis a través de la membrana basal. Esta lámina, de estructura fibrilar compleja, es ondulada, lo que permite que haya una mayor superficie de contacto entre ambas capas (McGrath y col., 2008).

- Dermis (McGrath y col., 2008).

La dermis es la capa intermedia y el soporte físico de varias estructuras anatómicas como vasos sanguíneos, receptores sensoriales, folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Además, la dermis desempeña una función protectora, pues representa la segunda línea de defensa contra los traumatismos, y constituye un enorme depósito potencial de agua, electrolitos y sangre.

Principalmente está constituida por un tejido conjuntivo laxo compuesto por fibras de colágeno y elastina. Además, presenta un componente no fibroso, glicosaminoglicanos y glicoproteínas filamentosas, y células. La célula más abundante de la dermis es el fibroblasto. La función de los fibroblastos que su función principal es la síntesis de los distintos componentes de la matriz extracelular. En la dermis también se encuentran otras células, como macrófagos y mastocitos intermediarios de las reacciones alérgicas e inflamatorias.

Se pueden distinguir dos capas funcionales y metabólicamente distintas. La capa papilar, o dermis superior, es una zona de tejido conectivo laxo cuyas fibras

colágenas y elásticas se disponen en forma perpendicular al epitelio, determinando la formación de papilas que contactan con la parte basal de la epidermis. La capa reticular, o dermis profunda, contiene la mayoría de los nexos de la piel. Está constituida por tejido conectivo con fibras elásticas que se disponen en todas las direcciones y se ordenan en forma compacta, dando resistencia y elasticidad a la piel. Además podemos encontrar fibras musculares lisas que corresponden a los músculos erectores de los pelos.

- Hipodermis.

La hipodermis es la capa más interna de la piel y une, débilmente, la dermis con los órganos subyacentes. Está compuesta por una capa variable de tejido adiposo que ejerce de aislante evitando la pérdida de calor corporal y protegiendo el cuerpo frente a traumatismos superficiales (Martin y col., 2001).

2.4 Reparación de heridas.

Una herida es una puerta abierta por la que pueden penetrar cuerpos extraños y gérmenes y salir líquidos orgánicos, por tanto su cierre es una necesidad urgente para el organismo. Tras una agresión externa, se ponen en marcha de procesos diferentes e interrelacionados, aunque finalmente conducen a la reparación del daño, precisan de un fino balance que determinará la respuesta final del organismo. De esta forma, y según el resultado final, podemos distinguir entre: cicatrización, que es el proceso por el cual se genera un nuevo tejido sin las funciones del tejido original; y regeneración, el proceso que implica la creación de tejido nuevo, idéntico al primario, que permite la conservación de la función (Guyton, 2001).

La curación de las heridas cutáneas comprende una larga secuencia de fenómenos íntimamente relacionados entre sí, inducidos por mediadores bioquímicos, enzimáticos y hormonales (Guyton, 2001).

2.5 Cicatrización.

La cicatrización es un proceso dinámico mediado por proteínas solubles (citocinas y factores de crecimiento) y células encargadas de la proliferación celular para el restablecimiento del tejido lesionado (Singer y Clark, 1999).

Hay dos tipos de cicatrización, de primera intención, que ocurre durante las primeras 12 - 24 horas después de haber sido cerrada la herida, al aproximar sus bordes con suturas o algún dispositivo mecánico. El segundo tipo, de segunda intención, el cual se caracteriza porque no alcanza a regenerar la arquitectura normal de la piel, debido a la pérdida extensiva del tejido por un trauma severo o una quemadura, y cuyo tiempo de resolución dependerá de la extensión de la herida (Enoch y Leaper, 2000).

2.5.1 Fases de la cicatrización de heridas.

Cuadro N° 2: Fases de la cicatrización.

FASES DE LA CICATRIZACIÓN	
FASE TEMPRANA:	- Hemóstasis
	- Inflamación
FASE INTERMEDIA:	- Proliferación y migración
	- Epitelización y angiogenesis
FASE TARDIA:	- Síntesis de colágeno y matriz
	- Contracción
FASE FINAL:	- Remodelación

Fuente: (Singer y Clark, 1999).

- Fase temprana.

a. **Hemostasis:** se presenta coagulación para obtener la detención o estancamiento de la hemorragia, y varios factores son liberados para atraer a células que fagocitan los *detritus* (resultado de la descomposición de una masa

sólida en partículas), las bacterias y el tejido dañado, que además liberan factores que inician la fase proliferativa, taponan los vasos lesionados. Este coágulo está formado principalmente de una malla de fibrina, con plaquetas y glóbulos rojos. La vía intrínseca no es esencial, pero sí lo es la extrínseca que necesita del factor tisular, especialmente encontrado en los fibroblastos de la capa adventicia y es liberado cuando hay daño de éstas células (Singer y Clark, 1999).

Cualquiera que sea la vía de iniciación, ambas llegan a la formación de trombina, que cataliza la conversión del fibrinógeno en fibrina. Seguidamente es cubierto con fibronectina (derivada de fibroblastos y células epiteliales) y vitronectina (derivada del suero y las plaquetas), La trombina también estimula el aumento de la permeabilidad vascular (Singer y Clark, 1999).

Las plaquetas se agregan cuando se exponen a colágeno extravascular, proceso facilitado, además, por la trombina. El colágeno y fibrina incluye receptores de integrina en la superficie de las plaquetas y este proceso es mediado por cuatro glicoproteínas adhesivas: fibrinógeno, fibronectina, trombospondin y factor de Von Willerbrand, todos los anteriores derivados del suero y los gránulos alfa de las plaquetas (Singer y Clark, 1999).

La fibrina y fibronectina se enlazan y forman un coágulo que atrapa proteínas y partículas y previene futuras pérdidas sanguíneas. Este coágulo de fibrina-fibronectina es también el principal soporte estructural para la herida hasta que se deposite el colágeno. Las plaquetas se adhieren a esta y secretan factores como citoquinas y factores de crecimiento que estimula a las células a acelerar su tasa de división celular. Eventualmente, el coágulo sufre lisis y es reemplazado por tejido de granulación y posteriormente por colágeno. Las plaquetas también secretan serotonina, bradiquinina, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano y la histamina, los cuales incrementan la

proliferación celular y la migración al área y hacen que los vasos sanguíneos se vuelvan dilatados y porosos. El proceso de coagulación y agregación plaquetaria terminan cuando el estímulo para la iniciación del coágulo cesa, y la lisis del mismo por la plasmina es iniciada (Stadelmann y col., 1998).

b. Inflamación: Los signos clásicos de la inflamación, el resultado de cambios que ocurren en la microcirculación. Inmediatamente luego de la injuria, hay una intensa vasoconstricción que contribuye a la hemostasia. Inmediatamente después de que el vaso sanguíneo es roto, las células liberan factores inflamatorios como tromboxanos y prostaglandinas que hacen que el vaso entre en espasmo para prevenir la pérdida sanguínea y para concentrar células inflamatorias y factores en el área. Esta vasoconstricción dura de 5 a 10 minutos y es seguida por vasodilatación, ésta es mediada por catecolaminas circulantes, el sistema nervioso simpático y por prostaglandinas liberadas de células lesionadas (Stadelmann y col., 1998).

La vasodilatación es máxima alrededor de 20 minutos de haberse presentado la herida, es resultante de factores liberados por las plaquetas y otras células. El principal factor involucrado en la vasodilatación es la histamina. La histamina hace que los vasos sanguíneos se vuelvan porosos, y haciendo que el tejido se ponga edematoso debido a que las proteínas del torrente sanguíneo se fugan al espacio extracelular e incrementan la carga osmótica que atrae agua dentro del área (Dealey, 1999).

Los neutrófilos son las primeras células en llegar para defender limpiando cuerpos extraños y digiriéndolo mediante la acción de enzimas hidrolíticas y radicales de oxígeno. Los neutrófilos producen citoquinas proinflamatorias, algunas de las primeras estimulantes de fibroblastos locales y queratinocitos, también son transformados en macrófagos por factores séricos y fibronectina; los

macrófagos son esenciales para la cicatrización (De la Torre y Sholar, 2006). Reemplazan a los polimorfonucleares (PMN) en la herida dos días después del trauma (Experts Reviews in Molecular Medicine, 2003). El principal papel del macrófago es fagocitar la bacteria y el tejido dañado, y también desbrida el tejido dañado por liberar proteasas (Deodhar y Rana, 1997). Los macrófagos también secretan un número de factores de crecimiento y otras citoquinas, especialmente durante el tercer y cuarto día luego del trauma. Son además, estimulados por el bajo contenido de oxígeno para producir factores que inducen una rápida angiogénesis y estimulan las células que reepitelizan la herida, (Greenhalgh, 1998) (Mercandetti y Cohen, 2005) (Stashak y col., 2004).

Alrededor de una hora de haberse presentado la herida, los polimorfonucleares (PMN), llegan a la herida y se convierten en las células predominantes, los factores de crecimiento y sustancias como neuropéptidos y cininas. Los neutrófilos fagocitan los detritus y las bacterias; limpian la herida por secretar proteasas que rompen el tejido dañado; usualmente sufren apoptosis una vez han completado sus tareas, son fagocitados y degradados por los macrófagos (Martin y Leibovich, 2005).

Luego de 5 a 7 días, sólo pocas células de la inflamación están presentes en heridas con cicatrización normal y los fibroblastos llegan a ser la célula predominante.

- Fase intermedia.

Estos procesos necesitan de energía, síntesis proteica y anabolismo (Eichler y Carlson, 2005).

a. Proliferación: Dos días luego de la herida los primeros fibroblastos vienen de tejidos adyacentes, posteriormente por factores de crecimiento. Los fibroblastos se deslizan por filamentos de fibrina del coágulo y de colágeno. Este proceso depende de un buen aporte de O₂ y se ve afectado por mala perfusión, pocos

nutrientes, disminución en la actividad anabólica y los corticoides (Stadelman y col., 1998).

Alrededor de dos o tres días luego de que se presenta la herida, los fibroblastos empiezan a ingresar a la herida (Stadelman y col., 1998).

Simultáneamente con el tejido de granulación, los fibroblastos se acumulan en la herida; esto sucede, dos a cinco días luego de la herida y cuando la fase inflamatoria está finalizando y alcanza su mayor población una a dos semanas después de la herida, la fibroplasia termina dos a cuatro semanas después de la herida (Stadelman y col., 1998).

En los primeros dos días después del trauma, los fibroblastos proliferan y migran desde el tejido normal de los márgenes de la herida. El tejido de granulación consiste en nuevos vasos sanguíneos, fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales, miofibroblastos, y la matriz extracelular, que es diferente en composición de la del tejido normal e incluye fibronectina, colágeno, glicosaminoglicanos y proteoglicanos (Romo y Pearson, 2005). Sus principales componentes son la fibronectina y el ácido hialurónico, el cual crea una matriz muy hidratada y facilita la migración celular (Lorenz y Longaker, 2003).

Los fibroblastos depositan glicoproteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, elastina, y fibronectina que usan luego para migrar a través de la herida. Los factores de crecimiento y la fibronectina estimulan la proliferación, la migración al lecho de la herida y la producción de moléculas extracelulares por los fibroblastos. La hipoxia contribuye a la proliferación de fibroblastos y a la excreción de factores de crecimiento, aunque demasiado poco oxígeno inhibirá su crecimiento y el depósito de componentes de la matriz extracelular y puede llevar a la formación de una cicatriz excesiva y fibrótica (Lorenz y Longaker, 2003).

b. Migración celular:

La migración puede llevarse a cabo incluso desde horas de producida la herida, pero las células epiteliales requieren tejido viable para migrar a través de él; entonces, si la herida es profunda, primero debe ser llenada con tejido de granulación. Así, el inicio de la migración de las células epiteliales es variable. (Romo y Pearson, 2005).

La migración de queratinocitos es estimulada por ausencia de contacto y por químicos como el óxido nítrico. (Santoro y Gaudino, 2005), Las integrinas (receptores de superficie celular que interactúan con la matriz extracelular; ellas definen forma, movilidad y regulan el ciclo celular) normalmente anclan la célula a la membrana basal por su citoesqueleto y son liberadas desde los filamentos intermedios de la célula y reubicadas en los filamentos de actina para servir como fijación a la matriz extracelular para la migración durante la pseudopodia; así, los queratinocitos son hábiles de desprenderse de la membrana basal y entrar al lecho de la herida (Falanga, 2005).

c. Angiogénesis: También llamada neovascularización. Los bordes de las heridas, son isquémicos y sin la restauración de los vasos no hay O₂ ya que la actividad de los fibroblastos y de las células epiteliales requiere oxígeno y nutrientes suficientes. Esta fase empieza en los primeros días y es gracias a la liberación del factor angiogénico por parte de los macrófagos. Ocurre al tiempo que los fibroblastos proliferan; las células endoteliales migran a la herida. Inicia con formación de cúmulos de células endoteliales que forman yemas y poco a poco estas se van uniendo entre sí y con células mesoteliales formando nuevos capilares (Kuwahara y Rasberry, 2007).

Para la formación de nuevos vasos sanguíneos, las células endoteliales de los vasos sanguíneos lesionados desarrollan pseudópodos (prolongaciones o falsos pies), y avanzan a través de la matriz extracelular a la herida. Para hacerlo,

necesitan colagenasas y activador del plasminógeno que degraden el coágulo y parte de la matriz extracelular (Greenhalgh, 1998).

Las células endoteliales también son atraídas por la fibronectina encontrada en la fibrina y por los factores de crecimiento liberados por otras células (Romo y Pearson, 2005).

En un ambiente bajo en oxígeno, los macrófagos y las plaquetas producen factores angiogénicos que atraen las células endoteliales quimiotácticamente. Cuando el ambiente hipóxico cede, estas células paran de producir factores angiogénicos. Así, cuando el tejido es adecuadamente profundado, la migración y proliferación de las células endoteliales se reduce, y los vasos sanguíneos que no se requieren mueren por apoptosis (Romo y Pearson, 2005).

d. Epitelización: A medida que las células epiteliales migran a través del nuevo tejido, forman una barrera entre la herida y el medio ambiente. Con pérdida de la epidermis, las células basales empiezan su diferenciación y migración. Inicialmente forman una sola capa. Los factores de crecimiento epidérmico liberados por los macrófagos y plaquetas inician éste proceso, pero dicho proceso es limitado y la muerte tisular lo retarda. Los queratinocitos basales de la piel del borde de la herida y los apéndices dérmicos como los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y sebáceas son los principales responsables de la fase de epitelización. La máxima distancia que viaja la célula desde el borde es de 3 cm y es un proceso que puede demorar desde 3 - 5 días hasta meses o años. Una vez se forma una sola capa el resto se producen por mitosis. Esta sola capa se debe proteger de desecación ó destrucción por liberación de las proteasas de los neutrofilos en infección local u otro proceso inflamatorio.

Las primeras células que se fija a la membrana basal forman el estrato basal. Estas células basales continúan migrando a través del lecho de la herida, y las

células epiteliales, también se deslizan sobre ella (Bartkova y col., 2003) Mientras más rápida sea la migración, menor cicatriz quedará (Son y col., 2005). Las células epiteliales también tienen la habilidad de disolver el coágulo y fagocitar el tejido muerto y bacterias que de otra manera obstruirían su paso. Los queratinocitos migran hasta que se encuentran con los queratinocitos del otro lado de la herida en la parte media de la herida; este mecanismo de inhibición de contacto es el que detiene la migración. Entonces, se generan las proteínas que forman la nueva membrana basal y las células restablecen los desmosomas y hemidesmosomas para anclarse de nuevo a la membrana basal. Las células basales comienzan a dividirse y diferenciarse de la misma forma que lo hacen en la piel normal para restablecer el estrato encontrado en la piel reepitelizada (Lorenz y Longaker, 2003)

- Fase tardía.

a. Síntesis de colágeno y matriz: Fase caracterizada por la síntesis proteica con formación de colágeno y matriz. Una de las más importantes tareas de los fibroblastos es la producción de colágeno. Esta producción es notable por el segundo y tercer día pos herida, y es máxima en una a tres semanas. La producción de colágeno continúa por dos a cuatro semanas y luego de este tiempo, su destrucción se incrementa cesando así su crecimiento (Kuwahara y Rasberry, 2007).

La producción de colágeno es iniciada por activación del factor de crecimiento estimulante de fibroblastos. La producción de colágeno es máxima a las primeras dos semanas y el máximo de su depósito es de tres a cuatro semanas. La síntesis se realiza en el fibroblasto y la molécula luego de adquirir su estructura terciaria es liberada en forma de procolágeno (Kuwahara y Rasberry, 2007).

La matriz intersticial es producida por los fibroblastos y otras células. Los proteoglicanos (principal componente de la matriz) son compuestos de glucosaminoglicanos y proteínas. Esto da una matriz más rígida en los estadios iniciales de la cicatriz, con la maduración de la misma disminuye su concentración con la consiguiente pérdida de rigidez (Greenhalgh, 1998).

El colágeno es el que incrementa la fuerza de la herida. Antes del depósito de colágeno, lo que sostiene la herida cerrada es el coágulo de fibrina-fibronectina que no da mucha resistencia al traumatismo (Greenhalgh, 1998).

Al tiempo que los fibroblastos producen colágeno, las colagenasas y otros factores lo degradan, pero inicialmente la síntesis excede la degradación y cuando hay un equilibrio entre la síntesis y la degradación, se inicia la fase de maduración. La granulación se detiene, y los fibroblastos disminuyen y empiezan a sufrir apoptosis, convirtiendo el tejido de granulación de uno rico en células a uno que contiene principalmente colágeno (Greenhalgh, 1998).

b. Contracción: Es el proceso de cierre por movimiento de los bordes de la herida hacia el centro, esto encoge la herida. Alrededor de una semana luego de la herida, los fibroblastos se han diferenciado estimulados por el factor de crecimiento en miofibroblastos y la herida se comienza a contraer (Eichler y Carlson, 2005), contiene actina y son totalmente responsables por la contracción (Mirastschijski, 2004).

El pico máximo de contracción se presenta a los 5 a 15 días de la herida y puede durar varias semanas; incluso, continúa aun cuando la herida ya está reepitelizada completamente. Si la contracción continua mucho tiempo puede llevar a desfiguramiento y pérdida de la función (Eichler y Carlson, 2005).

La contracción ocurre para disminuir el tamaño de la herida. Puede disminuirlo en un 40 a 80% inclusive; pero la contracción no es simétrica; generalmente

tienen un eje de contracción que permite una mayor organización y alineamiento de las células con el colágeno (Eichler y Carlson, 2005).

Los miofibroblastos son atraídos por la fibronectina y los factores de crecimiento se mueven a lo largo de la herida enlazados a la fibrina y a la fibronectina en la provisional matriz extracelular para alcanzar los bordes. Al final, los fibroblastos paran de contraerse y sufren apoptosis (Hinz, 2005). La ruptura de la matriz provisional lleva a disminución del ácido hialurónico y a incremento en el condroitin sulfato que gradualmente hace que los fibroblastos dejen de migrar y proliferar. Estos eventos señalan el inicio del estado de maduración de la cicatrización de la herida (De la Torre y Sholar, 2006).

- Fase final.

a. Remodelación: Empieza a las tres semanas y va hasta meses, incluso años.

Es el resultado de:

- Aumento de uniones colágenas: da fuerza tensil.
- Acción de colagenasa: rompe exceso de colágeno, creando un equilibrio.
- Regresión de red exuberante de capilares en la superficie.
- Disminución de proteoglicanos y por consiguiente disminuye la concentración de agua.

En esta fase, el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión; las células que no se requieren más, son removidas por apoptosis. Durante la maduración, el colágeno tipo III, que es prevalente durante la proliferación, se degrada gradualmente y a cambio se deposita colágeno tipo I, que es más fuerte (Dealey, 1999). Así, la fuerza tensil de la herida se incrementa a un 50% del tejido normal por los tres meses de la herida y al final alcanza una fuerza tensil hasta un 80% del tejido normal (Mercandetti y Cohen, 2005). Como la actividad se reduce, la cicatriz entonces, pierde su apariencia eritematosa ya que los vasos sanguíneos son removidos por apoptosis (Greenhalgh, 1998).

2.5.2 Tipos de Cicatrización.

Podemos mencionar tres categorías: el cierre primario, el cierre secundario o por segunda intención y el cierre terciario o también llamado primario diferido (Epstein, 1987).

- Cierre primario.

Es aquel en el cual una herida es cerrada dentro de horas de su producción, hay algunos factores que contraindican este cierre primario. Básicamente, la posibilidad importante de que la herida se infecte (Schwartz, 1994).

La concentración bacteriana es directamente proporcional al tiempo; es decir, a mayor tiempo de haberse presentado la herida, mayor concentración bacteriana por multiplicación lógica de bacterias. Así, a mayor tiempo de haber sido herido el paciente, menor chance de cerrar la herida. Tradicionalmente, se ha tomado como límite de tiempo 6 horas. Si la herida tiene más de 6 horas de haberse producido, entonces, no se recomienda cerrar primariamente la herida, y tendrá que presentarse la cicatrización o por segunda intención o por cierre primario diferido. Esto, debido a que es casi seguro que la herida se infectará y terminará formándose un absceso (colección de pus) (Schwartz, 1994).

- Cierre por segunda intención:

La cicatrización secundaria no incluye cierre formal de la herida; la herida cierra espontáneamente por contracción y reepitelización. Como es lógico, estas heridas tardarán más para cicatrizar y la cicatriz será de mayor tamaño y por tanto menos estético. Típicamente, son las heridas con altísima probabilidad de infección o en las que ya hay una infección establecida (clara presencia de pus, como en los abscesos, la peritonitis, etc.) (Way, 1992).

- Cierre terciario:

También conocido como cierre primario diferido, incluye desbridamiento inicial de la herida y curaciones por un período extendido en una herida que se deja

abierta y luego al tiempo cierre formal generalmente con suturas, u otro mecanismo (Sánchez, 1983).

Incluye las heridas infectadas que no pudieron ser cerradas inicialmente y que cuando se ha controlado completamente el proceso infeccioso, se cierran intencionalmente. Es posible que este cierre requiera la resección de un poco del tejido de granulación para permitir el afrontamiento de los bordes y posterior cierre con hilos de sutura (Sánchez, 1983).

2.6 Dermacilin plus.

Crema: *Antiséptico, anestésico tópico.*

2.6.1 Composición:

Cada 100g. de gel contienen:

Polifenoles cuaternarios derivados de polifenoles cítricos. 1.0 g.

Lidocaína clorhidrato. 2.0 g.

Excipientes c.s.p.

2.6.2 Acción farmacológica.

Los polifenoles cuaternarios derivados de bioflavonoides cítricos tienen acción bactericida, fungicida, antiviral y antiparasitaria extremadamente potente y de amplio espectro efectivo y potente acción residual.

Lidocaína es un anestésico que aplicado tópicamente sobre la piel a la submucosa ejerce una potente acción analgésica en la zona de aplicación actúa bloqueando la iniciación y conducción del impulso nervioso al disminuir la permeabilidad de la membrana neuronal al sodio iónico.

- **Indicaciones:** Para el tratamiento desinfectante de amplia variedad de lesiones de la piel. Para calmar el dolor y otros síntomas molestos de la piel.

- **Dosis recomendada:** la dosis debe ser individualizada según la localización de la acción, edad del paciente, tamaño y estado físico. En heridas, aplicar 1 a 3 al día, luego del lavado y secado de la zona afectada.

- Interacciones: Agentes aniónicos, sustancias con alto contenido en minerales, jabones, inhibidores de la colinesterasa pueden inhibir el metabolismo del anestésico. Los anestésicos generales pueden incrementar los efectos sistémicos de la lidocaína.

2.6.3 Contraindicaciones y advertencias.

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula, los bioflavonoides cítricos poseen muy poca toxicidad, no aplique cerca de los ojos; en caso de contacto excesivo con la piel, lave la zona con agua y jabón, enjuague la piel con agua durante 15 min. En caso de contacto con los ojos con agua durante al menos 15 min; busque atención médica si persiste la irritación. Evite el uso de este producto en caso de alergias, anestésicos locales de tipo de éster de PABA, o a tintes para el cabello; use con cuidado en niños pequeños y en ancianos.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN.

El presente trabajo de investigación sobre la actividad cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", se realizó en el Laboratorio de Farmacognosia y Farmacología de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga durante los meses de diciembre 2010 a mayo del 2011.

3.2 MATERIAL VEGETAL.

Cinco Kg de tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" que fueron recolectados durante el otoño, después de la floración y contaban con pocas hojas; en la Comunidad de San Francisco de Pujas en la Provincia de Vilcashuamán a una altura de 4 400 m.s.n.m., ubicado en el Departamento de Ayacucho. En el mes de diciembre del 2010.

3.3 MATERIAL BIOLÓGICO.

Para el estudio se emplearon 25 ratones albinos *Mus musculus*, de 20 - 30 gramos de peso, procedentes del Bioterio del Centro Nacional de Producción de Biológicos, que pertenece al Instituto Nacional de Salud del MINSA.

3.4 METODOLOGÍA.

3.4.1 Procedimiento para la recolección de la muestra de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho”.

Se recolecto segmentos del medio superior basal de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” procedente de la comunidad. Luego se escogieron los tallos que no estuvieron maltratadas. Fueron secados en una habitación ventilada aproximadamente por 30 días.

3.4.2 Preparación del extracto metanólico.

El material vegetal molido, se maceró con metanol al 50% por 14 días. Durante el proceso se agitaron los frascos periódicamente para que el metanol se distribuya homogéneamente con la muestra. Luego se procedió a filtrar y concentrar, hasta obtener un extracto seco.

3.4.3 Determinación cualitativa de flavonoides, taninos, triterpenos y esteroides.

Se realizó la identificación del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” siguiendo la metodología propuesta por Miranda, (2000).

3.5 Determinación de la actividad cicatrizante.

3.5.1 Preparación de la dosis.

A partir del extracto concentrado de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. “huanarpo macho” se preparó una solución al 1% con agua destilada, a partir del cual se dosificó a 100; 200 y 300 mg/kg de peso.

3.5.2 Número de lotes a emplear.

Se emplearon 5 ratones albinos por lote de 20 - 30 gramos, manteniéndose en ambiente ventilado y se prosiguió de la siguiente manera:

Cuadro N° 03: Distribución de lotes para el procedimiento de cicatrización.

LOTE	GRUPO	APLICACIÓN
Lote I	Blanco	Agua (referencia y testigo)
Lote II	Control	Dermaclin
Lote III	Extracto metanólico de <i>Jatropha Mull. Arg. macrantha</i> "huanarpo macho"	100 mg/kg
Lote IV	Extracto metanólico de <i>Jatropha macrantha Mull Arg.</i> "huanarpo macho"	200 mg/kg
Lote V	Extracto metanólico de <i>Jatropha macrantha Mull Arg.</i> "huanarpo macho"	300 mg/kg

3.6 Modelo experimental.

La prueba de cicatrización se realizó de acuerdo al método propuesto por Howes, E; basado en el fundamento de test de cicatrización, cuya acción se traduce en la medida del gasto del agua en mi. que se produce al situar ambos extremos de la herida, en forma vertical de tal forma que el peso ejercido por el vaso produzca tensión y la posterior abertura de herida proceso de cicatrización.

El test de cicatrización es la medida de la fuerza de tensión ejercida y necesaria para abrir una herida incisa de 1 cm. de largo, realizada en el tercio superior del lomo del ratón (Arroyo y col. 2004).

3.7. Procedimiento.

1. Inicialmente fue depilado el lomo del ratón en un área aproximadamente 2 cm cuadrados, 24 horas antes con el fin de descartar una reacción alérgica a la crema depiladora.
2. En seguida se pesó y se colocó a cada lote en jaulas.

3. Se aplicó anestesia al animal con Halatal al 0.01 ml por vía parenteral.
4. Se desinfectó el área depilada y se realizó una incisión de 1 cm de largo en el lomo del tercio superior del ratón, luego se agregan unas gotas de lidocaína.
5. Luego se procedió a afrontar los bordes de la herida con dos puntos con nudo triple.
6. Se administró en forma tópica la primera dosis de tratamiento, repitiéndolo cada 24 horas, hasta el término del periodo de tratamiento.
7. Después de 72 horas se sacrificó al ratón con una sobredosis de Halatal.
8. Luego de sacrificar, se quitaron los puntos de sutura y se colocó al animal en posición de cubito ventral sobre el aparato de tensión.
9. En seguida se insertaron las agujas del aparato de tensión a 0.5 cm de longitud de la herida y se dejó caer líquido contenido de la bureta al vaso que generó la tensión que abrió la herida en toda su longitud.
10. Finalmente se anotó el nivel alcanzado por el agua.

El porcentaje de actividad cicatrizante se obtuvo por la siguiente fórmula:

$$\%A = \frac{X_{tto} - X_0}{X_0} \times 100$$

%A = Porcentaje de actividad cicatrizante.

X_{tto} = Fuerza promedio para abrir la herida del grupo tratado.

X_0 = Fuerza promedio para abrir la herida del grupo sin tratamiento (blanco).

3.8 Análisis estadístico.

Los datos obtenidos se presentan en cuadros, gráficos y fueron sometidos al análisis de varianza (ANOVA) con nivel de confianza del 95%. La prueba de Tukey, representando en histogramas y gráficos.

IV. RESULTADOS

CUADRO N° 04: Resultados de la Marcha Fitoquímica, del extracto metanólico *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho-2011.

ENSAYOS DE IDENTIFICACION	METABOLITOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	OBSERVACIONES
Cloruro férrico	Fenoles y taninos	(++)	Ligera coloración verde azulado
Baljet	Lactonas y cumarinas	(+++)	Coloración rojo vino
Lieberman	Triterpenos y esteroides	(+++)	Coloración rojo
Shinoda	Flavonoides	(+++)	Coloración amarillo rojizo
Mayer	Alcaloides	(++)	Formación de ligero precipitado
Espuma	Saponinas	(++)	Formación de espuma
Benedict	Azúcares Reductores	(+++)	Coloración rojo ladrillo
Ninhidrina	Aminoácidos	(+++)	Coloración violeta
Catequinas	Catequinas	(+++)	Fluorescencia verde, turquesa a la luz ultravioleta

Leyenda: (+) Poco o escaso; (++) Moderado; (+++) Abundante.

CUADRO N° 05: Estadísticos descriptivos de los valores de resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho - 2011.

TRATAMIENTOS	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza (95%)		Mínimo	Máximo
				Mínimo	Máximo		
Blanco	5	61,00	9,62	49,06	72,94	50	75
Control (Dermaclin)	5	100,00	14,58	81,90	118,10	80	115
100 mg/kg	5	141,80	26,20	109,27	174,33	100	165
200 mg/kg	5	189,40	34,49	146,58	232,22	135	225
300mg/kg	5	151,20	29,29	114,84	187,56	125	198
Total	25	128,68	50,41	107,87	149,49	50	225

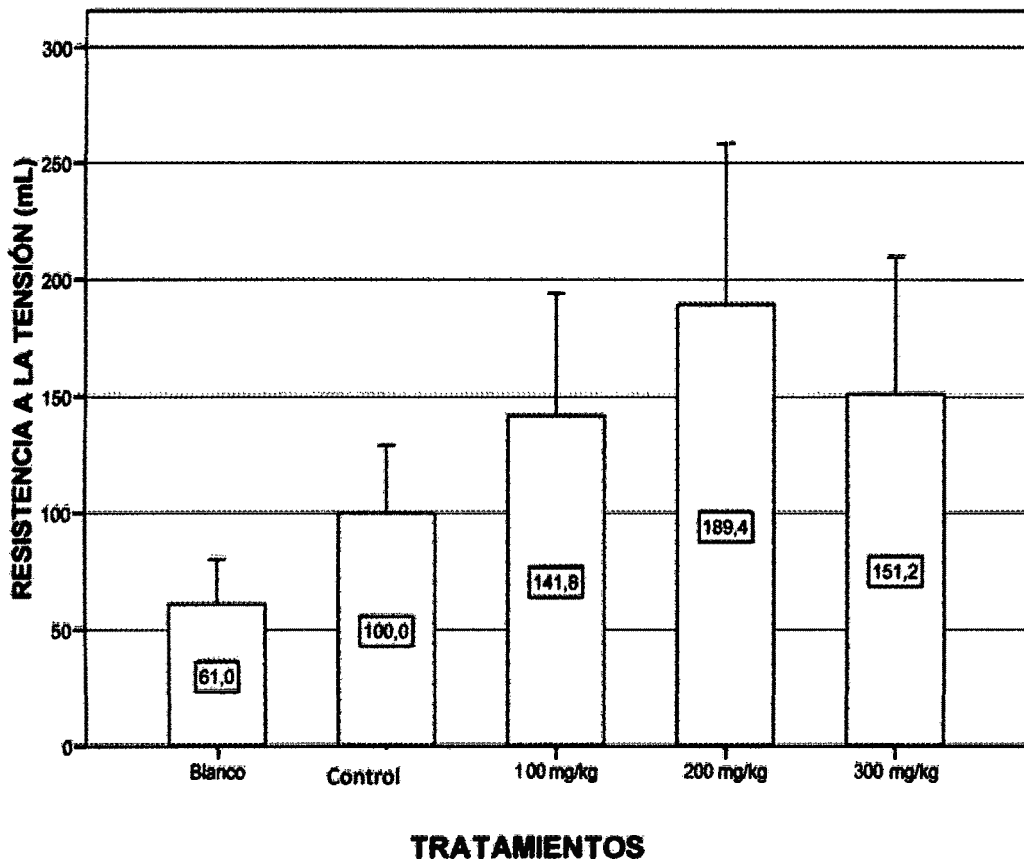


GRÁFICO N° 01: Valores promedio de la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho – 2011.

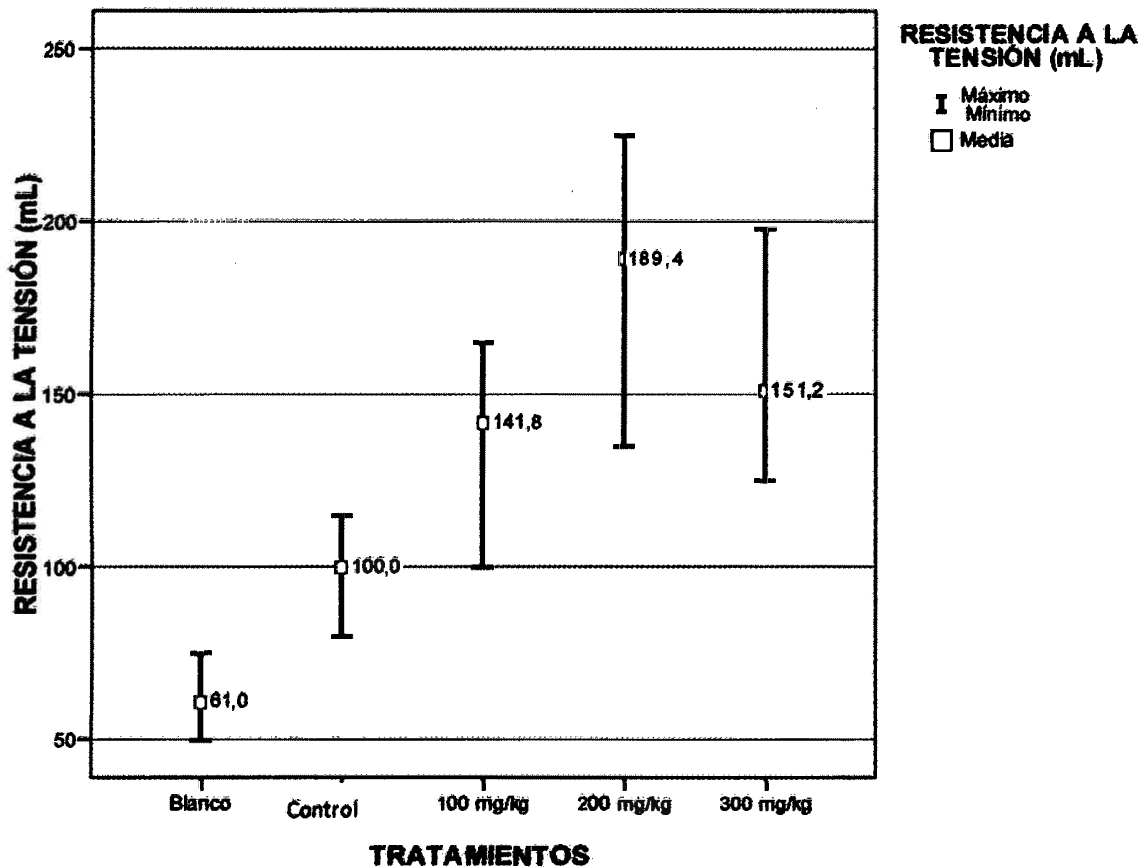


GRÁFICO N° 02: Variación de los valores de la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho – 2011.

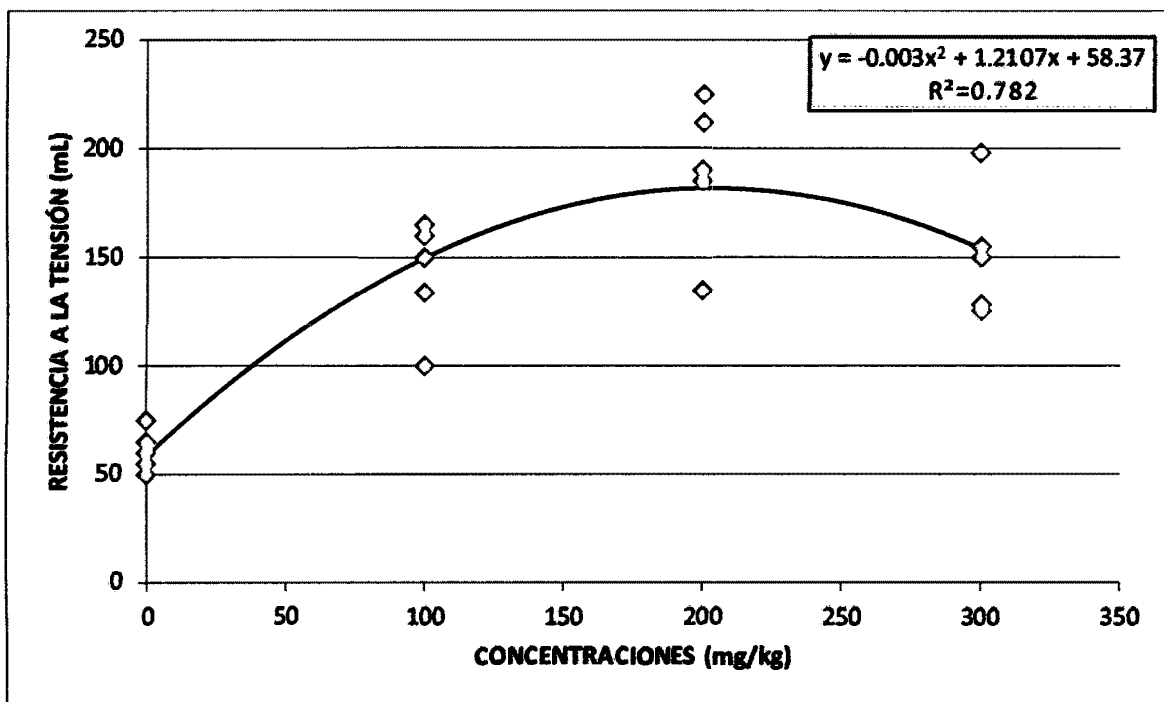


GRÁFICO N° 03: Tendencia cuadrática de la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho- 2011.

V. DISCUSIÓN

El proceso de cicatrización de las heridas ha sido el estudio de múltiples investigaciones, destinada a acelerar esta evolución. Motivo por el cual se realizó la investigación de cicatrización de los tallos de *Jatropha macrantha Müll. Arg.* "huanarpo macho", que en forma tradicional se usa como cicatrizante (Ochoa, 1995).

En una reunión de consenso realizada en 1994 se definieron conceptos y guías para que investigadores y clínicos interesados en el tema tuvieran un lenguaje común. Así se definió "Cicatrización Ideal" como aquella que devuelve la normalidad anatómica y funcional, sin cicatriz externa, cuyo único modelo en humanos es la cicatrización fetal. A su vez, se definió "Cicatrización Aceptable", como aquella que deja cicatriz pero devuelve la integridad anatómica y funcional. De estas definiciones destacan como elementos claves del resultado del proceso de cicatrización la restauración anátomo-funcional. Sin embargo, se deja de lado un elemento muy importante que es el aspecto estético de la cicatriz, que muchas veces es el principal motivo de consulta (Eichler, 2005).

Los resultados de este trabajo, apoyan la hipótesis postulada en la cual se indica que el extracto metanólico de *Jatropha macrantha Müll. Arg.* "huanarpo macho"

son capaces de cicatrizar heridas en ratones albinos de manera similar al Dermaclin y por tanto, de regenerar la piel.

La especie *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" le atribuyen entre otras virtudes, propiedades afrodisiacas y cicatrizantes, esta última sin estudios científicos que comprueben dicha actividad, el cual es uno de los objetivos del presente trabajo de investigación, en cuanto a la actividad afrodisiaca es más que probada desde tiempos antiguos y por una investigación de la UNALM, realizada por el Ing. Alimentario Miguel Araujo en los Laboratorios de la Facultad de Ingeniería Alimentaria de la Universidad Nacional Agraria La Molina (Araujo, 2006).

En estudios realizados de las sustancias aisladas a partir de plantas, los flavonoides representan uno de los más importantes grupos de compuestos con actividad farmacológica y poseen una alta reactividad química que se manifiesta por sus efectos sobre diferentes sistemas biológicos. Muchas propiedades son atribuidas a los flavonoides: antialérgica, antimicrobiana, antivírica, antiagregante plaquetario, diurética, cicatrizante y hepatotóxica (Villar, 1999).

Con la marcha fitoquímica, se han determinado cualitativamente los principales metabolitos constituyentes de la planta. En el cuadro N° 04 se muestra los resultados de la marcha fitoquímica de la especie vegetal, *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho": flavonoides, taninos, compuestos fenólicos, aminoácidos, carbohidratos y en menor concentración alcaloides, esteroides y saponinas esteroidales; Así mismo se reporta además la presencia de metabolitos mediante la reacción con cloruro férrico, Shinoda, Lieberman Burchard; obteniéndose una coloración amarillo rojizo, respectivamente. Quispe (1999), reporta que las reacciones de coloración se deben a la presencia de flavonoides y taninos; y metabolitos secundarios que tienen la capacidad de

regenerar los tejidos y favorecen en el proceso de cicatrización de heridas; del mismo modo (Tinco 1998).

Echevarría (2008), también realizó la marcha fitoquímica en *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" encontrando la presencia de metabolitos secundarios como fenoles, taninos, lactonas, cumarinas, triterpenos, flavonoides, alcaloides, saponinas, azúcares reductores, aminoácidos libres y catequinas.

En el cuadro N° 05 se observa los principales estadísticos descriptivos de los valores de resistencia a la tensión necesario para aperturar la herida para evaluar el efecto cicatrizante de tres concentraciones del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", un blanco y un control, en el cual se observa que los mayores valores medios corresponden a la concentración de 200 mg/kg de peso, mientras que los menores valores al blanco seguido del control.

En el gráfico N° 01 se observa que los mayores valores de tensión antes que se apertura la herida lo muestra la concentración de 200 mg/kg de peso, seguido de la concentración de 300 mg/kg de peso; mientras que los menores valores los presentan el blanco seguido del control. Al realizar el análisis de varianza (anexo N° 03) se halló significancia estadística, lo que quiere decir que por lo menos uno de los tratamientos es diferente en cuanto a la tensión necesaria para la apertura de la herida, por lo que se procedió a realizar el test de Tukey, en el que se identificó que el extracto con una concentración de 200 mg/kg de peso fue el que presentó los mayores valores seguida de 300 mg/kg de peso, así mismo se aprecia que el blanco fue el que presentó los menores valores muy semejante al control.

En el gráfico N° 02 se observa los valores medios, máximo y mínimo de la resistencia a la tensión necesario para aperturar la herida para evaluar el efecto

cicatrizante de tres concentraciones del extracto metabólico *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", un blanco y un control. Se observa que en las tres concentraciones del extracto de la planta existe una mayor dispersión de los datos, lo que quiere decir que dentro de las repeticiones se hallaron valores un tanto dispersas en comparación con el blanco y el control.

El extracto metanólico de la especie *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" presenta actividad cicatrizante externa, esto se refleja en una mayor velocidad de reparación y alcanzando una resistencia de la piel intacta. En orden de mayor a menor actividad, se encuentran el extracto metanólico de 200, 300 y 100 mg/kg de peso del extracto, mientras que en la muestra patrón de Dermacflin hubo una menor resistencia en la prueba de tensión. Comparándola con el control que tuvo la menor resistencia en la prueba, estos resultados se confirman con el análisis de varianza observándose una diferencia estadística significativa entre los diferentes tratamientos analizados, con un nivel de confianza del 95%. Una vez realizada la comparación múltiple mediante la prueba de Tukey ($\alpha = 0.05$) se aprecia en el anexo N° 04.

En el gráfico N° 03 se observa la curva de la resistencia a la tensión necesaria para aperturar la herida para evaluar el efecto cicatrizante de tres concentraciones del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" y un blanco, ajustada a una tendencia cuadrática, en el que resalta el hecho de que a medida que la concentración del extracto es mayor, también existe un mayor efecto cicatrizante, esto hasta la concentración de 200 mg/kg de peso, para luego decaer el efecto para una concentración de 300 mg/kg de peso. Se observa también en el referido gráfico que el índice de determinación tuvo un valor de 0.782, lo que quiere decir que la variación del efecto cicatrizante medido como la resistencia de la tensión hasta que se

apertura la herida, está explicada en 78.2% por la variación de las concentraciones del extracto de la planta. Al efectuar el análisis de varianza (anexo N° 03) con la finalidad de determinar si el modelo a la que la curva fue ajustada podría ser empleada para predecir el efecto cicatrizante en función de las concentraciones de la planta, se halló significancia estadística, lo que quiere decir que sí es válido.

La eficacia del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" a 200 mg/Kg de peso es de 67.79% siendo menor esta eficacia con respecto al trabajo realizado por Meneses, 2001 sobre la actividad cicatrizante de los extractos de hojas y tallos de *Bidens pillosa* "sillkau", reporta que la mayor eficacia es de 79.50 %. De igual modo con respecto al estudio realizado por Carhuaypiña, (2002) sobre la actividad cicatrizante sobre la pomada de propóleo, obteniendo un 92.15% de eficacia, siendo ésta más eficaz que los estudios antes mencionados; esto puede ser porque la pomada constituye una forma farmacéutica adecuada para el tratamiento de procesos cicatrizantes por su fácil y cómoda aplicación en proceso de curación de heridas. El efecto cicatrizante se explicaría por la presencia de flavonoides y taninos en *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", como se muestra en el cuadro N° 01, los flavonoides intervienen en la cicatrización porque evitan la liberación de prostaglandinas, histaminas, la migración de elementos formes (neutrófilos y otros). Además, estabilizan la membrana celular capturando a los radicales libres presentes, evitando así el daño celular y activando el complejo sistema bioquímico para la regeneración del tejido, interfieren en el estímulo (mecánico, físico, químico o biológico) sobre la membrana celular induce aumento de la actividad de la fosfolipasa A2, liberación de histamina del mastocito, activación

de la cascada del ácido Araquidónico, y un incremento de otras sustancias vasoactivas (Goodman y col. 1996).

En la cicatrización influyen factores generales, como la edad, genéticos, la infección bacteriana, la desnutrición, los medicamentos, la radioterapia, y factores locales, como la temperatura, la anatomía de la zona, la infección local, las colecciones líquidas, la desecación tisular, la reacción a cuerpo extraño y las complicaciones de la herida, como la dehiscencia, la infección y la cicatriz hipertrófica (Castillo, 2006).

El continuo desarrollo de nuevos productos destinados a favorecer la integridad cutánea nos ofrece una amplia gama de posibilidades. Realizar la elección correcta de acuerdo con las necesidades del paciente permitirá alcanzar mejores resultados (Valverde, 2005).

En la actualidad se realiza estudios a nivel genético en la mosca de la fruta *Drosophila*, en la cual han desarrollado un modelo de cicatrización de heridas manejable de forma genética que permita la disección genética de este complejo proceso (Krasnow y Galko, 2004)

VI. CONCLUSIONES

1. El extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" presenta actividad cicatrizante.
2. El extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", posee flavonoides, taninos, alcaloides, lactonas, triterpenos, saponinas, catequinas, aminoácidos y azúcares reductores.
3. La concentración óptima con efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" es de 200 mg/kg de peso. con 67.79% de actividad cicatrizante.

VII. RECOMENDACIONES

- 1. Proseguir con el estudio del efecto cicatrizante de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho" aislando el metabolito o la fracción responsable de este efecto y determinar su mecanismo de acción.**
- 2. Se recomienda a los alumnos y personas que trabajen con animales de experimentación, tener bastante atención en su cuidado y alimentación, ya que estos factores influyen en la realización de cualquier tipo de estudio.**
- 3. Realizar estudios de formulación de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas de la *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho", para su empleo como cicatrizante.**
- 4. Continuar con los estudios y comprobar otras propiedades farmacológicas atribuidas a esta especie vegetal.**

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 **Alarcón, A.** (1998). El libro de las plantas mágicas. CONCYTEC. Lima – Perú.
- 2 **Alberts, B.** (1996). Biología molecular de la célula. Segunda edición Editorial Omega. Barcelona.
- 3 **Araujo, M.** (2006). El huanarpo un potente vigorizante y estimulante sexual Agraria (UNAM), Facultad de industrias Alimentarias, (monografía en línea), disponible en:
w.w.w.perumarketplaces.com/esp/ficha_producto0.asp?prod=8385§or.
- 4 **Arroyo, J., Rojas, J. y Chenguayen, J.** (2004). Manual de modelos experimentales de farmacología. Primera Edición. Perú.
- 5 **Ashcroft, G. S., Yang, X., Glick, A. B., Weinstein, M., Letterio, J. L., Mizel, D.; Anzano E.; Greenwell – Wild, M.; Wahl, T.; Deng, S.; y col.** (1999). Mice lacking Smad show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. Nat Cell Biol. African Journal of Pharmacology vol. 3.3(5). Pp. 045 – 057.
- 6 **Bartkova, J.; Gron, B.; Dabelsteen, E. and Bartek J.** (2003). Cell-cycle regulatory proteins in human wound healing. *Archives of Oral Biology*, 48(2).
- 7 **Benavides, A.; Montoso, P.; Basarello, C.; Piacente, S.; Pizza, C.** (2006). Catechin derivates in *Jatropha macrantha*: Cahracterization and LC/ESI/MS quali-quantitative analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis: Volume 40*.
- 8 **Belmonte, J.** (2000). Familia Euphorbiaceae (euforbiáceas): Descripción y distribución. Rev. Med. Risaralda 2001; 7(1): 13. Madrid. España.
- 9 **Brunetón, J.** (1991). Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia. Editorial Acribia S.A. España.
- 10 **Burstein Alva Z.** (2009). Contribución al estudio de la verruga peruana y de la uta. Rev. Perú Med. Exp. Salud pública (1959); 26(3).
- 11 **Castillo, M.** (2006). Especial Heridas y Cicatrices. Correo Farmacéutico (Revista en Línea). Disponible en: URL:[http://www.correofarmacéutico.com/especiales/120606Heridas Cicatrices.pdf](http://www.correofarmacéutico.com/especiales/120606Heridas_Cicatrices.pdf).
- 12 **Ccarhuayplíña, W.** (2002). Evaluación de la actividad cicatrizante de la pomada elaborada con propóleo de *Apis mellifera*. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú.

- 13 **Delgado, S. (1989).** Medicina casera en Ayacucho. Facultad de Ciencias Sociales; Segunda Parte. U.N.S.C.H. – Ayacucho.
- 14 **Dealey, C. (1999).** The care of wounds: A guide For nurses. Oxford; Malden, Mass. Blackwell Science. Electronic book.
- 15 **De la Torre, J.; Sholar, A. (2006).** Wound Healing: Chronic wounds. Emedicine.com.
- 16 **Deodhar, A. y Rana, R. (1997).** Surgical physiology of wound healing: a review. *Journal of Postgraduate Medicine* 43(2).
- 17 **Echevarría, S. (2008).** Efecto sobre el comportamiento sexual del extracto alcohólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg. "huanarpo macho" en ratas albinas macho. Tesis para obtener el Título Profesional de Químico Farmacéutico. UNSCH.
- 18 **Eichler, M. And Carlson, M. (2005).** Modeling dermal granulation tissue with the linear fibroblast-populated collagen matrix: A comparison with the round matrix model. *Journal of Dermatological Science*.
- 19 **Enoch, S. y Leaper D. (2007).** Basic Science of Wound Healing. Surgery. Emedicine. Com. Accessed September 13, 2007.
- 20 **Epstein, E. (1987).** Skin Surgery. Philadelphia: WB Saunders Company.
- 21 **Experts Review in Molecular Medicine (2003).** The phases of cutaneous wound healing. 5:1. Cambridge University Press.
- 22 **Falanga, V. (2005).** Wound Healing. American Academy of Dermatology. *European Journal of Cell Biology*.
- 23 **Goodman and Gilman's. (1996).** Bases farmacológicas de la terapéutica. Séptima Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires – Argentina.
- 24 **Greenhaigh D. (1998).** The role of apoptosis in wound healing. *The international Journal of Biochemistry & Cell Biology* 30(9).
- 25 **Guyton, A., Hall, J. (2001).** Tratado de fisiología Medica. Mc Graw Hill. Interamericana. Decima Edición. España.
- 26 **Hinz, B. (2005).** Masters and servants of the force: The role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *European Journal of Cell Biology* 85(3- 4).
- 27 **Juárez, J. (1968).** Contribución al Estudio Químico de los Alcaloides de la especie *jatropha macrantha* "huanarpo macho". Facultad de Farmacia y Bioquímica. Tesis-UNMSM.

- 28 **Kuwahara R.T. y Rasberry R. (2007).** Chemical peels. Emedicine.com. Accessed September 15, 2007.
- 29 **Krasnow, M. y Galko, M. (2004).** "Public Library of Science Biology".
- 30 **Litter, M. (1988).** Compendio de farmacología. 4ta ed. Editorial "El Ateneo", Buenos Aires-Argentina.
- 31 **Lock, O. (1994).** Investigación fitoquímica. Editorial Fondo P.U.C.P. segunda edición. Lima-Perú.
- 32 **Lorenz, H. y Longaker, M. (2003).** Wounds: Biology, Pathology, and Management. Stanford University Medical Center.
- 33 **Malca, C. (1956).** Euphorbiaceae endémicas del Perú. Revista peruana de Biología. Número especial 13(2) (diciembre, 2006) Facultad de Ciencias Biológicas UNMSM.
- 34 **Martín, P. y Leibovich, (2005).** Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly. Trends in cell Biology 15(11).
- 35 **Martín, R.; Pine, A. and DeBlase, A. (2001).** A Manual of Mammalogy. San Francisco: McGraw-Hill.
- 36 **Mc Bride, F. (1951).** Flora of Perú. Tomo Nº 7. Vol. XII, parte Iila Nº 1.
- 37 **McGrath, J.; Eady, R. y Pope, F. (2008).** Anatomy and Organization of Human Skin. In Rook's Textbook of Dermatology (Seventh Edition), (eds. T. Burns S. Breathnach N. Cox y C. Griffiths).
- 38 **Meneses, J. (2001).** Evaluación de la actividad cicatrizante de hojas y tallos de *Bidens pilosa* "sillkau". Tesis Químico Farmacéutica. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho-Perú.
- 39 **Mercandetti, M. y Cohen, A. (2005).** Wound Healing: Healing and Repair. Emedicine.com.
- 40 **Miranda, M. y Cuellar, A. (2000).** Farmacognosia y productos Naturales: Manual de Prácticas de Laboratorio. Universidad de La Habana. Cuba.
- 41 **Mirastschijski, U.; Haaksma, C.; Tomasek, J. and Agren, M. (2004).** Matrix metalloproteinase inhibitor GM 6001 attenuates keratinocyte migration, contraction and myofibroblast formation in skin wounds. *Experimental Cell Research*, 299(2).
- 42 **Ochoa, H. (1995).** Plantas mágicas-medicinales de la selva. VI congreso Nacional de Botánica. UNSAAC.
- 43 **Oshima, M. (2003).** Effects of *Lepidium Meyenii* Wall and *Jatropha macrantha* on Blood levels of Estradiol-17 β , Progesterone, Testosterone

- and the rate of Embryo Implantation in Mice. University of Medical Science, Japón.
- 44 **Quispe, G.** (1999). Estudio fitoquímico y determinación de la actividad cicatrizante de *Xanthosoma cf, Brevis pathaceum*. "empoqro". U.N.S.C.H. Ayacucho.
 - 45 **Romo, T. y Pearson, J.** (2005). Wound healing, Skin. Emedicine.com.
 - 46 **Sánchez, A.** (1993). Introducción a la técnica y educación quirúrgicas, México: Francisco Méndez Cervantes.
 - 47 **Santoro, M. y Gaudino G.** (2005). Cellular and molecular facets of keratinocyte reepithelization during wound healing. *Experimental Cell Research* 304(1).
 - 48 **Schwartz, S.** (1994). Principals of Surgery. New York: Mc. Graw. Inc.
 - 49 **Singer, A. y Clark, R.** (1999) Cutaneous Wound Healing. N. Eng. J. Med.
 - 50 **Son, H.; Bae H.; Kim, H.; Lee, D.; Han, D. and Park, J.** (2005). Effects of β -glucan on proliferation and migration of fibroblasts. *Current Applied Physics*, 5(5).
 - 51 **Stadelmann, W.; Digenis. A. y Tobin, G.** (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. The American Journal of Surgery.
 - 52 **Stashak, T.; Farstvedt, E. y Othic, A.** (2004). Update on wound dressings: Indications and best use. *Clinical Techniques in Equine Practice*.
 - 53 **Soukop R.** (1982). Vocabulario de los Nombres Vulgares de la Flora Peruana. Colegio Salesianos. Lima.
 - 54 **Tinco, A.** (1998). Estudio fitoquímico y determinación de la actividad antiinflamatoria de la *Oenothera rosea* "yawar soqo". U.N.S.C.H. Ayacucho –Perú.
 - 55 **Valdizan y Maldonado A.** (1922). La Medicina Popular Peruana. Tomo I MCMXXI. Imprenta Torres Aguirre. Lima.
 - 56 **Valverde, R. y col** (2005). "Prevención y tratamiento de las lesiones cutáneas en neonatología: ¿cómo elegir el apósito adecuado?. Disponible en URL: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=s0325->
 - 57 **Villar, A.** (1999). Farmacognosia General. Edit. Síntesis Farmacia. España.
 - 58 **Way, L.** (1992). Diagnostico y tratamiento quirúrgico. México: Editorial El Manual Moderno.

- 59 Weiss, P. (1961). Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública. La Asociación de la Uta y verruga peruana en mitos de la papa figurados en la cerámica Mochica y Chimú.**

IX. ANEXOS

ANEXON°01

CUADRO N° 06: Efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho-2011.

ESTANDAR	CONCENTRACIONES <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpomacho"			
	Blanco (ml)	100mg/kg (ml)	200mg/kg (ml)	300mg/kg (ml)
80	75	134	135	125
115	50	100	225	198
105	65	150	185	128
110	55	160	212	150
90	60	165	190	155

ANEXON°02

CUADRO N° 07: Porcentaje del efecto cicatrizante (ml. de agua) de los extractos metanólicos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho-2011.

TRATAMIENTOS	BLANCO	CONTROL	EXTRACTO DE <i>Jatropha macrantha</i> Müll. Arg. "huanarpo macho".		
	0mg/kg	Dermaclin	100 mg/kg	200 mg/kg	300 mg/kg
NUMERO DE REPETICIONES	75	80	134	135	125
	50	115	100	225	198
	65	105	150	185	128
	55	110	160	212	150
	60	90	165	190	155
PROMEDIO	61	100	141.8	189.4	151.2
Efec. Cicatrizante (%)	0	39	56.98	67.79	59.66

ANEXON°03

CUADRO N° 08: Análisis de varianza para la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho-2011.

ANOVA

RESISTENCIA A LA TENSIÓN(mL)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	48846,640	4	12211,660	20,097	,000
Intra-grupos	12152,800	20	607,640		
Total	60999,440	24			

ANEXON°04

CUADRO N° 09: Analisis de Tukey para la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho-2011.

RESISTENCIA A LA TENSIÓN (mL)

HSD de Tukey

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa = .05			
		2	3	4	1
Blanco	5	61,00			
Estandar (Dermaclin)	5	100,00	100,00		
100 mg/kg	5		141,80	141,80	
300 mg/kg	5			151,20	151,20
200mg/kg	5				189,40
Sig.		,130	,093	,973	,143

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5,000.

ANEXON°05

CUADRO N° 10: Análisis de varianza para evaluar la tendencia cuadrática de la resistencia a la tensión al evaluar el efecto cicatrizante de del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho – 2011.

ANOVA

	Sumade cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	43014,060	2	21507,030	30,482	,000
Residual	11994,490	17	705,558		
Total	55008,550	19			

La variable independiente es CONCENTRACIÓN (mg/kg).

ANEXON°06



EL JEFE DEL HERBARIUM HUAMANGENSIS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA

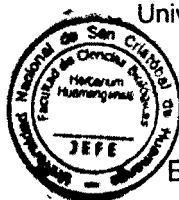
C E R T I F I C A

Que, el Bach. en Farmacia y Bioquímica, Sr. **Jorge Luis, QUISPE MARTÍNEZ**, ha solicitado la identificación de una muestra vegetal para trabajo de tesis. Dicha muestra ha sido estudiada y clasificada según el Sistema de Clasificación de CRONQUIST. A. (1988), y es como sigue:

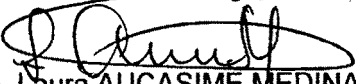
DIVISIÓN	:	MAGNOLIOPHYTA
CLASE	:	MAGNOLIOPSIDA
SUB CLASE	:	ROSIDAE
ORDEN	:	EUPHORBIALES
FAMILIA	:	EUPHORBIACEAE
GENERO	:	Jatropha
ESPECIE	:	<i>Jatropha macrantha M. Arg.</i>
Nombre vulgar	:	"huanarpo macho"

Se expide la certificación correspondiente a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Ayacucho, 11 de Enero del 2011



Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga
Herbarium Huamangensis


Blga. Laura AUCASIME MEDINA
Jefe

ANEXON°07



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
 CENTRO NACIONAL DE PRODUCCION DE BIOLÓGICOS
 Jesús María: Av. Cápac Yupanqui N° 1400
 Teléfono: (511) 617-6296 - Anexo 2118
 Chorrillos: Av. Defensores del Morro N° 2268 (Ex Huaylas)
 Teléfonos: (511) 617-6200 / (511) 617-6240
 Fax: (511) 617-6213
 Anexos: 1550 - 1552 - 1397
 E-mail: evasquez@ins.gob.pe

R.U.C. 20131263130
GUIA DE REMISION
REMITENTE
004- N° 023231


Lima, de **18 - MARZO - 2011** de

Señor (es): **JORGE LUIS QUISPE MARTINEZ**
AYACUCHO - HUAMANGA
 Dirección: _____
 R.U.C.: **BOLETA DE VENTA N° 004-13360**
 Referencia: _____

Transportista (Sr.): _____
 Dirección: _____
 R.U.C. _____ Placa: _____

MOTIVODE TRaslADO 1. Venta 2. Compra 3. Transformación 4. Consignación 5. Devolución
 6. Traslado entre establecimientos de una misma empresa 7. Traslado por emisor itinerante de comprobante de pago 7. Otros

Remitimos a Ud. en perfectas condiciones lo siguiente:

CANTIDAD	DOSIS	UNIDAD MEDIDA	DESCRIPCION	P. UNITARIO S/.	TOTAL S/.
50		UNID	RATON ALBINO (11 - 14 GRS)	2.18	109.00
2		KG	ALIMENTO BALANCEADO	2.58	5.16
					114.16
 SON: CIENTO CATORCE CON 16/100 NUEVOS SOLES					
<i>Importante: Los Productos Biológicos deben conservarse en refrigeración (2 - 8 °C)</i>					

ESTILOS Y PROCESOS GRAFICOS E.I.R.L.
 R.U.C. 20509218596
 Serie: 004 Del 23001 al 25000
 Aut. N° 0286307021
 F.A.17-01-2011



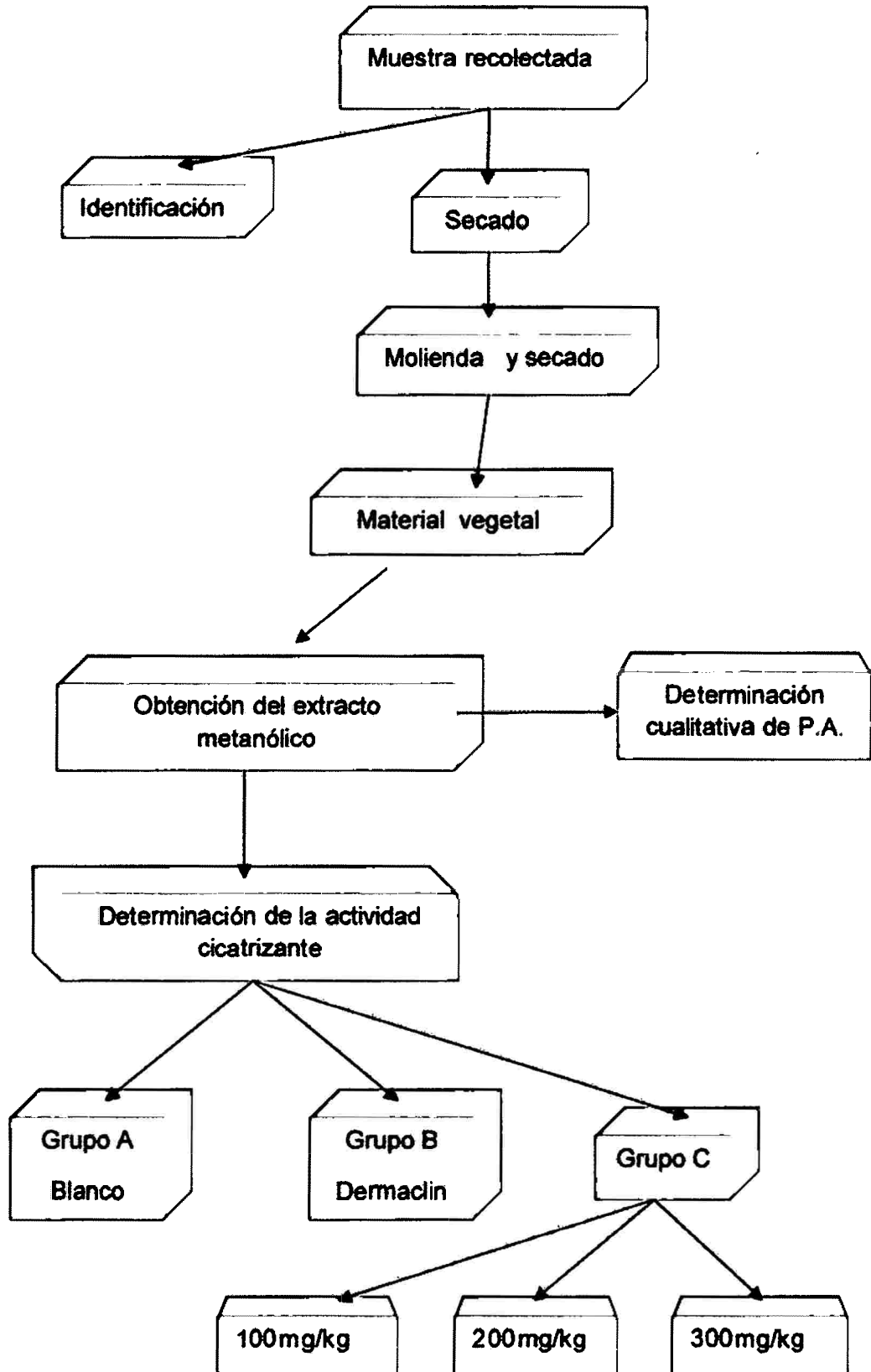
RECIBI CONFORME

Gracias por su Compra

Una vez aceptada y recibida la mercadería, no se aceptan cambios ni devoluciones.

DESTINATARIO

ANEXO N° 08: DISEÑO EXPERIMENTAL



ANEXON°09

Dermaclin Plus®

Crema Antiséptico, anestésico tópico

COMPOSICION

Cada 100 g contiene:
Polifenoles cuaternarios derivados
de bioflavonoides cítricos 1,0g
Lidocaina clorhidrato 2,0g
Excipientes c.s.p.

ACCION FARMACOLOGICA

Los polifenoles cuaternarios derivados de bioflavonoides cítricos tienen acción bactericida, fungicida, antiviral y antiparasitaria extremadamente potente y de amplio espectro efectivo y potente acción residual.

Lidocaina es un anestésico que aplicado tópicamente sobre la piel o la submucosa, ejerce una potente acción analgésica en la zona de aplicación. Actúa bloqueando la iniciación y conducción del impulso nervioso al disminuir la permeabilidad de la membrana neuronal al sodio iónico.

INDICACIONES

Para el tratamiento eirrefectante de amplia variedad de lesiones de la piel.
Para calmar el dolor y otros síntomas molestos de la piel.

DOSIS RECOMENDADA

La dosis debe ser individualizada según la localización de la lesión, edad del paciente, tamaño, y estado físico.

En heridas: Aplicar 1 a 3 veces al día, luego de lavado y secado de la zona afectada.

INTERACCIONES

Agentes antióxicos.

Sustancias con alto contenido en minerales.

Jabones.

Inhibidores de la colinesterasa, pueden inhibir el metabolismo del anestésico.

Los anestésicos generales pueden incrementar las manifestaciones de toxicidad del SNC. Mexiletina o tocainida pueden incrementar los efectos sistémicos de la lidocaina. La metahemoglobinemia puede inducirse por medicamentos como: acetaminofén, cloroquina, dapsoña, nitratos o nitritos, ácido par-amino-salicílico, tenacetina, fenobarbital, fenitoina, primaquina y sulfonamidas (especialmente en niños), incluida la mafenida.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Los bioflavonoides cítricos poseen muy poca toxicidad.

No aplique cerca de los ojos.

En caso de contacto excesivo con la piel, lave la zona con agua y jabón, enjuague la piel con agua durante 15 minutos.

En caso de contacto con los ojos, lave los ojos con agua durante al menos 15 minutos. Busque atención médica si persiste la irritación.

Evite el uso de este producto en caso de alergias a anestésicos locales de tipo éster de PABA, o a lútes para el cabello.

Use con cuidado en niños pequeños y en ancianos.

PRECAUCIONES

Polifenoles cuaternarios derivados de bioflavonoides cítricos: La DL50 por toxicidad aguda del extracto que contiene bioflavonoides cítricos es de 5000 mg/kg de peso. En ratas recién nacidas, es de 400 mg/kg de peso.

La DL50 por toxicidad crónica en ratas y cobayos adultos, es de 2500 mg/kg.

No es corrosivo ni irritante primario. Estudios de toxicidad dérmica durante 2 años en ratas y ratones no mostraron efectos tóxicos ni sistémicos. Estudios de parche en humanos, a concentraciones de 1% y 2%, no produjeron irritación ni sensibilización. Concentraciones del 3% produjeron muy leve irritación en personas alérgicas.

No mostró efectos carcinogénicos en ratones durante 1 año y en ratas durante 2 años.

Los estudios de inhalación a largo plazo, a dosis de 100 a 150 mg/m³ aire, 8 horas diarias, 5 días a la semana, por 90 días, no mostraron efectos.

A nivel de la mucosa ocular, concentraciones de 0,5%, 1% y 2%, produjeron irritación y eritema moderado.

En caso de embarazo y lactancia consulte a su médico.

Lidocaina: Administrada en muy altas dosis en modelos animales ocasionó lesiones tumorales como fibromas, fibrosarcomas, tumores hepáticos y nasales, hemangliomas, hemangiosarcomas, mesoteliomas y tumores mamarios, entre otros. Lidocaina no ha mostrado teratogenicidad, embriotoxicidad, ni fetotoxicidad administrados en altas dosis en modelos animales.

Categoría de uso en la gestante por la FDA: B.

Lactancia: Alcanza niveles muy bajos en la leche materna.

Pediatría: No se recomienda el uso en neonatos menores de un mes por riesgo de metahemoglobinemia.

REACCIONES ADVERSAS

El uso de polifenoles cuaternarios conteniendo bioflavonoides cítricos en concentraciones elevadas produce leve irritación.

Dermatitis de contacto, angioedema, sensación de quemazón, punzadas, tumefacción no presentes antes de la terapia.

La lidocaina rara vez ocasiona reacciones anafilactoides, incluidos angioedema, urticaria, broncoespasmo y shock. Es improbable que ocurran efectos sistémicos cuando el uso se ajusta a las guías de recomendaciones. La metahemoglobinemia es un evento muy raro que se presenta con coloración azulada de labios y lechos ungueales o piel, fatiga, debilidad, problemas respiratorios, taquicardia, cefalea, mareos, colapso, alteración mental y orina oscura.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

Si ocurrieran signos locales persistentes o manifestaciones sistémicas, la crema debe ser removida totalmente de la superficie de contacto para disminuir su absorción. Las manifestaciones de toxicidad del SNC o depresión cardiovascular, o metahemoglobinemia, requieren atención médica inmediata.

Para la depresión circulatoria, administrar líquidos intravenosos y un vasopresor.

Para las convulsiones, administrar una benzodiazepina anticonvulsivante.



Para la metahemoglobinemia, administrar azul de metileno (1 a 2 mg/kg de peso corporal, intravenoso), y ácido ascórbico (100 a 200 mg, vía oral).

Asesurar y mantener la vía aérea, administrar oxígeno al 100%.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Manténgase entre 15 y 30°C, en un ambiente fresco. Proteger del congelamiento.

Mantener el envase cerrado cuando no está en uso.

Fabricado por  CIFARMA Carretera Central km 3 N° 1315
para  QUÍMICA SUIZA S. Lima - Perú
Para mayor información consultar al Tel. 211-4000

DMCPCR/0308 (V-1)

 QUILAB

ANEXO N° 10



Fotografía N° 01: a. Comunidad de San Francisco de Pujas. b. Recolección de los tallos *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho 2010.

ANEXO N° 11



Fotografía N° 02: a. Tallos secos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". b. Molido de tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho 2010.

ANEXO N° 12



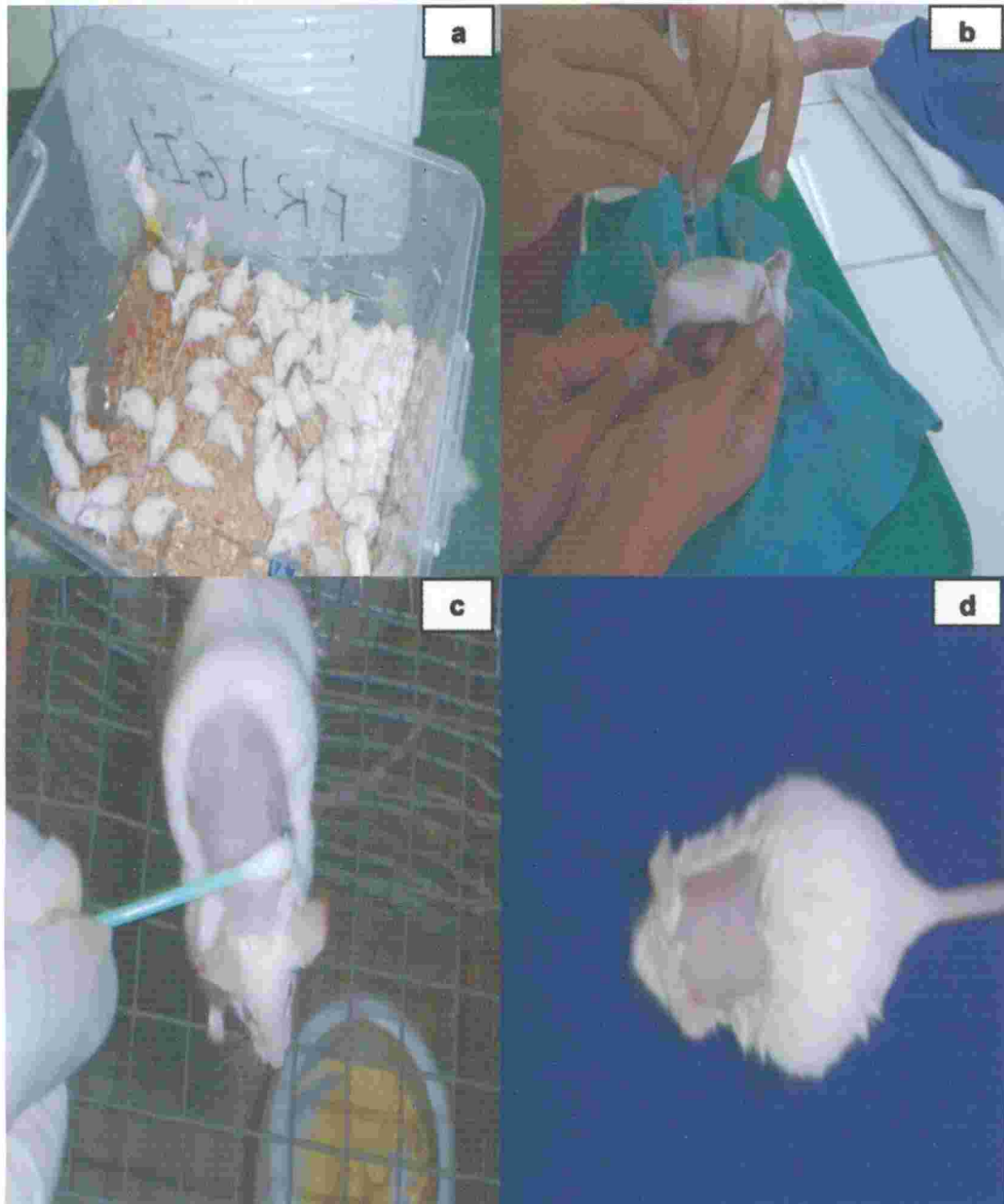
Fotografía N° 03: a. Maceración de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". b. Concentración de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Ayacucho 2011.

ANEXON° 13



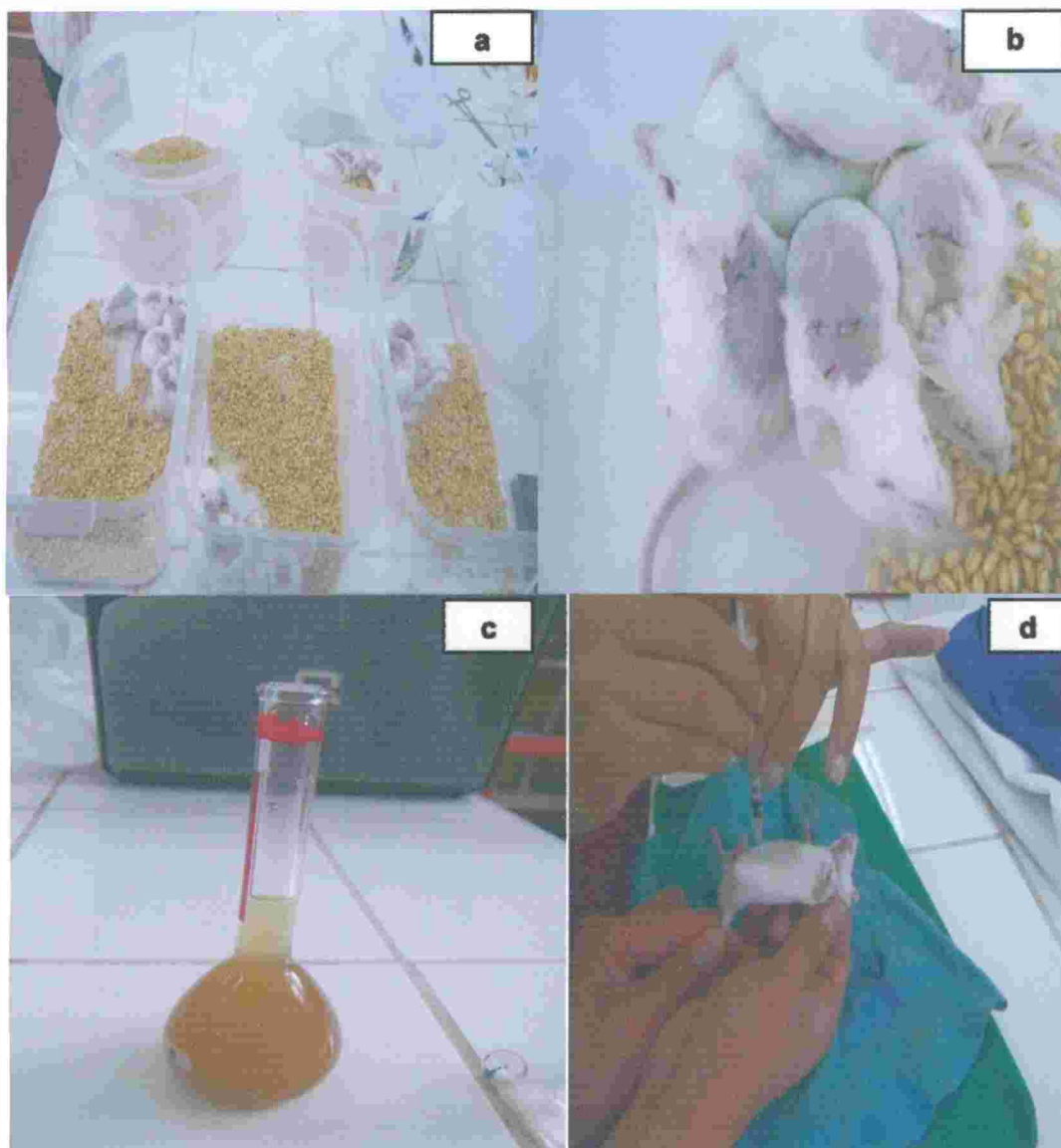
Fotografía N° 04: Tubos de ensayo conteniendo los resultados de la marcha fitoquímica de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg "huanarppo macho". Ayacucho 2011.

ANEXON° 14



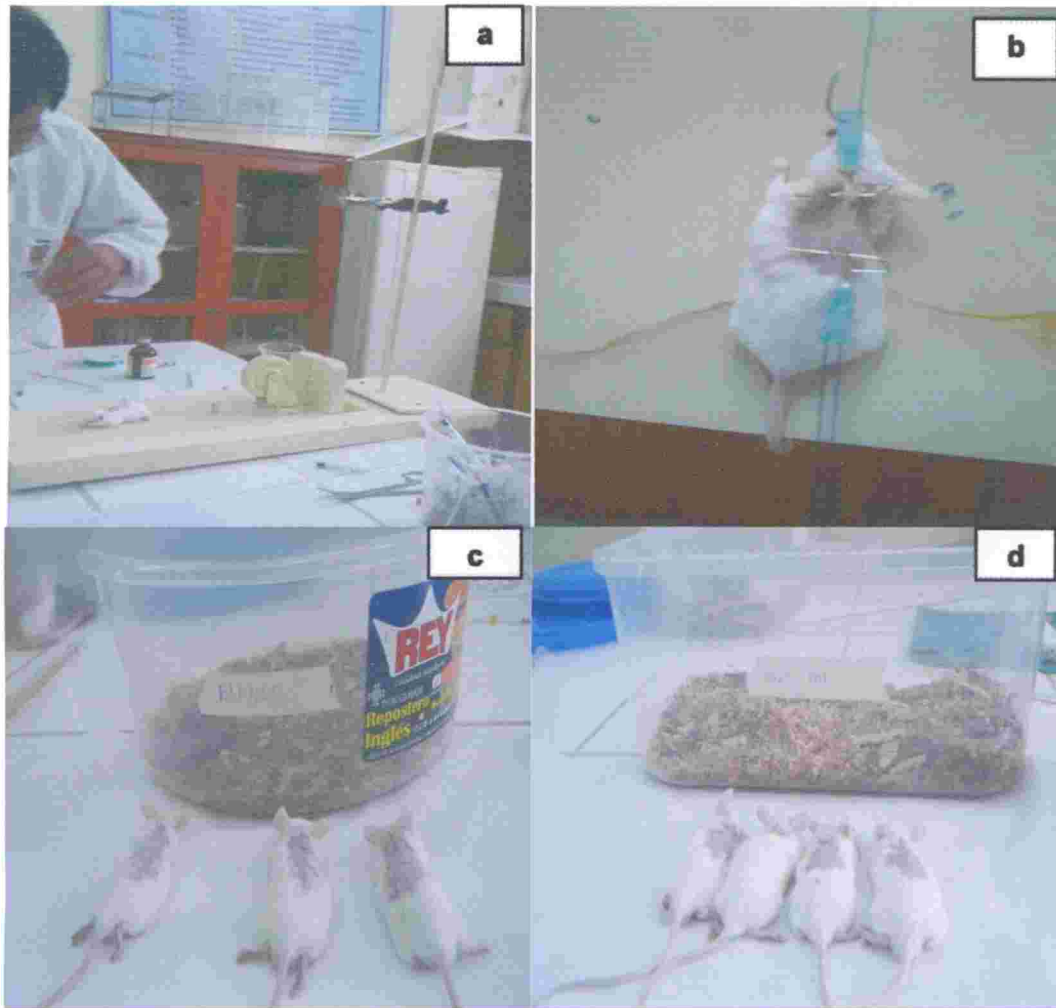
Fotografía N° 05: a. Ratones para el tratamiento de cicatrización. b. Administración de 0.01 ml. de halatal a los ratones. c. Depilación de los ratones. d. Ratones depilados. Ayacucho 2011.

ANEXO N° 15



Fotografía N° 06: a. Separación por lotes a los ratones. b. Ratones con 1 cm. de corte en el lomo. c. Dilución del extracto de los tallos de *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". d. Sacrificación de los ratones por sobre dosis de halatal. Ayacucho 2011.

ANEXON° 16



Fotografía N° 07: a. Preparando el tensiómetro para el procedimiento. b. Inserción de agujas del tensiómetro a los ratones. c. y d. Ratones sacrificados por el procedimiento realizado y separación por lotes. Ayacucho 2011.

ANEXON° 17



Fotografía N° 08: *Jatropha macrantha* Müll. Arg. "huanarpo macho". Comunidad de San Francisco de Pujas, Provincia de Vilcashuamán 2010.

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	DISEÑO METODOLÓGICO
<p>Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho" en ratones albinos. Ayacucho 2011.</p>	<p>¿Tendrá efecto cicatrizante el extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho" en ratones albinos?</p>	<p>Objetivos. Generales: Determinar el efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho". Específicos: - Identificación de la marcha fitoquímica del extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho". - Determinar la concentración óptima de cicatrización del extracto metanólico de los tallos de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho".</p>	<p><i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho". El huanarpo macho es un árbol mediano (10 a 12 m en la altura) con flores blancas. Es autóctona del Perú y puede ser encontrada en abundancia dentro del valle fluvial del Marañón en la Amazonia y en el departamento de Puno. El género <i>Jatropha</i> agrupa aproximadamente 175 especies de árboles y arbustos en el trópico y las regiones subtropicales de ambos hemisferios. Cicatrización. Es un proceso continuo que se inicia inmediatamente después de producida la herida: es un tejido neo formado que viene a ocupar el lugar de la herida (Méndez, 1997). Tiene 3 fases: - fase de inflamatoria, tiene una duración entre 1 y 4 días, y es conocida con ese nombre debido a que en esta etapa se prepara el substrato para una cicatrización ideal. Su duración y características están directamente relacionadas con la extensión de la herida y con la naturaleza del agente vulnerante. Se requiere, por lo tanto, una reacción homeostática para detener la salida de la sangre de los vasos y una respuesta de las células encargadas de la limpieza de la herida, leucocitos, linfocitos, macrófagos etc. - fase proliferativa, se corresponde con el período comprendido entre el 5 y 20 días aunque en realidad se extiende por varios meses; se caracteriza por la aparición de tejido conectivo o conjuntivo, que es cemento de la herida, y está compuesto principalmente por una proteína que recibe el nombre de colágeno. Fase de remodelación tisular, comienza a partir del día 21 y se extiende por bastantes meses, de tal manera que una herida al cabo de 3 meses aún no ha recobrado toda la resistencia tensional original.</p>	<p>El extracto metanólico de tallos <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho" tiene actividad cicatrizante sobre lesiones inducidas cortantes en ratones albinos.</p>	<p>Variables Variable independiente. Extracto metanólico de tallos de "huanarpo macho" <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. Indicadores. Concentraciones de 100 mg/kg, 200 mg/kg y 300mg/kg de peso Variable dependiente. Efecto cicatrizante del extracto metanólico de tallos de "huanarpo macho" <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. Indicadores. % de actividad cicatrizante.</p>	<p>La población estará constituida por la especie <i>Jatropha macrantha</i> "huanarpo macho", que crece en el Consejo Menor de San Francisco de Pujas, ubicado en el Río Pampas, provincia de Vilcashuaman, departamento de Ayacucho, a una altitud de 2100 - 2400 msnm. La muestra estará constituida por 10 kg de tallos colectados en buen estado y conservados en bolsas de tela para su transporte al Laboratorio de Farmacología. Una parte será utilizada para su identificación botánica. Unidad experimental 30 unidades de ratones de raza albina, de peso de 20 a 25g. Elegidos aleatoriamente, provenientes del Instituto Nacional de Salud. (Chorillos - Lima) Se identificarán los diferentes metabolitos secundarios siguiendo el método de Miranda Cuelar (2000). Diseño experimental. Se prepararon cinco grupos experimentales, cada uno con seis ratones distribuidos al azar. Se administrará al primer grupo de control agua, al segundo grupo el Dermacin, al tercer grupo el extracto metanólico de tallos de al 100 mg/kg, al cuarto grupo el extracto metanólico de tallos de 200 mg/kg y al quinto grupo el extracto metanólico de tallos de 300 mg/kg de <i>Jatropha macrantha</i> Mill. Arg. "huanarpo macho". Determinación del efecto cicatrizante. Método experimental: El método que se usará será el propuesto por Howes E., que se basa en el fundamiento de test de cicatrización (Collin, 1990). El porcentaje de actividad se hallará por la siguiente fórmula: $\%A = \frac{X_{rto} - X_0}{X_0} \times 100$ X_{rto}: Fuerza promedio para abrir la herida del grupo tratado. X₀: Fuerza promedio para abrir la herida del grupo sin tratamiento (Blanco).</p>

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

R.D. N° 215 – 2011 – FCB-D

Bach. Jorge Luis QUISPE MARTÍNEZ

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día viernes diecinueve de agosto del dos mil once, en el auditorio del departamento académico de Ciencias Biológicas, con la asistencia de los docentes: Mg. José DIEZ MACAVILCA como presidente, encargado según memorándum N° 591 – 2011 – UNSCH-FCB; la Mg. Martha ROMERO VIACAVA en reemplazo del Mg. Cesar MAGALLANES MAGALLANES; el Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO (Asesor); la Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA quien además actuará como secretaria docente encargada según memorándum N° 592 – 2011 – UNSCH-FCB, para recepcionar la sustentación de tesis: Efecto cicatrizante del extracto metanólico de los tallos de *Jatropha macrantha Müll. Arg.* "huanarpo macho" en ratones albinos. Ayacucho – 2011, presentado por el Bachiller en Farmacia y Bioquímica, Jorge Luis QUISPE MARTÍNEZ, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutico.

El presidente (e) inicia el acto de sustentación solicitando a la secretaria docente (e) la revisión de los documentos en una mesa y la lectura de la Resolución Decanal N° 215 – 2011 – FCB – D, luego del cual, instruye al sustentante en aspectos relacionados a la exposición de su trabajo de investigación.

En la segunda parte del acto de sustentación los docentes realizan las preguntas y las observaciones que creen conveniente.

Luego el presidente (e) solicita al sustentante y al público en general para que abandonen el auditorio, para que el jurado calificador pueda deliberar y emitir la calificación correspondiente como sigue:

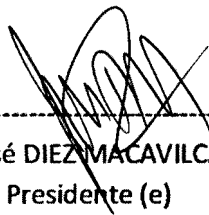
JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	Respuesta	
		PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Martha ROMERO VIACAVA	15	15	15
Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO	17	17	17

Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA 16 14 15

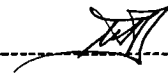
Mg. Edwin C. ENCISO ROCA 17 17 17

Promedio 16

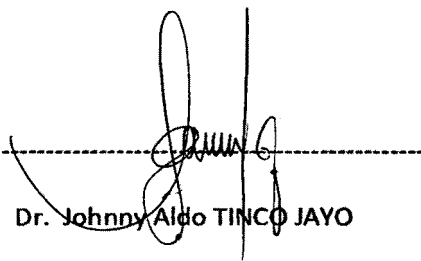
De la calificación individual realizada por cada jurado, el sustentante obtiene la nota promedio de dieciséis (16) de la cual dan fe los miembros del jurado calificador, estampando su firma al pie de la presente. Culmina el acto de sustentación siendo las siete de la noche.



Mg. José DIEZ VIACAVILCA
Presidente (e)



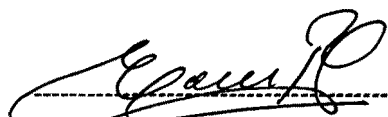
Mg. Martha ROMERO VIACAVA
Miembro (e)



Dr. Johnny Aldo TINCO JAYO
Miembro asesor



Mg. Maricela LÓPEZ SIERRALTA
Miembro-Secretaria Docente (e)



Mg. Edwin C. ENCISO ROCA
Miembro