

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA
NUEVOS TIEMPOS NUEVAS IDEAS



**EFFECTO CICATRIZANTE DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE
HOJAS Y BRÁCTEAS DE *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) EN
HERIDAS INDUCIDAS EN RATONES ALBINOS**

Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico y
Bioquímico

TESISTAS Bach. Ana María Mayhua Orellana
 Bach. Arthur Emely Reyes Panduro

ASESOR: Mg. Carlos Moisés Casana Vargas

Lima - Perú

2018

DEDICATORIA

A mis padres y hermana, quienes siempre confiaron en mí pese a la distancia y fueron la motivación más grande para culminar mis estudios.

A mis abuelos, tíos y prima, quienes fueron un gran soporte durante mi vida universitaria, brindándome su apoyo cuando más lo necesité.

A mi enamorado y colega, por ser mi cómplice y estar conmigo en los buenos y malos momentos.

Ana María Mayhua Orellana

A mis queridos padres por brindarme amor y comprensión durante todos estos años.

A mi apreciado hermano que con su ejemplo me marca el camino a seguir

A mi adorada pareja cuya compañía alegra siempre mis días y quién me motiva a ser mejor cada día.

Arthur Emely Reyes Panduro

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Inca Garcilaso de la Vega por brindarnos la formación académica de nuestra hermosa profesión.

Al Dr. Pablo Enrique Bonilla Rivera por todo el apoyo y las enseñanzas otorgadas, sin las cuales no habría sido posible el desarrollo de la investigación.

A nuestro asesor Mg. Moisés Casana Vargas por el todo el tiempo dedicado a la corrección y mejora de la tesis.

A todas las personas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos que apoyaron en la realización de este trabajo.

A nuestros amigos y compañeros por las buenas experiencias de vida universitaria.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS.....	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE ANEXOS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT.....	
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
1.1 Descripción de la realidad problemática.....	2
1.2 Formulación del problema	3
1.2.1 Problema general	3
1.2.2 Problemas específicos	3
1.3 Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación y viabilidad de la investigación.....	4
CAPITULO II MARCO TEORICO	6
2.1 Antecedentes del estudio.....	6
2.1.1 Nacionales.....	6
2.1.2 Internacionales	8
2.2 Bases teóricas	10
2.2.1 Generalidades de la especie.....	10

2.2.2	Descripción de la especie	11
2.2.3	Componentes químicos	12
2.2.4	Usos medicinales	15
2.2.5	Estructura de la piel	17
2.2.6	Cicatrización de heridas.....	18
2.2.7	Fases de la cicatrización.....	18
2.2.8	Factores de crecimiento que participan en la cicatrización de heridas..	23
2.2.9	Clasificación de curación de las heridas	23
2.2.10	Factores que afectan la cicatrización de heridas	24
2.2.11	Tratamiento de las heridas	26
2.3	Formulación de hipótesis.....	28
2.3.1	Hipótesis general	28
2.3.2	Hipótesis específicas.....	28
2.4	Variables.....	28
2.4.1	Operacionalización de Variables.....	28
2.5	Marco conceptual.....	28
CAPITULO III: METODOLOGÍA		30
3.1	Tipo de estudio.....	30
3.2	Diseño de estudio	30
3.3	Población vegetal.....	30
3.4	Muestra vegetal	30
3.5	Población animal.....	30
3.6	Muestra animal	30

3.7	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	30
3.7.1	Recolección y preparación de la muestra.....	30
3.7.2	Preparación de los extractos etanólicos.....	31
3.7.3	Ensayos fitoquímicos	32
3.7.4	Ensayos cromatográficos	32
3.7.5	Elucidación estructural	33
3.7.6	Elaboración de las cremas.....	33
3.7.7	Ensayo farmacológico.....	33
3.7.8	Técnica de procesamiento de datos.....	36
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....		38
1.1	Presentación de los resultados.....	38
4.1.1	Prueba de solubilidad.....	38
4.1.2	Marcha Fitoquímica	39
4.1.3	Elucidación estructural por espectrofotometría UV-VIS.....	39
4.1.4	Efecto cicatrizante	42
4.1.5	Preparados histológicos	44
4.2	Contrastación de la hipótesis.....	52
4.3	Discusión de resultados.....	53
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		59
5.1	Conclusiones.....	59
5.2	Recomendaciones.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Operacionalización de variables

Tabla N°2: Formulación de la crema base

Tabla N°3: Resultados de la prueba de solubilidad de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.*

Tabla N°4: Resultados de la marcha fitoquímica de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.*

Tabla N°5: Efecto de los extractos de *Cynara cardunculus L.* sobre la fuerza de tensión.

Tabla N°6: Análisis de varianza de una vía (ANOVA)

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura N°1:** *Cynara cardunculus* L “alcachofa”
- Figura N°2:** Estructura química de la cinarina (ácido 1, 3 dicafeoilquínico)
- Figura N°3:** Estructura química del ácido clorogénico
- Figura N°4:** Estructura básica de un flavonoide y algunos tipos
- Figura N°5:** Estructura química de la apigenina
- Figura N°6:** Estructura química de la luteolina-7-O- glucósido
- Figura N°7:** Estructura de la piel
- Figura N°8:** Proliferación de células en las distintas etapas de la cicatrización
- Figura N°9:** Tipo de curación de heridas
- Figura N°10:** Diagrama de flujo de la parte experimental
- Figura N°11:** Diseño experimental del efecto cicatrizante
- Figura N°12:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 1 de brácteas
- Figura N°13:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 2 de brácteas
- Figura N°14:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 3 de brácteas
- Figura N°15:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 1 de hojas
- Figura N°16:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 2 de hojas
- Figura N°17:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 3 de hojas
- Figura N°18:** Espectro UV-VIS y propuesta estructural de la muestra 4 de hojas
- Figura N°19:** Efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de *Cynara cardunculus*
- Figura N°20:** Medias de la fuerza de tensión en los tratamientos evaluados
- Figura N°21:** Porcentaje de efecto cicatrizante de los tratamientos administrados
- Figura N°22:** Corte histológico de grupo sin tratamiento a 10X
- Figura N°23:** Corte histológico de grupo crema base a 10X
- Figura N°24:** Corte histológico de grupo crema hojas al 1% a 10X
- Figura N°25:** Corte histológico de grupo crema hojas al 1% a 40X
- Figura N°26:** Corte histológico de grupo crema hojas al 10% a 10X
- Figura N°27:** Corte histológico de grupo crema hojas al 10% a 40X
- Figura N°28:** Corte histológico de grupo crema hojas al 25% a 10X
- Figura N°29:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 1% 10 X
- Figura N°30:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 1% 40 X
- Figura N°31:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 10 % 10X

- Figura N°32:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 10 % 40X
- Figura N°33:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 25 % 10X
- Figura N°34:** Corte histológico del grupo crema brácteas al 25 % 40X
- Figura N°35:** Corte histológico del grupo crema Fesanil 10X
- Figura N°36:** Corte histológico del grupo crema Fesanil 40X
- Figura N°37:** Recolección de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) en el distrito de Ingenio – Huancayo
- Figura N°38:** Cultivo de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) en el distrito de Ingenio – Huancayo
- Figura N°39:** Constancia taxonómica de la especie vegetal
- Figura N°40:** Brácteas frescas y molidas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)
- Figura N°41:** Hojas frescas y molidas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)
- Figura N°42:** Molienda de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)
- Figura N°43:** Filtración de los macerados de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L.(alcachofa)
- Figura N°44:** Extractos crudos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)
- Figura N°45:** Prueba de solubilidad y screening fitoquímico del extracto de hojas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa).
- Figura N°46:** Prueba de solubilidad y screening fitoquímico del extracto de brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa).
- Figura N°47:** Cromatografía en capa fina analítica de los extractos etanólicos a la luz UV 365 nm.
- Figura N°48:** Cromatografía en capa fina preparativa de los extractos etanólicos a la luz UV 365 nm con las manchas para la lectura espectrofotométrica
- Figura N°49:** Cremas a base de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)
- Figura N°50:** Depilación y aplicación del tratamiento en el lomo del ratón
- Figura N°51:** Equipo para medir la fuerza de tensión.

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N°1: Matriz de consistencia

ANEXO N°2: Recolección de la especie vegetal

ANEXO N°3: Clasificación taxonómica de la especie vegetal

ANEXO N°4: Secado, molienda y macerado

ANEXO N°5: Obtención de los extractos crudos

ANEXO N°6: Prueba de solubilidad y screening fitoquímico

ANEXO N°7: Ensayos cromatográficos y preparación de los viales

ANEXO N°8: Cremas utilizadas como tratamientos

ANEXO N°9: Ensayo del efecto cicatrizante

RESUMEN

La investigación tuvo como objetivo principal determinar el efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. "alcachofa" en heridas inducidas en ratones albinos de la especie *Mus musculus*. Para la determinación de los componentes químicos se realizó una marcha fitoquímica, hallándose flavonoides y alcaloides. Utilizando técnicas cromatográficas y espectrofotometría UV-Vis, se propuso la estructura de cuatro flavonas: 3',4',5,6,7- pentahidroxi-8 -metoxi flavona; 4',5,6,7-tetrahidroxi-8 -metoxi flavona; 5,6,7- trihidroxi-4',8 -dimetoxi flavona y 5,6,7- trihidroxi-8 -metoxi flavona. El efecto cicatrizante fue evaluado mediante el método tensiométrico y a través de preparados histológicos de heridas incisas en la piel. Los animales de experimentación usados fueron ratones albinos de la especie *Mus musculus*, quienes fueron tratados con cremas a base de los extractos etanólicos a concentraciones de 1, 10 y 25 %. Ambos extractos presentaron efecto cicatrizante a todas las concentraciones, obteniéndose diferencia significativa en la fuerza de tensión respecto del grupo sin tratamiento ($p < 0,05$). La crema del extracto etanólico de brácteas al 10% presentó el mayor efecto cicatrizante (48,98%).

Palabras clave: *Cynara cardunculus* L, flavonoides, alcaloides, fuerza de tensión, efecto cicatrizante.

ABSTRACT

The main objective of this research was to determine the wound healing effect of ethanolic extracts of leaves and bracts of *Cynara cardunculus* L. "artichoke" in wounds induced in albino mice *Mus musculus*. To determine the chemical compounds of ethanolic extracts, phytochemical screening was performed, revealing the presence of flavonoids and alkaloids. Metabolites Chromatographic techniques and UV-Vis spectrophotometry were used to propose the structure of four flavonoids: 5,6,7,3',4'-pentahydroxy-8-methoxyflavone; 5,6,7,4'-tetrahydroxy-8-methoxyflavone; 5,6,7-trihydroxy-4',8-dimethoxyflavone and 5,6,7-trihydroxy-8-methoxyflavone. Wound healing effect was evaluated by tensiometric method and confirmed by histological studies. Albino mice *Mus musculus* were used, and they received creams containing 1, 10 and 25% w/w of the ethanolic extracts as treatments. Both extracts showed wound healing effect in all concentrations, with significant differences in tensile strength compared to untreated group ($p < 0,05$). The cream containing 10% of the ethanolic extract of bracts was the most effective (48,98%)

Keywords: *Cynara cardunculus* L., flavonoids, alkaloids, tensile strength, wound healing effect.

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de plantas medicinales nos referimos a aquellas especies vegetales que poseen en uno o en varios de sus órganos, compuestos químicos que pueden ser utilizados con fines terapéuticos o como punto de partida para la síntesis de fármacos ⁽¹⁾.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se estima que, en países en vías de desarrollo, la atención primaria de hasta un 80 % de las personas se realiza con medicina tradicional, debido a motivos culturales o falta de acceso al sistema de salud ⁽²⁾. Pero este no es un aspecto exclusivo de los países menos desarrollados, ya que en los países más industrializadas se pone especial interés en las plantas medicinales y en su uso tradicional, con la finalidad de extraer o desarrollar nuevas drogas ⁽³⁾.

La especie *Cynara cardunculus* L. “alcachofa”, una planta que, si bien no es oriunda de Perú, las condiciones de nuestro país permiten un extenso cultivo de esta, siendo conocida por la mayoría de la población. La alcachofa generalmente es usada en la medicina natural para trastornos hepáticos y para disminuir los niveles de colesterol en la sangre; sin embargo, debido a que entre sus principales componentes se destacan compuestos fenólicos derivados del ácido quínico y los flavonoides ⁽⁴⁾, se podría proponer el estudio de su efecto en la cicatrización de heridas como se hizo en esta investigación.

Con el propósito de lograr este objetivo, se siguió un esquema de trabajo que comprende la recolección, clasificación botánica, tratamiento del material vegetal, extracción y separación de los metabolitos, propuestas estructurales y el ensayo farmacológico ⁽⁵⁾.

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática

La mayoría de las personas a lo largo de su vida han visto comprometido la integridad de su piel, ya que al estar esta siempre expuesta, es susceptible a sufrir heridas agudas causadas por agentes externos como algún trauma (laceraciones, quemaduras, abrasiones) o las causadas intencionalmente en una cirugía ^(6,7). Por otro lado, existen trastornos que conllevan la aparición de heridas crónicas de difícil cicatrización como las úlceras por presión, úlceras vasculares y úlceras ocasionadas por la diabetes ⁽⁸⁾.

Referente a las heridas agudas, en Perú, una de las principales causas son las heridas quirúrgicas. Estas se producen con relativa frecuencia, como se evidencia en un estudio llevado a cabo por la Dirección General de Epidemiología entre los años 2009 y 2012, donde del total de 15, 679 casos de infecciones intrahospitalarias reportadas, 30.9% fueron a causa de heridas operatorias ⁽⁹⁾. Además, el Estudio Nacional de prevalencia de Infecciones Hospitalarias del año 2015 a cargo de Quispe Z ⁽¹⁰⁾, indica que las infecciones por heridas quirúrgicas ocupan el tercer lugar en prevalencia luego de las neumonías y las infecciones del torrente sanguíneo, siendo las superficiales un 12 % y las profundas un 8 %.

Los traumas son también responsables en la producción de heridas agudas. En nuestro país, los accidentes de tránsito constituyen quizás la fuente más importante de traumas. De acuerdo con los datos proporcionados por la Policía Nacional del Perú, los accidentes de tránsito se incrementaron desde el año 2005, donde se produjeron 75 012 accidentes de tránsito, en comparación con el año 2015, en el que se produjeron 95 532, lo que representa un incremento del 27 % ⁽¹¹⁾.

Las heridas crónicas a nivel mundial y nacional frecuentemente tienen su origen en la diabetes. La principal complicación de esta patología en la piel son las denominadas úlceras de pie diabético, teniendo una prevalencia de 4-10 % dentro de la población diabética y se calcula que aproximadamente un 5 % de todos los

pacientes con diabetes presentan algún antecedente de úlceras en los pies ⁽¹²⁾.

Las heridas que alcanzan la cronicidad se han convertido en un verdadero problema de salud pública. Afectan la calidad de vida del paciente volviéndolos más dependientes, disminuyendo su productividad y pudiendo ocasionarles lesiones invalidantes. Igualmente, representan un gasto elevado para el sistema de salud debido a la larga duración de los tratamientos ^(13,14). En adición a esto, la incidencia de estas heridas se viene incrementando a causa del auge de otros padecimientos crónicos como la obesidad, la diabetes y alteraciones vasculares ⁽¹⁵⁾.

El tratamiento de las heridas depende de muchos factores que interfieren en la cicatrización, que incluyen desde el tipo de herida, su localización, su profundidad; factores propios del paciente como la edad, sexo, ocupación, estado nutricional; enfermedades sistémicas; y la complicación de la herida con una infección ^(16,17). Asimismo, el proceso de cicatrización es muy complejo, lo que hace que en la terapia de las heridas se utilicen diversos tipos de fármacos, además de tratamiento no farmacológico ⁽¹⁸⁾.

Algunos de los fármacos más usados son los antisépticos y antibióticos tópicos; sin embargo, sus beneficios sobre la cicatrización de las heridas aún siguen siendo debatibles, siendo necesaria la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento ⁽¹⁹⁾.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) presentarán efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

1.2.2 Problemas específicos

1. ¿Qué tipos de componentes químicos tendrán los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) que puedan influir en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

2. ¿Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25%, administrados bajo la forma farmacéutica de crema, presentarán efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Determinar el efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) en heridas inducidas en ratones albinos.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Determinar los tipos de componentes químicos presentes en los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) que pueden influir en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.
2. Evaluar el efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25 %, administrados bajo la forma farmacéutica de crema en heridas inducidas en ratones albinos.

1.4 Justificación y viabilidad de la investigación

Las plantas medicinales son utilizadas de forma empírica desde tiempos remotos, cuando aún no se tenía un gran desarrollo de la industria de los medicamentos. Estas terapias naturales se utilizan para tratar diversas afecciones debido a la gran cantidad de compuestos activos presentes en las plantas, que con el paso de los años se han ido investigando, para identificarlos, clasificarlos y que permita que la población pueda utilizarlos de manera segura, sin poner en riesgo su salud.

La fitoterapia puede ser una alternativa o ser usada como coadyuvante en el tratamiento de las enfermedades como en el caso de algunas heridas en las cuales se necesita acortar el tiempo de cicatrización para evitar posibles complicaciones. Debido a esto, es importante el estudio de nuevas plantas con actividad cicatrizante

como es el caso de *Cynara cardunculus* (alcachofa), la cual ha sido estudiada demostrándose su alto contenido sobre todo en compuestos fenólicos además de otros metabolitos que le confieren diversos efectos terapéuticos ^(20,21).

A esto se le suma que, en nuestro país, *Cynara cardunculus* L. (alcachofa), no es un producto muy comercial ya sea por desconocimiento de sus beneficios nutricionales, terapéuticos o poca demanda de estos en los mercados peruanos, pese a que se cuenta con extensas áreas de cultivo en la sierra central y la costa, las cuales son destinadas principalmente para la exportación ^(22,23).

Se justifica con el propósito de la investigación dar a conocer el efecto cicatrizante de esta especie, ya que en *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) se han hallado metabolitos secundarios que pudieran influir de manera positiva en la cicatrización de heridas, siendo viable ya que se puede acceder a los recursos necesarios de manera rentable, como el material biológico, reactivos, equipos e instalaciones.

CAPITULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del estudio

2.1.1 Nacionales

Guillermo *et al* (2005) ⁽²⁴⁾ **“Efecto cicatrizante del tallo subterráneo de *Peperomia scutellaefolia* R. et P. en geles aplicados a *Ratus novergicus*”** presentó como objetivo, evaluar el efecto cicatrizante en forma de geles, de la especie vegetal *Peperomia scutellaefolia* R. et P recolectada en el departamento de Cajamarca. El efecto cicatrizante fue estudiado en ratones albinos cepa Balb C53 con heridas incisas de 1 cm, a quienes se le aplicaron tópicamente geles formulados a partir del extracto vegetal a concentraciones de 5, 10, 20 y 30 % P/P durante 72 horas; siendo los parámetros evaluados la fuerza de tensión de la herida y las lecturas histopatológicas, y comparados con un grupo control y con el estándar Cicatricure. En cuanto a los resultados, todos los geles del extracto mostraron diferencias significativas ($p < 0,001$) respecto del grupo control, mostrando mayor efecto el gel al 5% (24,25%), además, se detectó la presencia de flavonoides derivados del núcleo de los dihidroflavonoles e isoflavonas, mediante espectrofotometría ultravioleta-visible.

Boncún *et al.* (2013) ⁽²⁵⁾ **“Capacidad antioxidante in vitro de los extractos acuoso e hidroetanólico de las hojas de *Cynara scolymus* L. (alcachofa) frente al 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo”**, se formuló como objetivos evaluar la capacidad antioxidante de los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas de *Cynara scolymus* L. y determinar los metabolitos secundarios presentes en dichos extractos. Se realizó una valoración cualitativa de los metabolitos secundarios presentes en los extractos utilizando el método de Olga Lock modificado, y la actividad antioxidante se evaluó in vitro mediante el método de Brand-Williams modificado el cual está basado en la reducción del radical libre 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH). Los resultados mostraron la presencia de triterpenos, flavonoides y compuestos fenólicos en el extracto hidroetanólico; mientras que en el extracto acuoso taninos, saponinas, leucoantocianidinas y también flavonoides. Los porcentajes de captura del radical

DPPH de los extractos acuoso e hidroetanólico de hojas fueron 25.3 % y 49.9% respectivamente, lo que demostró que el extracto hidroetanólico presentó mayor actividad antioxidante.

Prado, (2015) ⁽²⁶⁾ **“Efecto cicatrizante de los compuestos fenólicos aislados de las flores de *Agave americana* (cabuya). Ayacucho 2013”** tuvo como objetivo principal determinar el efecto cicatrizante de los flavonoides aislados del extracto hidroalcohólico de las flores de *Agave americana* “cabuya”. Se separó la fracción flavónica a partir del extracto hidroalcohólico mediante extracción líquido-líquido con acetato de etilo y a partir de esta, se prepararon geles al 0,2; 0,5 y 1 %. El efecto cicatrizante se evaluó en 30 ratones albinos divididos en cinco grupos de seis animales cada uno. Se realizaron heridas incisas de 1 cm de longitud en el lomo de los ratones y se aplicaron como tratamientos los geles que contenían los compuestos fenólicos aislados, además de un gel base y el estándar Dermacin plus por un periodo de tres días con una frecuencia de 3 veces al día; luego de este tiempo se midió la fuerza de tensión necesaria para abrir la herida, y se calculó el porcentaje de efecto cicatrizante comparando con el grupo control. Todos los tratamientos, excepto la concentración de 0,2 % presentaron diferencias significativas respecto al grupo control; siendo la concentración de 0,5 % la que presentó mayor porcentaje de efecto cicatrizante (67,1%).

Cárdenas (2016) ⁽²⁷⁾ **“Estudio químico-bromatológico, compuestos bioactivos, y evaluación de la capacidad antioxidante de *Cynara scolymus* (alcachofa) procedente de Huaral”** se planteó como objetivos realizar los estudios químico-bromatológico, de los compuestos bioactivos y evaluar la capacidad antioxidante de los receptáculos y brácteas de *Cynara scolymus* “alcachofa” proveniente de Huaral. En el estudio químico-bromatológico se determinó el contenido de humedad (método gravimétrico) , cenizas (calcinación directa), grasas (extracción continua en Soxhlet con éter etílico), proteínas (método de Kjeldahl), carbohidratos (método matemático), azúcares reductores (método volumétrico de Lane y Eynon) y minerales (método de absorción atómica) ; los compuestos bioactivos a estudiar fueron la vitamina C (método volumétrico), los polifenoles totales(método de Folin-Ciocalteu) , antocianinas (pH diferencial) , flavonoides (método espectrofotométrico) , fructoolisacáridos (hidrolisis química); y la capacidad

antioxidante se evaluó por el método del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo. Los resultados del estudio químico-bromatológico mostraron que las brácteas presentaban mayor cantidad de fibra y de magnesio, mientras que el receptáculo mayor cantidad de sodio, calcio, hierro y zinc; se observó presencia de vitamina C, polifenoles, flavonoides, fructoolisacáridos y antocianinas, aunque las antocianinas solo fueron encontradas en las brácteas; y en cuanto a la capacidad antioxidante se demostró que las brácteas presentaban mayor actividad que el receptáculo.

2.1.2 Internacionales

Geethalakshmi *et al.* (2013) ⁽²⁸⁾ **“Evaluación de los potenciales antioxidante y cicatrizante de *Sphaeranthus amaranthoides* Burm.f”** tuvo como objetivo principal evaluar la actividades antioxidante y cicatrizante de la fracción flavónica del extracto metanólico de *Sphaeranthus amaranthoides*. Para evaluar la actividad antioxidante, se utilizó el método del radical libre 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH) y se determinó el contenido fenólico total. La actividad cicatrizante fue evaluada mediante método excisional: a 24 ratas Wistar divididas en cuatro grupos de 6 animales cada uno se les infringió una herida excisional de 500 mm², y se les aplicaron ungüentos preparados a partir del extracto metanólico y de la fracción flavónica (5%w/w) , además de sulfadiazina de plata como estándar por un lapso de 10 días ; el área de la herida fue medida en los días 1,4,7 y 10 posteriores al inicio , se midieron el contenido de hidroxiprolina y colágeno al día 1 y al 10 , y además se realizaron estudios histopatológicos. Los resultados de la aplicación de los ungüentos que contenían el extracto metanólico y la fracción flavónica (5%w/w) mostraron mejor efecto cicatrizante en la disminución del área de la herida respecto de la sulfadiazina de plata y la fracción flavónica mostró diferencias significativas respecto del estándar (p<0,01) en cuanto al contenido de hidroxiprolina y colágeno.

Lodhi *et al.* (2013) ⁽²⁹⁾ **“Efecto cicatrizante de la fracción rica en flavonoides y luteolina aislados de *Martynia annua* Linn. en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina”**, se plantearon como objetivo evaluar el potencial cicatrizante de fracciones de flavonoides de las hojas de *Martynia annua* Linn en ratas diabéticas, basados en estudios preliminares e información folclórica. En cuanto a la metodología empleada; los flavonoides luteolina y apigenina fueron aislados de la especie vegetal usando cromatografía en columna; se prepararon ungüentos a

partir de la fracción flavónica y del flavonoide luteolina (0,2 % y 0,5% w/w), y estos fueron aplicados en ratas diabéticas con heridas excisionales por un periodo de 18 días; se calculó el porcentaje de contracción de la herida cada 2 días y en el día 18 se midieron proteínas , hidroxiprolina y enzimas antioxidantes en el tejido de granulación. Los resultados obtenidos evidenciaron diferencias significativas ($p<0,01$) en el porcentaje de contracción de la herida con respecto al grupo control, para los tratamientos de la fracción flavónica y luteolina 0,5 %w/w, y esto fue corroborado por el estudio histopatológico donde se observó mayor presencia de colágeno maduro y angiogénesis.

Kameshwaran *et al.* (2014) ⁽³⁰⁾ **“Potencial cicatrizante del extracto etanólico de flores de *Tecoma stans* en ratas”**. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la capacidad cicatrizante del extracto etanólico de las flores de *Tecoma stans*. El efecto cicatrizante fue evaluado en heridas excisionales, incisionales y quemaduras; se asignaron 6 ratas a cada grupo experimental, de los cuales al primero se le aplicó un ungüento base, el segundo recibió un ungüento a base de extracto etanólico de *Tecoma stans* al 10%, y el tercer grupo fue tratado con una crema de sulfadiazina de plata al 0,01% (control positivo). Los parámetros que se evaluaron para medir el efecto cicatrizante fueron: la contracción de la herida, el periodo de epitelización, la fuerza de tensión de la herida, el contenido de hidroxiprolina, y también se realizaron evaluaciones histopatológicas. Los resultados mostraron que en las heridas tratadas con el extracto de *Tecoma stans* la contracción total de la herida (100%) se produjo el día 12, comparado con el grupo control (52,76%) en el modelo excisional; así mismo, en el modelo de heridas por quemaduras, la contracción total (100%) del grupo tratado con el extracto vegetal se produjo el día 14, comparado con el grupo control (59,51 %). En cuanto al periodo de epitelización, los animales tratados con extracto de *Tecoma stans* evidenciaron reducción significativa ($p<0,01$) frente al grupo control (9,51 y 20,32 días para el modelo excisional; 12,51 y 25,57 días para el modelo de quemaduras). La fuerza de tensión de los grupos tratados con extracto de *Tecoma stans* en el día 10 del estudio fue de 592,28 y 401,37 g/mm² para el método incisional y el método de quemaduras respectivamente; siendo estos valores estadísticamente significativos ($p<0,01$) respecto del grupo control (419,02 y 297,01 g/mm² para el método incisional y el método de quemaduras respectivamente). Además, el

contenido de hidroxiprolina mostro un incremento significativo en los grupos a los cuales se aplicó extracto de *Tecoma stans*, comparado con el grupo control. Finalmente, con el estudio histopatológico, se confirmó el mejor efecto cicatrizante del extracto vegetal.

Salem *et al.* (2017) ⁽³¹⁾ “**Composición química, actividad antioxidante y antiinflamatoria de los extractos de hojas de *Cynara scolymus*, y análisis por HPLC de los principales polifenoles bioactivos**”, tuvo como objetivo determinar la composición química, actividad antioxidante, actividad antiinflamatoria y analizar los polifenoles con mayor actividad en los extractos de hojas de *Cynara scolymus*. La composición química se determinó mediante un análisis proximal (cenizas, carbohidratos, lípidos, azúcares y fibra) utilizando métodos específicos para cada uno y un análisis fitoquímico. La actividad antioxidante fue evaluada por diversos métodos como DDPH, ABTS, FRAP y el test de blanqueo del β caroteno. La actividad antiinflamatoria fue evaluada en 30 ratas macho siguiendo el modelo de edema inducido por carragenina. Los polifenoles con mayor actividad fueron determinados por HPLC. Los resultados del análisis proximal muestran que las hojas contienen grandes cantidades de fibra (71.60%) y carbohidratos (80.05%) en muestra seca. El extracto etanólico de las hojas tenía gran cantidad de compuestos fenólicos, flavonoides y taninos en comparación con los demás extractos. El mismo extracto presento mayor actividad antioxidante, siendo los resultados: DDPH (94.23%), ABTS (538.75mmol), FRAP (542.62umol) y test de blanqueo de β caroteno (70.74%). La administración del extracto etanólico a dosis de 400mg/kg evidencio la mayor actividad antiinflamatoria en comparación con la indometacina.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Generalidades de la especie

Cynara cardunculus L. es una especie originaria de la Cuenca del Mar Mediterráneo que pertenece a la familia *Asteraceae* ⁽³²⁾, cuya domesticación posiblemente se inició en Sicilia y en las regiones que actualmente abarcan los países de España y Francia ⁽³³⁾. Italia es el país con áreas más extensas de cultivos seguido por Egipto y España; pero además la especie ha expandido sus cultivos a otros países como Turquía, los Estados Unidos, China y a Sudamérica donde destacan Argentina y Perú ⁽³⁴⁾.

La clasificación taxonómica de *Cynara cardunculus* ha presentado variaciones desde su primera clasificación, y gracias a los avances en genética con el paso de los años, se ha podido dar una clasificación más acertada. Nos remontamos al año 1753, donde Carlos Linneo, clasifica a la alcachofa bajo la denominación de *Cynara scolymus*, separándola de la especie *Cynara cardunculus* ⁽³⁵⁾. Un siglo después, en 1890, De Candolle sugiere que la alcachofa (que en ese entonces pertenecía al género *Cynara scolymus*) podría tener como antecesor a la variedad silvestre del cardo (*Cynara cardunculus* var. *sylvestris*) ⁽³⁶⁾.

Más adelante, en 1904, Fiori en su clasificación incluye a la alcachofa, al cardo y al cardo silvestre dentro de la misma especie *Cynara cardunculus* L. ⁽³⁷⁾. Wiklund ⁽³⁸⁾, en 1992, en su estudio taxonómico del género *Cynara*, también incluye a la alcachofa dentro de la especie *Cynara cardunculus*; indicando que antes era denominada *Cynara scolymus*. En 1996, Rottenberg et al. ⁽³⁹⁾, usando la hibridación entre la alcachofa y especies silvestres del género *Cynara*, concluye que la forma cultivada *Cynara scolymus* tiene como antecesor a la forma silvestre del género *Cynara cardunculus*. Estudios donde se utilizan técnicas más avanzadas como marcadores moleculares AFLP, SRAP y del tipo microsatélites confirman que existe una relación más estrecha entre la forma silvestre de *Cynara cardunculus* y la alcachofa en comparación con otras formas silvestres del género *Cynara*, y permiten la diferenciación entre las variedades de la especie *Cynara cardunculus* ^(32.40.41).

En la actualidad se acepta que el género *Cynara cardunculus* L. abarca tres miembros: dos formas cultivadas, las cuales son *Cynara cardunculus* var. *scolymus* L. y *Cynara cardunculus* var. *altilis* DC; y una forma silvestre, *Cynara cardunculus* var. *sylvestris* (Lamk). De estos tres, *Cynara cardunculus* var. *scolymus* L. corresponde a la alcachofa ⁽³⁴⁾.

2.2.2 Descripción de la especie

Planta herbácea perenne que puede llegar a medir hasta 2 m de altitud. Tallo erecto, robusto de un color verde-amarillento. Hojas en gran cantidad que se extienden hasta cerca a los capítulos florales, miden aproximadamente 30-40 x 10-15 cm, coloración verde en el haz y ligeramente grises en el envés, de contorno

oblongo o lanceolado, ápice agudo, lóbulos pinnados de 7 x 1.5 cm con espinas en su punta. Capítulo floral de 80-110 mm de diámetro, solitario y terminal o en corimbos. Involucro con brácteas en numerosas filas, las externas miden aproximadamente 10 x 10 mm con una amplia base aplanada con espina terminal, las internas con un apéndice apical ovado con terminación en punta (mucronado), violáceo, que mide 10-13 x 5-7 mm. Flores tubulares de 30 -40 mm, glabras, que sobresalen del involucro, con corola azul ⁽⁴²⁾.



Figura N°1: *Cynara cardunculus* L “alcachofa”

Fuente: propia

2.2.3 Componentes químicos

Los compuestos fenólicos son metabolitos secundarios encontrados ampliamente en el reino vegetal, que se caracterizan por presentar en su estructura uno o más anillos fenólicos con uno o más grupos hidroxilos como sustituyentes de dichos anillos. Así, existen una amplia variedad de compuestos fenólicos, desde los más simples con un solo anillo en su estructura como los fenoles simples, benzoquinonas, ácidos fenólicos, cumarinas; hasta los más complejos como las xantonas, flavonoides, lignanos y taninos condensados ⁽⁴³⁾.

En la alcachofa, los principales componentes químicos son los compuestos fenólicos del tipo ácidos cafeilquínicos y los flavonoides. De los ácidos

cafeoilquínicos, los más abundantes son el ácido clorogénico y ácido 1, 5 dicafeoilquínico⁽⁴⁴⁾. El ácido 1, 5 dicafeoilquínico es un compuesto formado por la unión de dos ácidos cafeicos con un ácido quínico mediante enlaces éster⁽⁴⁾. Otro polifenol muy conocido es la cinarina (ácido 1, 3 dicafeoilquínico). Es importante mencionar que la cinarina era anteriormente denominada ácido 1, 5 dicafeoilquínico, pero con el advenimiento de la nomenclatura IUPAC, adquirió la denominación de ácido 1, 3 dicafeoilquínico el cual, a diferencia del anterior, se encuentra en pequeñas cantidades en la alcachofa⁽²⁰⁾.

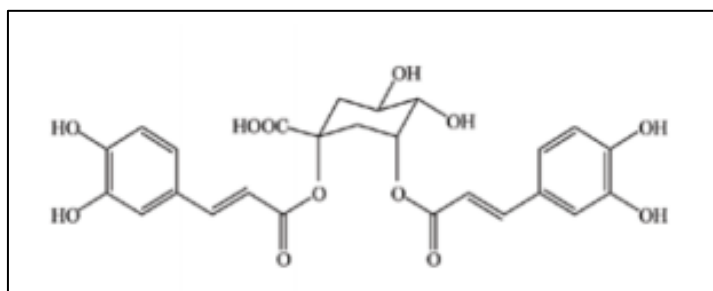


Figura N°2: Estructura química de la cinarina (ácido 1, 3 dicafeoilquínico)

Fuente: Botsaris A y Alves L, 2007

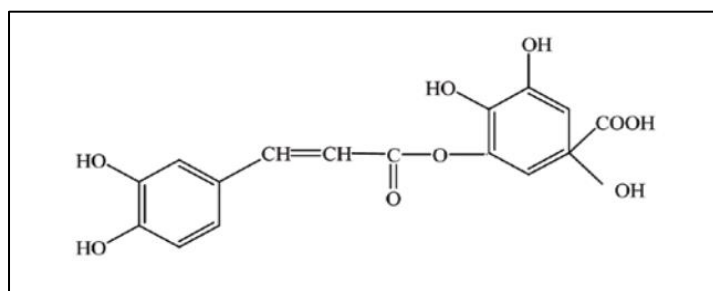


Figura N°3: Estructura química del ácido clorogénico

Fuente: Botsaris A y Alves L, 2007

Los flavonoides son pigmentos que pertenecen al grupo de los compuestos fenólicos, siendo uno de los más abundantes en las plantas. Todos tienen una estructura básica de carbonos C₆-C₃-C₆ formada por dos anillos aromáticos denominados "A" y "B", los cuales están unidos por una cadena de tres carbonos pudiendo o no formar otro anillo denominado "C"⁽⁵⁾. Los flavonoides se encuentran principalmente unidos a carbohidratos (glucósidos) aunque también se pueden encontrar en forma libre (agliconas). Los flavonoides se pueden clasificar en diversos grupos de acuerdo con la saturación y posición de los sustituyentes

hidroxilos en el anillo "C" (flavonas, flavanos, flavanonas, flavonoles, flavanoles); así como por posición del anillo "B" respecto del "C" (isoflavonoides, neoflavonoides) ^(43,45).

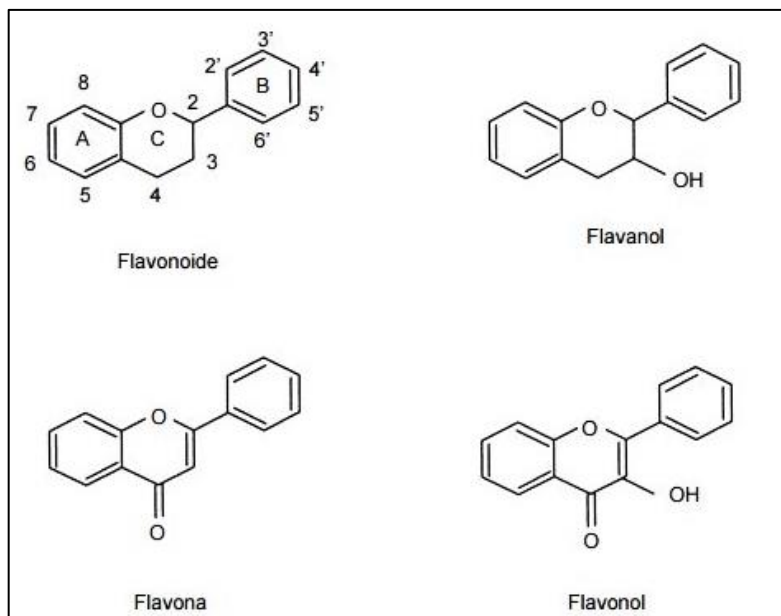


Figura N°4: Estructura básica de un flavonoide y algunos tipos.

Fuente: Vinetur

Los principales flavonoides que fueron identificados en la alcachofa son la luteolina, apigenina y los glicósidos formados a partir de estas ⁽⁴⁴⁾. En las cabezas florales se han identificado principalmente como flavonoides a la apigenina, libre y sobre todo en forma glicosilada como apigenina-7-glucurónido; además de luteolina y sus glucósidos. En las hojas se han aislado diversos flavonoides como quercetina, apigenina y apigenina 7 glucósido ⁽³¹⁾ y también luteolina 7-O-glucosido y luteolina 7-O-glucuronido, luteolina y kaempferol ⁽⁴⁶⁾.

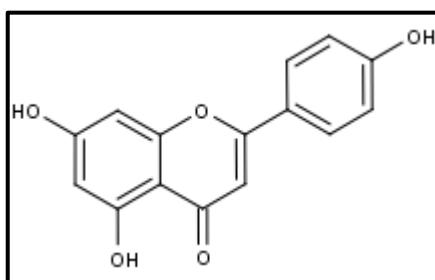


Figura N°5: Estructura química de la apigenina

Fuente: www.extrasynthese.com

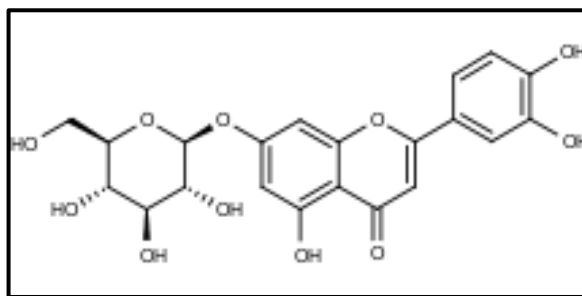


Figura N°6: Estructura química de la luteolina-7-O- glucósido

Fuente: www.extrasynthese.com

En su composición también presentan sesquiterpenos como la cinaropricina, la aguerina B; glicósidos sesquiterpénicos como los cinarascolosideos y triterpenos como el lupeol⁽⁴⁷⁾.

Las cabezas florales de la alcachofa tienen un alto contenido de carbohidratos, vitamina C, inulina y minerales entre los que destacan el potasio y el calcio; componentes que les confieren un importante valor nutricional⁽⁴⁸⁾.

2.2.4 Usos medicinales

En cuanto al uso etnobotánico de *Cynara scolymus* predomina alrededor del mundo su uso para alteraciones hepáticas, biliares, problemas digestivos y para reducir el colesterol elevado. Sin embargo, se le confieren otros usos, siendo al parecer Brasil el país que más propiedades medicinales le atribuyen. En este país, además de los usos típicos que se le da a la planta, se la usa para tratar alteraciones dermatológicas como el acné, caspa, seborrea; enfermedades inflamatorias como la artritis; alteraciones del sistema urinario como uretritis, nefritis; hipoglicemia e hipertensión⁽⁴⁹⁾.

Las especies del género *Cynara* poseen una amplia variedad de efectos terapéuticos demostrados: antioxidante, antibacteriano, hepatoprotector, diurético, antitumoral, reductor de los niveles de colesterol e hipoglucemiante⁽³⁶⁾.

Los efectos hepatoprotectores de *Cynara scolymus* y sus componentes han sido estudiados en modelos animales. Se han demostrado la protección que ejerce la cinarina y el ácido cafeico sobre la toxicidad hepática inducida por tetracloruro de

carbono, además de los efectos del tracto de sus hojas, demostrándose disminución de los niveles de enzimas hepáticas AST, ALT y ALP, así como un aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, GPx y CAT y mejora en la fibrosis inducida por tetracloruro de carbono^(50,51). También se han evidenciado los efectos curativos sobre el hígado frente al estrés oxidativo, reduciendo la peroxidación lipídica y mejorando la reparación del DNA dañado de las células hepáticas de ratas⁽⁵²⁾.

El extracto de hojas *Cynara scolymus* revelo en ensayos in vitro e in vivo que afectan el crecimiento y proliferación de células tumorales en el mesotelioma maligno ⁽⁵³⁾. Los polifenoles presentes en esta planta producen muerte celular y tienen efectos antiproliferativos en líneas celulares MB231 del cáncer de mama a altas dosis ⁽⁵⁴⁾ y asimismo presentaron actividad para inhibir el crecimiento de células cancerosas en el hepatocarcinoma celular ⁽⁵⁵⁾.

Se evaluaron los efectos que tiene *Cynara scolymus* L. sobre la hiperlipidemia y la arterioesclerosis inducida en ratas, evidenciándose una reducción del colesterol en función de la disminución del colesterol LDL y reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias que podrían intervenir en la patogenia de la arteriosclerosis ⁽⁵⁶⁾. Además se ha demostrado que las hojas de *Cynara scolymus* L. inhiben la síntesis de colesterol en los hepatocitos de animales de experimentación, modificando de forma indirecta la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa⁽⁵⁷⁾.

La inulina es un polisacárido que pertenece al grupo de los fructanos, los cuales no son hidrolizados por las enzimas intestinales de humanos, por lo cual llegan hasta el intestino grueso intactos, mejorando la composición de su flora bacteriana. Se reporta una mejora en la absorción de calcio y podría actuar sobre el metabolismo de los lípidos⁽²⁰⁾. Estudios in vitro, en animales y en humanos demuestran que la inulina, probablemente a través de los productos obtenidos de su degradación por la flora bacteriana interviene de forma favorable en los factores de riesgo relacionados con el cáncer de colon, disminuyen el crecimiento y promueven la apoptosis de las células tumorales⁽⁵⁸⁾.

2.2.5 Estructura de la piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano que cumple múltiples funciones como la de protección contra los factores externos, excreción del sudor, controlar la temperatura del cuerpo, recepción de sensaciones como el tacto y el dolor, y captación de rayos ultravioleta para la síntesis de vitamina D ⁽⁵⁹⁾.

La piel está formada por dos capas: la superficial, denominada epidermis y la profunda, llamada dermis. Debajo de estas capas se encuentra una de tejido conjuntivo que posee cantidades de grasa, la cual se denomina hipodermis ⁽⁵⁹⁾.

La epidermis está formada en su mayoría por células denominadas queratinocitos, los cuales se encuentran en constante división; esto hace que se diferencien en cinco capas donde las células recién formadas ocupan capas más superficiales. Estas capas que forman la epidermis de afuera hacia adentro son: a) estrato córneo, b) estrato lúcido, c) estrato granuloso, d) estrato espinoso y e) estrato germinativo. Distribuidos entre estas capas de queratinocitos se encuentran otros tipos de células como las células de Merkel, las células de Langerhans y los melanocitos, los cuales cumplen funciones mecanorreceptoras, de defensa y de pigmentación respectivamente ⁽⁵⁹⁾.

La dermis se sitúa inmediatamente después de la epidermis y es una capa formada por tejido conjuntivo colagenoso en el que predominan las fibras de colágeno tipo I ⁽⁵⁹⁾.

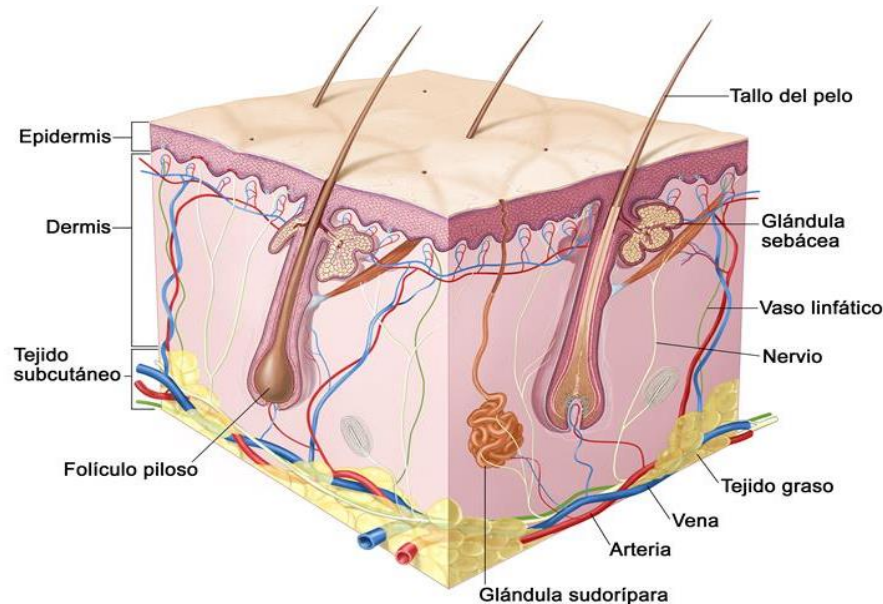


Figura N°7: Estructura de la piel
 Fuente: Instituto Nacional del cáncer.

2.2.6 Cicatrización de heridas

La cicatrización cutánea es un conjunto de procesos que se producen de manera fisiológica cuando existe una herida en la piel. En estos procesos participan células de diversos tejidos, además de mediadores extracelulares, con la finalidad de reparar las lesiones tisulares ⁽⁶⁰⁾.

En condiciones donde estos procesos son alterados se puede obtener como resultado una cicatrización anormal pudiendo terminar en ulceraciones si fuera una herida crónica o formación de queloides por exceso de tejido ⁽⁶¹⁾.

2.2.7 Fases de la cicatrización

2.2.7.1 Fase de hemostasia e inflamatoria

Una herida produce la ruptura de los vasos sanguíneos con la consecuente exposición de la matriz extracelular a las plaquetas. El colágeno presente en el subendotelio resulta expuesto e interacciona con estas células, provocando los

fenómenos de la agregación y desgranulación plaquetaria; además de activar la cascada de coagulación ⁽⁶²⁾.

Los gránulos α de las plaquetas liberan varias sustancias en la herida, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor transformador de crecimiento β (TGF – β), factor activador de plaquetas (PAF), fibronectina y serotonina ⁽⁶²⁾.

La cascada de coagulación tiene como resultado final la activación de la protombina en trombina, enzima que cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina. Esta fibrina tiene la capacidad de unirse con otras de su mismo tipo, formando así una gran red de fibrina que estabiliza el coágulo. Este coágulo de fibrina también sirve como una estructura base donde podrán migrar células inflamatorias como leucocitos polimorfonucleares y monocitos ⁽⁶²⁾.

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN): Son las primeras células en infiltrar la herida, actuando desde las 24 hasta las 48 horas. Estas células migran hacia la zona de la herida gracias a diversos factores como la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular ocasionada por sustancias como la bradiquinina y factores C3a y C5a del sistema del complemento; liberación de factores quimiotácticos entre los que destacan el TNF α , TGF β y la IL-1; y por productos liberados por las bacterias. Entre los polimorfonucleares, destacan principalmente los neutrófilos, cuyas funciones más importantes son realizar la fagocitosis de bacterias y el desecho de los tejidos. Adicionalmente, mediante la producción de citocinas, los neutrófilos intervienen en la angiogénesis y síntesis de colágeno ⁽⁶²⁾.

Los macrófagos: Las segundas células en migrar al sitio de la herida son los macrófagos y se consideran a estos de vital importancia para una adecuada cicatrización, pudiendo encontrar concentraciones importantes de estos de 48 a 96 horas después de la lesión y pueden permanecer hasta la cicatrización completa. Los macrófagos al igual que los polimorfonucleares realizan la función de fagocitosis, sin embargo, su función primordial está relacionada con la producción de gran variedad de citocinas y factores de crecimiento, que influyen positivamente en la cicatrización de la herida. Por ejemplo, los factores de crecimiento TGF β ,

EGF y VEGF controlan la proliferación de células, formación de vasos sanguíneos y síntesis de matriz ⁽⁶²⁾.

Citocinas como la interleucina (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) secretados por los neutrófilos y los macrófagos estimulan la síntesis de óxido nítrico (NO), el cual posee efectos antiinfecciosos, e induce la proliferación y migración de los queratinocitos ⁽⁶⁰⁾.

Lucas et al. (2010) ⁽⁶³⁾, demostraron el rol importante que cumplen los macrófagos en la reparación de las heridas, utilizando ratones a los cuáles se les inducía la disminución de la cantidad de macrófagos en diferentes estadios de la cicatrización. Se observó que en las primeras fases como la inflamatoria, la depleción de macrófagos resulta en una vascularización deficiente, tejido de granulación con escasos fibroblastos y una cicatrización incompleta.

Los linfocitos T: Alcanzan su concentración máxima una semana después de la lesión y aunque su función en la cicatrización no está bien definida, se sabe que estos cumplen un papel fundamental. Se cree que ellos pueden modular el ambiente de la herida y se ha demostrado que en ausencia de linfocitos T disminuye la cantidad de colágeno en la herida; aunque la supresión de solamente el grupo CD8 de linfocitos favorecería la cicatrización ⁽⁶²⁾.

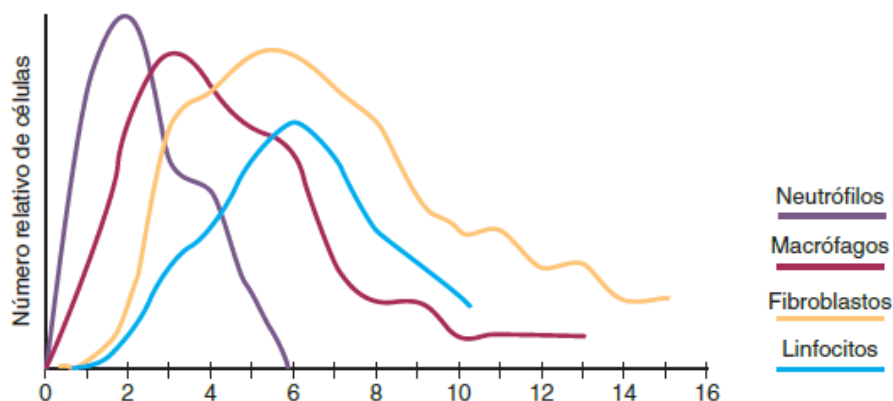


Figura N°8. Proliferación de células en las distintas etapas de la cicatrización

Fuente: Schwartz. Principios de cirugía, 2015.

2.2.7.2 Fase proliferativa o de granulación

La fase proliferativa empieza aproximadamente al 4to día de producida la lesión y suele extenderse hasta el día 12. Esta fase comienza con la migración de los fibroblastos al sitio de la herida, mediado principalmente por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Los fibroblastos una vez allí, proliferan y se activan, gracias a las citocinas y factores de crecimiento liberados por los macrófagos, para poder realizar su función de síntesis y remodelación de la matriz ⁽⁶²⁾.

Los fibroblastos sintetizan inicialmente una matriz provisional formada por fibrina y el glucosaminoglucano denominado ácido hialurónico. Esta matriz es importante porque favorece la migración celular, y una vez que se alcanzan cantidades suficientes de fibroblastos estos degradan el ácido hialurónico y en su lugar se depositan glucosaminoglucanos sulfatados principalmente el dermatán y el sulfato de condroitina. Al mismo tiempo, los fibroblastos van sintetizando y depositando colágeno en la cicatriz; y mientras esto sucede, los glucosaminoglucanos se añaden a la estructura del colágeno ^(62,64).

El colágeno es una de las proteínas más abundantes en el cuerpo, de vital importancia en la cicatrización de las heridas ya que le ofrece una resistencia mecánica. Existen al menos 18 tipos de colágeno, los más importantes para la cicatrización de las heridas son el tipo I y III, ambos presentes en la matriz extracelular de la piel. Para que haya una correcta síntesis del colágeno debe haber flujo adecuado de oxígeno a la herida, deben existir nutrientes y cofactores en proporciones adecuadas, y además el ambiente de la herida debe estar ausente de infección y con un gran riego vascular ⁽⁶²⁾.

De forma paralela a la proliferación de fibroblastos con el consecuente depósito de colágeno, se lleva a cabo la formación del denominado tejido de granulación, el cual está constituido por vasos sanguíneos, fibroblastos y macrófagos. Las células endoteliales empiezan a formar nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), los cuales migran e invaden la matriz inicial formada por fibronectina, ácido hialurónico

y colágeno. Este proceso de angiogénesis es estimulado esencialmente por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y numerosas citocinas como el TGF β y las angiopoyetinas. La red de vasos sanguíneos finalmente va disminuyendo, a medida que aumenta la producción de colágeno y formación de la cicatriz ^(60,64).

Otro evento que ocurre durante la fase proliferativa es el de la epitelización, que se caracteriza por la migración y proliferación de células epiteliales (queratinocitos) de las zonas cercanas a la lesión. Estas células sufren cambios como la pérdida de su adhesión a células vecinas y el desarrollo de filamentos de actina que le otorgan movilidad; los cuales tienen como resultado la separación entre células epidérmicas y también separación de la dermis subyacente, favoreciendo de esta forma, su migración ⁽⁶⁵⁾. Células basales de zonas proximales al borde de la herida, producen nuevas células por división celular y éstas migran a la matriz provisional de la herida. La membrana basal se forma gracias a la secreción de laminina y colágeno tipo IV por los queratinocitos y fibroblastos. Luego de cubrirse la lesión, las células epiteliales adquieren forma cilíndrica y se dividen rápidamente para reconstituir las capas del epitelio, finalizando con la queratinización del estrato córneo ^(62,64).

2.2.7.3 Fase de maduración y remodelación

Esta fase tiene su inicio en la fase proliferativa y se caracteriza por la reorganización del colágeno previamente sintetizado. El contenido de colágeno resulta del equilibrio entre la formación de colágeno por parte de los fibroblastos y de su degradación por las enzimas metaloproteinasas ⁽⁶²⁾.

La composición de la cicatriz va cambiando gradualmente: inicialmente, la matriz está formada por fibronectina y colágeno tipo III; luego la conforman en mayor cantidad los glucosaminoglucanos; y la matriz final se compone de colágeno tipo I. Esta fase de remodelación dura varios meses hasta que se logra una cicatriz formada casi exclusivamente por colágeno, sin vasos ni elementos celulares ⁽⁶²⁾.

2.2.8 Factores de crecimiento que participan en la cicatrización de heridas

(66)

PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas): Encargada de la quimiotaxis para leucocitos y estimular la angiogénesis y contracción de la herida.

TGF – α (Factor alfa de transformación de crecimiento): Estimula la proliferación y migración de los queratinocitos.

TGF – β (Factor beta de transformación de crecimiento): Tiene una función similar al PDGF

KGF (Factor de crecimiento de los queratinocitos): Estimula la proliferación y migración de los queratinocitos.

VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular): Estimula la mitosis de las células endoteliales.

IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina): Encargada de la migración y mitosis de los queratinocitos, además de estimular la síntesis de colágeno y matriz extracelular.

EGF (Factor de crecimiento epidérmico): Estimula la proliferación y migración de queratinocitos y fibroblastos.

FGF (Factor de crecimiento de fibroblasto): Estimula la mitosis para los queratinocitos y fibroblastos, favorece la angiogénesis y el depósito de matriz.

2.2.9 Clasificación de curación de las heridas

Primera Intención: Cuando la herida es suturada de inmediato. Lo cercano de sus bordes amenora el espacio en que se regenera la herida ⁽⁶⁷⁾.

Segunda Intención: Es cuando la herida tiene lugar con los bordes separados, todo el proceso de cicatrización se desarrolla a la vista, hasta que el epitelio recubre el tejido regenerado ⁽⁶⁸⁾. La curación por segunda intención difiere de la primera en varios aspectos ⁽⁶⁹⁾: el coágulo que se forma es de mayor tamaño y la superficie de la herida es rica en fibrina y fibronectina; la inflamación es más pronunciada; forman mayor cantidad de tejidos granulares; y la curación implica la contracción de la herida.

Tercera Intención: Cuando se hace la sutura diferida de las heridas. En la fase anterior a la sutura, la herida inicia su curación por segunda intención por lo que se produce su contracción ⁽⁶⁷⁾.

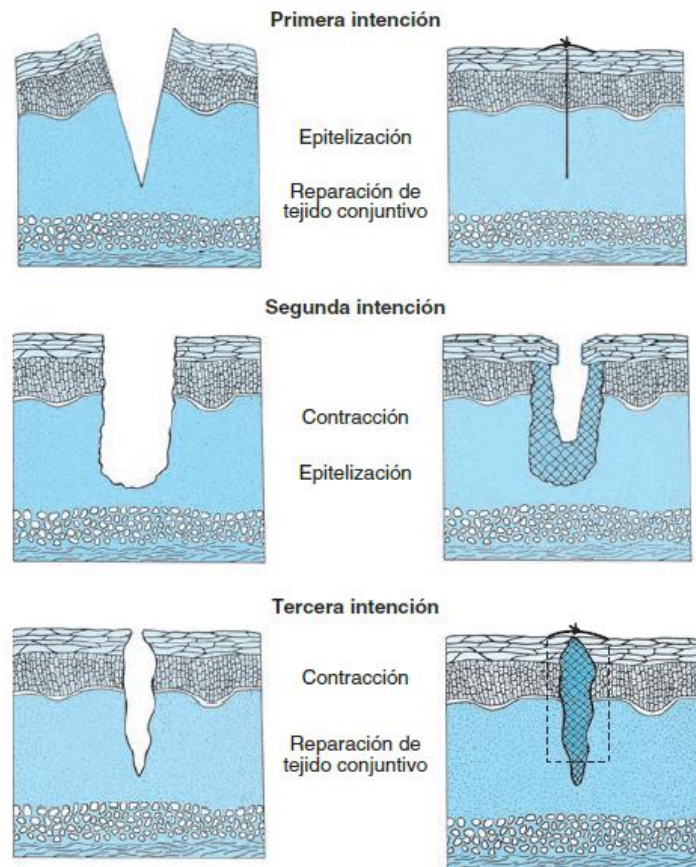


Figura N°9. Tipos de curación de heridas
Fuente: Schwartz. Principios de cirugía, 2015.

2.2.10 Factores que afectan la cicatrización de heridas

Existe una gran cantidad de factores que podrían favorecer o perjudicar el curso normal de una cicatrización, tales como: los factores locales que son los que están directamente relacionados con la herida y los factores sistémicos que son factores relacionados con la persona, tales como su estado general de salud, el padecimiento de alguna enfermedad, los cuales podrían interferir en la cicatrización de heridas ⁽⁷⁰⁾.

2.2.10.1 Factores locales

Oxigenación: Como consecuencia de la lesión cutánea, es indispensable el uso de más oxígeno, es decir cuando un área lesionada presenta hipoxia, el proceso de reparación tisular se ve afectado. El oxígeno no solo es importante para la producción de ATP, si no también estimular mediadores celulares útiles para el proceso de cicatrización ⁽⁷¹⁾.

Infecciones: El desarrollo usual de una cicatrización puede verse afectado gravemente por las infecciones, ya que a través de la herida los microorganismos pueden migrar a la profundidad de los tejidos. Las bacterias pueden liberar exotoxinas y endotoxinas (esta última, solo en su muerte), las cuales son tóxicas en células diana específicas. La destreza de un microorganismo para sobrevivir dentro del huésped se basa en poder detectar los cambios que sufre su entorno, y de esa manera poder actuar de forma inmediata ⁽⁷²⁾.

2.2.10.2 Factores sistémicos

Años: Es cierto que, a mayor cantidad de años, la piel de una persona sufre cambios los cuales afectan directamente la cicatrización de una herida, pudiendo causar un retraso de esta. Esto podría ser debido a una disminución de la actividad de los macrófagos, retraso en el proceso de epitelialización y angiogénesis, menos capacidad del colágeno para remodelarse. Pero, en la mayoría de los casos la herida cicatrizará, recuperando la funcionalidad de la piel ⁽⁷³⁾.

Diabetes: Esta enfermedad por sí sola presenta muchas complicaciones, debido a una marcada hiperglicemia, la cual afecta y deteriora muchos órganos vitales, incluyendo todos factores relacionados a la cicatrización provocando dificultad para realizar reparaciones fisiológicas. Además de producir toxicidad a largo plazo, lo cual empeora aún más la posibilidad de cicatrización ⁽⁷⁰⁾.

Medicamentos: Existen medicamentos tales como los glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos y los medicamentos quimioterapéuticos que tienen un impacto importante en la cicatrización de las heridas, ya que en ciertos casos se produce una cicatrización incompleta por inhibición de factores claves en la cicatrización ⁽⁷⁰⁾.

2.2.11 Tratamiento de las heridas

El tratamiento básico de las heridas depende del tipo de herida: si es aguda o crónica. En las agudas, se pueden utilizar: suturas, adhesivos tópicos, vendas, películas de poliuretano. Si la herida es crónica, se puede usar: apósitos o gasas, parches, colágeno, piel cultivada sintética ya sea animal o humana el cual se usa en distintos padecimientos como quemaduras, úlceras venosas y diabéticas; sin embargo, se encuentran en fase de investigación clínica. Otros tratamientos como la luz polarizada usada como fototerapia ayudan a normalizar el funcionamiento de las enzimas celulares cutáneas ⁽¹⁵⁾.

Aunque los productos antes mencionados son muy útiles para la cicatrización de las heridas, es importante recordar que por lo general cualquier herida contiene bacterias que no necesariamente representan un peligro para su adecuada cicatrización. Sin embargo, también existen algunos microorganismos más agresivos que invaden los tejidos ocasionando efectos perjudiciales como una infección. El diagnóstico de infección de una herida se basa principalmente en criterios clínicos que incluyen por ejemplo la evaluación del paciente, de los tejidos que rodean la herida y de la propia herida en busca de signos y síntomas de infección. El tratamiento necesario para esta infección será un tratamiento a base de antisépticos y antibióticos ⁽⁷⁴⁾.

Los antisépticos

Son sustancias empleadas por vía tópica en tejidos vivos con la finalidad de destruir o inhibir la proliferación de microorganismos. Generalmente son aplicados sobre las heridas, y se pueden diferenciar de los antibióticos debido a que generan poca resistencia y son de amplio espectro ⁽⁷⁵⁾.

Existe controversia por su uso, ya que algunos mecanismos de acción representan un peligro para la piel. Por ejemplo, los alcoholes destruyen las membranas celulares, los amonios cuaternarios desnaturalizan proteínas, el agua oxigenada es un agente oxidante muy fuerte, la povidona y clorhexidina actúan por toxicidad directa, estas sustancias no diferencian entre células huéspedes y bacterias, por lo

que atacan a todas indistintamente. Pero hay quienes intentan diluir el antiséptico a concentraciones bajas y probar el mismo efecto antibacteriano ⁽¹⁶⁾.

Uno de los antisépticos usados era también el triclosán, hasta que en el 2016 la F.D.A. (Food and Drug Administration) lo eliminó oficialmente de la lista de sustancias permitidas para su uso en los jabones para manos y geles de baño antibacterianos de venta libre, debido a que podría presentar riesgos para la salud, como resistencia bacteriana o efectos hormonales ^(76,77).

Los antibióticos

Este tipo de fármacos ha sido utilizado por muchos años en el tratamiento de infección de heridas, es decir cuando el microorganismo ha invadido el tejido y se multiplica. Aunque su uso indiscriminado ha ocasionado la aparición de cepas bacterianas resistentes a estos, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (SARV) y especies multirresistentes de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* y de infecciones asociadas a la asistencia médica, como la diarrea por *Clostridium difficile* ^(16,74).

El antibiótico por usar dependerá del agente aislado y su sensibilidad. Hay una gran variedad de preparaciones que han demostrado ser eficaces para reducir los efectos de los recuentos bacterianos en las heridas. Los preparados de plata son antibacterianos tópicos (Acetato de Mafenide, Sulfadiazina de Plata, Acticoat®, Actisorb®) usados en pacientes quemados por su amplio espectro antibacteriano, antifúngico, antiviral y por no tener efectos dañinos en la cicatrización. Los antibacterianos que inhiben la síntesis proteica como la Bacitracina y la Mupirocina, no dañan los componentes de la herida y son muy efectivos contra cocos Gram positivos. Los antimicrobianos tópicos obligan a curar con más frecuencia la herida lo que podría conllevar a producir una resistencia bacteriana, reacciones alérgicas y alteraciones en la cicatrización ⁽¹⁶⁾.

2.3 Formulación de hipótesis

2.3.1 Hipótesis general

Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.* (alcachofa) presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

2.3.2 Hipótesis específicas

1. Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.* (alcachofa) tienen tipos de componentes químicos que influyen en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.
2. Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.* (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25 %, administrados bajo la forma farmacéutica de crema presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

2.4 Variables

2.4.1 Operacionalización de Variables

Tabla N°1: Operacionalización de variables

VARIABLE INDEPENDIENTE	INDICADORES
Componentes químicos de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara Cardunculus L.</i>	Presencia de tipos de componentes químicos: flavonoides, alcaloides, etc.
VARIABLE DEPENDIENTE	INDICADORES
Efecto cicatrizante	Fuerza de tensión

Fuente: propia

2.5 Marco conceptual

1. **Angiogénesis:** formación de nuevos vasos sanguíneos tomando como origen vasos sanguíneos previamente existentes ⁽⁷⁸⁾.
2. **Antioxidante:** toda sustancia capaz de inhibir los efectos oxidantes de los radicales libres, proporcionando electrones a estos con el fin de estabilizarlos ⁽⁷⁹⁾.

3. **Cicatrización:** Serie de sucesos complejos en donde están involucrados diversos tipos celulares y sustancias producidas por estas, con el fin de producir la reparación de un tejido dañado ⁽⁶⁵⁾.
4. **Citocinas:** Proteínas producidas por el epitelio, el endotelio, tejido conjuntivo, aunque principalmente por los linfocitos y los macrófagos, que modulan la función de otros tipos celulares ⁽⁸⁰⁾.
5. **Concentración:** Cantidad de un soluto contenida en una cantidad determinada de solvente o en una cantidad determinada de solución ⁽⁸¹⁾.
6. **Cromatografía:** técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla, la cual es transportada por una fase móvil a diferentes velocidades sobre una fase estacionaria, produciéndose de esta manera la separación ⁽⁴⁾.
7. **Extracto:** Preparados obtenidos a partir de una droga por evaporación total o parcial de los solventes utilizados para la extracción ⁽⁴⁾.
8. **Factores de crecimiento:** Proteínas que regulan la proliferación celular tanto en estado fisiológico o como respuesta a una lesión con la finalidad de reparar las células dañadas ⁽⁸⁰⁾.
9. **Fitoterapia:** ciencia que se encarga del estudio de los recursos de origen vegetal para su aplicación de forma terapéutica ⁽⁸²⁾.
10. **Flavonoides:** Compuestos químicos que se caracterizan porque en su estructura presentan dos anillos fenilo unidos mediante un anillo de pirano heterocíclico ⁽⁴⁵⁾.
11. **Herida:** Interrupción de la continuidad celular en un tejido como consecuencia de una agresión o trauma ⁽⁶⁵⁾.
12. **Matriz extracelular:** Complejo macromolecular que se remodela constantemente, formando una malla alrededor de las células la cual le sirve como soporte, permite la adhesión con otras células y almacenar diversos factores de crecimiento ⁽⁶⁹⁾.
13. **Polifenoles:** Compuestos químicos originados principalmente en las plantas, cuya estructura se caracteriza por la presencia de anillos fenólicos ⁽⁴⁵⁾.
14. **Queratinocitos:** células que se encuentran en mayor cantidad formando la epidermis de la piel ⁽⁵⁹⁾.

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

Cuantitativo y experimental.

3.2 Diseño de estudio

Experimental: diseño con posprueba únicamente y grupo de control.

3.3 Población vegetal

100 plantas de *Cynara cardunculus* L. por 10 m² de superficie cultivada.

3.4 Muestra vegetal

4 kilogramos de hojas y 4 kilogramos de brácteas de *Cynara cardunculus* L.

3.5 Población animal

Ratones albinos de la especie *Mus musculus*, machos, de 2 meses de edad, de peso mayores a 25 g, del Instituto Nacional de Salud.

3.6 Muestra animal

Sesenta ratones albinos de la especie *Mus musculus*, machos, de 2 meses de edad, de peso mayores a 25 g. adquiridos en el Instituto Nacional de Salud.

3.7 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.7.1 Recolección y preparación de la muestra

La especie vegetal fue recolectada en el distrito de Ingenio, provincia de Huancayo, departamento de Junín, a 3460 msnm, en el mes de Agosto, antes de la floración, con un peso aproximado de 4 Kg de hojas y 4 Kg de brácteas (Anexo N°1).

Muestras de una rama con hojas y de una cabeza floral fueron utilizadas para la clasificación taxonómica de la especie, la cual se realizó en el Museo de Historia Natural de la UNMSM (Anexo N°2). En el laboratorio de Química Orgánica de la UNMSM se realizó la limpieza, trozado

y posteriormente el secado de la muestra en una estufa a temperatura de 40°C. Las muestras ya secas, fueron trituradas en un molino de cuchillas automático, fueron pesadas y almacenadas en frascos ámbar.

3.7.2 Preparación de los extractos etanólicos

Se maceraron 305,3 g del polvo triturado de hojas y 324,4 g del polvo triturado de brácteas de *Cynara cardunculus L* en 1200 mL de etanol a 96° durante 7 días con agitación de por lo menos una vez al día.

Pasados los 7 días se filtraron las soluciones y el solvente fue evaporado en una estufa a temperatura de 40°C, obteniéndose así los extractos etanólicos de *Cynara cardunculus L* : 71, 7 g de las hojas y 26,2 g de las brácteas. Los extractos fueron guardados en frascos ámbar para ser usados luego en los ensayos fitoquímicos y en el ensayo farmacológico (Figura N°10).

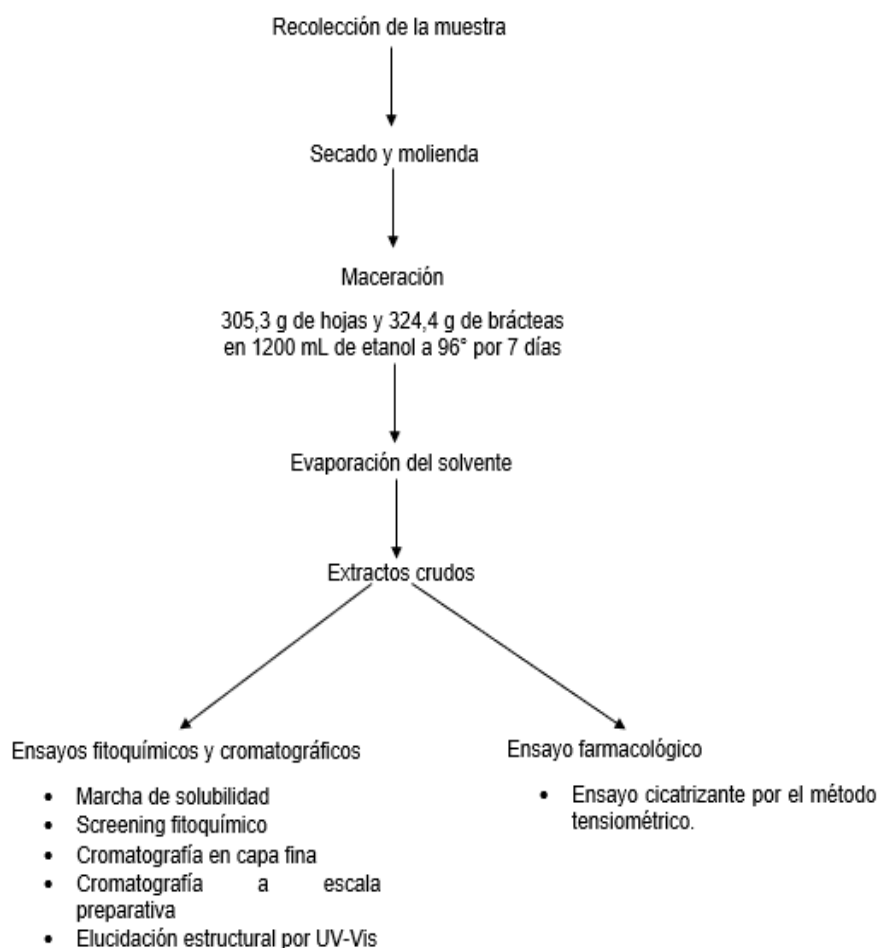


Figura N°10: Diagrama de flujo de la parte experimental

Fuente: propia

3.7.3 Ensayos fitoquímicos

3.5.3.1 Prueba de solubilidad

Muestras de 5 mg de los extractos fueron tratadas con 0,5 mL de solventes con polaridad decreciente: agua destilada, etanol, metanol, butanol y diclorometano.

3.5.3.2 Marcha fitoquímica

A muestras de 5 mg de los extractos disueltas en etanol, se añadieron reactivos para la identificación de componentes químicos según lo descrito por Lock ⁽⁵⁾:

Compuestos fenólicos: 5 mg de muestra + 2 gotas de FeCl₃

Flavonoides: 5mg de muestra + cintas de Mg + gotas de HCl concentrado

Taninos: 5mg de muestra + 2 gotas de reactivo gelatina al 1%

Aminoácidos libres: 5 mg de muestra + 2 gotas de reactivo ninhidrina

Alcaloides: 5 mg de muestra + 2 gotas del reactivo Dragendorff

5 mg de muestra + 2 gotas del reactivo Mayer.

Quinonas: 5mg de muestra + 2 gotas de reactivo Bornträger

Glicósidos: 5mg de muestra + 2 gotas de reactivo α -naftol + 3 gotas de H₂SO₄, sin agitación.

3.7.4 Ensayos cromatográficos

3.5.4.1 Cromatografía en capa fina analítica

Se utilizaron muestras de 30 mg de los extractos para los ensayos de cromatografía en capa fina analítica, realizados en placas cromatográficas de 7 x 2.5 cm, utilizando como fase estacionaria sílica gel GF 254 y como sistema de solventes diclorometano y etanol en proporción de 3:1. Seguidamente, se revelaron las placas mediante una lámpara de luz UV a longitudes de onda de 254 nm y 365 nm.

3.5.4.2 Cromatografía en capa fina a escala preparativa

Se utilizaron muestras de 30 mg de los extractos para los ensayos de cromatografía en capa fina a escala preparativa, realizados en placas cromatográficas de 20 x 5 cm, utilizando como fase estacionaria sílica gel GF 254 y como sistema de

solventes diclorometano y etanol en proporción de 2:1. Seguidamente, se revelaron las placas mediante una lámpara de luz UV a longitudes de onda de 254 nm y 365 nm.

3.7.5 Elucidación estructural

Se desorbieron las manchas de las placas mediante raspado y utilizando etanol para separarlos de la sílica gel. Las fracciones obtenidas fueron almacenadas en viales para su lectura mediante espectrofotometría UV-Vis.

3.7.6 Elaboración de las cremas

En primer lugar, se elaboró una crema base de acuerdo con la siguiente formulación (Tabla N°3):

Tabla N°2: Formulación de la crema base

Ingredientes	Cantidad (%)
Fase oleosa	
Vaselina sólida	3%
Ácido esteárico	4%
Cera lanette O	3%
Fase acuosa	
Propilenglicol	3%
Parabenos	0,2%
Agua destilada csp	100%

Fuente: propia

Para todas las cremas de los extractos al 1, 10 y 25 % se utilizó la crema base y se adicionaron cantidades de extracto según la concentración requerida (Anexo N°8).

3.7.7 Ensayo farmacológico

3.5.6.1 Diseño experimental

Se utilizaron sesenta ratones albinos de la especie *Mus musculus*, machos, de 2 meses de edad, con un peso de 30 g \pm 1,4, bajo condiciones controladas.

Los animales fueron divididos en 10 grupos de 6 individuos cada uno. De estos, en 9 de ellos se siguió el siguiente procedimiento: se depiló el lomo de los ratones utilizando crema depilatoria Depile® y se observó por 24 horas. Luego de constatar

que no se produjo ninguna irritación en la piel de los animales, se realizaron dos cortes de 1 cm de longitud en el lomo de cada uno de ellos. Pasada una hora se inició con la aplicación de los tratamientos, los cuales se realizarán cada 12 horas durante 7 días ⁽²⁴⁾.

En el grupo X, se depiló el lomo de los ratones igual que en los anteriores grupos, pero a este grupo no se le realizó ningún corte. (Figura N°11)

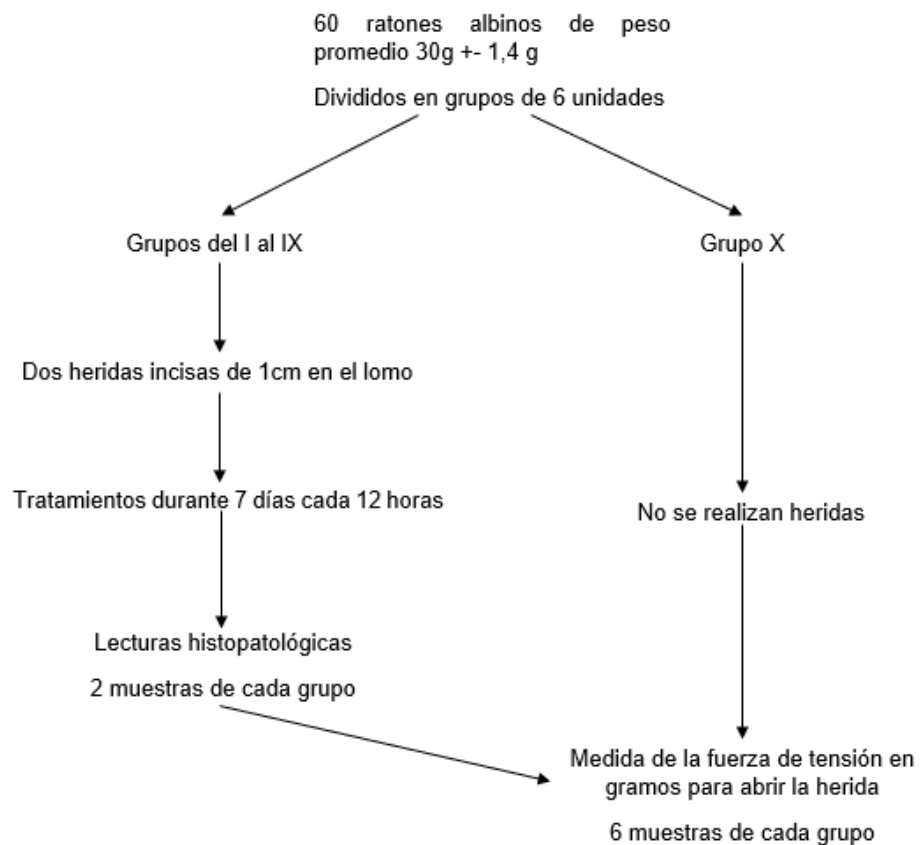


Figura N°11: Diseño experimental del efecto cicatrizante

Fuente: propia

Grupo I: No se le aplicó ningún tratamiento.

Grupo II: Se le aplicó una crema base.

Grupo III: Se le aplicó una crema elaborada a base de extracto de hojas de *Cynara cardunculus L.* al 1%

Grupo IV: Crema elaborada a base de extracto de hojas de *Cynara cardunculus L.* al 10%

Grupo V: Crema elaborada a base de extracto de hojas de *Cynara cardunculus L.* al 25%

Grupo VI: Crema elaborada a base de extracto de brácteas de *Cynara cardunculus L.* al 1%

Grupo VII: Crema elaborada a base de extracto de brácteas de *Cynara cardunculus L.* al 10%

Grupo VIII: Crema elaborada a base de extracto de brácteas de *Cynara cardunculus L.* al 25%

Grupo IX: Crema Fesanil®

Grupo X: Piel intacta

3.5.6.2 Efecto cicatrizante

Culminado los 7 días de tratamiento, los animales fueron sacrificados utilizando el anestésico ketamina por vía intraperitoneal.

Para medir el efecto cicatrizante en las heridas, se utilizó el método tensiométrico y se confirmaron los resultados mediante lecturas histológicas.

El método tensiométrico, descrito por primera vez por Howes et.al ⁽⁸³⁾, se fundamenta en la cantidad de fuerza necesaria para abrir una herida.

En esta investigación se midió esta fuerza en base a los gramos necesarios de arena necesarios para producir la apertura de la herida. Se colocó a cada animal en un soporte tensiométrico y a ambos lados de la herida se colocaron ganchos que sirvieron como puntos de tensión. Uno de los puntos fue acondicionado con un recipiente previamente pesado, donde se fue añadiendo arena hasta lograr la

apertura de la herida. Finalmente, se pesaron los gramos de arena utilizando una balanza ⁽⁸⁴⁾ (Anexo N°9).

El porcentaje de efecto cicatrizante fue calculado con la siguiente fórmula:

$$\%Efecto\ cicatrizante = \frac{Fuerza\ de\ tensión\ de\ la\ herida\ tratada}{Fuerza\ de\ tensión\ de\ la\ piel\ intacta} \times 100$$

Para la valoración histológica, las muestras fueron obtenidas a través de la sección del área que comprende la herida; y fueron fijadas en formaldehído al 10 por ciento, y fueron analizadas en el Servicio de Patología del Hospital Arzobispo Loayza.

Se realizó la deshidratación de las muestras utilizando alcoholes, primero a concentración de 70°, luego 96 ° y finalmente alcohol absoluto. A continuación, se realizó el proceso de aclaramiento utilizando xilol. Posteriormente se ejecutó la inclusión de las muestras en parafina con la finalidad de obtener un bloque sólido para más adelante realizar los cortes. Los cortes se realizaron con un micrótopo y tuvieron un grosor de 3 micras; seguidamente estos fueron colocados en un portaobjeto de vidrio para su secado. Previó a la tinción, las muestras fueron desparafinadas con xilol y rehidratadas con alcoholes; la tinción utilizada fue la de hematoxilina y eosina. Luego de la tinción, se volvió a deshidratar las muestras con alcoholes de 70°, 96 y absoluto, con la finalidad de que se pueda realizar el montaje del cubreobjetos. Finalmente, dicho montaje se realizó utilizando el agente de pegado Entellan® ⁽⁵⁹⁾.

3.7.8 Técnica de procesamiento de datos

Los datos recolectados se organizaron, enumeraron y fueron ingresados al programa Microsoft Excel con sus respectivas codificaciones.

Estos datos, posteriormente fueron transferidos al programa IBM SPSS Statistic versión 24 para su análisis estadístico. Se estableció la distribución de los datos mediante medidas de tendencia central, dispersión y forma. La contrastación de las hipótesis se llevó a cabo utilizando la prueba paramétrica ANOVA de un factor, previa realización de pruebas de normalidad y homogeneidad de varianzas.

Posteriormente, para la comparación de grupos se utilizó prueba post hoc de Tukey. Los resultados de los análisis estadísticos fueron plasmados en tablas y figuras. Se consideró un margen de error estadístico de 5 %

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

1.1 Presentación de los resultados

4.1.1 Prueba de solubilidad

Tabla N°3: Resultados de la prueba de solubilidad de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.*

SOLVENTE	ORGANO DE LA PLANTA	
	HOJAS	BRÁCTEAS
Diclorometano	-	+
Butanol	-	+
Etanol	+	+
Metanol	++	++
Agua destilada	+	+

Leyenda: (-) Insoluble, (+) poco soluble, (++) soluble

Fuente: propia

4.1.2 Marcha Fitoquímica

Tabla N°4: Resultados de la marcha fitoquímica de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.*

REACTIVO	METABOLITOS	ÓRGANO DE LA PLANTA	
		HOJAS	BRÁCTEAS
Gelatina	Taninos	-	-
Ninhidrina	Aminoácidos	-	-
Tricloruro férrico	Compuestos Fenólicos	+++	+++
Dragendorff	Alcaloides	++	++
Mayer	Alcaloides	++	++
Hidróxido de sodio	Quinonas	-	+
Shinoda	Flavonoides	++	+
Molish	Glicósidos	+	+

Leyenda: (-) Negativo, (+) poco, (++) moderado, (+++) abundante.

Fuente: propia

4.1.3 Elucidación estructural por espectrofotometría UV-VIS.

4.1.3.1 Muestras del extracto etanólico de brácteas

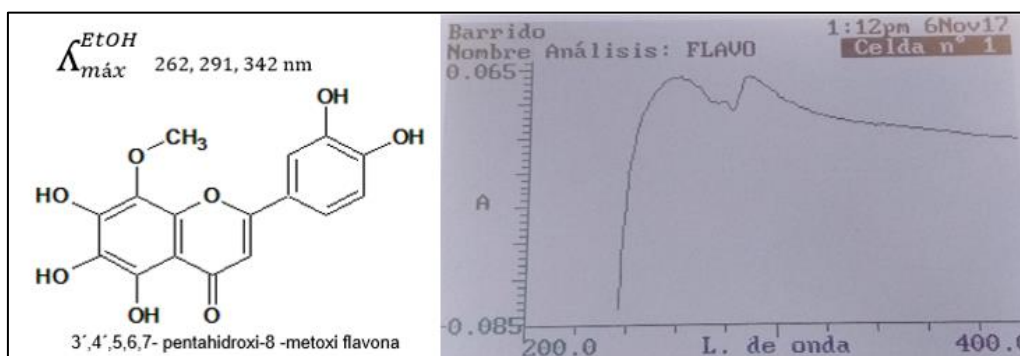


Figura N°12. Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 1 de brácteas

Fuente: propia

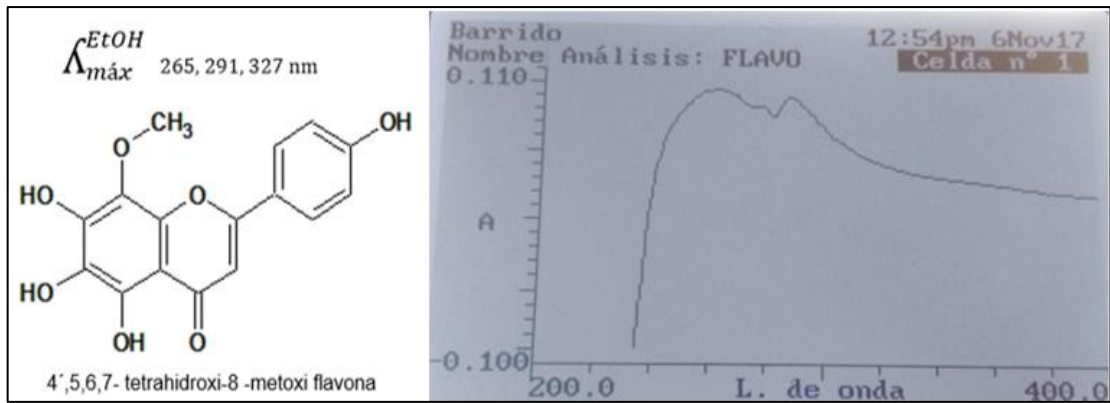


Figura N°13: Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 2 de brácteas
Fuente: propia

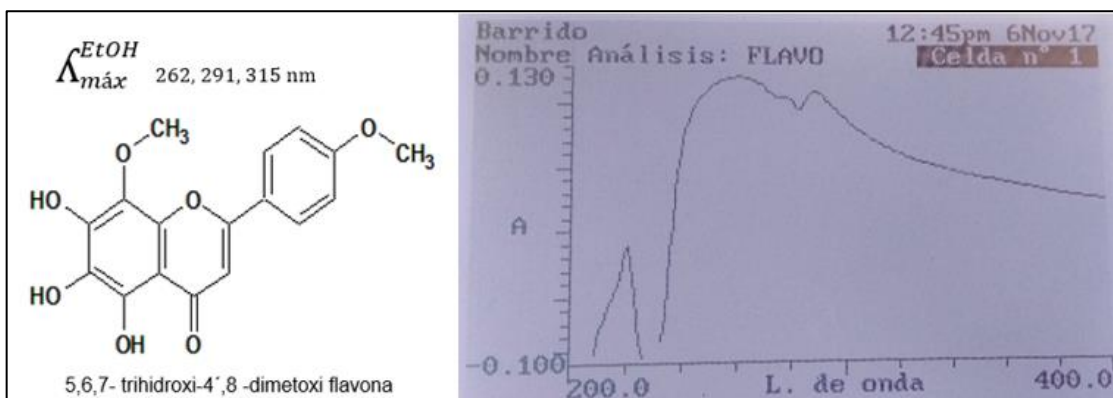


Figura N°14: Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 3 de brácteas
Fuente: propia

4.1.3.2 Muestras del extracto etanólico de hojas

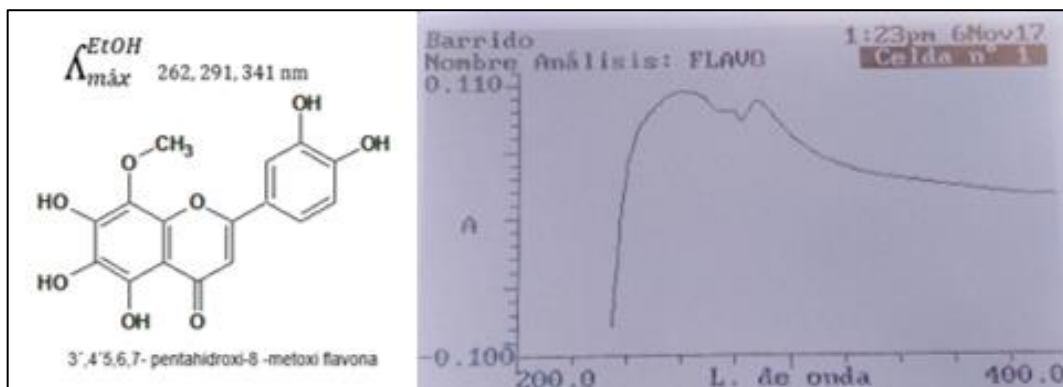


Figura N°15: Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 1 de hojas
Fuente: propia

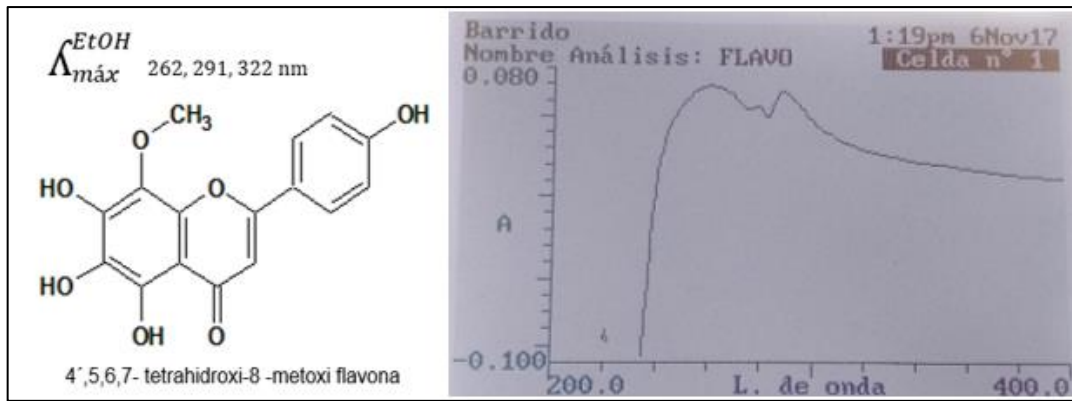


Figura N°16: Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 2 de hojas

Fuente: propia

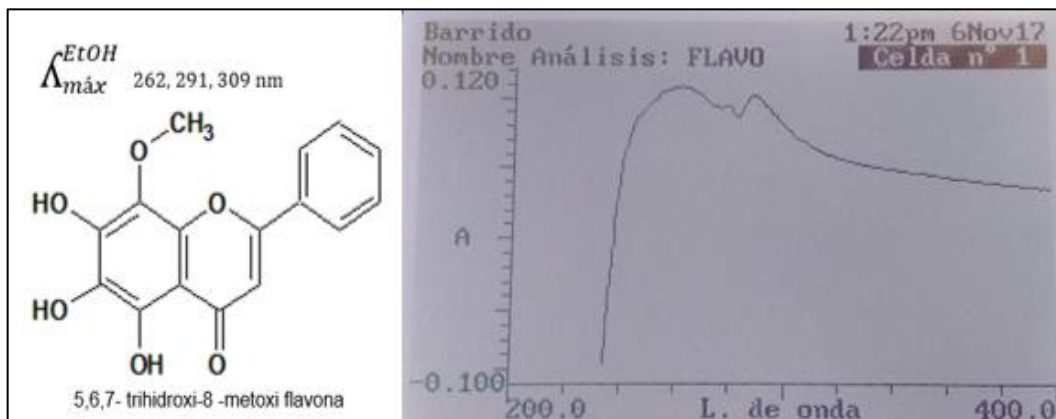


Figura N°17: Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 3 de hojas

Fuente: propia

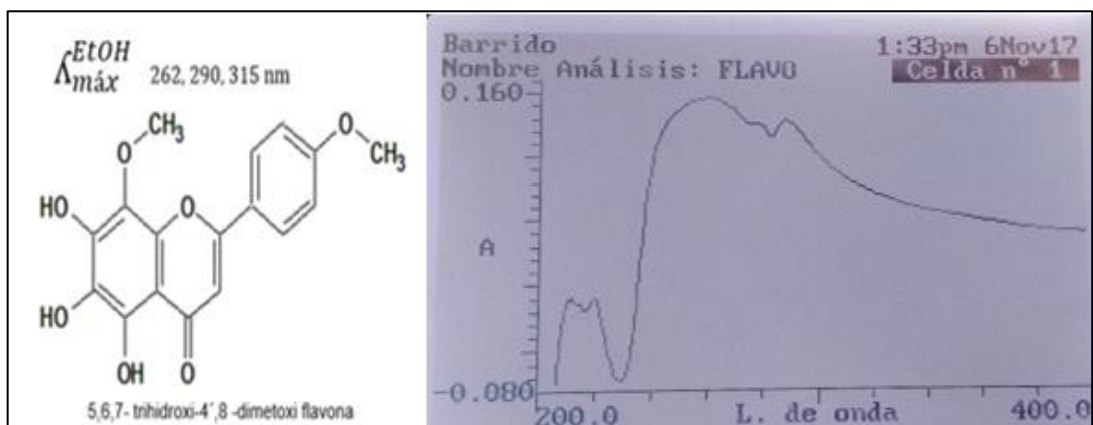


Figura N°18 Espectro UV-Vis y propuesta estructural de la muestra 4 de hojas

Fuente: propia

4.1.4 Efecto cicatrizante

Tabla N°5: Efecto de los extractos de *Cynara cardunculus* L. sobre la fuerza de tensión

TRATAMIENTO	n	MEDIA ± DE (g)	RANGO	p-VALOR
Sin tratamiento	6	41,67 ± 9,31 ^{c, d}	32;55	<0.05
Crema base		45, 00 ± 7,27 ^{c, d}	34;54	
Hojas 1 %		79,00 ± 12,79 ^{a, b, c}	65;98	
Hojas 10 %		86,83 ± 11,86 ^{a, b, c}	75;103	
Hojas 25 %		72,50 ± 7,92 ^{a, b, c}	62;81	
Brácteas 1%		78,00 ± 13,48 ^{a, b, c}	66;102	
Brácteas 10%		111,83 ± 17,43 ^{a, b, d}	84;128	
Brácteas 25 %		93,67 ± 14,81 ^{a, b}	76;115	
Fesanil		79,00 ± 11,08 ^{a, b, c}	67;95	

Leyenda: n: número de individuos por grupo DE: Desviación Estándar

a: diferencia significativa comparado con sin tratamiento

b: diferencia significativa comparado con crema base

c: diferencia significativa comparado con brácteas 10 %

d: diferencia significativa comparado con Fesanil

Fuente : propia

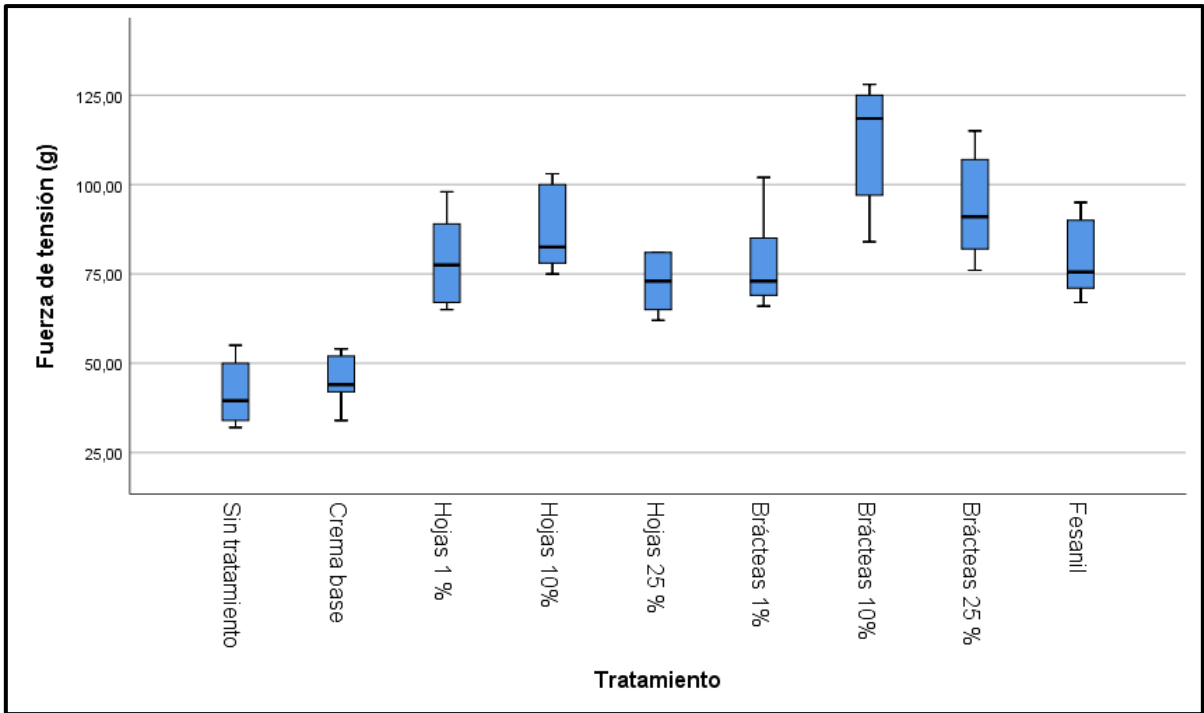


Figura N°19: Efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de *Cynara cardunculus* L.

Fuente: propia

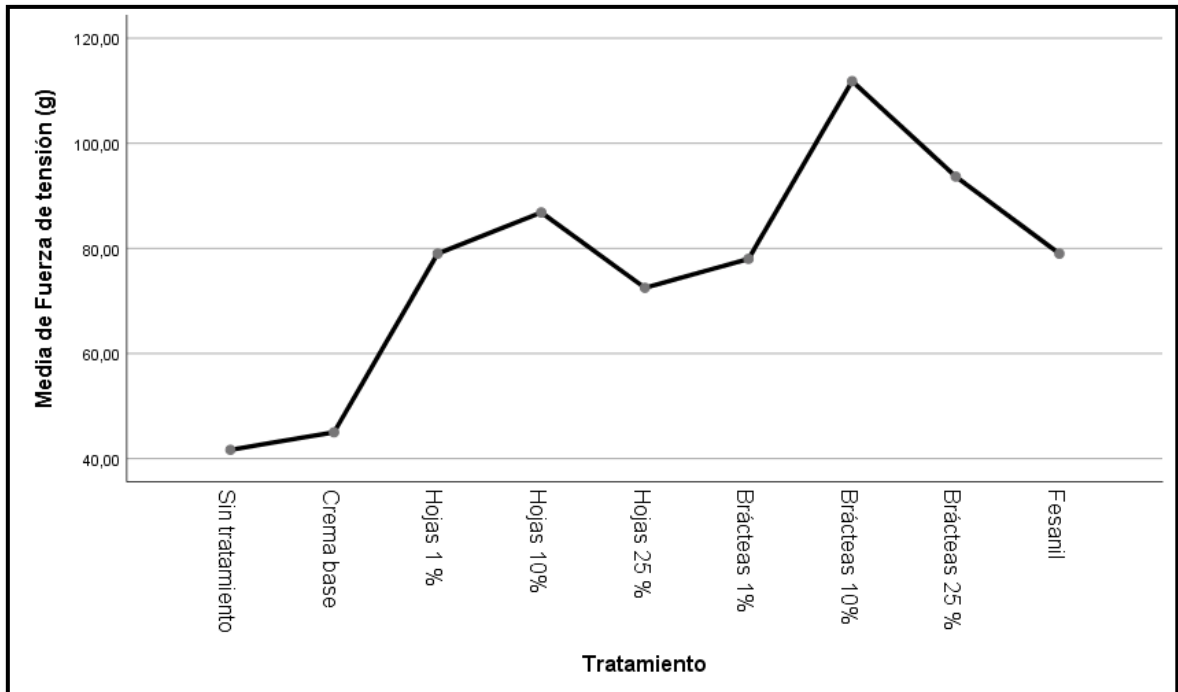


Figura N°20: Medias de la fuerza de tensión en los tratamientos evaluados

Fuente: propia

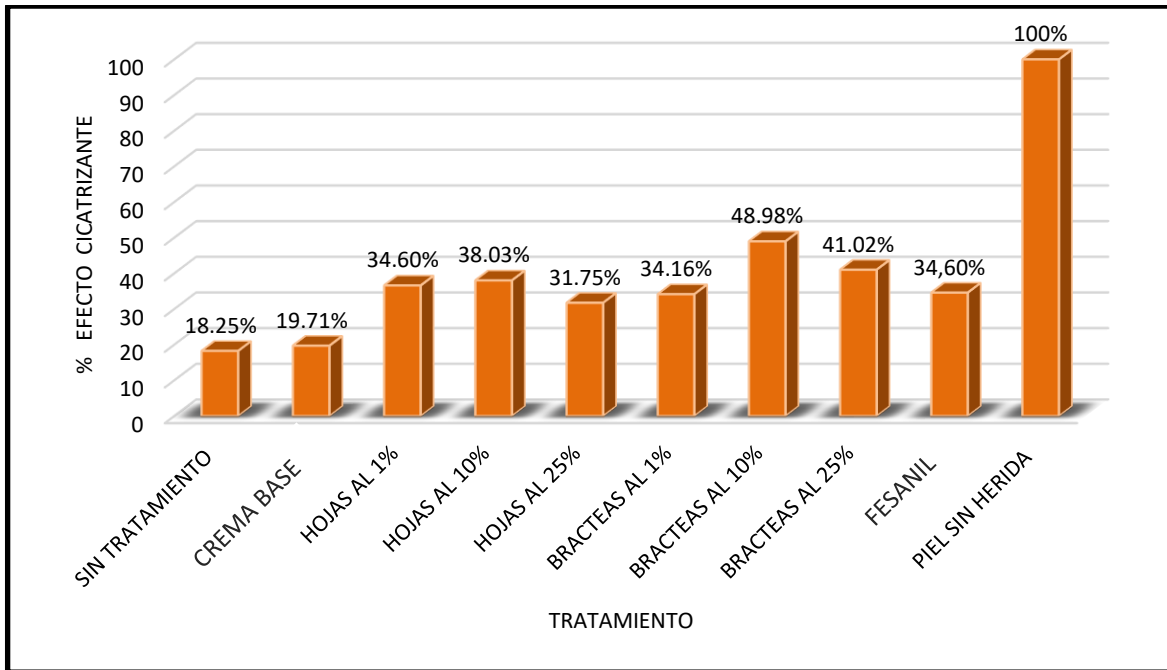
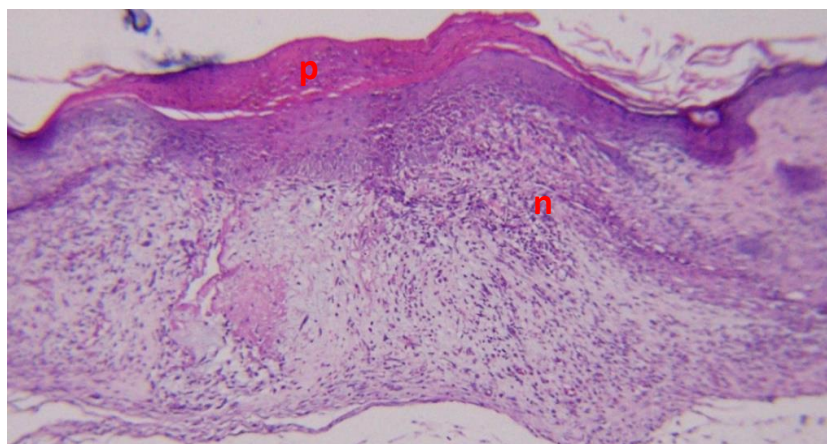


Figura N°21: Porcentaje de efecto cicatrizante de los tratamientos administrados.

Fuente: propia

4.1.5 Preparados histológicos

4.1.5.1 Sin tratamiento: En la figura N°22 se observa una piel delgada con paraqueratosis (engrosamiento de la capa córnea, con núcleos) espongiosis intraepidérmica (edema entre los queratinocitos de la epidermis), e infiltración a hematíes hasta la dermis papilar; infiltrado inflamatorio en la dermis reticular a neutrófilos, con aumento de fibroblastos; además, congestión (vasos dilatados) en hipodermis.



FiguraN°22: Corte histológico de grupo sin tratamiento a 10X.

Leyenda: (p): paraqueratosis; (n): neutrófilos en la dermis reticular

Fuente: propia

4.1.5.2. Crema base: En la figura N° 23 se observa la piel delgada con paraqueratosis superficial, denso infiltrado de neutrófilos en la epidermis y dermis, la cual presenta además edema; el edema y los neutrófilos se extienden hasta la hipodermis.

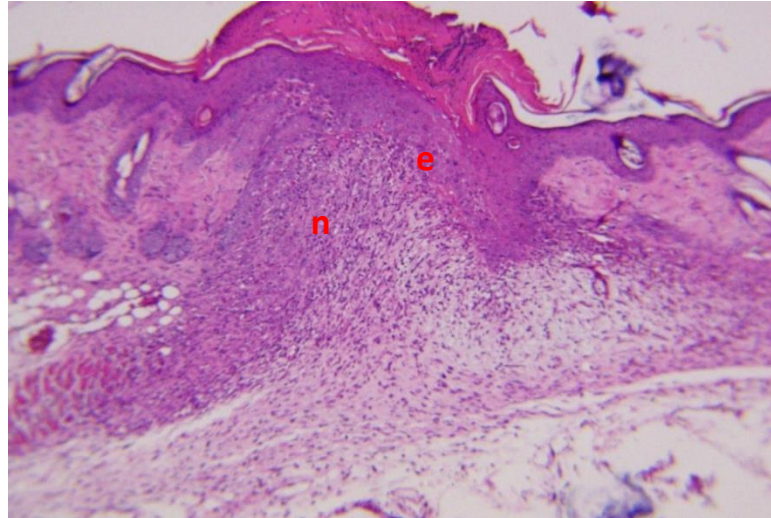


Figura N°23: Corte histológico de grupo crema base a 10X.
Leyenda: (e): epidermis; (n): infiltrado de neutrófilos
Fuente: propia

4.1.5.3 Crema de extracto etanólico de hojas 1%: En las figura N°24 y 25 se observa la piel delgada queratinizada con leve hiperqueratosis y acantosis focal. En su dermis papilar y reticular subyacente, se observa edema, extravasación de hematíes y leve infiltrado inflamatorio a neutrófilos; la cicatrización dada por la fibrosis tiene menos inflamación que en la anterior lámina.

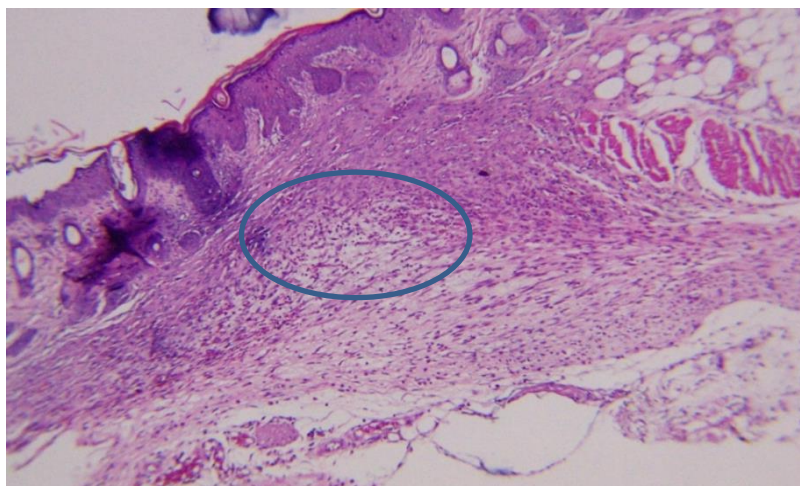


Figura N°24. Corte histológico de grupo crema hojas al 1% a 10X.
Fuente: propia

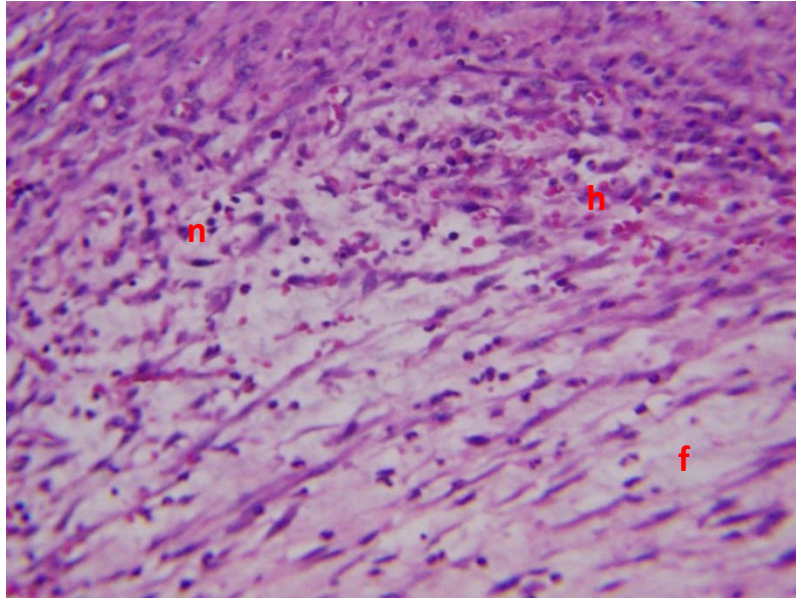


Figura N°25. Corte histológico de grupo crema hojas al 1% a 40X.
Leyenda: (n): neutrófilos; (f): fibrosis; (h): extravasación de hematíes
Fuente: propia

4.1.5.4. Crema de extracto etanólico de hojas 10 %: En la figura N°26 y 27 se observa la piel delgada queratinizada con foco de engrosamiento de la capa granulosa y, en la dermis reticular, una leve fibrosis y aumento de vasos capilares sanguíneos, con la consecuente ausencia de anexos, debido a esta cicatrización. Se encuentra muy pocos neutrófilos y algunos mastocitos, como reacción inflamatoria a nivel de la dermis reticular e hipodermis.

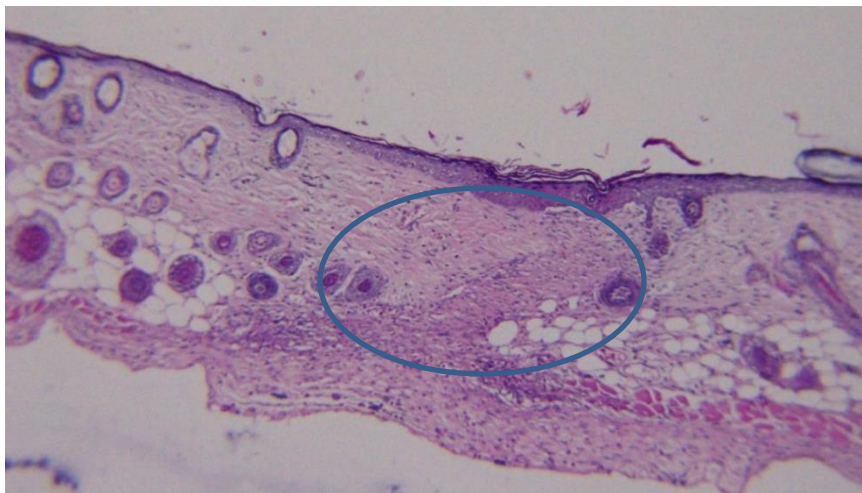


Figura N°26: Corte histológico de grupo crema hojas al 10% a 10X.
Fuente: propia

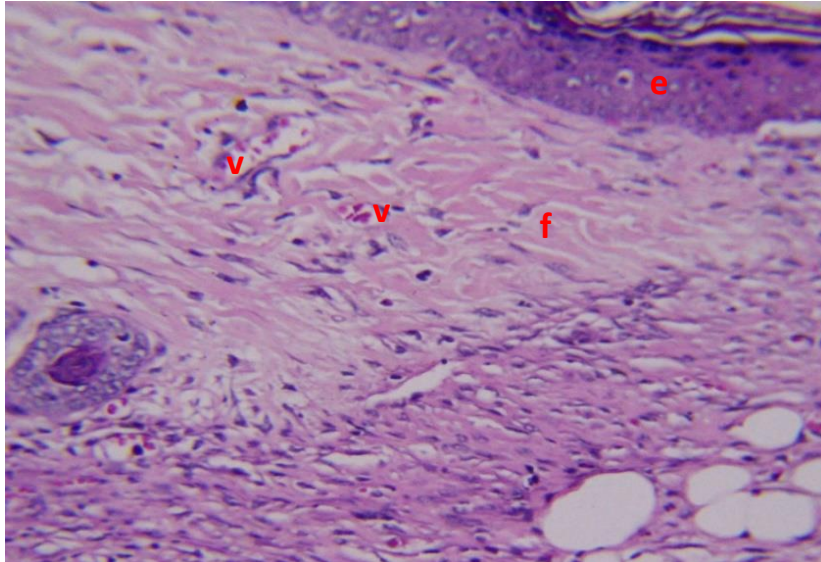


Figura N°27: Corte histológico de grupo crema hojas al 10% a 40X.
Fuente: propia

4.1.5.5. Crema de extracto etanólico de hojas 25 %: En la figura N°28 se observa la piel delgada queratinizada con leve aumento del grosor de la epidermis y extravasación de hematíes en la dermis papilar y reticular subyacente, así como edema en dicha dermis reticular, aumento de fibroblastos y ausencia de anexos. La respuesta de cicatrización está libre de infiltrado inflamatorio a neutrófilos, pero persiste el edema.

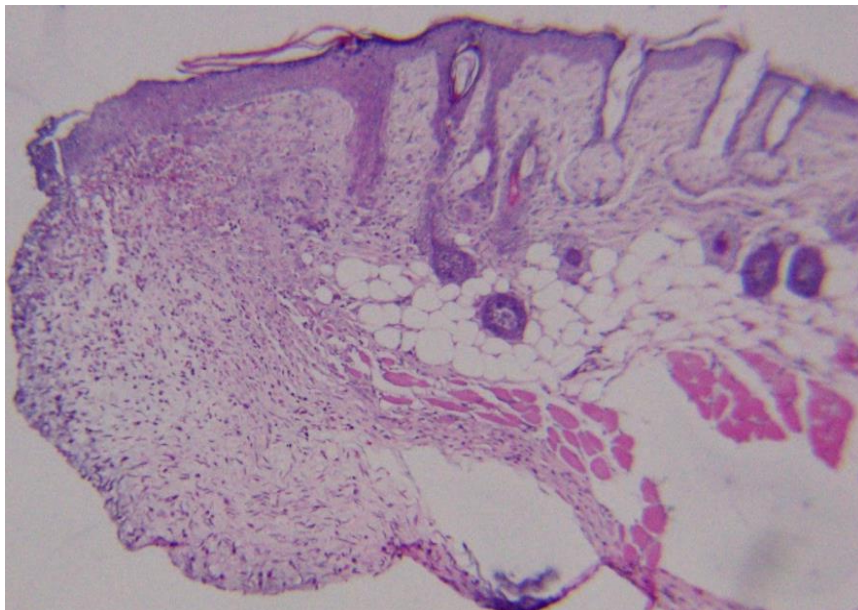


Figura N°28: Corte histológico de grupo crema hojas al 25% a 10X.
Fuente: propia

4.1.5.6. Crema de extracto etanólico de brácteas 1 %: En la figura N°29 y 30 se observa la piel delgada queratinizada con epidermis acantótica focal, la cual presenta hiperqueratosis; en la dermis por debajo de esta zona, congestión vascular y extravasación de neutrófilos, como parte de la respuesta inflamatoria. Sin embargo, también se encuentra aumento de capilares sanguíneos y leve fibrosis, señal de respuesta de cicatrización.

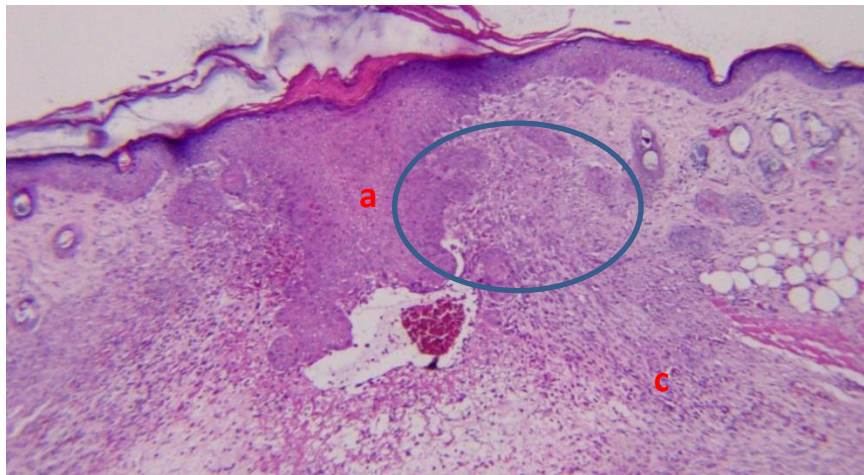


Figura N°29: Corte histológico del grupo crema brácteas al 1% 10 X
Leyenda: (a): acantosis; (c): aumento de capilares sanguíneos

Fuente: propia

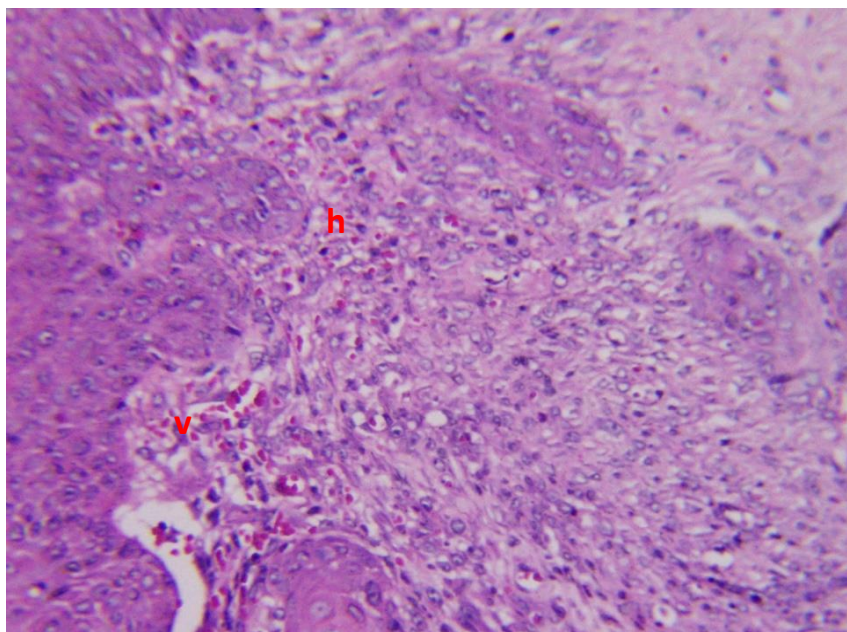


Figura N°30. Corte histológico del grupo crema brácteas al 1% 40 X
Leyenda: (h): hematíes; (v): congestión de vasos sanguíneos

Fuente: propia

4.1.5.7 Crema de extracto etanólico de brácteas 10%: En la figura N° 31 y 32 se observa la piel delgada, queratinizada, con pequeños microabscesos en zona de paraqueratosis y respuesta de cicatrización: Fibrosis en la dermis y aumento de la vascularidad a capilares y vénulas, que son respuestas de cicatrización.

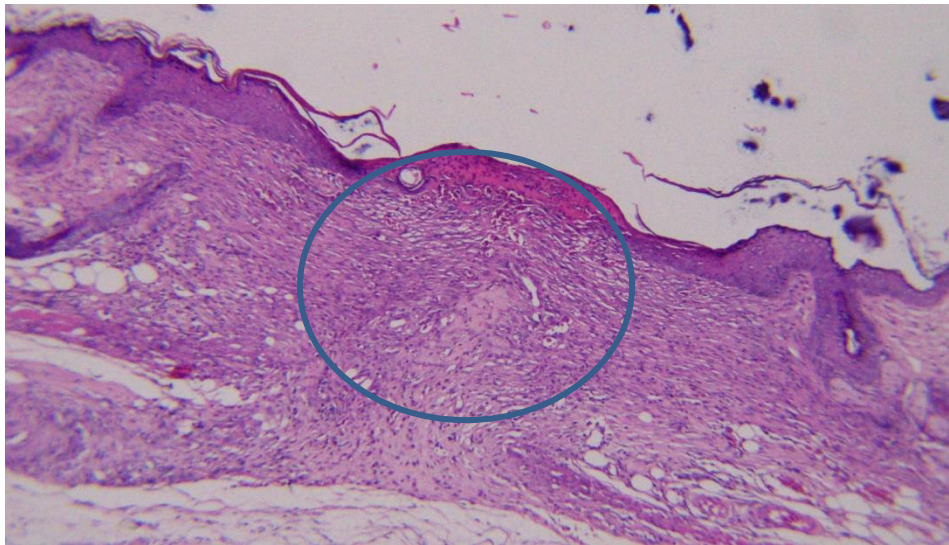


Figura N°31: Corte histológico del grupo crema brácteas al 10 % 10X

Fuente: propia

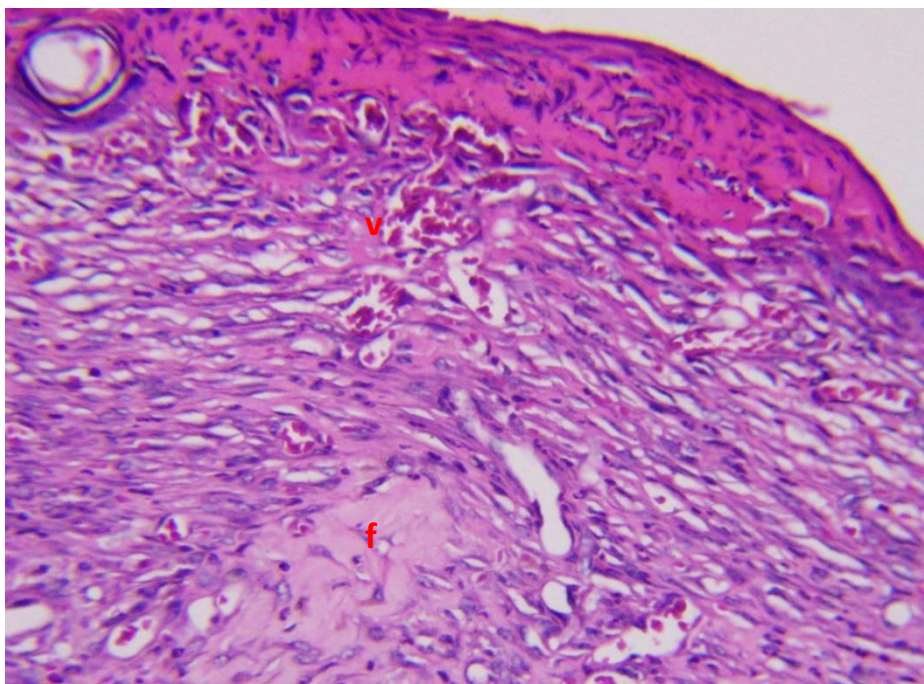


Figura N°32: Corte histológico del grupo crema brácteas al 10 % 40X

Leyenda: (f): fibrosis ; (v): aumento de vascularidad

Fuente: propia

4.1.5.8 Crema de extracto etanólico de brácteas 25%: En la figura N° 33 y 34 se observa la piel delgada queratinizada con foco hiperqueratótico, con leve acantosis y respuesta de cicatrización en la dermis subyacente: Fibrosis y aumento de vascularidad. A raíz de la cicatrización, en esta zona no se observan anexos (atrofia de glándulas sebáceas y folículos pilosos).

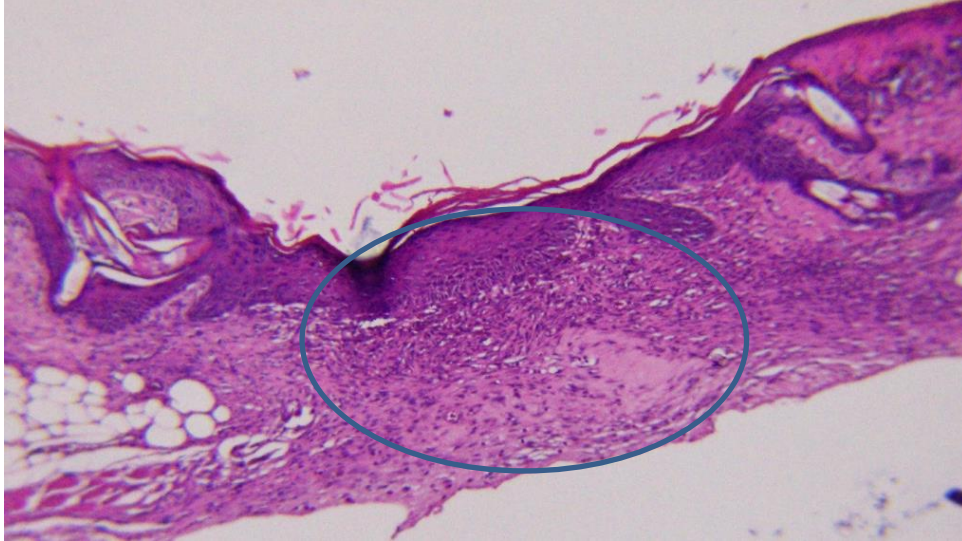


Figura N°33. Corte histológico del grupo crema brácteas al 25 % 10X

Fuente: propia

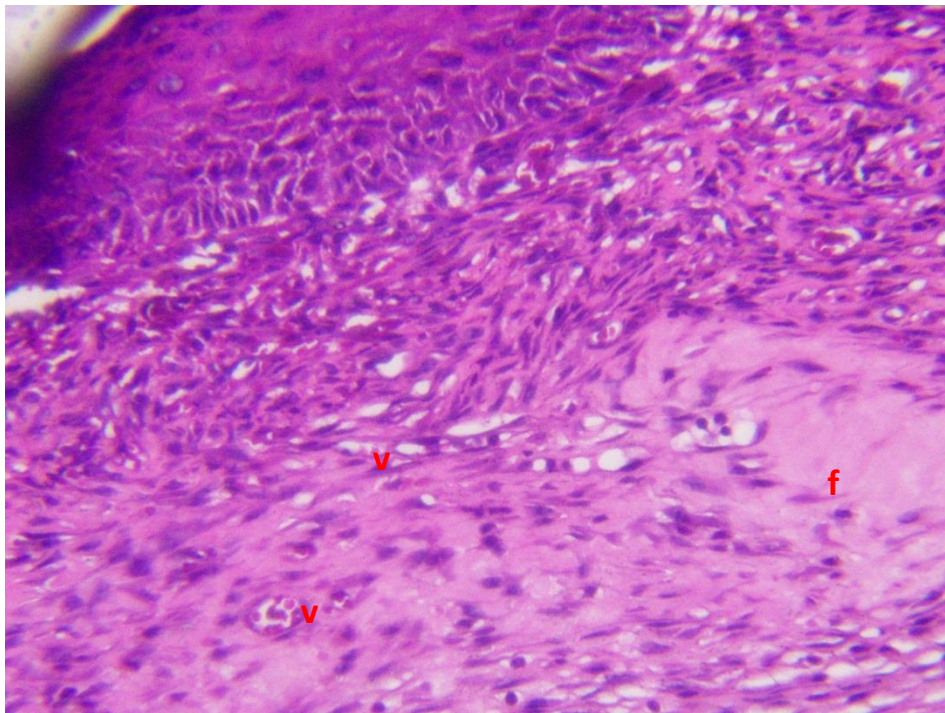


Figura N°34: Corte histológico del grupo crema brácteas al 25 % 40X

Leyenda: (v): vénulas ; (f): fibrosis

Fuente: propia

4.1.5.9 Fesanil: En la figura N° 35 y 36 se observa la piel delgada queratinizada con foco de paraqueratosis, adelgazamiento de la piel y fibrosis en la dermis subyacente, con leve aumento de capilares sanguíneos y ausencia de anexos cutáneos. La cicatrización en esta zona no presenta reacción inflamatoria leucocitaria.

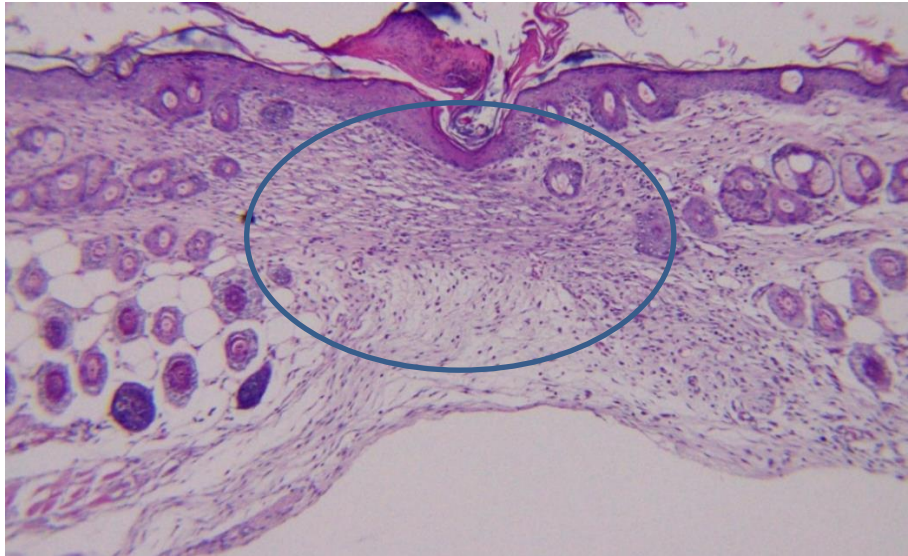


Figura N°35. Corte histológico del grupo crema Fesanil 10X

Fuente: propia

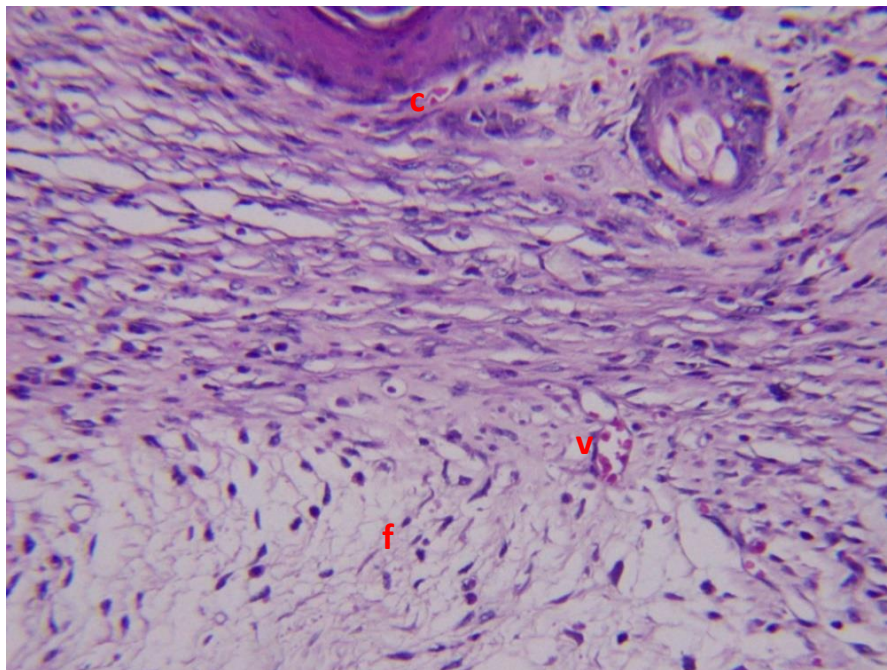


Figura N°36. Corte histológico del grupo crema Fesanil 40X

Leyenda: (c): capilares; (f): fibrosis; (v): vénulas

Fuente: propia

4.2 Contrastación de la hipótesis

Con la finalidad de realizar la contrastación de la hipótesis general, en primer lugar, se estableció una hipótesis nula y una hipótesis alterna:

Hipótesis nula (H0): Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) no presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

Hipótesis alterna(H1): Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.

En segundo lugar, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para determinar si existen diferencias significativas entre las medias de los grupos, teniendo como nivel de significancia de 0,05 ($p < 0,05$).

Tabla N°6: Análisis de varianza de una vía (ANOVA)

ANOVA					
Fuerza de tensión (g)					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	23317,000	8	2914,625	19,664	,000
Dentro de grupos	6669,833	45	148,219		
Total	29986,833	53	3 062,844		

Fuente: propia

Como se observa en la tabla N°6, se obtuvo un nivel de significancia menor a 0,05; por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa.

4.3 Discusión de resultados

Con respecto a la solubilidad (Tabla N°3) de los extractos etanólicos de *Cynara cardunculus* L., ambos muestran ser solubles en etanol, metanol y en agua destilada, además que el extracto etanólico de brácteas es soluble en butanol y diclorometano. Esto podría darnos indicio de que en el extracto de brácteas se encontrarían algunos compuestos químicos de baja polaridad.

La marcha fitoquímica de los extractos etanólicos de *Cynara cardunculus* L. (Tabla N°4), evidenció que contienen mayores cantidades de compuestos fenólicos tipos flavonoides y alcaloides, y en menor medida glicósidos y quinonas. El extracto de hojas mostró mayor presencia de flavonoides, pero ausencia de quinonas con respecto al extracto de brácteas. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Cárdenas⁽²⁷⁾, donde el principal componente hallado en las brácteas fueron los compuestos fenólicos, seguidos de azúcares reductores y terpenoides, y en poca cantidad alcaloides; sin embargo, no se reportó presencia de flavonoides ni quinonas.

La investigación de Boncún *et al.*⁽²⁵⁾, demostró que en las hojas existe gran cantidad de compuestos fenólicos y flavonoides, pero no se encontró presencia de alcaloides, a diferencia del estudio realizado por Salem *et al.*⁽³¹⁾, en donde en extractos de hojas preparados con diferentes solventes sí se detectaron la presencia de alcaloides, al igual que en la presente investigación.

Mediante técnicas de cromatografía se separaron los compuestos presentes en el extracto, observándose con luz UV 365nm en las placas cromatográficas manchas de coloración rojiza de distintas tonalidades. Se desorbieron de la silicagel con etanol, 3 manchas del extracto etanólico de brácteas y 4 manchas del extracto etanólico de hojas (Anexo N°7). Se obtuvieron datos de los picos de absorción de estas muestras mediante espectrofotometría UV-vis (Figuras N°12-18).

Los flavonoides típicamente presentan dos bandas de absorción: una banda de absorción común que corresponde al anillo A de 250-290nm; y una banda correspondiente al anillo B, que en el caso de los flavonoides del tipo flavona va de 310-350nm⁽⁸⁵⁾. De acuerdo con esto y comparando los datos con la de los espectros UV en la investigación de Mabry *et al.*⁽⁸⁶⁾, se propusieron las siguientes estructuras (Figuras N°12-18): 3',4',5,6,7- pentahidroxí-8 -metoxi flavona; 4',5,6,7-

tetrahidroxi-8 -metoxi flavona; 5,6,7- trihidroxi-4',8 -dimetoxi flavona para ambos extractos; además de la 5,6,7- trihidroxi-8-metoxi flavona.

Se han elucidado en otras investigaciones, la estructura de los flavonoides presentes en la alcachofa. Abdel Magied *et al* identificaron en sus hojas y cabezas florales, dos flavonas: luteolina y apigenina, además de un glicósido: naringenina-7-O-rutinosido⁽⁸⁷⁾. Salem *et al* hallaron en el extracto etanólico de hojas, al flavonol quercetina como el principal flavonoide, pero también en menores cantidades a la apigenina-7-glucósido y la apigenina⁽³¹⁾. Nassar *et al*. elucidaron del extracto metanólico de brácteas, también a los flavonoides apigenina y luteolina. Así como dos glicósidos derivados de la luteolina: cinarósido y escolimósido; y un glicósido derivado de la apigenina⁽⁸⁸⁾.

En cuanto al estudio del efecto cicatrizante (Tabla N°5 y Figura N°19), los grupos que recibieron tratamientos tópicos con las cremas de extractos etanólicos de hojas y brácteas mostraron diferencias significativas en la fuerza de tensión ($p < 0,05$) al compararlos con el grupo que no recibió ningún tratamiento y con el grupo que recibió una crema base. Estos dos grupos no mostraron diferencias significativas entre sí, demostrando de esta forma que los componentes utilizados para la preparación de la crema base no influyeron en el efecto cicatrizante.

Los tratamientos fueron comparados con el estándar Fesanil, cuyo principio activo es la sulfadiazina de plata. Este fármaco ha sido utilizado en estudios previos para evaluar el efecto cicatrizante; como en la investigación de Kameshwaran *et al*⁽³⁰⁾, donde la sulfadiazina de plata se usó como estándar en métodos excisional, incisional y por quemaduras en ratas, mejorando los parámetros de cicatrización de contracción de la herida , periodo de epitelización, la fuerza de tensión y el contenido de hidroxiprolina; o en el estudio realizado por Sachdeva *et al*.⁽⁸⁹⁾ , donde la aplicación de sulfadiazina de plata como estándar en heridas de ratas , incrementó la fuerza de tensión, redujó el tiempo en que produjo la contracción total de la herida , y evidenció mejoras a nivel histológico; debiendo sus efectos a las propiedades antimicrobianas tanto de la sulfadiazina como de la plata⁽⁹⁰⁾.

El grupo en el que se observó un mayor valor en la fuerza de tensión fue el que recibió como tratamiento la crema elaborada en base al extracto etanólico de brácteas al 10 %. Este grupo fue el único que presentó un incremento significativo

respecto del grupo estándar y además demostró diferencias significativas con los demás tratamientos; excepto, del grupo de brácteas al 25%.

En la figura N° 20, se observan las medias de la fuerza de tensión obtenidas con los tratamientos a distintas concentraciones. Los valores más altos se obtuvieron con la concentración de 10 %, para ambos extractos. Además, al usarse concentraciones más altas como la de 25 %, los valores en la fuerza de tensión empezaban a disminuir, siendo esto más evidente con el extracto etanólico de las hojas. Esto coincide con la investigación de Juro *et. al* ⁽⁹¹⁾ donde se evaluó el efecto cicatrizante de *Juglans neotropica* Diels a concentraciones de 2.5, 5, 10, 20 y 30 %, obteniendo mejores resultados con la concentración de 5 % , y evidenciándose que a las concentraciones de 20 y 30 % la resistencia a la tensión disminuye marcadamente. Sin embargo, en otra investigación se utilizaron extractos de *Napoleona vogelii* a concentraciones 5, 20 y 50 mg/mL, evidenciándose que, a las concentraciones más altas, el efecto cicatrizante era similar al de la más baja concentración ⁽⁹²⁾.

La figura N°21 corresponde a un gráfico de barras con el porcentaje de efecto cicatrizante de cada tratamiento. Este porcentaje fue calculado en base a la fuerza de tensión promedio obtenida en el grupo sin lesión, el cual fue 228,33 g. En otras investigaciones, también se calculó el porcentaje de eficacia cicatrizante tomando como referencia la tensión de la piel intacta, obteniéndose valores de hasta 24,25% a las 72 horas de tratamiento con extractos de *Peperomia scutellaefolia* R. et P ⁽²⁴⁾, y de hasta 59,4 % al recibir extractos de *Brunfelsia grandiflora* D. por 7 días ⁽⁹³⁾.

El estudio a nivel histopatológico (Figura N°22-36), evidenció que los grupos que no recibieron tratamientos se encontraban aún en fases tempranas de cicatrización, observándose mayor contenido de células inflamatorias principalmente polimorfonucleares; por el contrario, en la piel de los animales tratados con los extractos y el estándar empezaron a aparecer elementos que se relacionan con una cicatrización más avanzada como la fibrosis, la formación de nuevos vasos sanguíneos , así como la disminución del proceso inflamatorio. Esto coincide con la investigación realizada por Vidinský *et al.* ⁽⁹⁴⁾, en donde se cuantificaron los principales cambios histológicos durante los primeros 7 días de cicatrización, evidenciándose en los primeros días, predominio de polimorfonucleares y

macrófagos en ausencia o escasa presencia de fibroblastos, angiogénesis y producción de colágeno, siendo estos últimos más abundantes alrededor del sexto y séptimo día del estudio.

El incremento en la fuerza de tensión de la piel está relacionado con la producción y acumulación de colágeno en el espacio extracelular cuyo inicio se da principalmente a partir de la segunda semana de la lesión; alcanzándose a formar una matriz de colágeno más estable recién a partir de la sexta semana, y para este tiempo la fuerza de tensión suele ser un 80 % de la de la piel intacta, siendo este en promedio el máximo que alcanza ya que la herida nunca recupera el 100 % de la fuerza de tensión de una piel sin lesión⁽⁹⁵⁾.

Una amplia gama de metabolitos secundarios entre los que se puede mencionar a los taninos, flavonoides, alcaloides y aceites esenciales, han sido estudiados como alternativas para contribuir a una mejor cicatrización. Las acciones que ejercen sobre el proceso de cicatrización son muy variadas y sobre las distintas fases de esta: actúan sobre las células más importantes en la cicatrización como los polimorfonucleares, los queratinocitos o los fibroblastos; intervienen en la producción de compuestos químicos como los mediadores de inflamación, factores de crecimiento o citosinas; favorecen la angiogénesis; y contribuyen a la producción de colágeno. Además, el efecto cicatrizante de algunos metabolitos se favorece por otras de sus propiedades, principalmente las antioxidantes y las antimicrobianas^(96,97).

El efecto cicatrizante demostrado por *Cynara cardunculus L.* podría atribuirse a la presencia de alcaloides y flavonoides en cantidades moderadas. Se han identificado algunos alcaloides con actividad cicatrizante, aunque este tipo de metabolitos no se encuentra como uno de los principales que mejoran la cicatrización. El alcaloide taspina obtenido de *Croton lechleri*, acelera la cicatrización de heridas posiblemente debido a que incrementa la migración de fibroblastos⁽⁹⁸⁾. Los alcaloides tipo carbazol de *Murraya koenigii* demostraron tener efecto cicatrizante al reducir el tiempo de epitelización y aumentar el depósito de colágeno⁽⁹⁹⁾.

Los flavonoides han sido estudiados previamente como cicatrizantes; los flavonoides aislados de las flores de *Agave americana* a concentraciones de 0, 5%

y 1 % incrementaron la fuerza de tensión significativamente, en heridas incisas de ratones respecto de un grupo control ⁽²⁶⁾; la fracción de flavonoides separados a partir del extracto de *Sphaeranthus amaranthoides* Burm.f produjeron contracción de la herida en un menor tiempo , además de aumentar el contenido de hidroxiprolina y colágeno en las heridas excisionales de ratas ⁽²⁸⁾; la luteolina , una flavona , demostró tener efecto cicatrizante al incrementar el porcentaje de contracción e incrementar la presencia de vasos sanguíneos y colágeno , en las heridas de ratas diabéticas ⁽²⁹⁾.

Los flavonoides al igual que los compuestos fenólicos en general, tienen un efecto benéfico en la cicatrización de heridas relacionado principalmente a sus propiedades antioxidantes; cuyos principales mecanismos son la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) o su captura para transformarlos en moléculas más estables. La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno produce daños en estructuras celulares como los lípidos, proteínas y el ADN; y se le ha asociado en la patogenia de enfermedades inflamatorias, diabetes o patología cardiovascular y en los últimos tiempos se le ha atribuido también un rol importante en los trastornos de la piel ⁽¹⁰⁰⁾.

Los antioxidantes regulan el daño celular y son oxidados en especies menos reactivas y dañinas que los radicales libres, cumpliendo de esta forma su función. Es importante recalcar que se necesita siempre de un equilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes para que se produzca una adecuada cicatrización, teniendo su total ausencia un efecto similar al que se observa en un ambiente con grandes cantidades de prooxidantes, es decir, una cicatrización deficiente. Por ejemplo, bajas cantidades de peróxido de hidrógeno en la herida ha demostrado estimular la cicatrización, sin embargo, su abolición total resulta en una disminución de la angiogénesis con una cicatrización incompleta ⁽¹⁰¹⁾. De esta manera podemos decir que, la función de los antioxidantes en la cicatrización no es la de eliminar totalmente las moléculas prooxidantes, sino proveer un ambiente en la herida con bajas concentraciones de estos.

No obstante, los polifenoles a más altas concentraciones pierden su efecto antioxidante y se comportan como prooxidantes. Estos efectos prooxidantes conllevan al incremento de radicales libres, productos de la peroxidación lípido y

daño directo al ADN de las células^(102,103); lo cual podría explicar por qué empezaba a disminuir el efecto cicatrizante de los tratamientos (Figura N°20) al usarse la concentración más elevada.

Además de los posibles efectos en la cicatrización gracias a su potencial antioxidante, la alcachofa ha demostrado tener otros efectos que podrían colaborar con su efecto cicatrizante: gracias a su actividad antiinflamatoria⁽³¹⁾ evitaría que se prolongue demasiado tiempo la fase inflamatoria de la cicatrización; y su actividad antimicrobiana sobre bacterias como el *Staphylococcus aureus*⁽¹⁰⁴⁾ prevendría el desarrollo de infecciones que retrasan la curación de la herida.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. En los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.* se evidenciaron la presencia de componentes químicos tipo flavonoides y alcaloides.
2. Los extractos etanólicos, de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus L.* a concentraciones de 1, 10 y 25 % administrados bajo la forma farmacéutica de crema, poseen efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos; siendo el extracto etanólico de brácteas al 10% el más efectivo.

5.2 Recomendaciones

1. Estudiar el efecto cicatrizante utilizando fracciones del extracto ricas en flavonoides y alcaloides para determinar si estos son los responsables de dicho efecto.
2. Investigar el efecto cicatrizante de *Cynara cardunculus* L., utilizando otros tipos de técnica como los excisionales o en quemaduras; en periodos más prolongados de tiempo; o también en heridas del tipo crónico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sofowora A, Ogunbodede E, Onayade A. The Role and Place of Medicinal Plants in the Strategies for Disease Prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;10(5): 210-229.
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; c2004. Nuevas directrices de la OMS para fomentar el uso adecuado de las medicinas tradicionales; 2004 Jun 22 [citado 2018 Jun 12]; [aproximadamente 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr44/es/>.
3. Singh R. Medicinal plants: A review. *JPS.* 2015; 3(1-1): 50-55.
4. Kuklinski C. Farmacognosia Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Barcelona: Ediciones Omega S.A; 2000.
5. Lock O. Investigación Fitoquímica: métodos en el estudio de productos naturales. 3era.ed. Lima: Pucp-Fondo Editorial; 2016.
6. Nicks BA, Ayello EA, Woo K, Nitzki-George D, Sibbald RG. Acute wound management: Revisiting the approach to assessment, irrigation, and closure considerations. *Int J Emerg Med.* 2010;3(4):399–407.
7. Gutiérrez Pérez MI, Lucio-Villegas Menéndez ME, López González L, Aresté Lluch N, Morató Agustí ML, Pérez Cachafeiro S. Uso de los antisépticos en atención primaria. *Aten Primaria.* 2014;46(2):10–24.
8. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Adv Wound Care.* 2015;4(9):560–82.
9. Navarro R. Incidencia de Infecciones intrahospitalarias en establecimientos de salud, Perú. Enero 2009- diciembre 2012. *Bol Epidemiol (Lima).* 2013; 22(05): 091-096.
10. Quispe Z. Estudio Nacional de Prevalencia de IIH. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/calidad/observatorio/documentos/archivos/Reunion/1EstudioNacionalPrevalencia2015.pdf>.

11. Ministerio de Salud. Diseño del Programa Presupuestal con el Enfoque de Resultados , PP 104 : 2017 “ Reducción de la mortalidad por emergencias y urgencias médicas ”. Disponible en:
https://www.minsa.gob.pe/presupuestales2017/archivos_apelacion/anexo2/anexo2-reduccion%20de%20la%20mortalidad%20por%20emergencias%20y%20urgencias%20medicas.pdf.
12. Alexiadou K, Doupis J. Management of diabetic foot ulcers. *Diabetes Ther.* 2012;3(1):1–15.
13. Lorenzo Hernández MP, Hernández Cano RM, Soria Suárez MI. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. *Enfermería Glob.* 2014;13(3):23–31.
14. Järbrink K, Ni G, Sönnergren H, Schmidtchen A, Pang C, Bajpai R, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Syst Rev.* 2017;6(1):15.
15. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller H-E, Rennekampff H-O. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *J Plast Surg.* 2009;9:169–79.
16. Lucha Fernández V, Muñoz Mañez V, Fornes Pujalte B, Garcia Garcerá M. La cicatrización de las heridas. *Enferm Dermatol.* 2008;2(3):8–15.
17. Carrero J, Chipia J, Castillo D. Cicatrización cutánea : factores que influyen en su efectividad. *Gicos.* 2017;1(3):33–60.
18. González J, Rodríguez R, Machado M, Cabrera J. Heridas: Métodos de tratamiento. *Medisan.* 2004;8(1):33–42.
19. Andrades P, Sepúlveda S, González J. Curación avanzada de heridas. *Rev Chil Cirugía.* 2004;56(3):396–403.
20. Lattanzio V, Kroon PA, Linsalata V, Cardinali A. Globe artichoke: A functional food and source of nutraceutical ingredients. *J Funct Foods.* 2009;1(2):131–44.
21. Miraj S, Kiani S. Study of therapeutic effects of *Cynara scolymus* L .: A review. *Pharm Lett.* 2016;8(9):168–173.

22. MINAGRI: Ministerio de Agricultura y Riego [Internet]. Lima: MINAGRI; 2015. Alcachofa; 2011 Feb [citado 2018 mar 12]; [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.minagri.gob.pe/portal/308-libros-electronicos/manuales-y-boletines/alcachofa/6548-alcachofa>.
23. La Revista Agraria [Internet]. Lima: Cepes; 2007. Agrodata: el cultivo de la alcachofa en el Perú; 2007 Oct [citado 2018 mar 14]; [1 pantalla]. Disponible en : <http://www.larevistaagraria.info/content/agrodata-el-cultivo-de-la-alcachofa-en-el-per%C3%BA>
24. Guillermo F, Bonilla P, Arroyo J. Efecto cicatrizante del tallo subterráneo de *Peperomia scutellaefolia* R. et P. en geles aplicados a *Ratus norvegicus*. *Folia dermatol.* 2005; 16(1): 15-22.
25. Boncun B, Ruiz G, Soto M, Venegas E, Ruidias D. Capacidad antioxidante in vitro de los extractos acuosos e hidroetanólicos de las hojas de *Cynara scolymus* L . “ alcachofa ” frente al 2 , 2 -difenil-1- picrilhidrazilo. *Pharmaciencia.* 2013; 1(1): 1-8.
26. Prado Huamani I. Efecto cicatrizante de los compuestos fenólicos aislados de las flores de *Agave americana* "cabuya". Ayacucho 2013. [Tesis de licenciatura]. Ayacucho: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; 2015.
27. Cárdenas Toribio KR. Estudio químico - bromatológico, compuestos bioactivos, y evaluación de la capacidad antioxidante de *Cynara scolymus* “alcachofa” procedente de Huaral [Tesis de licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
28. Geethalakshmi R, Sakravarthi C, Kritika T, Arul Kirubakaran M, Sarada DVL. Evaluation of Antioxidant and Wound Healing Potentials of *Sphaeranthus amaranthoides* Burm.f. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 607109.
29. Lodhi S, Singhai AK. Wound healing effect of flavonoid rich fraction and luteolin isolated from *Martynia annua* Linn. on streptozotocin induced diabetic rats. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6(4): 253-259.
30. Kameshwaran S, Senthilkumar R, Thenmozhi S, Dhanalakshmi M. Wound Healing Potential of Ethanolic Extract of *Tecoma stans* Flowers in Rats. *Pharmacologia.* 2014; 5(6): 215-221.

31. Ben Salem M, Affes H, Athmouni K, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, et al. Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of *Cynara scolymus* Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC. *Evidence-based Complement Altern Med. Hindawi*; 2017;2017: 4951937.
32. Gatto A, De Paola D, Bagnoli F, Vendramin GG, Sonnante G. Population structure of *Cynara cardunculus* complex and the origin of the conspecific crops artichoke and cardoon. *Ann Bot.* 2013;112(5):855–865.
33. Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y la Agricultura-fao [Internet]. Ginebra: fao; c2015. Cultivo tradicional del mes: cardo de comer; 2015 Sep 03 [citado 2018 May 15]; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.fao.org/traditional-crops/cardoon/es/>
34. Acquadro A, Barchi L, Portis E, Mangino G, Valentino D, Mauromicale G, et al. Genome reconstruction in *Cynara cardunculus* taxa gains access to chromosome-scale DNA variation. *Sci Rep.* 2017;7(1):5617
35. Llorente BE. Aislamiento, purificación, caracterización y producción in vitro de peptidasas de alcaucil coagulantes de la leche [Tesis de doctorado]. La Plata: Universidad nacional de la plata Facultad ciencias exactas; 2000.
36. Ciancolini A. Characterization and selection of globe artichoke and cardoon germplasm for biomass, food and biocompound production [Tesis de doctorado]. Toulouse: Université de Toulouse; 2012.
37. Sonnante G, Pignone D, Hammer K. The domestication of artichoke and cardoon: From Roman times to the genomic age. *Ann Bot.* 2007;100(5):1095–1100.
38. Wiklund A. The genus *Cynara* L. (Asteraceae-Cardueae). *Bot J Linn Soc.* 1992;109 :75–123.
39. Rottenberg A, Zohary D. The wild ancestry of cultivated artichoke. *Genet Resour Crop Evol.* 1996;43:53–58.
40. Sonnante G, Paolis A De, Pignone D, De Paolis a., Pignone D. Relationships among artichoke cultivars and some related wild taxa based on AFLP markers. *Plant Genet Resour Charact Util.* 2003;1(2):125–33.

41. Espósito MA, Cravero AP, Martín E, Cointry EL. Uso de marcadores morfológicos, bioquímicos y moleculares SRAP para diferenciar variedades de *Cynara cardunculus* L. (Asteraceae). *Rev la Fac Ciencias Agrar.* 2011;43(2):35–45.
42. Sell P, Murrell G. *Flora of Great Britain and Ireland*. Volume 4, Campanulaceae - Asteraceae. Cambridge University Press; 2006. 624 p.
43. Ramawat KG, Mérillon JM editors. *Natural products: Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes*. Volume 2, Phenolics. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. Kg; 2013. 1-4242 p.
44. De Falco B, Incerti G, Amato M, Lanzotti V. Artichoke: botanical, agronomical, phytochemical, and pharmacological overview. *Phytochem Rev.* Springer Netherlands; 2015;14(6):993–1018.
45. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2012;27(1):76–89.
46. Sarawek S. Xanthine Oxidase Inhibition and Antioxidant Activity of an Artichoke Leaf Extract (*Cynara scolymus* L.) and its Compounds. 2007;151.
47. Botsaris A, Alves L. *Cynara scolymus* L. (Alcachofra). *Rev Fitos.* 2007;3(2): 51-63.
48. Ceccarelli N, Curadi M, Picciarelli P, Martelloni L, Sbrana C, Giovannetti M. Globe artichoke as a functional food. *Med J Nutrition Metab.* 2010;3(3):197–201.
49. Chinou IB. Assessment report on *Cynara scolymus* L., folium. Eur Med agency. 2011;44(September 2011):1–41.
50. Aksu Ö, Altinterim B. Hepatoprotective effects of artichoke (*Cynara scolymus*). *TunceliEduTr.* 2013;1(2):44–49.
51. Shalaby MA, Shihata AS, Hashim KG. Antimicrobial and hepatoprotective effect of *cynara scolymus* leaves extract. *WJPPS.* 2016;5(9):359–372.
52. Colak E, Ustuner MC, Tekin N, Colak E, Burukoglu D, Degirmenci I, et al. The hepatocurative effects of *Cynara scolymus* L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. *Springerplus.* 2016;5(1):216.

53. Pulito C, Mori F, Sacconi A, Casadei L, Ferraiuolo M, Cristina Valerio M, et al. *Cynara scolymus* affects malignant pleural mesothelioma by promoting apoptosis and restraining invasion. *Oncotarget*. 2015;6(20):18134–18150.
54. Mileo AM, Di Venere D, Abbruzzese C, Miccadei S. Long term exposure to polyphenols of artichoke (*cynara scolymus* L.) Exerts induction of senescence driven growth arrest in the MDA-MB231 human breast cancer cell line. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015.
55. Gaafar AA, Salama ZA, Baz FK El. Antioxidant and Antiproliferative Effects on Human Liver HePG2 Epithelial Cells from Artichoke (*Cynara scolymus* L.) By- Products. *J Nat Sci Res* www. 2013;3(10):2225–921.
56. Mocelin R, Marcon M, Santo GD, Zanatta L, Sachett A, Schönell AP, et al. Hypolipidemic and antiatherogenic effects of *Cynara scolymus* in cholesterol-fed rats. *Brazilian J Pharmacogn. Sociedade Brasileira de Farmacognosia*; 2016;26(2):233–239.
57. Gebhardt R. Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Primary Cultured Rat Hepatocytes by Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extracts . *J Pharmacol Exp Ther* . 1998;286(3):1122–1128.
58. Fructans I, Pool-zobel BL, Sauer J. Overview of Experimental Data on Reduction of Colorectal Cancer Risk by inulin-type fructans. *J Nutr*. 2007;137(11):2580–2584.
59. Gartner LP, Hiatt JL. *Texto Atlas de Histología* . 3era.ed. México D.F: Editorial Mc Graw Hill; 2008.
60. Senet P. *Fisiología de la cicatrización cutánea*. EMC Dermatología. 2008;42(1):1–10.
61. Eming SA, Martin P, Tomic-canic M, Park H, Medicine R. Wound repair and regeneration: mechanism, signaling and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6(265):1–36.
62. Brunicardi CF, Andersen DK, Billiar TR, Hunter JG, Dunn DL, Matthews JB, et al. *Schwartz Principios de Cirugia*. 10ma.ed. México: Mcgraw Hill; 2015.
63. Lucas T, Waisman A, Ranjan R, Roes J, Krieg T, Muller W, et al. Differential Roles of Macrophages in Diverse Phases of Skin Repair. *J Immunol*. 2010;184(7):3964–77.
64. Lorenz H.P., Longaker M.T. *Wounds: Biology, Pathology, and Management*. In: Norton J.A. et al. (eds). *Surgery*. New York: Springer; 2008. p.191-208.

65. Ramírez Hernández GA. Fisiología de la cicatrización cutánea. RFS. 2010;2(2): 69-78.
66. Parrilla Paricio P, Landa García JI. Cirugía AEC Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA S.A.; 2010.
67. Arias J, Aller MA, Arias JI, Lorente L. Generalidades Médico- Quirúrgicas. 1era.ed. Madrid: Editorial Tebar; 2002.
68. Pera C. Cirugía: fundamentos, indicaciones y opciones técnicas, Volume 1. Barcelona: MASSON S.A.; 1996.
69. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Robbins Patología Humana. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2008.
70. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. J Dent Res. 2010;89(3):219–229.
71. Berner JE, Vidal P, Will P, Castillo P. Use of hyperbaric oxygenation for wound management. Rev médica Chile. 2014;142(12):1575–1583.
72. Cooper RA. Comprender la infección de las heridas. En: Cutting K, Gilchrist B, Gottrup F, Leaper D, Vowden P, editores. European Wound Management Association(EWMA).Position Document: Identificación de los criterios de infección en heridas. Gran Bretaña: Medical Education Partnership LTD ;2005. p. 2-5.
73. Marcos Garcés V, Ruiz Saurí A. Cambios en la cicatrización de heridas durante el envejecimiento cutáneo. SEHER. 2014; 4(17): 8-16.
74. MacGregor L, Calne S, Day K, editores. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Principios de las mejores prácticas:La infección de las heridas en la práctica clínica. Consenso internacional. Londres: Medical Education Partnership LTD; 2008.
75. González López L, Isabel Gutierrez Pérez M, Eulalia Lucio-Villegas Menéndez M, Lluch NA, Luisa Morató Agustí M, Cachafeiro SP. Introducción a los antisépticos. Aten Primaria. 2014;46(2):1–9.
76. Santalla A, López-Criado M, Ruiz M, Fernández-Parra J, Gallo J, Montoya F. Infección de herida quirúrgica. Prevención y tratamiento. Clin Invest Ginecol Obs. 2007;34(5):189–196.

77. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring: FDA; c2016. La FDA emite la regla definitiva sobre la seguridad y la eficacia de los jabones antibacterianos; 2016 Set 02 [citado 2018 Jun 14]; [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/ComunicadosdePrensa/ucm519089.htm>
78. Roa I. Conceptos Básicos Angiogénesis Tumoral. *Int J Med Surg Sci.* 2014;1(2):129–138.
79. Avello M, Suwalsky M. Radicales Libres, Antioxidantes naturales y Mecanismos de Protección. *Atenea* . 2006;(494):161–172.
80. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9na ed. Madrid: Gea Consultoria Editorial, S.L.; 2017.
81. Chang R, Goldsby KA. Química. 11va ed. México D.F: Editorial McGraw Hill; 2013.
82. Cañigueral S, Dellacassa E, Bandoni AL. Plantas Medicinales y Fitoterapia: ¿Indicadores de Dependencia o Factores de Desarrollo?. *Lat.Am.J.Pharm.*2003; 22(3): 265-278.
83. Howes EL, Sooy JW, Harvey SC. The healing of wound as determined by their tensile strength. *J Am Med Assoc.* 1929;92(42):5.
84. Lazo Blanco F, Huamán Jara E. Evaluación del efecto cicatrizante de los extractos (fluido y glicólico) y la crema de aloysia spathulata (chiqchilla) en heridas incisas inducidas en animales de experimentación. arequipa-2012 [Tesis de licenciatura]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.
85. Tsimogiannis D, Samiotaki M, Panayotou G, Oreopoulou V. Characterization of Flavonoid Subgroups and Hydroxy Substitution by HPLC-MS/MS. *Molecules.* 2007; 12(3): 593-606.
86. Mabry TJ, Markham T, Thomas M. The Systematic Identification of Flavonoids. Berlín: Springer-Verlag; 1970.
87. Abdel Magied MM, Hussien SE, Zaki SM, El Said RM. Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves and Heads Extracts as Hypoglycemic and Hypocholesterolemic in Rats. *J food nutr res.* 2016; 4(1): 60-68.

88. Nassar MI, Mohamed TK, Elshamy AI, El-Toumy SA, Abdel Lateef AM, Farrag AR. Chemical constituents and anti-ulcerogenic potential of the scales of *Cynara scolymus* (artichoke) heads. *J Sci Food Agric*. 2013; 93(10): 2494-2501.
89. Sachdeva K, Garg P, Singhal M, Srivastava B. Wound Healing Potential of Extract of *Jatropha curcas* L. (Stem bark) in rats. *PHCOG J*. 2011; 3(25): 67-72.
90. McNulty C, Rodgers G, Mortensen J. An Overview of the Topical Antimicrobial Agents Used in the Treatment of Burn Wounds. *Continuing education topics & issues*. 2004; (273): 74-78.
91. Juro S, Flores V, Mendoza Y, Del Carpio C. Efecto cicatrizante de las diferentes formas farmacéuticas tópicas elaboradas con el extracto hidroalcohólico de *Juglans neotropica* Diels "nogal" en ratones albinos. *Folia dermatol*. 2010; 21(1): 19-24.
92. Adiele LC, Adiele RC, Enye JC. Wound healing effect of methanolic leaf extract of *Napoleona vogelii* (Family: *Lecythidaceae*) in rats. *Asian Pac J Trop Med*. 2014; 7(8): 620-624.
93. Ramos Cevallos NJ. Composición química, actividad antioxidante in vitro y evaluación cicatrizante in vivo del extracto metanólico de corteza de *brunfelsia grandiflora* D. Don "chiric sanango" [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2012.
94. Vidinský B, Gál P, Toporcer T, Longauer F, Lenhardt L, Bobrov N, et al. Histological Study of the First Seven Days of Skin Wound Healing in Rats. *Acta Vet. Brno*. 2006; 75(2): 197-202.
95. Ireton JE, Unger JG, Rohrich RJ. The Role of Wound Healing and Its Everyday Application in Plastic Surgery: A Practical Perspective and Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013; 1(1): e10-e19.
96. Tsala DE, Amadou D, Habtemariam S. Natural wound healing and bioactive natural products. *Phytopharmacology*. 2013; 4(3): 532-560.
97. Thakur R, Jain N, Pathak R, Sandhu SS. Practices in Wound Healing Studies of Plants. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 438056.
98. Vaisberg AJ, Milla M, Planas MC, Cordova JL, de Agusti ER, Ferreyra R, et al. Taspine is the cicatrizant principle in Sangre de Grado extracted from *Croton lechleri*. *Planta Med*. 1989; 55(2): 140-143.

99. Nagappan P, Segaran TC, Wahid ME, Ramasamy P, Vairappan CS. Efficacy of carbazole alkaloids, essential oil and extract of *Murraya koenigii* in enhancing subcutaneous wound healing in rats. *Molecules*. 2012; 17(12): 14449-14463.
100. Działo M, Mierziak J, Korzun U, Preisner M, Szopa J, Kulma A. The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(2): 160.
101. Fitzmaurice SD1, Sivamani RK, Isseroff RR. Antioxidant therapies for wound healing: a clinical guide to currently commercially available products. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011; 24(3): 113-126.
102. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011; 82(4): 513-523.
103. Guardado Yordi E, Molina Pérez E, João Matos M, Uriarte Villares E. Antioxidant and Pro-Oxidant Effects of Polyphenolic Compounds and Structure-Activity Relationship Evidence. In: Dr. Jaouad Bouayed (Ed.). *Nutrition, Well-Being and Health*. London: IntechOpen; 2012. p.23-48.
104. Salama AAGZA. Phenolic Compounds from Artichoke (*Cynara scolymus* L.) By-products and their Antimicrobial Activities. *J Biol Agric Healthc*. 2013; 3(12): 2224-3208.

ANEXOS

ANEXO N°1: Matriz de consistencia

TITULO: EFECTO CICTRIZANTE DE LOS EXTRACTOS ETANÓLICOS DE HOJAS Y BRÁCTEAS DE *CYNARA CARDUNCULUS* L, (ALCACHOFA) EN HERIDAS INDUCIDAS EN RATONES ALBINOS.

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES		METODOLOGÍA
<p>¿Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) presentarán efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?</p>	<p>Determinar el efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) en heridas inducidas en ratones albinos.</p>	<p>Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos</p>	<p>V1: INDEPENDIENTE</p> <p>Componentes químicos de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L.</p>	<p>INDICADORES</p> <p>Presencia de componentes químicos: flavonoides, alcaloides, etc.</p>	<p>TIPO: Cuantitativo y experimental</p> <p>DISEÑO: Experimental</p> <p>POBLACIÓN Y MUESTRA: Muestra animal conformada por 60 ratones albinos de la especie <i>Mus musculus</i></p>
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	V2: DEPENDIENTE	INDICADORES	Técnicas e instrumentos de recolección de datos:
<p>¿Qué tipos de componentes químicos tendrán los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) que puedan influir en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?</p>	<p>Determinar los tipos de componentes químicos presentes en los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) que pueden influir en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.</p>	<p>Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) tienen tipos de componentes químicos que influyen en el efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.</p>	<p>Efecto cicatrizante</p>	<p>Fuerza de tensión necesaria para abrir la herida</p>	<p>Recolección del material vegetal Preparación de los extractos Marcha fitoquímica Técnicas cromatográficas Elucidación mediante espectrofotometría UV-VIS Método tensiométrico</p>
<p>¿Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25 %, administrados bajo la forma farmacéutica de crema presentarán efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos?</p>	<p>Evaluar el efecto cicatrizante de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25 %, administrados bajo la forma farmacéutica de crema en heridas inducidas en ratones albinos</p>	<p>Los extractos etanólicos de hojas y brácteas de <i>Cynara cardunculus</i> L. (alcachofa) a concentraciones de 1, 10 y 25 %, administrados bajo la forma farmacéutica de crema presentan efecto cicatrizante en heridas inducidas en ratones albinos.</p>			<p>Técnicas de procesamiento de datos:</p> <p>Análisis con estadística descriptiva e inferencial Análisis de la varianza (ANOVA) Comparaciones múltiples post hoc</p>

ANEXO N°2: Recolección de la especie vegetal



Figura N°37: Recolección de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) en el distrito de Ingenio – Huancayo



Fuente: propia



Figura N°38: Cultivo de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa) en el distrito de Ingenio – Huancayo

Fuente: propia

ANEXO N°3: Clasificación taxonómica de la especie vegetal

 UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
 MUSEO DE HISTORIA NATURAL

"Año del Buen Servicio al Ciudadano"

CONSTANCIA N° 170-USM-2017

EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:

La muestra vegetal (hoja e inflorescencia) recibida de **Ana María Mayhua Orellana y Arthur Emely Reyes Panduro**, de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega, ha sido estudiada y clasificada como: ***Cynara cardunculus* L.** y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).
DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUBCLASE: ASTERIDAE

ORDEN: ASTERALES

FAMILIA: ASTERACEAE

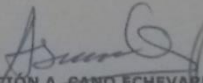
GENERO: *Cynara*


ESPECIE: *Cynara cardunculus* L.

Nombre vulgar: "Alcachofa"
Determinado por Mag. Asunción A. Cano Echevarría

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.

Lima, 21 de agosto de 2017


Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA
JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)



ACE/ddb

Av. Arenales 1236, Jesús María
Apdo. 14-0434, Lima 14, Perú

Teléfono: 619-7000 anexo 3703

E-mail: museo@unmsm.edu.pe
<http://museo.unmsm.edu.pe>

Figura N°39: Constancia taxonómica de la especie vegetal

Fuente: propia

ANEXO N°4: Secado, molienda.



Figura N°40: Brácteas frescas y molidas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)

Fuente: propia



Figura N°41: Hojas frescas y molidas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)

Fuente: propia



Figura N°42: Molienda de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)

Fuente: propia

ANEXO N°5: Obtención de los extractos crudos



Figura N°43: Filtración de los macerados de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcahofa)

Fuente: propia

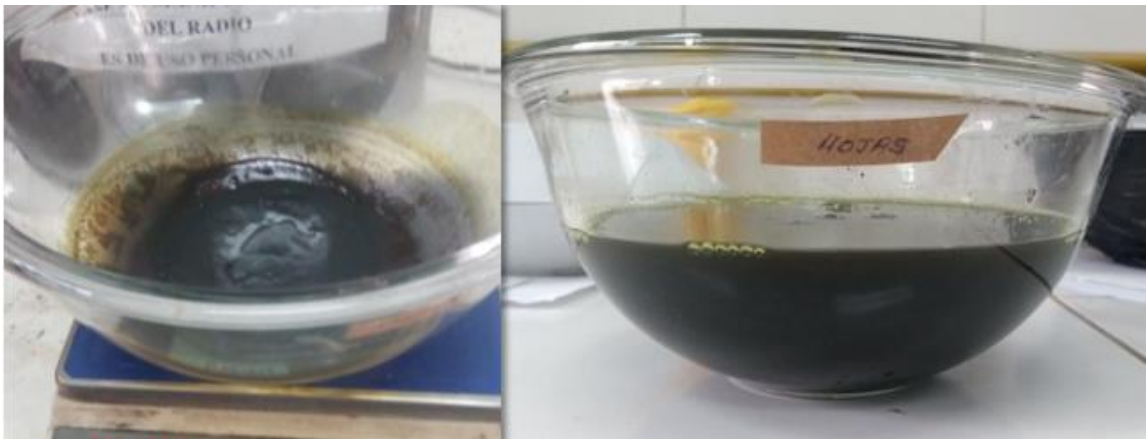


Figura N°44: Extractos crudos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcahofa)

Fuente: propia

ANEXO N°6: Prueba de solubilidad y screening fitoquímico

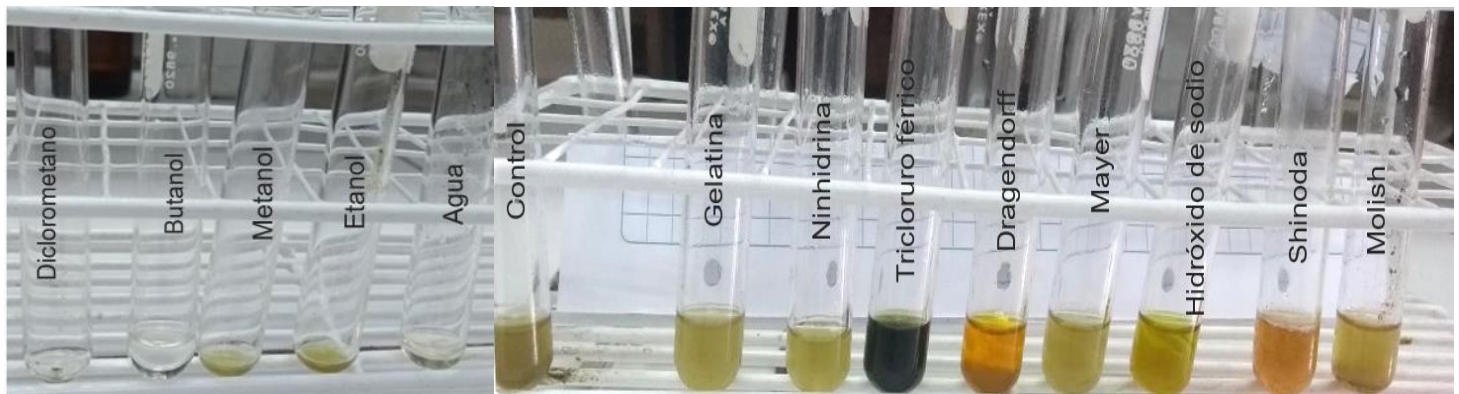


Figura N°45: Prueba de solubilidad y screening fitoquímico del extracto de hojas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)

Fuente: propia

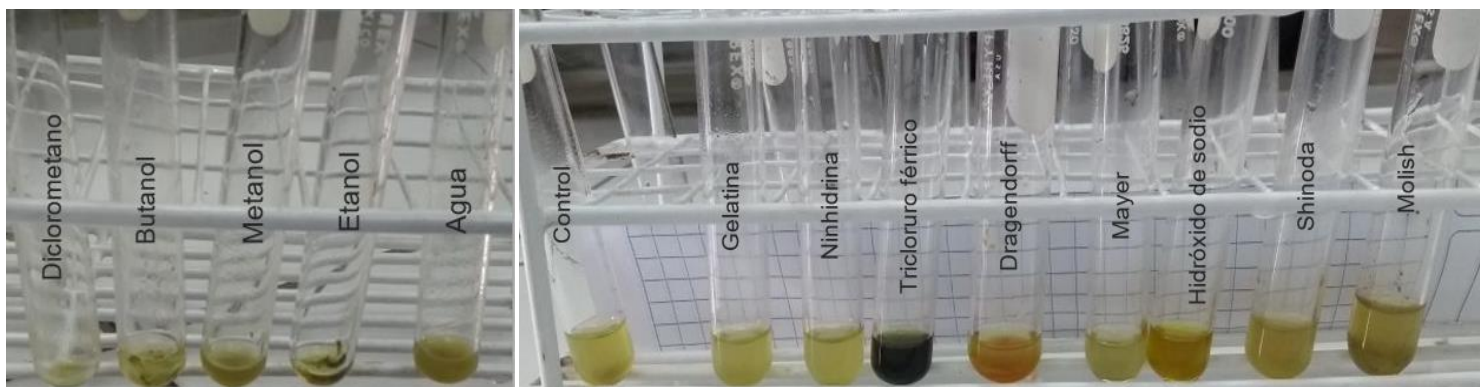


Figura N°46: Prueba de solubilidad y screening fitoquímico del extracto de brácteas de *Cynara cardunculus* L. (alcachofa)

Fuente: propia

ANEXO N°7: Ensayos cromatográficos.

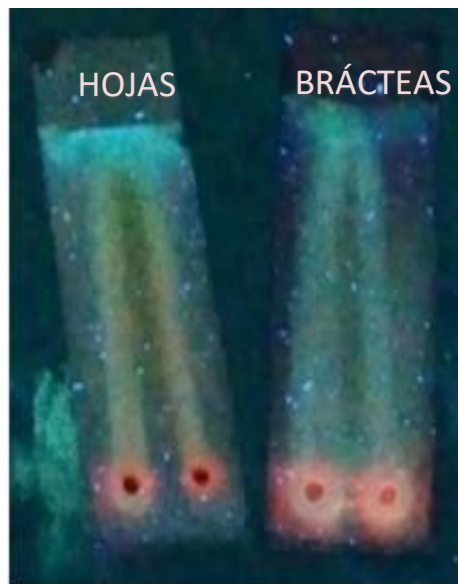


Figura N°47: Cromatografía en capa fina analítica de los extractos etanólicos a la luz UV 365 nm.

Fuente: propia

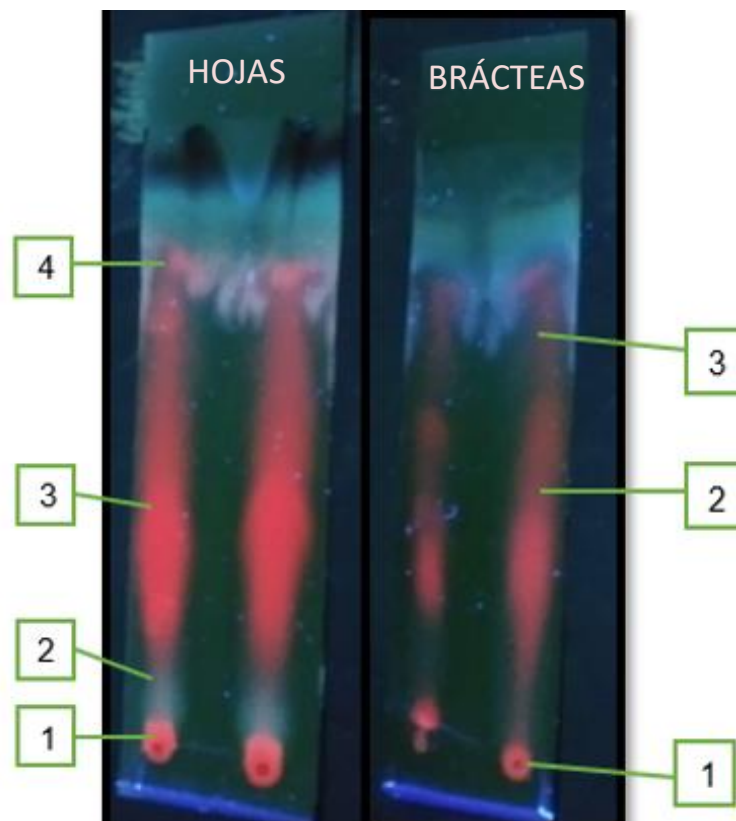


Figura N°48: Cromatografía en capa fina preparativa de los extractos etanólicos a la luz UV 365 nm con las manchas para la lectura espectrofotométrica.

Fuente: propia

ANEXO N°8: Cremas utilizadas como tratamientos



Figura N°49: Cremas a base de los extractos etanólicos de hojas y brácteas de *Cynara cardunculus*

L. (alcachofa)

Fuente: propia

ANEXO N°9: Ensayo del efecto cicatrizante



Figura N°50: Depilación y aplicación del tratamiento en el lomo del ratón

Fuente: propia



Figura N°51: Equipo para medir la fuerza de tensión

Fuente: propia