

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

E.A.P. DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Efecto terapéutico del extracto etanólico de las hojas de
Oenothera rosea A. “chupasangre”, en forma de crema
farmacéutica**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Everando Aurelio Huari Mejia
Luis Alexander de la Cruz Durand

ASESOR

Delia Yolanda Whu Whu

Lima - Perú

2017



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**EFFECTO TERAPÉUTICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE
Oenothera rosea A. "CHUPASANGRE", EN FORMA DE CREMA FARMACÉUTICA**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**EVERANDO AURELIO HUARI MEJIA Y
LUIS ALEXANDER DE LA CRUZ DURAND**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

18 (DIECIOCHO) - SOBRESALIENTE

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 16 de mayo de 2017.

Mg. César Máximo Fuertes Ruitón
Presidente

Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro

Q.F. Teófila Haydee Zúñiga Cáceres
Miembro

Q.F. Paúl Iván Gutiérrez Elescano
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

r. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú

Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1

E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe

http://farmacia.unmsm.edu.pe



SINEACE

MINISTERIO NACIONAL DE VIVIENDA,
CONSTRUCCIÓN Y SANEAMIENTO
DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD
DE LA CONSTRUCCIÓN



ISO 9001

BUREAU VERITAS
Certification

Nº BR233265

DEDICATORIA

A Dios por sobre todas las cosas, por la vida e iluminar mi camino, en los momentos más difíciles, para superar todo obstáculo.

A mis padres Vilma y Manuel, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por todo el inmenso amor, comprensión, esfuerzo y apoyo incondicional que me dieron para realizar todo lo que me he propuesto.

A mis hermanos Nerlina, Rolando, Johnny y Cuenin por sus palabras de aliento, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas.

A mis amigos por compartir su amistad, sinceridad y ser parte importante en mi vida.

Bach. Everando Aurelio Huari Mejia

Dedicado especialmente a Dios por su sabiduría y guía espiritual en este camino a pesar de las dificultades que pudo haberse presentado.

A mi madre Patricia Duran Chipana por su comprensión, apoyo, motivación y por ser mi inspiración y a quien le debo lo que soy.

A mis hermanos Gladys, Mery, José, como también Stefanie, Augusto y Enrique, a todos ellos por su apoyo, voto de confianza y ayuda incondicional en todo momento, desde mis comienzos.

Finalmente, a todas las personas y amigos que se cruzaron en este camino, aquellos que, a través de sus palabras, colaboración, voz de aliento y consejos hicieron de este proyecto y esta etapa de mi vida una experiencia fructífera.

Bach. Luis Alexander De La Cruz Durand

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Q.F. Delia Yolanda Whu Whu

Amiga y asesora, quien con sus consejos y tiempo invertido en el asesoramiento nos ayudó a la culminación del presente trabajo de investigación.

A los miembros del Jurado Examinador y Calificador

Presidente:

- Mg. Cesar Máximo Fuertes Ruitón

Miembros:

- Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
- Q.F. Teofila Haydee Zúñiga Cáceres
- Q.F. Paul Iván Gutiérrez Elescano

Por los valiosos aportes, sugerencias y consejos que han permitido enriquecer este trabajo.

A las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo de investigación:

- Dra. Lozano Reyes, Nancy Mafalda
- Dra. Manga Chávez, Selene Rosio
- Dr. Bonilla Rivera, Pablo
- Dr. Félix Veliz, Luis
- Dra. Salazar Salvatierra, María Elena
- Dra. Roque Alcarraz, Mirtha
- Dr. Almonacid Moscoso, Antonio
- Dra. Jurado Texeira, Bertha
- Dr. Pérez León Camborda, Juan

Al Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA del distrito de San Juan de Lurigancho y a nuestra **Facultad de Farmacia y Bioquímica** de la **UNMSM**, donde encontramos un segundo hogar.

ÌNDICE

ABREVIATURAS.....	vi
RESUMEN.....	vii
SUMMARY.....	viii
I.-INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVO GENERAL	2
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
1.3. HIPÓTESIS.....	2
II.- MARCO TEÓRICO	3
2.1. Estudio de <i>Oenothera rosea</i>	3
2.2. Piel.....	8
2.3. Inflamación	10
2.4. Cicatrización	13
2.5. Lesiones traumáticas	15
2.5.1. Contusión	16
2.5.2. Herida	16
2.6. Forma farmacéutica: crema	17
2.7. Estudio de Estabilidad	18
III. PARTE EXPERIMENTAL.....	21
IV. RESULTADOS	36
V. DISCUSIÓN.....	49
VI. CONCLUSIONES	53
VII. RECOMENDACIONES.....	54
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
IX. ANEXOS.....	65

ABREVIATURAS

PE.- Pacientes experimentales

PC.- Pacientes controles

DISA.- Dirección de Salud

SJL.- Distrito de San Juan de Lurigancho

MINSA.- Ministerio de Salud

ECA.- Enzima convertidora de la angiotensina

COX.-Enzima ciclooxigenasa

MEC.- Matriz extracelular

LT.- Leucotrienos

cAMP.- Adenosin monofosfato circular

PG.- Prostaglandinas

IL-8.- Interleuquina-8

FMLP.- n-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine

PAF.- platelet-activating factor

ICAM-1.- Moléculas de adhesión intercelular-1

VCAM-1.- Moléculas de adhesión vascular-1

PDGF.-Factor de crecimiento derivado de plaquetas

TGF- β .- Factor transformador del crecimiento beta

O/W.- Emulsión de fase externa acuosa y fase interna oleosa

W/O.-Emulsión de fase externa oleosa y fase interna acuosa

G.R.- Grado relativo

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre” procedente del Departamento de Ancash (Huaraz). Se determinaron los metabolitos secundarios mediante marcha fitoquímica (flavonoides, alcaloides, taninos, saponinas, fenoles, glucósidos y otros). Se evaluó el efecto contra la inflamación y su actividad en las cicatrices en 3 grupos poblacionales (contusiones leves, contusiones moderadas y heridas leves cerradas) de 20 a 50 años de edad, de ambos sexos, los cuales se subdividieron en grupos experimentales y controles, en el Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA del distrito de San Juan de Lurigancho. Se evaluó el estado general para un diagnóstico médico; para luego iniciar el uso tópico por medio de controles de observación y medición de la zona afectada hasta su completa recuperación. Los datos fueron procesados mediante el análisis (ANOVA), Tukey y análisis de varianza, dándonos como resultado que las cremas al 3 y 5 % mostraron buen efecto antiinflamatorio (contusiones leves y contusiones moderadas) y regular efecto cicatrizante (heridas leves cerradas), mientras, que la crema al 1 % no tiene efecto. Además, la crema al 5 % fue sometida a estabilidad acelerada a una temperatura de 40 °C durante 90 días teniendo como parámetros los análisis organolépticos (aspecto, color y olor), fisicoquímicos (pH, viscosidad) y carga microbiológica total; obteniendo como resultado una crema estable y que cumple con los criterios de aceptación.

Palabras clave: Efecto antiinflamatorio, cicatrizante, crema del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea*, uso tópico.

SUMMARY

The present study aimed to evaluate the anti - inflammatory and healing effect of the pharmaceutical cream based on the ethanolic extract of *Oenothera rosea* "chupasangre" leaves from the Department of Ancash (Huaraz). Secondary metabolites were determined by phytochemical gait (flavonoids, alkaloids, tannins, saponins, phenols, glycosides and others). The effect against inflammation and its activity on scars in 3 population groups (mild contusions, moderate contusions, and mild closed wounds) of 20 to 50 years of age, of both sexes, were subdivided into experimental groups and controls, At the Ganimedes Health Center DISA IV LIMA EAST - MINSA of the district of San Juan de Lurigancho. The general condition for a medical diagnosis was evaluated; and then start the topical use by means of observation and measurement controls of the affected area until its complete recovery. The data were processed by analysis (ANOVA), Tukey and analysis of variance, resulting in creams at 3 and 5 % showed good antiinflammatory effect (mild contusions and moderate contusions) and regular healing effect (mild wounds closed), while, that 1% cream has no effect. In addition, the 5 % cream was subjected to accelerated stability at a temperature of 40 °C for 90 days, having as parameters the organoleptic analyzes (appearance, color and odor), physicochemical (pH, viscosity) and total microbiological load; resulting in Cream that meets the acceptance criteria.

Key words: Anti - inflammatory effect, cicatrizant, cream of the ethanolic extract of *Oenothera rosea* leaves, topical use.

I.-INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente en diversos pueblos de nuestra costa, sierra y selva se recurren a las plantas medicinales para aliviar diversas enfermedades y/o malestares, surgiendo así la medicina tradicional; esto tiene su origen en la observación y discriminación de nuestros ancestros, que desde la antigüedad, utilizaron diversas plantas medicinales para curar enfermedades, aliviar dolores, etc¹. Su uso se mantiene en vigencia hasta la actualidad. La industria farmacéutica aprovecha estos insumos, existiendo la necesidad de investigar para darle valor científico y promover el aprovechamiento de nuestros recursos naturales.

El Perú es uno de los países más destacados en biodiversidad; últimamente se han realizado diversos estudios en diferentes plantas medicinales, como *Oenothera rosea* Aiton, conocida vulgarmente como “chupasangre” en la medicina tradicional peruana; esta planta tiene una amplia utilización empírica por sus propiedades curativas: antiinflamatorio, para el tratamiento de la neumonía, tuberculosis pulmonar, gonorrea, heridas y en hinchazones se usa para absorber la sangre de los hematomas provocados por golpes y contusiones².

Teniendo en cuenta que nuestra población necesita medicamentos de costo reducido y alto beneficio para el tratamiento de lesiones que lo haría accesible a las clases más populares, se ha realizado una investigación dirigida a evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “chupasangre”.

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de una crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “chupasangre” en pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas.

1.1. OBJETIVO GENERAL

- Evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de una crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas *Oenothera rosea* “chupasangre” en pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas de un centro de salud.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar una crema farmacéutica base con el extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.
- Obtener una crema farmacéutica que presente estabilidad, seguridad y características organolépticas aceptables para el extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.
- Evaluar clínicamente el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema farmacéutica en pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas, en un centro de salud.

1.3. HIPÓTESIS

- La crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre” posee efecto antiinflamatorio y cicatrizante.

II.- MARCO TEÓRICO

2.1. Estudio de *Oenothera rosea*

Ubicación taxonómica

Ha sido estudiada y clasificada como ***Oenothera rosea*** L Heritier ex Aiton y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ROSIDAE

ORDEN: MYRTALES

FAMILIA: ONAGRACEAE

GENERO: *Oenothera*

ESPECIE: ***Oenothera rosea*** L Heritier ex Aiton

Nombre vulgar: “chupasangre”

Determinado por: Blgo. Mario Benavente Palacios

Según constancia N° 105-USM-2016, posición taxonómica, según sistema de clasificación Cronquist (1988) (ver Anexo 1).

Características de la especie

Las especies del género *Oenothera rosea* son nativas de América del Norte y América del Sur³. Es una Planta anual o perenne con tallos erectos, simples o ramificados que alcanzan los 50 cm de altura y cubiertos por una pilosidad adpresa. Las hojas superiores son alternas de 2-5x1-2 cm, oblanceoladas o estrechamente ovadas, y las hojas inferiores son sinuado-dentadas a pinnatífidas; carecen de estipulas en la base. Las flores se reúnen en una inflorescencia bracteada, y se mantienen erectas durante el botón, son actinomorfas y tetrámeras⁴. El tubo del hipanto de 0,4 a 0,8 cm, está bien desarrollado; es cilíndrico y caduco. El cáliz está formado por 4 sépalos de 0,5 a 0,8 mm, de color verdoso, no persistentes, que están erectos en el botón, son actinomorfas y tetrámeras. La corola tiene 4 pétalos purpúreos de 0,5 -1,0 cm. El androceo consta de 8 estambres con los filamentos de hasta 6 mm y el gineceo de un ovario de 1,0-1,5 cm, tetralocular, del que surge un estilo de hasta 1,2 cm que finaliza en un estigma cuadrífico, los lóbulos lineales que está rodeado por las anteras en la floración⁵. El fruto es una cápsula de 1,5-2,5 cm, claviforme que tiene 4 alas y 4 nervios engrosados, alternos en su inferior hay varias semillas sin anillo de pelos, de contorno elíptico o redondeado. Las semillas son pequeñas, exalbuminosas, desnudas con una o varias envolturas (tubérculos, pelos, etc.) o apéndices (coma-penacho de pelos, alas, etc.); el embrión puede ser recto o casi recto^{6, 7}. El número básico de cromosomas es siete⁸.

Las hierbas del genero *Oenothera* en el Perú se ven en las lomas de la costa y en los Andes, donde llegan hasta los 4500 m.s.n.m., son anuales o perennes, algunas veces plantas sufrutescentes, caulescentes o acaulescentes; con flores blancas, amarillas o rosa, a menudo cambian con el paso del tiempo de verdes, naranjas, rojizas o rojo violeta: vespertinas o diurnas, se abren cuando aparece el sol y se ven desvaneciendo para la mañana siguiente y tienen dulce fragancia⁹.

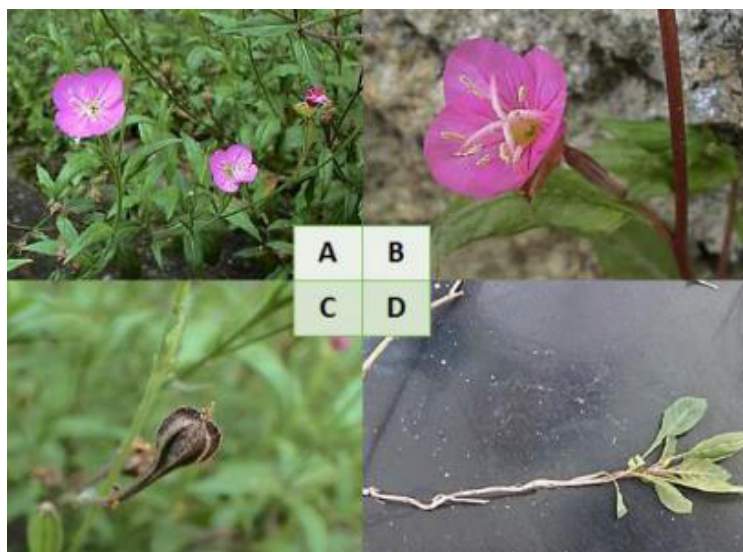


Figura 1. Planta de *Oenothera rosea* Aiton (A: tallo, B: flores, C: fruto, D: hojas)⁴.

Composición química

Las hojas contienen ácido cafeico, elágico y p-cumárico, vitamina C, calcio, fosforo y fibra (celulosa y lignina), además de flavonoides, alcaloides, quinonas, saponinas, fenoles, y taninos (estructuras químicas ver Figura 2)

Según el mecanismo de evolución las hojas en esta planta tienen mayores metabolitos en la etapa de floración por una relación filogenética, a mayor concentración de metabolitos fenólicos en las hojas es mayor el consumo por herbívoros¹⁰. Otros estudios mencionan que en el estadio de floración (entre enero a marzo) encontraron por medio de *sreening* fitoquímico abundante cantidad de fenoles, flavonoides y taninos¹¹⁻³.

Las raíces contienen taninos, constituidos por ácido gálico principalmente; en las semillas contienen ácido linoleico (ácido cis-linoleico) (65-80 %) y ácido gamma linolénico (GLA, cis-g-linolénico) (8-14 %). También ácido oleico (6-11 %), ácido palmítico (7-10 %) y ácido esteárico (1,5-3,5 %), ácido aspártico y glutámico. Otros constituyentes incluyen esteroides, como campesterol y beta sitosterol, y alcoholes triterpénicos¹⁴.

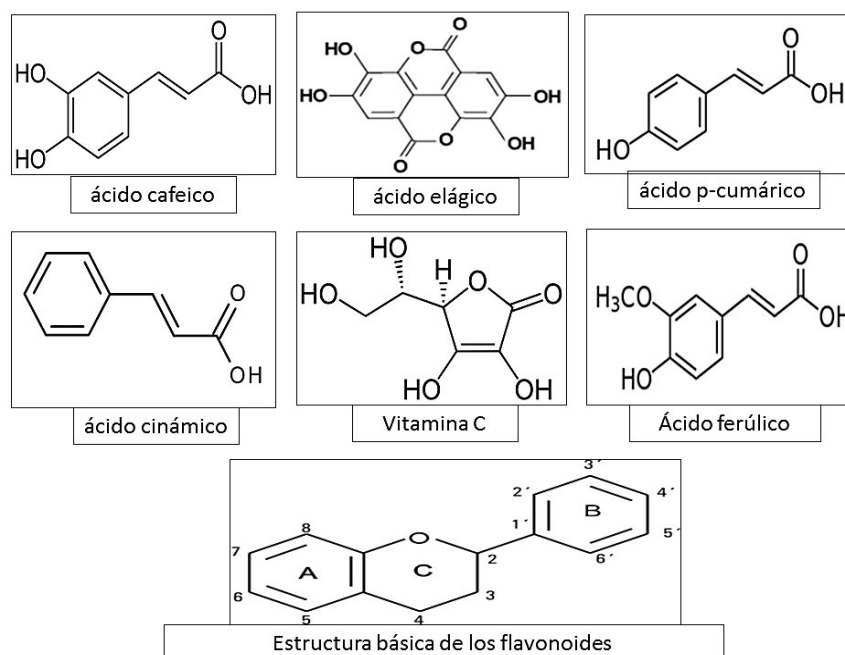


Figura 2. Estructuras químicas de los compuestos encontrados en las hojas de *O. rosea*¹⁴.

Flavonoides

Los flavonoides son los pigmentos vegetales más numerosos y se encuentran ampliamente distribuidos entre las plantas, contribuyendo a la coloración de frutos, flores y hojas.

A las especies que contienen flavonoides se les atribuye varias propiedades farmacológicas, como agentes antiinflamatorios, protectores de la pared vascular, vasculoprotectores, venotónicos, antioxidantes, antiespasmódicos, hepatoprotectores, antihemorrágicos, diuréticos, antiurémicos, antibacterianos y antivirales^{15,16}; desde el punto de vista terapéutico la más importante es su actividad antioxidante, así mismo tienen una importante actividad queladora de iones de hierro y son secuestradores de especies reactivas de oxígeno¹⁷.

Desde el punto de vista farmacológico, las plantas con flavonoides muestran actividad antiinflamatoria tanto *in vitro* como *in vivo*. Uno de los más importantes mecanismos es la inhibición de enzimas generadoras de eicosanoides como son

las enzimas fosfolipasas A₂, ciclooxigenasas y lipooxigenasas, produciendo como consecuencia la reducción de prostaglandinas y leucotrienos¹⁸.

También se ha demostrado que ciertos flavonoides, en especial los derivados de las flavonas, expresan por lo menos parte de su actividad antiinflamatoria modulando la expresión de genes proinflamatorios como el de la ciclooxigenasa A₂, sintetasa inducible del óxido nítrico y diversas citoquinas precursoras. Debido a este mecanismo de acción y su significativa actividad *in vitro*, los flavonoides se consideran como los candidatos favoritos para nuevos medicamentos antiinflamatorios. Sin embargo, todavía se requieren estudios adicionales *in vivo* para establecer el valor terapéutico de los flavonoides en las enfermedades inflamatorias¹⁸.

Todos los flavonoides poseen un origen biosintético común y un mismo elemento estructural básico, un esqueleto carbonado C6-C3-C6. Además, son estructuras hidroxiladas en el anillo aromático y por lo tanto son polifenólicas. Se les pueden encontrar como aglicones libres o en forma de heterósidos, unidos a azúcares^{16, 19}.

Taninos

Los taninos están constituidos por un amplio grupo de compuestos hidrosolubles con estructura polifenólica, capaces de precipitar ciertas macromoléculas (proteínas, alcaloides, celulosa, gelatina).

Los taninos se presentan en especies de familias vegetales de todo el mundo, se han identificado aproximadamente 500 especies de plantas que contienen varias cantidades de taninos. Entre las principales familias botánicas con importancia en la obtención de taninos se pueden citar a las siguientes: *Leguminosae*, *Rosaceae*, *Onagraceae*, *Polygonaceae*, *Fagaceae*, *Rhizophoraceae* y *Myrtaceae*²⁰.

Tienen propiedad astringente, debido a su capacidad para precipitar proteínas de la piel (curtido de la piel), proteínas salivares, etc²⁰. Por esas propiedades astringentes se usa por vía externa como cicatrizante.

También tienen efecto vasoconstrictor sobre vasos superficiales pequeños, son antisépticos por su acción bactericida y bacteriostática, así también ejercen un efecto antifúngico; inhiben la autooxidación del ácido ascórbico (vitamina C), disminuyen la permeabilidad y fragilidad capilar, aumentan el tono muscular y estabilizan el colágeno (inhiben a la elastasa)²¹.

Propiedades medicinales

Las hojas maceradas se usan en forma de cataplasma y se aplican en caliente para tratar fracturas y luxaciones; mezcladas con aceite se frotan para el tratamiento del reumatismo; y para la tuberculosis se toman en aguardiente, pisco u otras bebidas. Las hojas y flores juntas se usan en infusión para el tratamiento de gonorrea y en forma de maceración alcohólica, emplasto, para inhibir los ácidos gástricos, agregación plaquetaria y controlar la presión sanguínea. La infusión de la raíz se usa para tratar la neumonía^{7, 22}.

Factor que interviene en la inflamación y cicatrización

2.2. Piel

Componentes de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo, sin la cual la vida es imposible, combinado con sus estructuras accesorias como pelos, glándulas, etc., ocupa el 20 % del peso del cuerpo. Su principal función es protegernos del ambiente ya que constituye una barrera protectora contra microorganismos, rayos UV, pérdidas de fluidos, estrés de fuerza mecánicas y al mismo tiempo sirve como principal órgano sensitivo o de comunicación hacia el exterior, ya que recoge información a través de una extensa red de neuronas y terminales nerviosas que aportan información sobre presión, vibración, dolor y temperatura; con ellos los peligros externos se detectan y pueden emprenderse acciones para evitarlos y minimizarlos²³.

La piel está formada por 3 capas principales:

Epidermis

La epidermis es una capa celular, sin nervios, sentada en una membrana basal y muestra estratificación vertical. Es un epitelio versátil cuyas células se multiplican, diferencian y renuevan cada 28 días. Está formada por melanocitos no pigmentados, linfocitos, células de Langerhans (que funcionan como células dendríticas e inmunes), células de Merkel (que actúan como receptores del tacto) y los queratinocitos como células principales de esta capa²⁴.

Las funciones de la epidermis son la impermeabilidad relativa que provee protección contra daño del medio ambiente y contra daños mecánicos como el traumatismo^{23, 24}.

Dermis

La dermis es un tejido eminentemente fibroso, donde se encuentran los anexos cutáneos como los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Es una capa de tejido conectivo irregular, contiene proteínas dérmicas como fibras de colágeno, elastina, reticulita, fibronectina, así como varios glicosaminoglicanos y ácido hialurónico que conforman la matriz. Estas proteínas y carbohidratos son secretadas por las células principales de la dermis, los fibroblastos. Sus funciones son protectoras e inmunológicas, es la segunda línea de defensa mecánica contra traumatismos, es el sostén de la piel y es fundamental para la termorregulación y lubricación^{23, 24}.

Hipodermis o tejido subcutáneo

Bajo la dermis se encuentra la hipodermis, es una capa de sostén o tejido graso subcutáneo que conecta todo lo que está sobre y debajo de la dermis con el musculo. Contiene macrófagos, fibroblastos y células cebadas, así como nervios, vasos linfáticos y sanguíneos que irrigan la piel²³.

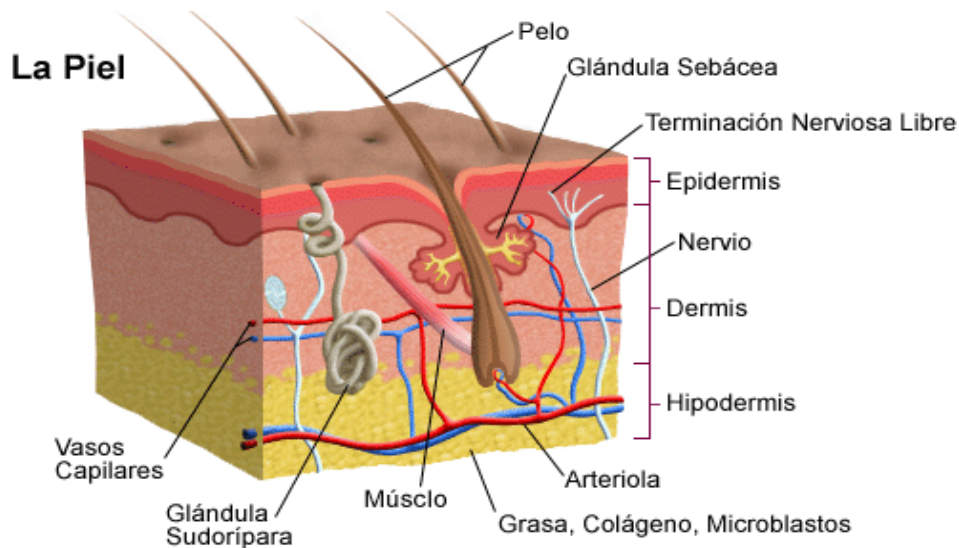


Figura 3. La piel está formada por varias capas, cada una de ellas tiene una serie de componentes que permiten que cumpla sus funciones de manera adecuada²³.

La piel al ser un órgano externo que recubre todo el cuerpo está expuesto a lesiones (heridas, contusiones, etc.), los cuales se pueden clasificar según la capa afectada. Las heridas superficiales afectan sólo a la epidermis, las de profundidad parcial afectan la dermis y las profundas total llegan hasta el tejido subcutáneo.

2.3. Inflamación

Definición

La inflamación es la respuesta inicial e inespecífica del organismo ante estímulos mecánicos, químicos o microbianos. Es controlada humoral y celularmente (complemento, cininas, coagulación y cascada fibrinolítica) y es desencadenada por la activación conjunta de fagocitos y células endoteliales. La respuesta inflamatoria mantiene un equilibrio entre células y mediadores²⁵⁻⁷.

Causas

Una vez iniciada la respuesta inflamatoria se ponen en marcha una serie de fenómenos que pueden ser desencadenados por diversos estímulos. Aparece la vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación-adhesión celular e hipercoagulabilidad. Los cambios hemodinámicos producen los cuatro síntomas

clásicos asociados a la inflamación local: rubor (eritema), tumor (edema), calor y dolor²⁸. El calor y rubor se deben a las alteraciones vasculares que determinan una acumulación sanguínea en la zona afectada. El tumor se produce por el edema y acúmulo de células inmunes, mientras que el dolor es producido por la actuación de determinados mediadores sobre las terminaciones nerviosas del dolor.

Bone y col. en 1996, describe tres fases. En la fase I, como respuesta a la agresión, se liberan localmente citocinas que inducen la respuesta inflamatoria, reparan los tejidos y reclutan células del sistema retículo endotelial. Fase II, se liberan pequeñas cantidades de citocinas a la circulación para aumentar la respuesta local. Se reclutan macrófagos, plaquetas y se generan factores de crecimiento. Se inicia una respuesta de fase aguda, con disminución de los mediadores proinflamatorios y liberación de los antagonistas endógenos. Estos mediadores modulan la respuesta inflamatoria inicial. Esta situación se mantiene hasta completar la cicatrización, resolver la infección y restablecer la homeostasis. Si la homeostasis no se restablece, aparece la fase III o reacción sistémica masiva²⁹, en esta fase las citocinas activan numerosas cascadas humorales de mediadores inflamatorios que perpetúan la activación del sistema retículo endotelial, con pérdida de la integridad microcirculatoria y lesión en órganos diversos y distantes.

Mediadores químicos de la inflamación y sustancias antiinflamatorias

Las células y moléculas de defensa circulan en la sangre, y el objetivo de la reacción inflamatoria es llevarlas al sitio del daño tisular o infección. Estos comprenden los leucocitos de la sangre, proteínas plasmáticas, células de las paredes vasculares y la matriz extracelulares (MEC) del tejido conjuntivo circundante²⁸, las cuales desempeñan funciones importantes en la inflamación.

Los mecanismos bioquímicos que subyacen a este proceso no son aún bien conocidos. El proceso se inicia en la membrana con activación de adenilato-ciclase y de fosfolipasa A_2 . La adenilato-ciclase determina un incremento inicial de la concentración intracitoplasmática de cAMP, mientras que la fosfolipasa ataca a los lípidos de membrana produciendo ácido araquidónico^{30,31}.

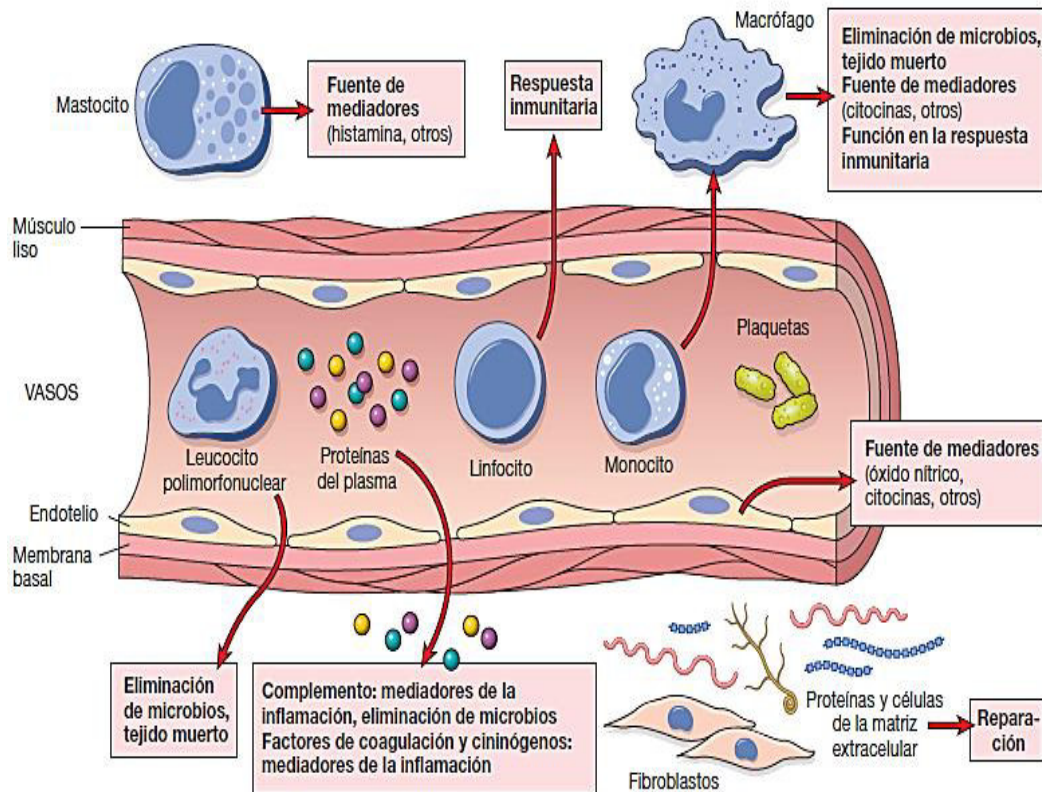


Figura 4. Componentes de las respuestas inflamatorias aguda y crónica y sus principales funciones²⁷.

El ácido araquidónico formado puede seguir dos vías metabólicas, la de la enzima ciclooxigenasa (COX) que determina la producción de prostaglandinas (PG) y tromboxanos; o la de la 5-lipooxigenasa que conduce a la formación de leucotrienos (LT)³¹. Todas estas sustancias de carácter lipídico, sintetizadas de *novo* por el mastocito, son un segundo grupo importante de mediadores de la inflamación.

La inflamación requiere que los leucocitos pasen del torrente circulatorio a los tejidos, básicamente los neutrófilos y monocitos son los que se desplazan a los tejidos inflamados en respuesta a estímulos locales. En la primera fase de la adhesión celular intervienen las selectinas de manera reversible, y se produce un rodamiento de los leucocitos por el endotelio inflamado³², múltiples estudios indican que las selectinas adhieren también neutrófilos, monocitos, y linfocitos de rodadura a lo largo de la pared venular³³. En una segunda fase se produce la unión de los leucocitos al endotelio y se produce la activación de los neutrófilos por el fragmento C5a del complemento, el PAF (platelet-activating factor), y la interleuquina 8 (IL-8), así como por el péptido FMLP (n-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine). El siguiente paso es una unión firme de la célula al endotelio, interviniendo para este fin moléculas de adhesión³⁴ que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas como ICAM-1 (intercellular adhesion molecules-1) y VCAM-1 (vascular adhesion molecules-1), y por último se produce un cambio en la forma de la célula que permite la extravasación como cuarto paso³⁵. La expresión desregulada de las selectinas puede contribuir a trastornos inflamatorios y trombóticos, y tal vez a metástasis tumorales³⁶.

Las plaquetas son unas de las primeras células que se acumulan en los sitios de daño tisular, liberando factores que inician una cascada inflamatoria que atraen a leucocitos, activa células blanco, estimulando el crecimiento y reparación del vaso dañado^{37,38}.

2.4. Cicatrización

La respuesta inflamatoria a los microorganismos y tejidos lesionados no sólo sirve para eliminarlos, sino también pone en marcha el proceso de reparación. Si los tejidos lesionados son incapaces de un restablecimiento completo, la reparación se produce depositando tejido conjuntivo (fibroso), proceso denominado «cicatrización», que da lugar a la «formación de una cicatriz», que proporciona la suficiente estabilidad estructural para que el tejido lesionado suela ser capaz de funcionar²⁷.

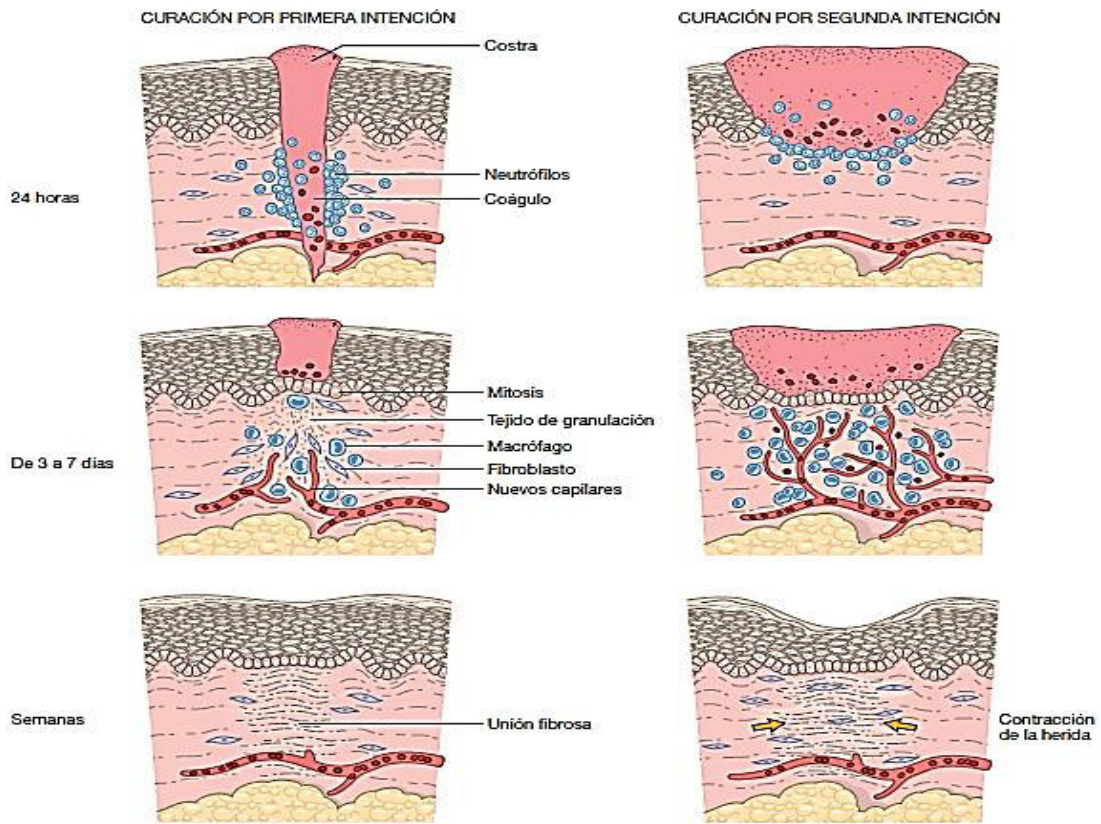


Figura 5. Etapas en la curación de la herida por primera intención (izquierda) y segunda intención (derecha). Obsérvese en ésta la gran cantidad de tejido de granulación y la contracción de la herida²⁷.

La respuesta normal de curación comienza en el momento que el tejido es lesionado. Como los componentes de la sangre entran en el sitio de la lesión, las plaquetas entran en contacto con el colágeno expuesto y otros elementos de la matriz extracelular. Este contacto provoca la liberación de factores de coagulación, así como los factores de crecimiento esenciales y citoquinas tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor transformador del crecimiento beta (TGF- β). Después de la hemostasia, aparecen las células inflamatorias que se dirigen hasta llegar a la zona afectada y comienza así la tarea crítica de la fagocitosis para eliminar los materiales extraños, bacterias y tejido dañado. Como parte de esta fase inflamatoria, los macrófagos aparecen y continúan el proceso de fagocitosis, así como la liberación de más de PDGF y

TGF. Una vez que el sitio de la herida se limpia, los fibroblastos migran para comenzar la fase proliferativa y depositar la matriz extracelular nueva (deposición de colágeno). La matriz de colágeno nueva, entonces se convierte en reticulado y se organiza durante la última fase de remodelación, por entrecruzamiento del colágeno y da como resultado final, la maduración de la cicatriz³⁹.

El proceso de cicatrización se subdivide en tres fases^{40, 41}: La fase inflamatoria, proliferativa y remodelación.

La fase inflamatoria se caracteriza por la acumulación de plaquetas, coagulación y la migración de leucocitos que pretenden contener la lesión y prevenir la infección. La fase proliferativa se caracteriza por la reepitelización, angiogénesis, fibroplasia, y contracción de la herida^{42, 43}. Por último, la fase de remodelación es un largo proceso de reorganización de la matriz extracelular en la zona de lesión, durante el cual la dermis responde con la producción de proteínas de colágeno y matriz para luego regresar a su fenotipo previo a la lesión⁴⁴.

2.5. Lesiones traumáticas

Según el mecanismo por el cual se produce la lesión, éstas se dividen en dos: por mecanismo directo, en el que la fuerza externa actúa directamente sobre la zona lesionada, y por mecanismo indirecto, en el que la fuerza externa actúa a distancia de ésta⁴⁵. La clasificación general de los traumatismos musculares se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las lesiones musculares de causa mecánica⁴⁵.

Mecanismo lesional	Tipo de lesión aguda
Traumatismo directo	Herida
	Contusión
Traumatismo indirecto	Desgarro muscular (esguince, distensión, elongación, rotura fibrilar, rotura muscular, desinserción)

2.5.1. Contusión

Se trata de una lesión física no penetrante producida por un golpe directo contra alguna parte del cuerpo. Puede tener variadas consecuencias en función de la zona del cuerpo golpeada, el mecanismo de producción y la intensidad de éste. Como consecuencia el tejido y los capilares quedan dañados y se pierde líquido y sangre; esto causa dolor, hinchazón y decoloración⁴⁶.

Es importante realizar un seguimiento que nos permita clasificarlo, localizado y apreciar su severidad: leve, moderado o grave, en función de la energía y la existencia de signos y síntomas relacionados con una posible lesión interna⁴⁷.

Tabla 2. Severidad del trauma⁴⁷

Tipo	Mecanismo	Signos y síntomas
Leve	Fuerza escasa	Lesiones superficiales y/o musculoesqueleticas sin sospecha de lesiones internas.
Moderada	Fuerza moderada	Lesiones superficiales y/o musculoesqueleticas con sospecha de lesiones internas.
Grave	Fuerza severa	Lesiones superficiales y/o musculoesqueleticas con lesiones internas confirmadas.

2.5.2. Herida

Es toda lesión de la piel o mucosa accidental o intencional, que provoque un cambio en la coloración y características de los tejidos, aunque no halla pérdida de la continuidad de ellos⁴⁸.

Clasificación de las heridas

Heridas abiertas: en este tipo de heridas se observa la separación de los tejidos blandos. Son las más susceptibles a la contaminación.

Heridas cerradas: son aquellas en las que no se observa la separación de los tejidos, generalmente son producidas por golpes; la hemorragia se acumula debajo de la piel (hematoma), en cavidades o vísceras. Deben tratarse

rápidamente porque pueden comprometer la función de un órgano o la circulación sanguínea.

Heridas simples: son heridas que afectan la piel, sin ocasionar daño en órganos importantes. Ejemplo: arañazo o cortaduras superficiales.

Heridas complicadas: son heridas extensas y profundas con hemorragia abundante; generalmente hay lesiones en músculos, tendones, nervios, vasos sanguíneos, órganos internos y puede o no presentarse perforación visceral⁴⁸.

2.6. Forma farmacéutica: crema

Las cremas son formas farmacéuticas en emulsión semisólida, constituidas por dos fases, una lipófila y otra acuosa, englobados cada uno de ellos en la fase de la emulsión por la que poseen mayor afinidad; estructurados en forma de emulsión W/O u O/W; destinadas a ser aplicadas externamente sobre la piel o las membranas mucosas, con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración percutánea de principios activos, o por su propia acción emoliente o protectora; se pueden formular a partir de una variedad de aceites, minerales y vegetales, y de alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres grasos⁴⁹⁻⁵¹.

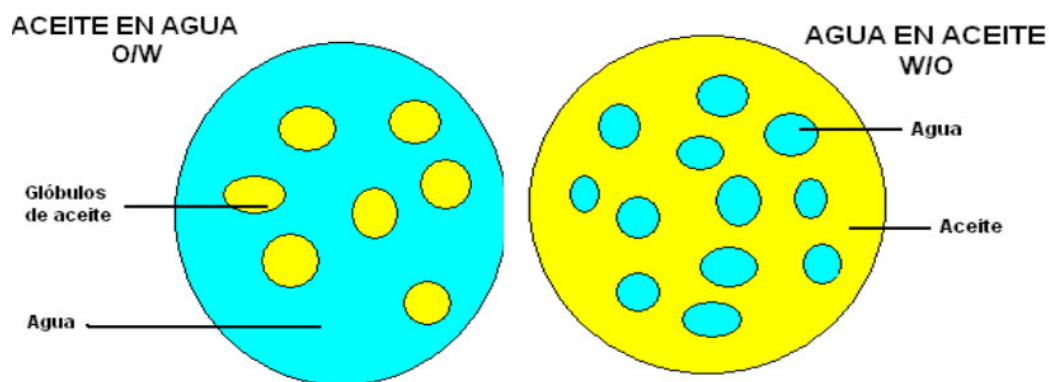


Figura 6. Diferencias entre emulsiones O/W y W/O.

Se estabilizan mediante agentes emulsificantes que impiden la coalescencia (fusión de pequeñas gotas en gotas más grandes y por último en una fase única separada) y cumplen con su función, concentrándose en la interface entre la gota

y la fase externa, formando una barrera física alrededor de la partícula, asimismo reducen la tensión de las fases facilitando la emulsificación al mezclar⁵².

Cremas W/O (hidrófobas)

La fase continúa o externa es fase lipofílica debido a la presencia en su composición de emulgente tipo W/O. Se les denomina cremas grasas, debido a la sensación untuosa que poseen; son cremas lubricantes y emolientes⁵³.

En casos de piel seca o dermatosis crónica se recomienda el uso de emulsiones de este tipo. Estas cremas no se absorben con tanta rapidez en la piel, tienen un efecto oclusivo que reduce la pérdida transepidérmica de agua, además son adecuadas para liberar principios activos en la piel y no pueden ser lavadas con agua sola⁵⁴.

Determinación del tipo de emulsión

Método de la dilución: se basa en que si la fase externa de la emulsión es acuosa, ésta va a diluirse en agua; por el contrario si es oleosa, no va a diluirse. Las emulsiones O/W se dispersan en agua y mientras que las emulsiones W/O se dispersan en aceite⁵⁵.

Método del colorante: si el colorante es hidrosoluble, como el azul de metileno, se dispersa en una emulsión O/W, en cambio sí es un colorante oleosoluble se dispersa en una emulsión W/O⁵⁵.

2.7. Estudio de Estabilidad

Ensayos que permiten obtener información para establecer la vida útil de un producto en su envase original, en condiciones de almacenamiento especificadas, bajo la influencia de diversos factores ambientales como temperatura, humedad y luz⁵⁶.

Estudio de estabilidad acelerada⁵⁷

Estudios diseñados para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto mediante condiciones de almacenamiento

extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el periodo de vida bajo condiciones normales de almacenamiento.

Antes de iniciar los estudios de estabilidad, se recomienda someter el producto a la prueba de centrifugación. El producto debe permanecer estable y cualquier señal de inestabilidad indica la necesidad de reformulación. Si es aprobado en este ensayo, el producto puede ser sometido a las pruebas de estabilidad.

Parámetros⁵⁷

Los parámetros a seguir dependen de las características de la formulación en estudio y de los componentes utilizados.

Características organolépticas: Permiten evaluar inmediatamente el estado en que se encuentra la muestra por medio de análisis comparativos. Se realiza con el objetivo de verificar alteraciones. Se debe utilizar una muestra de referencia, (muestra almacenada a temperatura ambiente) para evitar modificaciones en las propiedades organolépticas. Se evalúa el aspecto, color y olor.

El aspecto tiene que ser homogéneo, untuoso al tacto, con buena consistencia; de color verde debido a los pigmentos presentes en el extracto y el olor característico de la planta, estos podrían ser alterados por la temperatura, luz y pH que pueden provocar, por ejemplo, su degradación por procesos oxidativos; de no cumplir con estas características la crema no tendría una aceptación por parte del usuario final

Características fisicoquímicas: permiten al formulador detectar futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y calidad del producto. Se evalúa el pH y la viscosidad. Es importante que todo producto de uso tópico debe estar cerca al pH de la piel (4,5 - 6,5), la variación en el pH cutáneo podría ocasionar alteraciones no favorables; y en cuanto a la viscosidad tiene una gran influencia en la estabilidad y textura del producto. Tanto la variación del pH y viscosidad están

relacionados al mantenimiento de las características físicas de la crema, sobre todo el de no romperse la emulsión (coalescencia).

Características microbiológicas: el producto debe someterse a las pruebas microbiológicas para garantizar su inocuidad debido a los ingredientes o insumos que se utilizan durante el proceso de fabricación o envasado, es por ello que se toma en cuenta el método de análisis microbiológico establecido por la USP⁵², y los microorganismos a analizar se encuentran indicados en la misma.

Se realizará el análisis microbiológico, en la crema, de aerobios mesófilos, hongos y levaduras, y microorganismos específicos como: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aureginosa* y *Escherichia coli*, ya que estos pueden causar cambios , deterioros químicos en la crema y daños para el usuario. El cumplimiento de los límites de aceptabilidad, nos indica que el producto ha cumplido los parámetros de calidad microbiológica.

Se debe tomar una muestra de referencia, también denominada patrón, que en general puede ser mantenida en nevera o a temperatura ambiente.

III. PARTE EXPERIMENTAL

Tipo investigación

Experimental: se manipuló la variable independiente (crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea*) y se midió la variable dependiente (efecto antiinflamatorio y cicatrizante). **Prospectivo:** los datos de los pacientes se recogerán en diferentes tiempos temporales.

Materiales y métodos

Recursos ambientales

- El estudio se ha realizado en los laboratorios del Instituto de Investigaciones de Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales Juan de Dios Guevara para el condicionamiento y secado de las hojas; Laboratorio de Recursos Naturales y Terapéuticos para la preparación del extracto etanólico de *Oenothera rosea*; Laboratorio de Farmacognosia para las pruebas de solubilidad y *screening* fitoquímico; Laboratorio de Química Medicinal para la preparación de la crema base, todos ellos ubicados en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UNMSM. Y el Centro de Salud Ganimedes LIMA ESTE IV MINSA en el distrito de S.J.L. donde se realizó el trabajo de campo a los pacientes que presentaban contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas.

Material biológico

- Hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”

Materiales de vidrio y de laboratorio

- Beaker, frascos de color ámbar con boca ancha, tubos de ensayo, embudos, viales, pipeta de 10mL, guantes quirúrgicos, fiolas, probetas, propipeta, pinzas, espátula, regla de medición en centímetros, placas petri.

Equipos e instrumentos

- Estufa eléctrica, balanza analítica, molino, cocinilla eléctrica, potenciómetro, refrigeradora, viscosímetro.

Reactivos

- Agua destilada estéril, alcohol al 96 %, metanol, etanol, azul de metileno.
- Agar Mc Conkey, Agar Cetrimide, Agar Digerido de Caseína y Soja, Agar Saboraud, Agar TSA.
- Molish, tricloruro férrico, gelatina, ninhidrina, Shinoba, Borntranger, Lieberman-Burchardt, Dragendorff, Mayer, Rosenheim, hidroxilamina, vainilla-sulfúrica.

Metodología y procedimientos

Recolección de la planta

Se recolectó la planta en el mes de marzo, en estadio de floración¹¹⁻³, en la Provincia de Huaraz, ubicada a 3052 m.s.n.m. en el Departamento de Ancash.

Obtención del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea*

Después de la recolección de las hojas, estas fueron seleccionadas y sometidas a un proceso de lavado y limpieza para eliminar impurezas.

Posteriormente se pusieron a deshidratar al estado natural bajo la sombra por 2 días; después se estabilizaron en una estufa a 35 °C por 24 horas, se molieron obteniéndose 301,6 g de polvo el cual paso previamente por una malla N° 14, se almacenaron en un frasco color ámbar de boca ancha; se agregó 2800 mL de etanol al 96 % y se maceró durante 7 días a agitación constante diaria, protegido de la luz y calor; luego se procedió a filtrar. La solución filtrada se guardó en un recipiente de vidrio color ámbar de boca ancha, luego se hizo una segunda maceración por 7 días más con 1500 mL de etanol al 96 % a constante agitación, siempre protegido de la luz, se filtró y guardó en el recipiente de la primera filtración, por último, se hizo una tercera maceración por 7 días más, a constante agitación y siempre protegido de la luz en un frasco de color ámbar de boca

ancha, para luego filtrarlo. Posteriormente, las soluciones filtradas se evaporaron en estufa de aire circulante a una temperatura 37 °C, hasta su secado total. Se obtuvo 62,05 g de extracto seco de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Prueba de solubilidad⁵⁸

Con la finalidad de comprobar la solubilidad del extracto etanólico.

Muestra problema: extracto etanólico seco de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Procedimiento: se colocó una alícuota del extracto etanólico seco a cada uno de los 3 tubos de ensayo, luego se adicionó a cada tubo el solvente a analizar y se agitó por un tiempo de 2 a 3 minutos.

Solventes utilizados: los solventes fueron seleccionados según su polaridad: metanol, etanol y agua destilada. (ver Tabla 11 los resultados)

Screening fitoquímico⁵⁸

Se realizó pruebas cualitativas para determinar la presencia de los metabolitos secundarios presente en el extracto. (ver Tabla 12 los resultados)

- **Reacción de tricloruro férrico:** se adicionó 3 gotas de una solución de tricloruro férrico al 1 % (1 % en H₂O) sobre el extracto etanólico reconstituido.
- **Reacción de Molish** (α-naftol más H₂SO₄ cc): se agregó al extracto 2 gotas de la solución de α-naftol al 5 % en etanol de 96 % y 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado que se dejó deslizar por las paredes del tubo.
- **Reacción con gelatina/cloruro de sodio:** se agregó sobre el extracto etanólico reconstituido, gotas de la solución de gelatina (1 %) que contiene además NaCl (10 %).
- **Reacción de ninhidrina:** a 1 mL del extracto etanólico se adicionó 1 mL del reactivo de ninhidrina, y se calentó en baño maría por 10 minutos.

- **Reacción de Shinoda** (Mg^0 más HCl): se tomó una alícuota de 1 mL del extracto etanólico; se le añadió 1 mL de HCl concentrado y unas virutas de Mg metálico para luego adicionar alcohol amílico y agitar.
- **Reactivo de Lieberman- Burchardt**: se mezclan 1 mL de anhídrido acético y 1 mL de cloroformo, se enfrían a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añade la muestra a analizar en idéntico volumen. Luego por las paredes del tubo se agrega 1 gota de ácido sulfúrico concentrado previamente enfriado en baño de hielo. El tubo se vuelve a poner en baño de hielo y se observa la reacción.
- **Reacción de saponinas**: para detectar la presencia saponinas; en un tubo de ensayo, se depositan 0,5 g del extracto vegetal, y 10 mL de agua destilada. Se Agitó fuertemente por 30 segundos, se consideró positiva si la altura de la espuma es mayor a 5 mm después de los 15 minutos de su aparición.
- **Reacción de Borntrager**: a una alícuota del extracto se trata con una solución al 5 % de hidróxido de potasio en caliente, se filtra, enfría y acidula con HCl 20 %; luego se añade benceno y se deja en reposo. Se separa la fase bencénica a la cual se añade una solución de hidróxido de amonio.
- **Reacción de Dragendorff**: se agregó unas gotas del reactivo de Dragendorff (yoduro de bismuto y potasio) sobre el extracto previamente reconstituido, se agitó y dejó reposar unos minutos.
- **Reacción de Mayer**: se agregó unas gotas del reactivo de Mayer (yoduro de mercurio y bismuto) sobre el extracto previamente reconstituido, se agitó y dejó reposar unos minutos.
- **Reacción de Rosenheim**: se tomó una alícuota de 1 mL del extracto etanólico y se adiciono 1 mL de HCl 1 % concentrado y se calentó durante 10-15 minutos; se enfrió y se adicionó 1 mL de agua y 2 mL de alcohol amílico y se agitó, y se dejó en reposo.
- **Reacción de hidroxilamina**: se agregó 3 gotas del reactivo de hidroxilamina (solución al 0,5 % de clorhidrato de hidroxilamina en etanol) sobre el extracto reconstituido.

- **Reacción de vainilla-sulfúrico:** se agregó gotas del reactivo vainillina-sulfúrica (vainillina en ácido sulfúrico 98 % p/v) sobre el extracto reconstituido.

Preparación de la crema de extracto etanólico de *Oenothera rosea*⁵⁹

Se realizó la formulación que se describe; para lo cual se tuvo presente que los ingredientes seleccionados sean compatibles con el extracto etanólico de las hojas de *O. rosea* obtenido.

Se realizaron 4 formulaciones: crema base, 1, 3 y 5 %, se eligieron estas concentraciones por ser seguras para el paciente⁶⁰.

Tabla 3. Preparación de las cremas farmacéuticas: a la crema base se le adicionó un peso equivalente del extracto etanólico seco de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre” para obtener concentraciones de 1, 3 y 5 %.

Composición	Concentración (P/P %)			
	Crema base	1 %	3 %	5 %
Alcohol cetílico	4.35	4.35	4.35	4.35
Alcohol cetearílico , Ceteareth-20	12.77	12.77	12.77	12.77
Miristato de isopropilo	1.36	1.36	1.36	1.36
Propilenglicol	4.76	4.76	4.76	4.76
5-Bromo-5-Nitro-1, 3-Dioxano, Propilenglicol	0.68	0.68	0.68	0.68
Agua destilada	74.72	73.72	71.72	69.72
Polisorbato 80	1.36	1.36	1.36	1.36
Extracto etanólico seco de “chupasangre”	---	1	3	5

Se eligió preparar esta crema con la finalidad de incorporar el extracto activo, obteniéndose una crema homogénea, extensible, suave, untuosa, con brillo, olor agradable y el color característico al extracto; que al aplicar sobre la piel deja una capa oclusiva sobre ella. También se obtuvo un pH que fue conforme a lo esperado ya que debe ser neutro o débilmente ácido. Todas estas características se cumplieron para la aceptación y satisfacción del producto por parte del paciente

Nota: para la preparación de la crema, la fase acuosa y la fase oleosa se mezclaron a 65-75 °C, cuando se estaba formando la emulsión se añadió la mezcla del extracto de “chupasangre” y polisorbato 80 a 30 °C. Se procedió a mezclar, hasta obtener una crema semisólida y homogénea; posteriormente se procedió a su inmediato envasado.



Figura 7. Preparación de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”



Figura 8. Envase final de la crema formulada a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.

Determinación del tipo de emulsión⁵⁵

Método de la dilución: se añade una pequeña porción de emulsión en una probeta y se agrega agua, no agitar ni mezclar.

Método del colorante: sobre un portaobjetos añadir una gota de azul de metileno sobre una pequeña cantidad de emulsión, no mezclar.

Ensayo de Estabilidad

Prueba de centrifugación⁶¹

Las formulaciones fueron sometidas a la prueba de centrifugación. Se centrifugó 10 g de la crema a 3 000 r.p.m. durante 30 minutos, a 25 °C de temperatura para determinar alguna inestabilidad del producto. Este debe permanecer homogéneo y cualquier señal de inestabilidad, como la separación de fases, indicaría la necesidad de reformulación. Si es aprobado en este ensayo, el producto puede ser sometido a la prueba de estabilidad.

Estudio de estabilidad acelerada⁶²

Con el fin de determinar la estabilidad del preparado y controlar sus posibles alteraciones, se efectuó el ensayo de estabilidad acelerada, para ello la muestra, crema al 5 % de *O. rosea*, fue sometida a condiciones extremas de almacenamiento (Tabla 4) con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física del producto.

Tabla 4. Condiciones del estudio de estabilidad acelerada para remedios herbolarios⁶².

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis
Estabilidad acelerada	40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR	3 meses	0, 1 y 3 meses

Tabla 5. Parámetros evaluados en el estudio de estabilidad acelerada

Ensayo	Parámetro
Organoléptico	Color
	Olor
	Aspecto (homogéneo o heterogéneo)
Fisicoquímico	pH
	Viscosidad
Microbiológico	Determinación de la carga bacteriana

a) Metodología de evaluación de características organolépticas⁵⁷

Se evaluó el aspecto, color y olor de cada muestra mediante evaluación visual, olfativa y sensorial (ver Tabla 5). Cada una de estas características fue comparada con una muestra patrón de las formulaciones (muestra almacenada a temperatura ambiente evitando el contacto con la luz solar).

b) Metodología para la determinación de pH⁵²

Se utilizó el método determinación potenciométrica del pH, primero se calibró el equipo por medio de soluciones buffers (pH 4,00 y pH 7,00). Una vez calibrado, se realizó la medición del pH de la muestra; para ello se pesó 10 g de la crema en un vaso precipitado de 150 mL, se le añadió 100 mL de agua desionizada, y se llevó a calentar a baño maría por 10 minutos, se agitó y dejó enfriar, luego se centrifugó a 3 000 r.p.m. La parte acuosa, separada de la centrifugación, se separó y filtró. Se utilizó el filtrado para determinar el pH.

c) Metodología para la determinación de la viscosidad⁶³

La viscosidad se determinó utilizando el viscosímetro Brookfield, modelo LVDV-E, se midió la viscosidad con el spin N° 6 a una velocidad de 50 r.p.m.

d) Metodología para el control microbiológico⁶³

Se realizó el análisis de control microbiológico de las muestras por el método de recuento en placa y nos regimos a los métodos <61> examen microbiológico de productos no estériles (pruebas de recuento microbiano) y <62> examen

microbiológico de productos no estériles (pruebas de microorganismos específicos) según farmacopea⁵².

Se Homogenizó 10 g o 10 mL del producto a examinar con no más de la mitad de su peso de polisorbato 80 estéril o cualquier otro agente tensioactivo apropiado, calentados en caso sea necesario a una temperatura que no exceda los 40 °C y en casos excepcionales calentar hasta una temperatura de 45 °C. Mezclar cuidadosamente y si fuera necesario mantener la temperatura en un baño de agua o incubadora. Añadir una cantidad suficiente de disolución de peptona cloruro de sodio tamponada a pH 7,0 previamente calentada para obtener una dilución decimal del producto original. Mezclar cuidadosamente mientras se mantiene la temperatura durante el mínimo tiempo necesario hasta la formación de una emulsión, sin exceder en ningún caso los 30 minutos. Se pueden preparar otra serie de diluciones decimales utilizando una disolución de peptona cloruro tamponada a pH 7,0 que contenga una concentración adecuada de polisorbato 80 estéril u otro agente tensioactivo estéril.

Tabla 6. Resumen de la evaluación microbiológica⁵²

Caldo	Agar	Patógeno	Características de la colonia
Caldo Mc Conkey	Agar Mc Conkey	<i>Escherichia Coli</i>	El crecimiento de colonias rojas, generalmente no mucoides, de bacilos gram-negativos, indica la posible presencia de <i>E. coli</i> .
TSB	Agar cetrimide	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	La sustancia a examinar satisface el ensayo si no se detecta crecimiento de microorganismos.
TSB	Agar Baird-Parker	<i>Staphylococcus aureus</i>	La aparición de colonias negras de cocos gram - positivos, a menudo rodeadas de una zona transparente, constituye un indicio de la presencia de <i>S. aureus</i> .

Incubar a 35-35 °C durante 18-72 h.

Los resultados del análisis microbiológico se compararon con los límites de aceptabilidad permitidos para productos no obligatoriamente estériles (ver Tablas 7 y 8)

Tabla 7. Criterios de aceptación microbiológica de formas farmacéuticas no estériles de uso cutáneo^{52, 64}

Área de aplicación y uso	Requisito	Límites de aceptabilidad
Productos susceptibles a contaminación microbiológica	Microorganismos mesófilos aerobios totales	Límite máximo 10^2 UFC*/g ó 1 mL
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausencia en 1 g ó 1 mL.
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia en 1 g ó 1 mL.
	<i>Escherichia Coli</i>	Ausencia en 1 g ó 1 mL.

*UFC = unidades formadoras de colonias

Tabla 8. Límite máximo aceptable para productos no obligatoriamente estériles⁵²

Producto	Límite de aceptabilidad
Productos no obligatoriamente estériles	Recuento de hongos y levaduras no más de 10^1 UFC/g o mL

Población

La población estuvo constituida por los pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas; que acuden por emergencia al Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE-MINSA.

La población muestral: estuvo constituido por 60 pacientes: 20 contusiones leves, 20 moderadas y 20 heridas leves cerradas, que acudieron por emergencia al Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE-MINSA. La muestra fue seleccionada por muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión y exclusión^{65, 66}

Los pacientes fueron seleccionados teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes con residencia en la jurisdicción y que llegan por emergencia al Centro de Salud con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas y no se hospitalizaron.
- Pacientes que presentan contusiones leves, moderadas o heridas leves cerradas sin complicación.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado para el estudio.
- Pacientes cuyas edades bordean entre los 20 a 50 años de ambos sexos
- Pacientes que sean responsables para sus controles diarios.

Criterios de exclusión

- Pacientes ambulatorios que fueron hospitalizados
- Pacientes que presentan enfermedades crónicas
- Pacientes con la presencia de tatuajes y *piercings* en la piel o mucosa.
- Pacientes menores de 20 años de edad.
- Pacientes mayores de 50 años de edad.
- Madres gestantes (primer trimestre) con inflamaciones o heridas graves.
- Madres lactantes (durante los primeros 6 meses).

Procedimiento de ensayo

Definición operacional

El estudio empezó con previa autorización del centro de salud (Anexo 2); los pacientes de ambos grupos muestrales recibieron previamente información detallada sobre el estudio, información sobre la inclusión al estudio clínico y si estaban de acuerdo, firmaban la hoja de consentimiento informado del proceso médico (Anexo 4), Una vez que este fue leído, explicado y firmado, el paciente era incluido en el mismo.

Las propiedades de la crema del extracto de *Oenothera rosea* al 1, 3 y 5 % fueron medidas a través del indicador: tiempo de curación en días y medición de la disminución del tamaño de la contusión leve, moderada y herida leve cerrada, por medio de una lista de cotejos (Anexo 3) elaborados por el investigador.

- **Día:** desde el inicio del proceso de aplicación tópica de la crema de extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* (grupo experimental, PE) o crema base (grupo control, PC).
- **Código:** cada paciente tiene su código individual para sus posteriores días de control, tanto de PE como PC; están especificados de la siguiente manera ejemplo: PE-2016-P001, donde PE representa la parte experimental, el 2016 el año en que se inició el tratamiento, P001 representa al número de paciente atendido en la investigación.
- **Fecha:** se registró cada día de tratamiento con la crema del extracto de *Oenothera rosea* (PE) o su control de la aplicación de la crema base sin el extracto de *Oenothera rosea* (PC).
- **Edad:** pacientes entre los 20 a 50 años
- **Sexo:** masculino y femenino.
- **Diagnóstico Inicial:** se tomaron en cuenta sólo las zonas que presentan inflamaciones menores o igual a 3 cm de diámetro para contusiones leves y las inflamaciones de diámetro mayores a 3 cm para contusiones moderadas y con respecto a las heridas leves cerrada los diámetros de las heridas deben ser menores o iguales a 3 cm de diámetro⁶⁷; presentes en cualquier parte del cuerpo del paciente.
- **Diámetro:** se medirá la zona inflamada o herida con una regla graduada tanto en los grupos experimentales (PE) y control (PC).
- **Reacciones adversas:** se anotó cualquier reacción adversa que pueda producirse durante el transcurso del tratamiento con el producto.

Método

Se realizó un estudio clínico con una muestra poblacional de 60 pacientes seleccionados mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, que fueron divididos en los siguientes grupos: 20 pacientes con contusiones leves, 20 contusiones moderadas y 20 pacientes con heridas leves cerradas. El tamaño de muestra fue de 60 pacientes, a fin de evaluar estadísticamente los datos obtenidos y analizar los efectos clínicos de la crema a base extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Aplicación de la crema del extracto de *Oenothera rosea*.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados de forma voluntaria, con previa evaluación y aprobación (Anexo 2) de la dirección del Centro de Salud Ganimedes LIMA ESTE IV MINSA S.J.L.

Una vez establecidos los criterios de inclusión en el estudio, en los pacientes seleccionados, se procedió a la toma de datos: fecha, edad, sexo, diagnóstico inicial; posteriormente. Se procedió a limpiar la zona afectada, medir el diámetro del área inflamada y aplicar la crema sobre la zona afectada, el tratamiento se aplica 3 veces al día hasta la recuperación de la zona afectada.

La medición se realiza desde que el paciente llega por Emergencia (Tópico) por efecto de un trauma accidental, primero se evalúa para el diagnóstico clínico de la contusión leve o heridas leves cerradas menores o iguales a 3 cm de diámetro y las contusiones moderadas mayores de 3 cm de diámetro; luego se aplicó la crema base (PC) o con determinada concentración (PE) sobre la zona afectada.

A cada grupo (contusiones leves, moderadas o heridas leves cerradas), integrado por 20 pacientes; se escogieron al azar 5 pacientes como control, 5 pacientes con la aplicación de la crema al 1 %, 5 pacientes con la aplicación de la crema al 3 %; y 5 pacientes con la aplicación de la crema al 5 %, el mismo procedimiento se repitió para el resto de grupos.

Se controló, mediante la observación ectoscópica, la disminución de la zona afectada en el centro de salud o en su domicilio del paciente, en caso que no

pueda asistir al centro de salud, se tomó apunte de cualquier reacción adversa que el paciente pueda presentar durante el tratamiento.

Este procedimiento se realizó a fin de poder comparar los resultados en términos de tiempo de desinflamación y cicatrización; y a la vez evaluar el efecto y la concentración terapéutica eficaz de la crema farmacéutica; dicho efecto terapéutico de las cremas (1, 3 y 5 %) se mide por su efectividad antiinflamatoria y cicatrizante con respecto al tiempo que se alcanza hasta que se reduzca el tamaño de la inflamación o herida (diámetro medido en centímetros) por completo; el diseño del estudio y la distribución de los pacientes se recogen en la Tabla 9.

Tabla 9. Esquema de distribución de los pacientes del estudio.

	Concentración de la crema (%)	Pacientes con contusiones moderadas (diámetro inflamación > 3 cm)	Pacientes con contusiones leves (diámetro inflamación ≤ 3 cm)	Pacientes con heridas leves cerradas (diámetro herida ≤ 3 cm)
Grupo Control	Crema base	5	5	5
Grupo Experimental	1	5	5	5
	3	5	5	5
	5	5	5	5

Los ensayos realizados fueron hechos bajo la vigilancia clínica del médico del Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA, los resultados que se obtuvieron se muestran en los cuadros (Anexo 8).

Tabla 10. Valoración de la actividad antiinflamatoria y cicatrizante según el tiempo de curación⁶⁸.

Excelente	1-3 días
Buena	4-6 días
Regular	7-9 días
No presenta	Mayor de 9 días

Tratamiento estadístico de los datos

En la presente investigación se procedió a codificar y generar una base de datos haciendo uso del software estadístico SPSS ver. 21 en español, por Windows 7 Ultimate año 2009, con el fin que tenga consistencia la información levantada de la ejecución del instrumento de investigación.

En segundo lugar, se procedió a utilizar el análisis descriptivo con el fin de describir y caracterizar cada una de las variables haciendo uso de medidas de tendencia central (media) y de dispersión (varianza, desviación estándar), así como el análisis frecuencial y gráficos de líneas.

Para contrastar la hipótesis se utilizó el Análisis de Varianza (ANOVA) de un factor que permite comprobar la variación que existe entre los grupos (intergrupos) y dentro de los grupos (intragrupos); una vez entendido que existe diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos; se decidió observar si existen diferencias por pares de grupos; para ello se decidió utilizar la prueba de comparaciones múltiples de Tukey al 1 % de significancia estadística, dado que el grupo de comparaciones es grande y el tamaño muestral de los diferentes grupos son similares; esto nos permitirá establecer entre que grupos, específicamente, se encuentran diferencias

Estas pruebas nos permitirán evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas *Oenothera rosea* “chupasangre”; asimismo, para el cumplimiento del supuesto de normalidad, prueba necesaria para poder aplicar el análisis de ANOVA en nuestros datos, se hizo uso de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (Anexo 6)

IV. RESULTADOS

Tabla 11. Ensayo de solubilidad

MARCHA DE SOLUBILIDAD			
Ítem	Solvente	Extracto etanólico de las hojas de <i>Oenothera rosea</i> A. “chupasangre”	Resultado
1	Metanol	+++	Muy soluble
2	Etanol	+++	Muy soluble
3	Agua destilada	+	Poco soluble

El extracto etanólico de las hojas de *O. rosea* fue sometido al ensayo de solubilidad; para lo cual se hizo uso de un grupo de solventes ordenados de acuerdo a su polaridad.

- Insoluble (-)
- poco soluble (+)
- soluble (++)
- muy soluble (+++)

Tabla 12. Screening fitoquímico

Constituyente químico	Reactivo	Resultado	Calificación
Carbohidratos	R. Molish	Anillo color violeta	++
Fenoles	R. cloruro férrico (III)	pp azul	+++
Taninos	R. gelatina	pp blanco	+++
Aminoácidos y grupos aminas	R. Ninhidrina	pp blanco	-
Flavonoides	R. Shinoba	Coloración ligera rojizo	+++
Quinonas	R. Borntranger	Coloración rojo	++
Alcaloides	R. Dragendorff	pp ligero rojizo	+
	R. Mayer	pp blanco	+
Leucoantocianidinas	R. Rosenheim	pp ligeramente rojo oscuro	+
Grupo carbonilo	R. hidroxilamina	Poco pp	+
Glicósidos	R. vainillina-sulfúrica	Anillo débil visibilidad	+
Saponinas	R. de saponinas	Producción 0,5 cm de espuma por 15 min	++
Esteroides y triterpenos	R. de Lieberman – Burchardt	Coloración verde	+++

- no hay presencia del metabolito (-)
- escasa presencia del metabolito (+)
- regular presencia del metabolito (++)
- abundante presencia del metabolito (+++)
- pp= precipitado

Tabla 13. Prueba de identificación del tipo de crema

Método de la dilución	Método del indicador
La muestra permanece inalterada, el agua no se enturbia: emulsión W/O	La muestra repele al colorante, y no se extiende: emulsión W/O

Ensayo de Estabilidad

Prueba de Centrifugación a 25°C

Tabla 14. Resultados de la prueba de centrifugación

Formulación	Descripción
Crema con extracto 5 % <i>O. rosea</i>	Crema sin ninguna presencia de alteración en su condición como tal o en su estructura. Ausencia de separación o formación de dos fases

Estudio de estabilidad acelerada

Se realizó el estudio de estabilidad acelerada de la crema al 5 %, por ser la de mayor concentración y la más efectiva de todas las concentraciones trabajadas.

Evaluación de las características de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” al 5 % a 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR.

Se almacenó la muestra patrón a temperatura ambiente evitando el contacto con la luz solar. Luego se procedió a hacerle los correspondientes análisis en los respectivos tiempos.

Tabla 15. Evaluación de las características de la crema al 5 % del extracto etanólico de hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” a una temperatura y humedad relativa de 40 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR.

Determinaciones	Especificaciones	Resultados		
		Inicio	1er mes	3er mes
Aspecto	Emulsión untuosa y sin burbujas ni impurezas visibles	cumple	cumple	cumple
Color	Verde oscuro	cumple	cumple	cumple
Olor	Característico de la planta	cumple	cumple	cumple
Viscosidad	12 180 c.p.s.	12 180	12 160	12 150
pH.	5 – 7	6,3	6,4	6,4
Recuento microbiano				
Recuento total de microorganismos aerobios	$\leq 10^2$ UFC/g	conforme	conforme	conforme
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	$\leq 10^1$ UFC/g	conforme	conforme	conforme
<i>Staphylococcus aureus</i>	ausente en 1 g	conforme	conforme	conforme
<i>Pseudomona aureginosa</i>	ausente en 1 g	conforme	conforme	conforme
<i>Escherichia coli</i>	ausente en 1 g	conforme	conforme	conforme

Ensayo clínico: se incluyeron un total de 60 pacientes atendidos en el Centro de Salud Ganimedes; entre los meses de septiembre del 2016 a enero del 2017; que presentaron contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas. De los 60 pacientes, fueron seleccionados 45 pacientes para el grupo experimental (1, 3 y 5 %) y 15 pacientes para el grupo control (crema base).

Tabla 16. Variables asociadas al estudio.

Variables	Categorías	Frecuencia	Porcentaje	Promedio
Sexo	Femenino	38	63,3	--
	Masculino	22	36,7	
Edad	20 a 29 años	7	11,7	Media=39,35 D.S.=7,18
	30 a 39 años	24	40	
	40 a 50 años	29	48,3	

Tabla 17. Zonas afectadas.

	Nivel					
	P. Control	P. Experimental				
Zona afectada	Crema base	Crema 1 %	Crema 3 %	Crema 5 %	TOTAL	%
antebrazo derecho	2		3	1	6	10 %
brazo derecho		1	2	2	5	8 %
brazo izquierdo	1		1		2	3 %
cabeza			2	1	3	5 %
codo derecho	1				1	2 %
espalda	1	1			2	3 %
hombro derecho		1			1	2 %
hombro izquierdo	1			2	3	5 %
mano derecha	1			1	2	3 %
muslo derecho	1	2	1	1	5	8 %
mano izquierda	1				1	2 %
pie derecho		2	1	3	6	10 %
pie izquierdo		2			2	3 %
pierna derecha	2	1	1		4	7 %
pierna izquierda	3	1	2	4	10	17 %
rodilla derecha		1	2		3	5 %
rodilla izquierda		1			1	2 %
tobillo derecho	1	2			3	5 %
TOTAL	15	15	15	15	60	100 %

Tabla 18. Valoración final del efecto antiinflamatorio de la crema de *Oenothera rosea* A. "chupasangre" en pacientes con contusiones leves.

	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		Crema 1 %		Crema 3 %		Crema 5 %	
	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
Excelente (1-3 días)								
Buena (4-6 días)					3	15	4	20
Regular (7-9 días)			1	5	2	10	1	5
No presenta (> 9días)	5	25	4	20				
TOTAL	5	25	5	25	5	25	5	25

Tabla 19. Valoración final del efecto antiinflamatorio de la crema de *Oenothera rosea* A. "chupasangre" en pacientes con contusiones moderadas.

	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		Crema 1 %		Crema 3 %		Crema 5 %	
	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
Excelente (1-3 días)								
Buena (4-6 días)					3	15	3	15
Regular (7-9 días)			1	5	2	10	2	10
No presenta (> 9días)	5	25	4	20				
TOTAL	5	25	5	25	5	25	5	25

Tabla 20. Valoración final del efecto cicatrizante de la crema de *Oenothera rosea* A. "chupasangre" en pacientes con heridas leves cerradas.

	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		Crema 1 %		Crema 3 %		Crema 5 %	
	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
Excelente (1-3 días)								
Buena (4-6 días)							1	5
Regular (7-9 días)					5	25	4	20
No presenta (> 9días)	5	25	5	25				
TOTAL	5	25	5	25	5	25	5	25

Dónde: n= número de pacientes, n %= porcentaje que representa

En las Tablas 18 y 19; las cremas de 3 y 5 %, poseen un buen efecto antiinflamatorio; en la Tabla 20; las cremas de 3 y 5 %, poseen un regular efecto cicatrizante y la concentración de 1 % tiene efecto nulo para ambos efectos.

Tabla 21. Valor medio y otros datos obtenidos al evaluar el tiempo de curación de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” en pacientes con contusiones leves

Grupo	Concentración de la Crema (%)	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Contusiones leves	Crema base	5	10,4	0,9	9	11
	1	5	10,4	1,1	9	12
	3	5	6	1	5	7
	5	5	5,8	0,8	5	7

N= número de pacientes.

Media = promedio de los tiempos de curación en días.

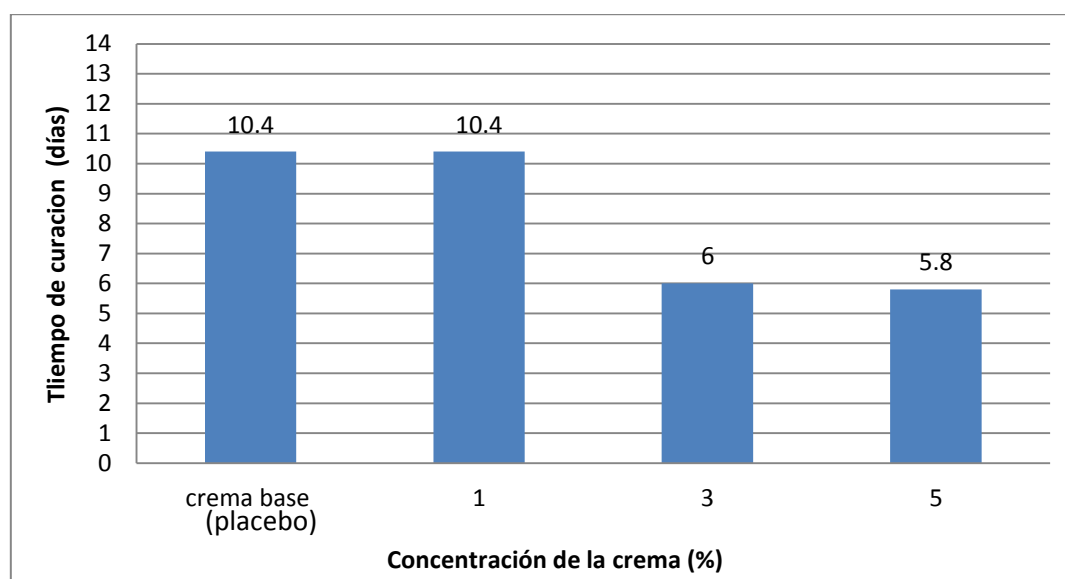


Figura 9. Tiempo de curación vs concentración y placebo de la crema en contusiones leves.

Tabla 22. Valor medio y otros datos obtenidos al evaluar el tiempo de curación de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A.

“chupasangre” en pacientes con contusiones moderadas.

Grupo	Concentración de la crema (%)	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Contusiones moderadas	Crema base	5	12	0,7	11	13
	1	5	11,6	1,8	9	14
	3	5	6,4	0,5	6	7
	5	5	6,2	0,8	5	7

N = número de pacientes.

Media = promedio de los tiempos de curación en días.

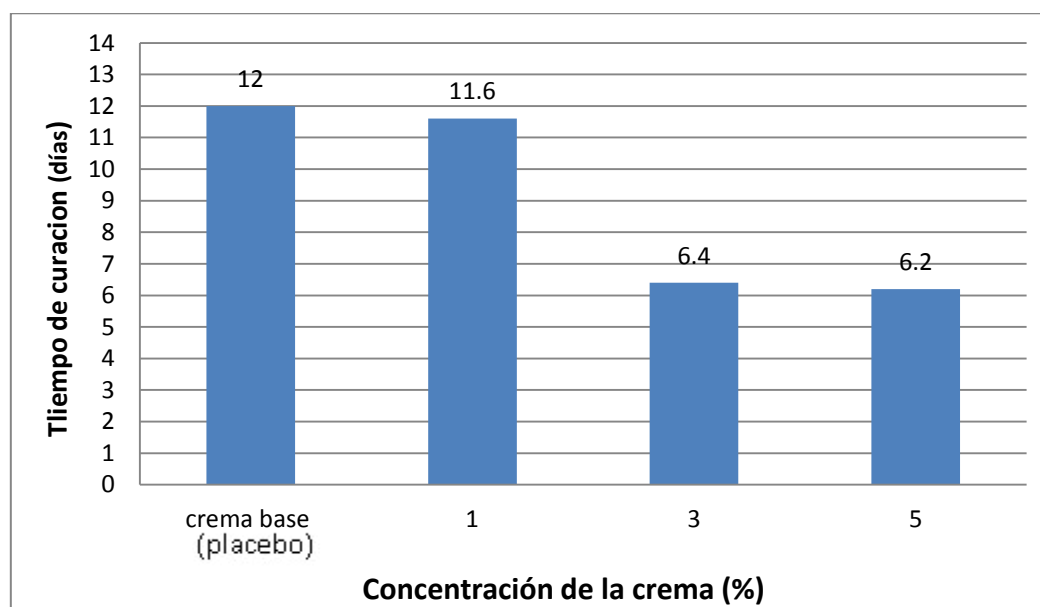


Figura 10. Tiempo de curación vs concentración y placebo de la crema en contusiones moderadas.

Tabla 23. Valor medio y otros datos obtenidos al evaluar el tiempo de curación de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” en pacientes con heridas leves cerradas.

Grupo	Concentración de la crema (%)	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Heridas leves cerradas	Crema base	5	11,2	1,1	10	13
	1	5	10,4	1,1	9	12
	3	5	8	0,7	7	9
	5	5	7,4	0,9	6	8

N = número de pacientes.

Media = promedio de los tiempos de curación en días.

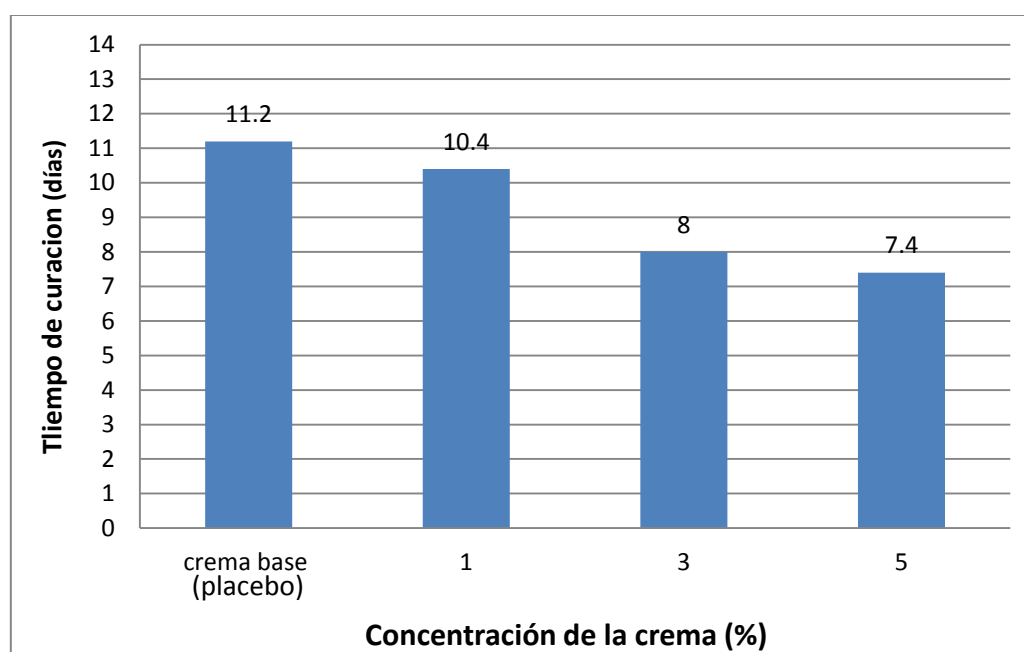


Figura 11. Tiempo de curación vs concentración y placebo de la crema en heridas leves cerradas.

Tabla 24. Análisis de varianza de los datos obtenidos al evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante en pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leve cerradas

Grupo		Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig. p-valor
Contusiones leves	Inter-grupos	101,35	3	33,78	35,56	*0,00
	Intra-grupos	15,2	16	0,95		
	Total	116,55	19			
Contusiones moderadas	Inter-grupos	151,75	3	50,58	42,15	*0,00
	Intra-grupos	19,2	16	1,2		
	Total	170,95	19			
Heridas leves cerradas	Inter-grupos	50,6	3	16,85	17,74	*0,00
	Intra-grupos	15,2	16	0,95		
	TOTAL	65,8	19			

Nota: *p < 0.01 “Significativo”

Se obtuvo $p < 0.01$ para los 3 grupos (contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas), por lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis de alternativa, indicándonos que el modelo es significativo, al 99 % de confianza, existiendo diferencias estadísticamente significativas en la media de los 3 grupos, dándonos por resultando un efecto significativo de la actividad antiinflamatoria y cicatrizante de la crema de *Oenothera rosea* “chupasangre” sobre las contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas.

Ahora para conocer entre que pares de grupos, de los 3 (contusiones leves, moderadas y heridas cerradas leves), existe diferencia estadísticamente significativa, se usó el análisis de comparaciones múltiples de tukey.

Tabla 25. Análisis de comparaciones múltiples de los datos obtenidos al evaluar tiempo de curación en contusiones leves según % de concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Grupo	(I) Nivel	(J) Nivel	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99 %	
						L. I.	L. S.
Contusiones leves	Crema base	Crema 1 %	0	0,62	1,00	-2,26	2,26
		Crema 3 %	4,4	0,62	*0,00	2,14	6,66
		Crema 5 %	4,6	0,62	*0,00	2,34	6,86
	Crema 1 %	Crema base	0	0,62	1,00	-2,26	2,26
		Crema 3 %	4,4	0,62	*0,00	2,14	6,66
		Crema 5 %	4,6	0,62	*0,00	2,34	6,86
	Crema 3 %	Crema base	-4,4	0,62	*0,00	-6,66	-2,14
		Crema 1 %	-4,4	0,62	*0,00	-6,66	-2,14
		Crema 5 %	0,2	0,62	0,99	-2,06	2,46
	Crema 5 %	Crema base	-4,6	0,62	*0,00	-6,86	-2,34
		Crema 1 %	-4,6	0,62	*0,00	-6,86	-2,34
		Crema 3 %	-0,2	0,62	0,99	-2,46	2,06

Nota: * $p < 0.01$ “Significativo”

En la tabla se observa que se encuentran diferencias estadísticas al 1 % de significancia ($p < 0.01$) entre los siguientes niveles: crema base y 3 %, crema base y 5 %, el 1 y 3 %, el 1 y 5 %.

No se encontró diferencias estadísticas significativas entre: crema base y 1 %, 3 y 5 %.

Tabla 26. Análisis de comparaciones múltiples de los datos obtenidos al evaluar tiempo de curación en contusiones moderadas según % de concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Grupo	(I) Nivel	(J) Nivel	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99 %	
						L. I.	L. S.
Contusiones moderadas	Crema base	Crema 1 %	0,4	0,69	0,94	-2,14	2,94
		Crema 3 %	5,6	0,69	*0,00	3,06	8,14
		Crema 5 %	5,8	0,69	*0,00	3,26	8,34
	Crema 1 %	Crema base	-0,4	0,69	0,94	-2,94	2,14
		Crema 3 %	5,2	0,69	*0,00	2,66	7,74
		Crema 5 %	5,4	0,69	*0,00	2,86	7,94
	Crema 3 %	Crema base	-5,6	0,69	*0,00	-8,14	-3,06
		Crema 1 %	-5,2	0,69	*0,00	-7,74	-2,66
		Crema 5 %	0,2	0,69	0,99	-2,34	2,74
	Crema 5 %	Crema base	-5,8	0,69	*0,00	-8,34	-3,26
		Crema 1 %	-5,4	0,69	*0,00	-7,94	-2,86
		Crema 3 %	-0,2	0,69	0,99	-2,74	2,34

Nota: * $p < 0.01$ “Significativo”

En la tabla se observa que se encuentran diferencias estadísticas al 1 % de significancia ($p < 0.01$) entre los siguientes niveles: crema base y 3 %, crema base y 5 %, el 1 y 3 %, 1 y 5 %.

No se encontró diferencias estadísticas significativas entre: crema base y 1 %, 3 y 5 %.

Tabla 27. Análisis de comparaciones múltiples de los datos obtenidos al evaluar tiempo de curación en heridas leves cerradas según % de concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.

Grupo	(I) Nivel	(J) Nivel	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99 %	
						L. I.	L. S.
Heridas leves cerradas	Crema base	Crema 1 %	0,8	0,62	0,58	-1,46	3,06
		Crema 3 %	3,2	0,62	*0,00	0,94	5,46
		Crema 5 %	3,8	0,62	*0,00	1,54	6,06
	Crema 1 %	Crema base	-0,8	0,62	0,58	-3,06	1,46
		Crema 3 %	2,4	0,62	*0,006	0,14	4,66
		Crema 5 %	3,0	0,62	*0,001	0,74	5,26
	Crema 3 %	Crema base	-3,2	0,62	*0,00	-5,46	-0,94
		Crema 1 %	-2,4	0,62	*0,006	-4,66	-0,14
		Crema 5 %	0,6	0,62	0,77	-1,66	2,86
	Crema 5 %	Crema base	-3,8	0,62	*0,00	-6,06	-1,54
		Crema 1 %	-3,0	0,62	*0,001	-5,26	-0,74
		Crema 3 %	-0,6	0,62	0,77	-2,86	1,66

Nota: * $p < 0.01$ “Significativo”

En la tabla se observa que se encuentran diferencias estadísticas al 1 % de significancia ($p < 0.01$) en los siguientes niveles: crema base y 3 %, crema base y 5 %; 1 y 3 %, 1 y 5 %

No se encontró diferencias estadísticas significativas entre: crema base y 1 %, 3 y 5 %.

V. DISCUSIÓN

La prueba de solubilidad (Tabla 11); indica que el extracto etanólico de las hojas de *O. rosea* es soluble en etanol y metanol, pero poco soluble en agua destilada; mientras que en otra investigación se encontró que es soluble en esta última¹¹.

De acuerdo al *screening* fitoquímico (Tabla 12) el extracto etanólico de las hojas de *O. rosea* contiene flavonoides, fenoles, taninos en mayor concentración y saponinas, quinonas, alcaloides en menor concentración^{11, 69, 70}, otros autores han encontrado además la presencia de cumarinas, en el extracto de *O. rosea* “yawar suqu”^{12,71-3} y *O. multicaulis*¹³.

Para nuestra investigación se prefirió utilizar el etanol para la extracción; dado a que es miscible en agua en casi todas las proporciones, y al no ser tóxico se acepta para su uso en un producto tópico; además se evapora fácilmente reduciendo costos y tiempo de secado⁷⁴.

Las propiedades emolientes y oclusivas de las cremas W/O promueven un medio adecuado, en la zona afectada, para que los procesos de reparación tisular se lleven a cabo sin ningún problema⁷⁵; y además estas cremas forman una capa continua con la piel favoreciendo la liberación de los metabolitos secundarios^{22, 76, 77} presentes en el extracto de *O. rosea* “chupasangre”, dándonos como resultado mayor velocidad de cicatrización y disminución de la inflamación.

Para el estudio de estabilidad acelerada por 3 meses a 40 °C, se trabajó con la crema al 5 %, por ser la más efectiva. Esta crema presento ligeras variaciones en su pH (Tabla 15), que son aceptables ya que el pH de la piel varía entre 4,5-6,5, siendo este parámetro importante para lograr una buena absorción de la crema⁶³ y además evitar posibles alteraciones en la piel^{44, 78,79}.

Referente al análisis microbiológico se determinó que se encuentran dentro de los límites de aceptación microbiológica (Tabla 7 y 8). La crema mostró ausencia de microorganismos patógenos dado por la eficacia del conservante (5-bromo-5-nitro-

1,3-dioxane) que es potenciada por la actividad bactericida del extracto etanólico de *O. rosea* “chupasangre”^{72,80-1}.

Los resultados obtenidos nos indican que tanto las cremas al 3 y 5 % tienen un buen efecto antiinflamatorio para las contusiones leves y moderadas; mientras que la crema al 1 % no presenta efecto antiinflamatorio (Tablas 18 y 19).

Probablemente el efecto antiinflamatorio en las contusiones, se deba a la acción inhibitoria de la ciclooxigenasa, lipooxigenasa⁸²⁻⁴ o fosfolipasas A₂^{17, 85} por parte de los flavonoides presentes en el extracto de *Oenothera rosea* “chupasangre”

Ante los cambios hemodinámicos que se da en una inflamación²⁷, los flavonoides cumplen la acción antiagregante plaquetario por inhibición del tromboxano^{21, 85} y fibrinolítico por posible acción de la 4'-5, 7 trihidroxiflavona¹¹.

El efecto analgésico de los flavonoides presentes en el extracto de *O. rosea* “chupasangre” se da por inhibición de la síntesis de prostaglandinas⁸⁶ y estimulación la síntesis del colágeno^{87, 88}.

Según el *screening* fitoquímico (Tabla 12) en el extracto de *O. rosea* “chupasangre” están presentes otros metabolitos a los cuales se les podría atribuir las propiedades antiinflamatorias, como los triterpenos y saponinas por inhibición de la prostaglandina sintetasa⁷¹; las flavonas, perteneciente al grupo de los flavonoides, modulan la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico, citoquinas e inhiben la ciclooxigenasa (COX), y por último las flavononas por inhibición de la fosfolipasa A₂⁸⁹.

Para el caso de las heridas leves cerradas, los resultados obtenidos (Tabla 20) nos indican que tanto las cremas de 3 y 5 % presentan regular efecto cicatrizante; mientras que la crema al 1 % no presenta dicho efecto.

El extracto etanólico de *O. rosea* contiene taninos (Tabla 12), posibles responsables de la acción cicatrizante. Por su capacidad astringente, logran impermeabilizar las capas más externas de la piel, permitiendo que los tejidos

subyacentes se regeneren y protegiendo así las capas más internas, también poseen efecto vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos, favoreciendo la hemostasia; al detener el sangrado y limitar la pérdida de fluidos e impedir las agresiones externas, esto favorecería y aceleraría la regeneración de los tejidos en las heridas superficiales; además las costras formadas se unen a los taninos formando un medio “seco” que impide el desarrollo de las bacterias^{70-1,90}.

El análisis de medias de los tiempos de curación, para contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas (Tablas 21,22 y 23); nos indican que la crema al 5 % de extracto etanólico de *O. rosea* “chupasangre” tiene mayor efecto tanto cicatrizante y antiinflamatorio, seguido de la crema al 3 %, y la crema al 1 % no presenta actividad cicatrizante; de aquí podemos resaltar que a mayor concentración el efecto es mayor. Además, debemos tener en cuenta que los metabolitos presentes en la planta varían según los diferentes factores ambientales, climáticos entre otros, los cuales podrían proporcionarle una mayor riqueza de componentes químicos⁹¹.

En el análisis estadístico (Tabla 24) demuestra que hay diferencia significativa de los tiempos de curación entre las tres concentraciones de cremas (1, 3 y 5 %), además en la prueba de Tukey (Tablas 25, 26 y 27), existe una diferencia estadística ($p < 0.01$) entre las concentraciones 3 y 5 %, con respecto a la concentración al 1 %.

Si bien no se realizó el análisis del contenido de ácido ascórbico del extracto de *O. rosea* “Chupasangre”, Rojas reporto que es mayor que el del extracto de achiote⁶⁰, siendo el ácido ascórbico importante para la formación del colágeno; una grave deficiencia podría provocar la aparición de hematomas⁹², por ende, el ácido ascórbico presente en el extracto de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” ayudaría a la mejora de los hematomas formados en las contusiones y en la cicatrización estimularía la síntesis del colágeno mejorando el proceso de cicatrización²⁴.

Ninguno de los pacientes presentó infecciones en las heridas, posiblemente esto se debe a que los flavonoides contenidos en el extracto de *O. rosea* “chupasangre” presentan acción antimicrobiana por su capacidad para formar complejos con proteínas extracelulares de las paredes celulares bacterianas, más aún los flavonoides de naturaleza lipofílicos pueden romper las membranas microbianas⁶¹.

Con los resultados obtenidos en la presente investigación podemos afirmar que las cremas de 3 y 5 % a base del extracto de etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre” presentan, según la valoración de actividad de la Tabla 10 una actividad antiinflamatoria buena para las contusiones leves, moderadas y una actividad cicatrizante regular para las heridas leves cerradas.

Ninguno de los pacientes presentó efecto adverso durante el tratamiento con la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *O. rosea* “chupasangre”; coincidiendo con Rojas⁶⁰ que realizó el “Patch test” de la crema a base del extracto de *O. rosea* “chupasangre” al 5 % y lo evaluó en 20 voluntarios sanos demostrando que ninguno de los sujetos mostró algún tipo de efecto adverso cuando las cremas fueron aplicadas en forma tópica.

VI. CONCLUSIONES

1. Se preparó la crema farmacéutica base con el extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.
2. Se obtuvo una crema farmacéutica que cumple con los parámetros de estabilidad, es segura y con características organolépticas aceptables.
3. La evaluación clínica de las cremas al 3 y 5 % en pacientes con contusiones leves, contusiones moderadas y heridas leves cerradas demostró el efecto antiinflamatorio y cicatrizante.
4. En el presente trabajo de investigación se demostró que las cremas a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A “chupasangre” presentan actividad antiinflamatoria en pacientes con contusiones leves y moderadas; y actividad cicatrizante en pacientes con heridas leves cerradas. El estudio se realizó utilizando cremas a concentraciones de 1, 3 y 5%.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar más investigaciones científicas de plantas nativas de nuestro país para poder rescatar sus propiedades curativas y una vez comprobadas, poder realizar un producto farmacéutico que sea de fácil acceso, bajo costo y sobretodo seguro para la población.
2. Realizar más estudios clínicos que demuestren contundentemente las propiedades de las plantas medicinales para que tengan un respaldo científico y puedan utilizarse como posible medicación para la población.
3. Realizar estudios de estabilidad a largo plazo de las cremas farmacéuticas a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”, para poder comprobar si se mantiene las mismas características al transcurrir un periodo determinado de tiempo en condiciones normales de almacenamiento y al mismo tiempo establecer el tiempo de vida útil del producto.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puellas G, Gomez G. Las Plantas Medicinales en el Perú: Etnobotánica y viabilidad comercial. 1ra ed. Madrid: La Catarata; 2010.
2. De la Cruz H, Vilcapoma G, Zevallos P. Ethnobotanical study of medicinal plants used by the Andean people of Canta, Lima, Peru. Journal of Ethnopharmacology, 2007; 111 (2): 284-94.
3. Tanigushi S, Imayoshi Y, Hatana T, Yazaki K, Yoshida T. Hydrolysable Tannin Production in *Oenothera rosea* tetrápteras Shoot Tissue Culture, Plant Biotechnology, 2002; 19(5): 357-63.
4. Ormeño J. *Calahuala. Epilobium y Enotera* Rosada Malezas de frutales que no son. [base de datos en línea]. Santiago: Tierra adentro; 2006. [fecha de acceso 8 de septiembre del 2016]. Disponible en: <http://www.inia.cl/medios/biblioteca/ta/NR34018.pdf>
5. Soria R. Estudio Farmacobotánico de *Oenothera multicaulis* R&P. Tesis para optar el grado académico de Magister en Recursos Vegetales y Terapéuticos-UNMSM, Lima, 1998.
6. Ferreyra R. Flora del Perú. Dicotiledóneas. Lima: EDIMMSA; 1986.
7. Soria R. Estudio farmacobotánico de *Oenothera rosea* L Her. Ex Ait. Tesis de aptitud profesional para optar el título de químico farmacéutico-UNMSM. Lima, 1984.
8. Flora Ibérica. Plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares. [base de datos en línea]. Madrid: Real jardín botánico; 2017. [fecha de acceso 8 de septiembre del 2016]. Disponible en: www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/08_097_02%20Oenothera.pdf
9. Warren L. Systematics of *Oenothera* sections contortae, eremia and rovenia (*Onagracea*). American Societ of Plant taxonomists, 2005; 30(2):332-55.
10. Johnson M, Ives A, Ahern J, Salminen J. Macroevolution of plant defenses against herbivores in the evening primroses. New Phytol. 2014; 203(1):267-79.

11. Porras H, Fuertes CM, Whu D, Jurado B. Efecto antiagregante plaquetario *in vivo* y fibrinolítico del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* Aiton “chupasangre”. Rev. Soc. Quím. Perú 2011; 77(3): 225-34.
12. Palomino V. Contenido de fenoles totales y flavonoides totales en *Oenothera rosea* Ait “yawar suqu”, *Baccharis salicifolia* R&P “chilca” y *Piper elongatum* Vahl “matico” Ayacucho - 2014. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Ayacucho: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga; 2014.
13. Gonzales J, Lechuga A, Serrano C. Estudio fitoquímico comparativo de *Oenothera rosea* y *Oenothera multicaulis* (Yawar chonq'a). Rev. Situa. 2000; 9(17): 66-76.
14. Taboada R. Estandarización de una técnica de extracción de ADN y un Sistema de amplificación PCR-SSR para *Oenothera rosea* (chupasangre), *Oenothera multicaulis* (chupasangre de puna) y *Oenothera tetraptera* (chupasangre gigante). [Tesis para optar el título profesional de Ingeniero Biotecnólogo]. Arequipa: Universidad Católica de Santa María; 2013.
15. Kukliski C. Farmacognosia: Estudios de drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Omega. Barcelona; 2000.
16. Brunenton, J. Farmacognosia, plantas medicinales. 2da edición, Zaragoza: editorial Ascribia SA; 2001.
17. Robak J; Gryglewski R. Bioactivity of flavonoids. Pol J Pharmacol. 1996; 48(6): 555-64.
18. Kim H, Son K, Chang H, Kang S. Anti-inflammatory plant flavonoids and celular action mechanisms. J Pharmacol Sci. 2004; 96(3):229-45.
19. Dominguez X. Métodos de Investigación Fitoquímica. Mexico DF: Limusa; 1979.
20. Foyer CH., Halliwell B. The presence of glutathione and glutathione reductase: a proposed role in ascorbic acid metabolism Plants. London. 1976; 133: 21-5.

21. Mantilla J. Manejo racional de plantas medicinales y aromáticas en terrenos marginales de la comunidad campesina de Viacha, anexo Tuksan Grande, valle sagrado de los incas. Proyecto de IEPLAM. 2002: 36-9.
22. Agapito F. Fitomedicina (1100 plantas medicinales). Tomo I, Editorial Isabel. Lima, 2003.
23. Huether S. Understanding Pathophysiology. 5ta ed. Ed Mosby. San Louis: 2013.
24. Underwood, J. General and Systematic Pathology. 5ta ed. London. Ed. Churchill Livingstone: 2011.
25. Gallin JI. Inflammation. En: Paul, WE. (Ed.) Fundamental Immunology. New York. Raven Press: 1989: 721-33
26. Roit IM, Brostoff, Male DK. Inmunología. 2da ed. Barcelona: Salvat, 1992.
27. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robbins Patología Humana. 8 va ed. Madrid: Elsevier; 2010.
28. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996; 24:163-72.
29. García DL, Mateos A, López M, Sánchez C. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. Med. Intensiva 2000; 24 (8): 353-60.
30. Martínez B. Valoración de la lesión medular traumática mediante espectroscopia de RMN de protones (ERMNH1) Estudio experimental. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 1992.
31. David P, Bailey P, Glodenberg M, Ford-Hutchinson A. The role of the arachidonic acid products in pain and inflammation. Ann. Rev. Immunol. 1984; 2: 335-57.
32. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. Trends in Molecular Medicine 2003; 9 (6): 263-68.
33. Tedder T, Steeber D, Chen A. The selectins: vascular adhesion molecules. The Faseb Journal 1995; 9 (10): 866-73.

34. Ley K. Molecular mechanisms of leukocyte recruitment in the inflammatory Process. Cardiovascular Research 1996; 32: 733-42.
35. Sanguinetti A, Rodriguez J. Moléculas de adhesión y piel. [base de datos en línea]. Lima: Dermatología Peruana; 1999; [fecha de acceso 8 de septiembre del 2016]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v09_sup1/moleculas.htm.
36. Mc Ever R. Selectin-carbohydrate interactions during inflammation and metástasis. Glycoconjugate Journal 1997; 14 (5): 585–91.
37. Guzmán G, Noriega L, Mendoza A, Hicks J. Platelet function beyond haemostasis: Role in respiratory diseases. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex. 2005; 18 (3): 240-46.
38. Wagner D, Hamburguesa P. las plaquetas en la inflamación y trombosis. Arteriosclerosis, Trombosis y Biología Vascular 2003; 23: 2131-37.
39. Diegelmann R, Evans C. wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Frontiers in Bioscience 2004; 9: 283-89.
40. Summers B, Siegle R. Facial cutaneous reconstructive surgery: general aesthetic principles, J Am Acad Dermatol 1993; 29 (5): 669-81.
41. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. Journal of the American Academy of Dermatology 2012; 66: 1-10.
42. Tomasek J, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown R. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling, Nat Rev Mol Cell Biol 2002; 3(5): 349-63.
43. Stenn K. Epibolin: a protein of human plasma that supports epithelial cell movement, Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78(11):6907-11.
44. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. Dermatologic Clinics 1993; 11(4):629-40.
45. Delgado M. Traumatología de Urgencias: traumatismos musculares [base de datos en línea]. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2007.

- [fecha de acceso 3 de agosto del 2016]. Disponible en:
<https://www.menarini.es/images/fondodocumentalES/ENA-824-3.pdf>
46. Manual de Primeros Auxilios [base de datos en línea]. Santiago: Dirección de Asuntos Estudiantiles; 2011. [fecha de acceso 25 de agosto del 2016]. Disponible en:
<http://vidauniversitaria.uc.cl/liderazgoestudiantil/documentos/documentos/m anual%20de%20primeros%20auxilios.pdf>
47. Actualizaciones terapéuticas en pediatría [base de datos en línea]. Madrid: Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria; 2013. [fecha de acceso 20 de agosto del 2016]. Disponible en:
http://www.heel.be/media/downloads_pdf/heel_es_1/materiales_otros/m dic o_descargas/gu as_m dicas/contusiones_final.pdf
48. Martí L, Ellis S. Enfermería en curación de heridas. 1ra ed. Buenos Aires: Ediciones Médicas del Sur SRL; 2012.
49. Vila JL. Tecnología Farmacéutica 2: formas farmacéuticas. Madrid. Editorial Síntesis S.A; 1997.
50. Trillo F. Tratado de Farmacia Galénica. 1ra. Edición. Madrid: Editorial Limusa S.A; 1993.
51. Buhse L, Kolinski R, Westenberger B, Wokovich A, et al. Topical drug classification. International Journal of Pharmaceutics 2005; 295: 101–12.
52. USP 37. NF 32. The United States Pharmacopeial. The National Formulary. Rockville, United States Pharmacopeia Convention: 2007.
53. Aulton M. Farmacia: la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2da ed. Madrid. S.A. Elsevier; 2004.
54. Piñeiro C. Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un servicio de farmacia: situación actual. Madrid: Master Line & Prodigio S.L; 2011.
55. Molinero M, García M. Formulación Magistral. Prácticas de Laboratorio. 1ra ed. Madrid: Paraninfo; 2014.
56. Directiva técnica de estabilidad de medicamentos, DIGEMID, MINSA. [Base de datos en línea]. Lima: Ministerio de Salud; 2009. [fecha de acceso 15 de

- agosto del 2016]. Disponible en: <http://alafarpe.org.pe/wp-content/uploads/2013/08/Directiva-Sanitaria-que-reglamenta-los-estudios-de-estabilidad-de-medicamentos-R.M.-N%C2%BA-805-2009-MINSA.pdf>
57. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos. [base de datos en línea]. Brasilia: Editora Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; 2004. [fecha de acceso 13 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Gu%C3%ADa+de+Estabilidad+de+Productos+Cosm%C3%A9ticos/dd40ebf0-b9a2-4316-a6b4-818cac57f6de>.
 58. Lock, O. Investigación Fitoquímica. Método en el Estudio de Productos Naturales. 1ra. ed. Perú: Edit. Fondo UCP; 2016.
 59. Rowe RC, Sheskey PJ, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7ma ed. London: Pharmaceutical press; 2012.
 60. Rojas R, Doroteo V, Díaz C, Vaisberg A. Actividad antioxidante, anti-elastasa, anti-colagenasa, protectora contra rayos UV-B, promotora de síntesis de colágeno in vitro y estudios de seguridad/eficacia de extractos de *Bixa orellana* (Achiote) y *Oenothera rosea* (Chupasangre). [base de datos en línea]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2013. [fecha de acceso 11 de agosto del 2016]. Disponible en: http://apqc.org.pe/boletines/ago-13/Trabajo_Colamiqc_2013.pdf
 61. Polo SH. Efecto Antibacteriano y antifúngico comparativo de los extractos acuosos del *Zea Mays L.* “maíz morado”, *Rubus glaucus* (mora andina); *Opuntia soherensii* “ayrampo” y diseño de un gel de limpieza cutánea. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Lima: UNMSM; 2014.
 62. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios [base de datos en línea]. México: SECRETARIA DE SALUD; 2016. [acceso 13 diciembre de 2016]. Disponible en: <https://www.google.com.pe/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=11>

&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjToujbx6LTAhXITCYKHgYgwC604ChAWCB8wAA&url=http%3A%2F%2Fwww.dof.gob.mx%2Fnota_to_doc.php%3Fcodnota%3D5440183&usq=AFQjCNFobLda3FA1sBm2YO-N5jemx8od9g

63. Yaringaño M. Formulación de una crema a base de *Mauritia flexuosa* L, f. y *Copaifera reticulata* var. *Peruaviana* con efecto regenerador de la piel lesionada en ratones *Mus musculus* Balb. C [tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
64. Instituto Ecuatoriano de Normalización. Quito - Ecuador. Norma Técnica Ecuatoriana. NTE INEN 2867 Productos cosméticos requisitos http://www.normalizacion.gob.ec/wpcontent/uploads/downloads/2015/2015/ACO/27022015/nte_inen_2867.pdf
65. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la realización de ensayos clínicos en el Perú [base de datos en línea]. Lima: Centro de Información y Documentación y Documentación Científicas del INS; 2012. [fecha de acceso 6 de agosto del 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/Manual%20de%20Proc%20para%20la%20realizacion%20de%20ensayos%20clinicos.pdf>
66. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. Reglamento de ensayos clínicos [base de datos en línea]. Lima: Centro de Información y Documentación y Documentación Científicas del INS; 2010. [fecha de acceso 6 de agosto del 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/not/1/Libro%20Reglamento%20ensayos%20clinicos.pdf>
67. Almonacid A. Efecto antiinflamatorio y cicatrizante del extracto liofilizado de Aloe Vera (*Aloe Vera* (L) burm. f.) presentado en forma de gel farmacéutico [tesis Para optar al Grado Académico de Magíster en Recursos Vegetales y Terapéuticos]. Lima: UNMSM; 2012.
68. Espinoza A, Sanguinez M. Eficacia del preparado químico a base de aloe vera en pacientes con flebitis química del Hospital Edgardo Rebagliati

- Martins-2002. [tesis para optar por el título de segunda especialización en enfermería intensivista]. Lima: UNMSM; 2003.
69. Yarlequé M, Yarlequé L, Rueda L. Efecto anticoagulante *in vitro* del extracto acuoso de *Oenothera rosea* Aiton ‘chupasangre’. An Fac Med 2007; 68: 24.
 70. Sotomayor I, Tamira J. Efecto cicatrizante de la solución acuosa de *Oenothera rosea* posterior a una incisión lineal vertical en encías de cobayos. [Tesis de pre grado]. Cusco: Universidad Andina del Cusco; 2009.
 71. Villena C, Arroyo J. Efecto antiinflamatorio del extracto hidroalcohólico de *Oenothera rosea* “yawar socco” en ratas con inducción a la inflamación aguda y crónica. Revista Ciencia e Investigación. Lima; 2012, 15(1): 15-9
 72. Kasay M, Huaman J, Guerrero M. Estudio cuantitativo de taninos de *Oenothera rosea* L’ Her. Ex Aiton. Rev. Per. Quim. Ing. Quim. 2013; 16: 13-9.
 73. Marquez F, Montellano H, Campos A, Melendez C. Antiflammatory activity of aqueous and methanolic extracts of *Oenothera rosea* L’ Her. Ex Ait in the rat. Rev. Méx. de Ciencias Farmacéutica, 2009; 40 (3): 11-6.
 74. Plaschke K. solicitante. Composition comprising one or more flavonoids, method of obtaining such composition and use thereof as UV-absorbing agent. US6409996. 2002.
 75. Sergio S, González J. Curación avanzada de heridas. Rev. Chilena de Cirugía 2004; 56 (4): 396-403.
 76. Hoyos V, Yep C. Diseño de una formulación de aplicación tópica a base de *Baccharis latifolia* (Chilca), con efecto antiinflamatorio. [Tesis para optar el título de químico farmacéutico]. Lima: UNMSM; 2008.
 77. Voigt R, Bornschein M. Tratado de tecnología farmacéutica. 3ra ed. Zaragoza: Editorial Acribia; 1982.
 78. Salvat J. La piel. Enciclopedia salvat de la salud. Tomo 7, 94-98. Barcelona; 1983.
 79. Giannetti A, Galimberti R. Tratado de dermatología. 1 ed. Padova: PICCIN; 2011.

80. Kasay M, Huaman J, Woolcott J. Actividad antioxidante y antimicrobiana de los taninos de *Oenothera rosea* L' Her. Ex Aiton. Rev. Per. Quim. Ing. Quim. 2013; 16: 61-5.
81. Lagunéz R. Estudio de la actividad antimicrobiana del aceite esencial y extractos vegetales evaluados en queso. [tesis para optar el grado académico de maestro en ciencias]. Ciudad de México: Instituto Politécnico Nacional; 2010.
82. Triboli D; Valter G; Naccari G. solicitante. Combinación de catequina y la quercetina para su empleo farmacéutico o alimenticio. ES2238495. 2005.
83. García M, Armenteros D, Vilas M, Coma C, Hernández J, Díaz A, Fernández J. Plantas cítricas en el tratamiento de enfermedades vasculares. Revista Cubana de Angiología y Cirugía vascular 2002; 3(2): 39-46.
84. Álvarez E, Orallo F. Actividad biológica de los flavonoides (II). Acción cardiovascular y sanguínea. OFFARM 2003; 22(11): 102-09.
85. Martínez F, González G, Culebras J, Muñón M. los Flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. Nutrición Hospitalaria 2002; 17 (6): 271-78.
86. Bombarelli E, Morazzoni P. The flavonoids: New perspectives in biological activities and therapeutics. Chim. Oggi 1993; 11(7): 25-8.
87. Korkina L, Afanes'ev I. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. Adv. Pharmacol, 1996; 38: 151-63.
88. Hollman P. Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. Free Rad. Biol. Med. 1995; 21: 700-707.
89. Perrier E., Mariotte A., Boumendjel A., Bresson D. solicitante. Flavonoid esters and their use notably in cosmetics. US6235294. 2001.
90. Sagazata J. La medicina está en nuestras manos. Tiraque: Proyectos de Salud; 1996.

91. Garcia L, Salinas Y, Valle S. Betalaínas, compuestos fenólicos y actividad antioxidante en Pitaya de mayo (*Stenocereus griseus* H.). Rev. Fitotec. 2012; 35: 1-5.
92. Schoemaker J, Schoemaker M, Zijlstra H, van der Horst F. Treatment of erythropoietic protoporphyria with hydroxyethylrutosides. Dermatology, 1995; 191: 36–8.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación taxonómica de *Oenothera rosea* L Heritier ex Aiton



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
MUSEO DE HISTORIA NATURAL



"Año de la Consolidación del Mar de Grau"

CONSTANCIA N° 105-USM-2016

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

La muestra vegetal (tallo con hojas) recibida de **Everando Aurelio HUARI MEJIA**, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, ha sido estudiada y clasificada como: ***Oenothera rosea*** L'Heritier ex Aiton y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988).

DIVISION: MAGNOLIOPHYTA

CLASE: MAGNOLIOPSIDA

SUB CLASE: ROSIDAE

ORDEN: MYRTALES

FAMILIA: ONAGRACEAE

GENERO: *Oenothera*

ESPECIE: *Oenothera rosea* L'Heritier ex Aiton

Nombre vulgar: "chupasangre"
Determinado por Blgo. Mario Benavente Palacios.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para fines de estudios.

Lima, 19 de mayo de 2016



Haydee Montoya Terreros
Dra. Haydee Montoya Terreros
JEFA DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)

DDB

Anexo 2.

CARTA DE APROBACION DEL PROYECTO

Yo Dra. Irma Violeta Hidalgo Vega Directora del Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA S.J.L deja constancia que el proyecto de investigación titulado **"EFECTO TERAPÉUTICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Oenothera rosea* A. "CHUPASANGRE" EN FORMA DE CREMA FARMACÉUTICA"** fue evaluado y aprobado, no habiéndose encontrado objeciones en dicho proyecto y que se ejecutó bajo la responsabilidad de los tesisistas **Everando Aurelio Huari Mejia y Luis Alexander De La Cruz Durand**, y con la asistencia del Dr. Antonio Almonacid Moscoso; siendo asesorado el proyecto de tesis por la Dra. Q.F Delia Yolanda Whu Whu, docente de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Este proyecto se trabajara en pacientes con contusiones leves, contusiones moderadas y heridas leves cerradas, de ambos sexos, entre los 20 a 50 años de edad, y que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio.



Atentamente **DRA. IRMA VIOLETA HIDALGO VEGA**
MEDICO JEFE
C.M.P. 39501

Dra. Irma Violeta Hidalgo Vega

Jefa del Centro de Salud Ganimedes

DISA IV LIMA ESTE – MINSA S.J.L

Lima, 01 de septiembre del 2016

Anexo 3.

GUÍA DE OBSERVACIÓN

TITULO: EFECTO TERAPÉUTICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Oenothera rosea* A. "CHUPASANGRE", EN FORMA DE CREMA FARMACÉUTICA

INTRODUCCION:

El interés por el estudio de las propiedades de la *Oenothera rosea* "chupasangre" surge de la observación del empleo popular en nuestro país, en tratar diferentes enfermedades y lesiones que pueda sufrir la piel, siendo éstas muy comunes en nuestro país, pudiendo prevenirse y evitarse con el uso de una crema que pueda contribuir a combatir dichos problemas; con el uso sencillo y económico en comparación con el alto costo de los medicamentos comerciales. Se pretende evaluar, el efecto antiinflamatorio y cicatrizante promoviendo de esta manera diversos beneficios al grupo de personas que van a ser tratadas y posteriormente profundizarlo a nivel nacional.

OBJETIVOS:

- Evaluar el efecto antiinflamatorio y cicatrizante de la crema farmacéutica a base del extracto etanólico de las hojas *Oenothera rosea* "chupasangre" en pacientes con contusiones leves, moderadas y heridas leves cerradas de un centro de salud.

INSTRUCCIONES:

Llene cada uno de los ítems.

I. DATOS GENERALES

Código:			
Edad:	Sexo:	F	M
Procedencia:			
Fecha de ingreso:			
Diagnostico medico:			
Antecedentes de alergia a medicamentos y/o alimentos:	Si ()	No ()	
Fecha de inicio del tratamiento con la crema de "chupasangre":			
Tratamiento médico que recibe actualmente:			
Recibió:	Nombre:	Fecha de inicio:	

II. DATOS ESPECÍFICOS

1. Zona de ubicación de la contusión moderada o leve y/o herida leve cerrada.

Mano derecha (dedos)		Cara interna de rodilla derecha	
Mano izquierda (dedos)		Cara interna de rodilla izquierda	
Brazo derecho		Maléolos externos	
Brazo izquierdo		Maléolos internos	
Borde lateral del pie derecho		Borde lateral del pie izquierdo	
Tobillo derecho		Región lumbar	
tobillo izquierdo		Pabellón auricular derecho	
Muslo derecho		Pabellón auricular izquierdo	
Muslo izquierdo		Codo	
Talón		Pierna	
Muñeca		Cabeza	
rodilla		Otros (detallar área)	

2. Evaluación inicial de la zona afectada:

Tiempo de producido la lesión: _____

Diámetro de la zona afectada: _____

Contusión moderada	> 3 cm de diámetro	
Contusión leve	3 cm ≤ de diámetro	
Herida leve cerrada	3 cm ≤ de diámetro	

3. Concentración de la crema utilizada

Crema base	
Crema “chupasangre” 1 %	
Crema “chupasangre” 3 %	
Crema “chupasangre” 5 %	

4. Inicio del tratamiento con la crema de “chupasangre”

Fecha: _____

**FICHA DE SEGUIMIENTO - APLICACIÓN DE LA CREMA FARMACÉUTICA DE
"CHUPASANGRE"**

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
12							
13							
14							

5. Fecha de finalización del tratamiento con la crema de "chupasangre"

Fecha: _____

6. Duración del tratamiento: _____

VALORACION FINAL DE LA INFLAMACION Y CICATRIZACION

Excelente	1-3 días
Buena	4-6 días
Regular	7-9 días
No presenta	Mayor de 9 días

Nº de días que recibió el tratamiento médico:

Desinflamación:	Cicatrización:
-----------------	----------------

Anexo 4.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A. TITULO: EFECTO TERAPÉUTICO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LAS HOJAS DE *Oenothera rosea* A. "CHUPASANGRE", EN FORMA DE CREMA FARMACÉUTICA

Nosotros, Everando Aurelio Huari Mejia y Luis Alexander De La Cruz Durand, investigadores egresados de la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, estamos realizando un estudio sobre la efectividad de una crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. "chupasangre"; para dicho fin le solicitamos a usted su colaboración para la realización de este trabajo de investigación. Le pedimos entender todos los pasos en detalle y, si está de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento informado.

PROCEDIMIENTO

Si Ud. Decide participar en el estudio consideraremos su colaboración en lo siguiente:

1. Se le pedirá sus datos personales: nombre, edad, fecha de ingreso.
2. Se realizarán evaluaciones frecuentes (mañana, tarde o noche) en la zona afectada de la piel, el cual consistirá en la medición diaria del diámetro, observación y aplicación de la crema a base de "chupasangre".
3. Esta evaluación se realizará hasta que cesen las molestias.

CONFIDENCIALIDAD

Si Ud. decide participar en este estudio su nombre se guardará en completa reserva. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación, sus datos personales nos servirán para conveniencia de la investigación.

BENEFICIOS

El resultado de la investigación ayudará de manera considerable a disminuir las complicaciones que se produce en una inflamación y contusión de la piel y así disminuir la permanencia en el centro de salud

COSTO

Si Ud. Decide participar de la investigación, no tendrá que asumir costo alguno, de lo contrario tendrá una atención diaria personalizada.

CONSENTIMIENTO

Su participación en esta investigación es voluntaria

DOY MI CONSENTIMIENTO A TRAVÉS DE MI FIRMA:

Lima....., de.....del 2016

.....

Firma del paciente

Apellidos y nombre del participante.....

.....

Firma del investigador que cumple con el consentimiento informado

Anexo 5.

Tabla 28. Tiempo de curación en pacientes con contusiones leves según la concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. "chupasangre"

Tiempo de curación	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		1 %		3 %		5 %	
N° días	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
5					2	10	2	10
6					1	5	2	10
7					2	10	1	5
8								
9	1	5	1	5				
10	1	5	2	10				
11	3	15	1	5				
12			1	5				
Total	5	25	5	25	5	25	5	25
Media	10.8		10.42		5.92		5.42	

Tabla 29. Tiempo de curación en pacientes con contusiones moderadas según la concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. "chupasangre"

Tiempo de curación	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		1 %		3 %		5 %	
N° días	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
5							1	5
6					3	15	2	10
7					2	10	2	10
8								
9			1	5				
10								
11	1	5	1	5				
12	3	15	2	10				
13	1	5						
14			1	5				
Total	5	25	5	25	5	25	5	25
Media	11.8		11.08		6.5		6.17	

Tabla 30. Tiempo de curación en pacientes con heridas leves cerradas según la concentración de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. "chupasangre"

Tiempo de curación	Grupo control		Grupo experimental					
	Crema base		1 %		3 %		5 %	
N° días	n	n %	n	n %	n	n %	n	n %
5								
6							1	5
7					1	5	1	5
8					3	15	3	15
9			1	5	1	5		
10	1	5	2	10				
11	3	15	1	5				
12			1	5				
13	1	5						
Total	5	25	5	25	5	25	5	25
Media	11.2		10.4		8.00		7.40	

Dónde: n=número de pacientes, n %= porcentaje que representa

Anexo 6.

PRUEBA DE NORMALIDAD

Prueba de Kolmogorov-Smirnov

Hipótesis:

H₀: Los datos referentes al tiempo de curación siguen una distribución normal.

H₁: Los datos referentes al tiempo de curación no siguen una distribución normal.

Nivel de significancia: $\alpha = 5\%$

		tiempo de curación
Tamaño de la muestra		60
Parámetros normales ^{a,b}	Media	8,82
	Desviación estándar	2,494
Estadístico de prueba		1,163
Significancia asintótica (bilateral)		0,134

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

Dado que p-valor: $0,134 > 0,05$, entonces no se rechaza la hipótesis nula.

Por lo cual, se concluye que los datos referentes al tiempo de curación sigue una distribución normal.

Tabla 31.

Anova según edad.

ANOVA

T_{curacion}

edad	Grupo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
25 a 29	Contusiones moderadas	Inter-grupos	24,000	1	24,000	12,000	,179
		Intra-grupos	2,000	1	2,000		
		Total	26,000	2			
	Heridas cerradas	Inter-grupos	12,667	2	6,333	.	.
		Intra-grupos	,000	0	.		
		Total	12,667	2			
30 a 39	Contusiones leves	Inter-grupos	36,429	3	12,143	5,204	,104
		Intra-grupos	7,000	3	2,333		
		Total	43,429	6			
	Contusiones moderadas	Inter-grupos	63,214	2	31,607	50,571	,001
		Intra-grupos	2,500	4	,625		
		Total	65,714	6			
	Heridas cerradas	Inter-grupos	22,933	3	7,644	14,484	,004
		Intra-grupos	3,167	6	,528		
		Total	26,100	9			
40 a 50	Contusiones leves	Inter-grupos	56,667	3	18,889	25,185	,000
		Intra-grupos	6,000	8	,750		
		Total	62,667	11			
	Contusiones moderadas	Inter-grupos	53,683	3	17,894	18,146	,002
		Intra-grupos	5,917	6	,986		
		Total	59,600	9			
	Heridas cerradas	Inter-grupos	23,214	3	7,738	9,286	,050
		Intra-grupos	2,500	3	,833		
		Total	25,714	6			

Tabla 32.

Diferencias a nivel de la edad.

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: T curacion

HSD de Tukey

edad	Grupo	(I) Nivel	(J) Nivel	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99%	
							Límite inferior	Límite superior
30 a 39	Heridas cerradas	Crema base: grupo control	1% Concentración:	-,333	,663	,956	-3,63	2,96
			3% Concentración:	2,667	,593	,016	-,28	5,62
			5% Concentración:	3,167	,663	,012	-,13	6,46
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base:	,333	,663	,956	-2,96	3,63
			3% Concentración:	3,000	,663	,016	-,30	6,30
			5% Concentración:	3,500	,726	,012	-,11	7,11
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base:	-2,667	,593	,016	-5,62	,28
			1% Concentración:	-3,000	,663	,016	-6,30	,30
			5% Concentración:	,500	,663	,872	-2,80	3,80
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base:	-3,167	,663	,012	-6,46	,13
			1% Concentración:	-3,500	,726	,012	-7,11	,11
			3% Concentración:	-,500	,663	,872	-3,80	2,80
40 a 50	Contusiones leves	Crema base: grupo control	1% Concentración:	,333	,707	,963	-2,77	3,44
			3% Concentración:	4,333*	,707	,001	1,23	7,44
			5% Concentración:	4,667*	,707	,001	1,56	7,77
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base:	-,333	,707	,963	-3,44	2,77
			3% Concentración:	4,000*	,707	,002	,90	7,10
			5% Concentración:	4,333*	,707	,001	1,23	7,44
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base:	-4,333*	,707	,001	-7,44	-1,23
			1% Concentración:	-4,000*	,707	,002	-7,10	-,90
			5% Concentración:	,333	,707	,963	-2,77	3,44
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base:	-4,667*	,707	,001	-7,77	-1,56
			1% Concentración:	-4,333*	,707	,001	-7,44	-1,23
			3% Concentración:	-,333	,707	,963	-3,44	2,77

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .01.

Tabla 33.

Anova según sexo

T curacion

sexo	Grupo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
F	Contusiones leves	Inter-grupos	85,771	3	28,590	32,164	,000
		Intra-grupos	10,667	12	,889		
		Total	96,438	15			
	Contusiones moderadas	Inter-grupos	76,667	3	25,556	25,556	,000
		Intra-grupos	8,000	8	1,000		
		Total	84,667	11			
	Heridas cerradas	Inter-grupos	20,767	3	6,922	4,450	,057
		Intra-grupos	9,333	6	1,556		
		Total	30,100	9			
M	Contusiones leves	Inter-grupos	16,000	1	16,000	8,000	,106
		Intra-grupos	4,000	2	2,000		
		Total	20,000	3			
	Contusiones moderadas	Inter-grupos	78,375	3	26,125	29,857	,003
		Intra-grupos	3,500	4	,875		
		Total	81,875	7			
	Heridas cerradas	Inter-grupos	26,350	3	8,783	10,038	,009
		Intra-grupos	5,250	6	,875		
		Total	31,600	9			

Tabla 34.

Diferencia a nivel de sexo

Variable dependiente: T curacion
HSD de Tukey

sexo	Grupo	(I) Nivel	(J) Nivel	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 99%	
							Límite inferior	Límite superior
F	Contusiones leves	Crema base: grupo control	1% Concentración: grupo experimental	,267	,689	,979	-2,41	2,95
			3% Concentración: grupo experimental	4,667*	,770	,000	1,67	7,66
			5% Concentración: grupo experimental	4,867*	,689	,000	2,19	7,55
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-,267	,689	,979	-2,95	2,41
			3% Concentración: grupo experimental	4,400*	,689	,000	1,72	7,08
			5% Concentración: grupo experimental	4,600*	,596	,000	2,28	6,92
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-4,667*	,770	,000	-7,66	-1,67
			1% Concentración: grupo experimental	-4,400*	,689	,000	-7,08	-1,72
			5% Concentración: grupo experimental	,200	,689	,991	-2,48	2,88
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-4,867*	,689	,000	-7,55	-2,19
			1% Concentración: grupo experimental	-4,600*	,596	,000	-6,92	-2,28
			3% Concentración: grupo experimental	-,200	,689	,991	-2,88	2,48
	Contusiones moderadas	Crema base: grupo control	1% Concentración: grupo experimental	1,000	,816	,630	-2,58	4,58
			3% Concentración: grupo experimental	5,333*	,816	,001	1,75	8,92
			5% Concentración: grupo experimental	5,667*	,816	,001	2,08	9,25
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-1,000	,816	,630	-4,58	2,58
			3% Concentración: grupo experimental	4,333*	,816	,003	,75	7,92
			5% Concentración: grupo experimental	4,667*	,816	,002	1,08	8,25
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-5,333*	,816	,001	-8,92	-1,75
			1% Concentración: grupo experimental	-4,333*	,816	,003	-7,92	-,75
			5% Concentración: grupo experimental	,333	,816	,976	-3,25	3,92
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-5,667*	,816	,001	-9,25	-2,08
			1% Concentración: grupo experimental	-4,667*	,816	,002	-8,25	-1,08
			3% Concentración: grupo experimental	-,333	,816	,976	-3,92	3,25
M	Contusiones moderadas	Crema base: grupo control	1% Concentración: grupo experimental	-,500	,935	,946	-6,57	5,57
			3% Concentración: grupo experimental	6,000	,935	,010	-,07	12,07
			5% Concentración: grupo experimental	6,000	,935	,010	-,07	12,07
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	,500	,935	,946	-5,57	6,57
			3% Concentración: grupo experimental	6,500*	,935	,008	,43	12,57
			5% Concentración: grupo experimental	6,500*	,935	,008	,43	12,57
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-6,000	,935	,010	-12,07	,07
			1% Concentración: grupo experimental	-6,500*	,935	,008	-12,57	-,43
			5% Concentración: grupo experimental	,000	,935	1,000	-6,07	6,07
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-6,000	,935	,010	-12,07	,07
			1% Concentración: grupo experimental	-6,500*	,935	,008	-12,57	-,43
			3% Concentración: grupo experimental	,000	,935	1,000	-6,07	6,07
	Heridas cerradas	Crema base: grupo control	1% Concentración: grupo experimental	,500	,935	,947	-4,15	5,15
			3% Concentración: grupo experimental	3,000	,935	,067	-1,65	7,65
			5% Concentración: grupo experimental	3,750	,810	,014	-,28	7,78
		1% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-,500	,935	,947	-5,15	4,15
			3% Concentración: grupo experimental	2,500	,935	,128	-2,15	7,15
			5% Concentración: grupo experimental	3,250	,810	,027	-,78	7,28
		3% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-3,000	,935	,067	-7,65	1,65
			1% Concentración: grupo experimental	-2,500	,935	,128	-7,15	2,15
			5% Concentración: grupo experimental	,750	,810	,793	-3,28	4,78
		5% Concentración: grupo experimental	Crema base: grupo control	-3,750	,810	,014	-7,78	,28
			1% Concentración: grupo experimental	-3,250	,810	,027	-7,28	,78
			3% Concentración: grupo experimental	-,750	,810	,793	-4,78	3,28

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .01.

Anexo 7.



Figura 12. Recepción y separación seleccionando solo las hojas de la planta *Oenothera rosea*.



Figura 13. Filtrado del macerado del extracto etanólico de las hojas de la planta *Oenothera rosea*.



Figura 14. Evaporación en la estufa del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea*



Figura 15. Concentrado seco del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.



Figura 16. Prueba de solubilidad del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* A. “chupasangre”.



Figura 17. Preparación de las cremas farmacéuticas (crema base y crema a diferentes concentraciones) a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.



Figura 18. Pesado y envasado de la crema farmacéutica del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.



Figura 19. Rotulado y presentación final de la crema a base del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.



Figura 20. Ensayo de coloración (izquierda) y de solubilidad (derecha) para identificar el tipo de emulsión es la crema farmacéutica del extracto etanólico de las hojas de *Oenothera rosea* “chupasangre”.



Figura 21. Llegada de pacientes al Centro de Salud Ganimedes DISA IV LIMA ESTE – MINSA - S.J.L.



Figura 22. Limpieza de la zona afectada y la posterior aplicación de la crema farmacéutica de extracto etanólico de las hojas de *O. rosea*.



Figura 23. Contusión moderada antes y después de la aplicación con la crema farmacéutica.



Figura 24. Herida leve cerrada antes de la aplicación con la crema farmacéutica.



Figura 25. Contusión leve antes y después de la aplicación con la crema farmacéutica.

Anexo 8.

CUADRO DE DATOS DEL ESTUDIO

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION LEVE CON CREMA AL 5%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P002	08/09/2016	45	F	contusión leve de pie derecho	1.8	NINGUNA
2	PE-2016-P002	09/09/2016	45	F	contusión leve de pie derecho	1.6	NINGUNA
3	PE-2016-P002	10/09/2016	45	F	contusión leve de pie derecho	1.2	NINGUNA
4	PE-2016-P002	11/09/2016	45	F	contusión leve de pie derecho	0.5	NINGUNA
5	PE-2016-P002	12/09/2016	45	F	contusión leve de pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P011	04/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	2.5	NINGUNA
2	PE-2016-P011	05/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	2	NINGUNA
3	PE-2016-P011	06/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	1.5	NINGUNA
4	PE-2016-P011	07/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	0.7	NINGUNA
5	PE-2016-P011	08/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	0.3	NINGUNA
6	PE-2016-P011	09/10/2016	35	F	contusión leve en brazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P020	25/10/2016	28	F	contusión leve en pie derecho	1.7	NINGUNA
2	PE-2016-P020	26/10/2016	28	F	contusión leve en pie derecho	1.4	NINGUNA
3	PE-2016-P020	27/10/2016	28	F	contusión leve en pie derecho	0.9	NINGUNA
4	PE-2016-P020	28/10/2016	28	F	contusión leve en pie derecho	0.4	NINGUNA
5	PE-2016-P020	29/10/2016	28	F	contusión leve en pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P029	22/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	2	NINGUNA
2	PE-2016-P029	23/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	1.6	NINGUNA
3	PE-2016-P029	24/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	1	NINGUNA
4	PE-2016-P029	25/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	0.7	NINGUNA
5	PE-2016-P029	26/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	0.3	NINGUNA
6	PE-2016-P029	27/11/2016	45	F	contusión leve en pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P038	15/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	3	NINGUNA
2	PE-2016-P038	16/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	2.7	NINGUNA
3	PE-2016-P038	17/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	2.2	NINGUNA
4	PE-2016-P038	18/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	1.6	NINGUNA
5	PE-2016-P038	19/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	0.5	NINGUNA
6	PE-2016-P038	20/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	0.2	NINGUNA
7	PE-2016-P038	21/12/2016	44	F	Contusión leves en pierna izquierda	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION MODERADA CON CREMA AL 5%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P001	06/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	3.9	NINGUNA
2	PE-2016-P001	07/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	3.4	NINGUNA
3	PE-2016-P001	08/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	2.8	NINGUNA
4	PE-2016-P001	09/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	2.2	NINGUNA
5	PE-2016-P001	10/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	0.6	NINGUNA
6	PE-2016-P001	11/09/2016	50	M	contusión moderada en pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P010	30/09/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	3.6	NINGUNA
2	PE-2016-P010	01/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	2.9	NINGUNA
3	PE-2016-P010	02/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	2.5	NINGUNA
4	PE-2016-P010	03/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	2	NINGUNA
5	PE-2016-P010	04/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P010	05/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	0.6	NINGUNA
7	PE-2016-P010	06/10/2016	28	F	contusión moderada en rodilla derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P019	20/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	3.1	NINGUNA
2	PE-2016-P019	21/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	2.8	NINGUNA
3	PE-2016-P019	22/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	2.5	NINGUNA
4	PE-2016-P019	23/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	2.1	NINGUNA
5	PE-2016-P019	24/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P019	25/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	0.7	NINGUNA
7	PE-2016-P019	26/10/2016	49	M	Contusión moderada en cabeza	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P028	17/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	3.2	NINGUNA
2	PE-2016-P028	18/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	2.8	NINGUNA
3	PE-2016-P028	19/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	2.4	NINGUNA
4	PE-2016-P028	20/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	1.9	NINGUNA
5	PE-2016-P028	21/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	0.5	NINGUNA
6	PE-2016-P028	22/11/2016	35	F	Contusión moderada en rodilla de pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P037	13/12/2016	32	F	Contusión moderada en antebrazo derecho	3.1	NINGUNA
2	PE-2016-P037	14/12/2016	32	F	Contusión moderada en antebrazo derecho	2.8	NINGUNA
3	PE-2016-P037	15/12/2016	32	F	Contusión moderada en antebrazo derecho	2.4	NINGUNA
4	PE-2016-P037	16/12/2016	32	F	Contusión moderada en antebrazo derecho	0.9	NINGUNA
5	PE-2016-P037	17/12/2016	32	F	Contusión moderada en antebrazo derecho	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - HERIDA LEVE CERRADA CON CREMA AL 5%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEX O	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P003	08/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	2.7	NINGUNA
2	PE-2016-P003	09/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	2.2	NINGUNA
3	PE-2016-P003	10/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	1.8	NINGUNA
4	PE-2016-P003	11/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	1.5	NINGUNA
5	PE-2016-P003	12/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	1.1	NINGUNA
6	PE-2016-P003	13/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	0.8	NINGUNA
7	PE-2016-P003	14/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	0.4	NINGUNA
8	PE-2016-P003	15/09/2016	45	M	herida leve cerrada en pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P012	06/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	2.6	NINGUNA
2	PE-2016-P012	07/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	2.4	NINGUNA
3	PE-2016-P012	08/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	2.1	NINGUNA
4	PE-2016-P012	09/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	1.9	NINGUNA
5	PE-2016-P012	10/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	1.2	NINGUNA
6	PE-2016-P012	11/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	0.5	NINGUNA
7	PE-2016-P012	12/10/2016	48	M	herida leve cerrada en rodilla derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P021	27/10/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	3	NINGUNA
2	PE-2016-P021	28/10/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	2.7	NINGUNA
3	PE-2016-P021	29/10/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	2.5	NINGUNA
4	PE-2016-P021	30/10/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	2	NINGUNA
5	PE-2016-P021	31/10/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.6	NINGUNA
6	PE-2016-P021	01/11/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.2	NINGUNA
7	PE-2016-P021	02/11/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	0.8	NINGUNA
8	PE-2016-P021	03/11/2016	35	F	herida leve cerrada en tobillo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P030	24/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	2.4	NINGUNA
2	PE-2016-P030	25/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	2.1	NINGUNA
3	PE-2016-P030	26/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	1.8	NINGUNA
4	PE-2016-P030	27/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	1.2	NINGUNA
5	PE-2016-P030	28/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	0.7	NINGUNA
6	PE-2016-P030	29/11/2016	50	F	herida leve cerrada en pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P031	20/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	2.8	NINGUNA
2	PE-2016-P031	21/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	3.2	NINGUNA
3	PE-2016-P031	22/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	2.8	NINGUNA
4	PE-2016-P031	23/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	2.1	NINGUNA
5	PE-2016-P031	24/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	1.6	NINGUNA
6	PE-2016-P031	25/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	0.8	NINGUNA
7	PE-2016-P031	26/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	0.6	NINGUNA
8	PE-2016-P031	27/12/2016	42	M	herida leve cerrada en pierna izquierda	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION LEVE CON CREMA AL 3%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEX O	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P005	06/09/2016	45	M	Contusión leves en pierna derecha	1.8	NINGUNA
2	PE-2016-P005	07/09/2016	45	M	Contusión leves en pierna derecha	1.1	NINGUNA
3	PE-2016-P005	08/09/2016	45	M	Contusión leves en pierna derecha	0,9	NINGUNA
4	PE-2016-P005	09/09/2016	45	M	Contusión leves en pierna derecha	0.4	NINGUNA
5	PE-2016-P005	10/09/2016	45	M	Contusión leves en pierna derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P014	11/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	2.1	NINGUNA
2	PE-2016-P014	12/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	1.5	NINGUNA
3	PE-2016-P014	13/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	1.1	NINGUNA
4	PE-2016-P014	14/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	0.9	NINGUNA
5	PE-2016-P014	15/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	0,5	NINGUNA
6	PE-2016-P014	16/10/2016	34	F	Contusión leves en muslo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P023	01/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	2.4	NINGUNA
2	PE-2016-P023	02/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	1.9	NINGUNA
3	PE-2016-P023	03/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	1.5	NINGUNA
4	PE-2016-P023	04/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	1.1	NINGUNA
5	PE-2016-P023	05/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	0.9	NINGUNA
6	PE-2016-P023	06/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	0.4	NINGUNA
7	PE-2016-P023	07/11/2016	43	F	Contusión leves en el antebrazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P032	29/11/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	2.5	NINGUNA
2	PE-2016-P032	30/11/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	2.1	NINGUNA
3	PE-2016-P032	01/12/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	1,7	NINGUNA
4	PE-2016-P032	02/12/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	1.4	NINGUNA
5	PE-2016-P032	03/12/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	0.9	NINGUNA
6	PE-2016-P032	04/12/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	0.4	NINGUNA
7	PE-2016-P032	05/12/2016	47	M	Contusión leves en la mano izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P041	27/12/2016	33	F	Contusión leves en la pierna izquierda	1.4	NINGUNA
2	PE-2016-P041	28/12/2016	33	F	Contusión leves en la pierna izquierda	1.1	NINGUNA
3	PE-2016-P041	29/12/2016	33	F	Contusión leves en la pierna izquierda	0,7	NINGUNA
4	PE-2016-P041	30/12/2016	33	F	Contusión leves en la pierna izquierda	0,5	NINGUNA
5	PE-2016-P041	31/12/2016	33	F	Contusión leves en la pierna izquierda	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION MODERADA CON CREMA AL 3%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P004	13/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	4.1	NINGUNA
2	PE-2016-P004	14/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	3.5	NINGUNA
3	PE-2016-P004	15/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	2.8	NINGUNA
4	PE-2016-P004	16/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	2.2	NINGUNA
5	PE-2016-P004	17/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P004	18/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	0.5	NINGUNA
7	PE-2016-P004	19/09/2016	38	F	Contusión moderada en cabeza	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P013	06/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	3.6	NINGUNA
2	PE-2016-P013	07/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	2.5	NINGUNA
3	PE-2016-P013	08/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	1.8	NINGUNA
4	PE-2016-P013	09/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	1.1	NINGUNA
5	PE-2016-P013	10/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	0.5	NINGUNA
6	PE-2016-P013	11/10/2016	45	M	Contusión moderada en pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P022	27/10/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	3.2	NINGUNA
2	PE-2016-P022	28/10/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	2.5	NINGUNA
3	PE-2016-P022	29/10/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	1.8	NINGUNA
4	PE-2016-P022	30/10/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	1.2	NINGUNA
5	PE-2016-P022	31/10/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	0.4	NINGUNA
6	PE-2016-P022	01/11/2016	50	F	Contusión moderada en la mano derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P031	29/11/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	3.8	NINGUNA
2	PE-2016-P031	30/11/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	3.1	NINGUNA
3	PE-2016-P031	01/12/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	2.6	NINGUNA
4	PE-2016-P031	02/12/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	2.1	NINGUNA
5	PE-2016-P031	03/12/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	1.4	NINGUNA
6	PE-2016-P031	04/12/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	0,6	NINGUNA
7	PE-2016-P031	05/12/2016	48	M	Contusión moderada en el hombro izquierdo	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEX O	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P040	22/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	3.5	NINGUNA
2	PE-2016-P040	23/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	2.7	NINGUNA
3	PE-2016-P040	24/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	2.1	NINGUNA
4	PE-2016-P040	25/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	1.5	NINGUNA
5	PE-2016-P040	26/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	0,6	NINGUNA
6	PE-2016-P040	27/12/2016	47	F	Contusión moderada en la pierna izquierda	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - HERIDA LEVE CERRADA CON CREMA AL 3%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P006	15/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	3	NINGUNA
2	PE-2016-P006	16/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	2.5	NINGUNA
3	PE-2016-P006	17/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	2.2	NINGUNA
4	PE-2016-P006	18/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	1.5	NINGUNA
5	PE-2016-P006	19/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P006	20/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	0,9	NINGUNA
7	PE-2016-P006	21/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	0,7	NINGUNA
8	PE-2016-P006	22/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	0,4	NINGUNA
9	PE-2016-P006	23/09/2016	45	M	herida leve cerrada en brazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P015	13/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	2.7	NINGUNA
2	PE-2016-P015	14/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	2.2	NINGUNA
3	PE-2016-P015	15/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.8	NINGUNA
4	PE-2016-P015	16/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.5	NINGUNA
5	PE-2016-P015	17/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1	NINGUNA
6	PE-2016-P015	18/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0.7	NINGUNA
7	PE-2016-P015	19/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0.3	NINGUNA
8	PE-2016-P015	20/10/2016	33	F	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P024	03/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	1.7	NINGUNA
2	PE-2016-P024	04/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	1.4	NINGUNA
3	PE-2016-P024	05/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	1	NINGUNA
4	PE-2016-P024	06/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	0.7	NINGUNA
5	PE-2016-P024	07/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	0.6	NINGUNA
6	PE-2016-P024	08/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	0.3	NINGUNA
7	PE-2016-P024	09/11/2016	43	M	herida leve cerrada en la cabeza	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P033	01/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	2.3	NINGUNA
2	PE-2016-P033	02/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	1,9	NINGUNA
3	PE-2016-P033	03/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	1.5	NINGUNA
4	PE-2016-P033	04/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	1.1	NINGUNA
5	PE-2016-P033	05/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	0.8	NINGUNA
6	PE-2016-P033	06/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	0.5	NINGUNA
7	PE-2016-P033	07/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	0.3	NINGUNA
8	PE-2016-P033	08/12/2016	34	F	herida leve cerrada en la pierna derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P042	27/12/2016	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	2.1	NINGUNA
2	PE-2016-P042	28/12/2016	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	1.8	NINGUNA
3	PE-2016-P042	29/12/2016	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	1.4	NINGUNA
4	PE-2016-P042	30/12/2016	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	1.1	NINGUNA
5	PE-2016-P042	31/12/2016	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	0.8	NINGUNA
6	PE-2016-P042	01/01/2017	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	0.5	NINGUNA
7	PE-2016-P042	02/01/2017	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	0.3	NINGUNA
8	PE-2016-P042	03/01/2017	32	F	herida leve cerrada en la rodilla derecha	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION LEVE CON CREMA AL 1%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P008	22/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	2.8	NINGUNA
2	PE-2016-P008	23/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	2.6	NINGUNA
3	PE-2016-P008	24/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	2	NINGUNA
4	PE-2016-P008	25/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	1.7	NINGUNA
5	PE-2016-P008	26/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	1.5	NINGUNA
6	PE-2016-P008	27/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	1.2	NINGUNA
7	PE-2016-P008	28/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	1	NINGUNA
8	PE-2016-P008	29/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	0.8	NINGUNA
9	PE-2016-P008	30/09/2016	46	F	contusión leve en espalda	0.5	NINGUNA
10	PE-2016-P008	01/10/2016	46	F	contusión leve en espalda	0.3	NINGUNA
11	PE-2016-P008	02/10/2016	46	F	contusión leve en espalda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P017	18/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	2.6	NINGUNA
2	PE-2016-P017	19/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	2.5	NINGUNA
3	PE-2016-P017	20/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	2.2	NINGUNA
4	PE-2016-P017	21/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	1.8	NINGUNA
5	PE-2016-P017	22/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	1.5	NINGUNA
6	PE-2016-P017	23/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	1.2	NINGUNA
7	PE-2016-P017	24/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	1	NINGUNA
8	PE-2016-P017	25/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	0.8	NINGUNA
9	PE-2016-P017	26/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	0.6	NINGUNA
10	PE-2016-P017	27/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	0.5	NINGUNA
11	PE-2016-P017	28/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	0.3	NINGUNA
12	PE-2016-P017	29/10/2016	37	F	contusión leve de pierna derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P026	10/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	2.6	NINGUNA
2	PE-2016-P026	11/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	2.4	NINGUNA
3	PE-2016-P026	12/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	2.1	NINGUNA
4	PE-2016-P026	13/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	1.9	NINGUNA
5	PE-2016-P026	14/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	1.7	NINGUNA
6	PE-2016-P026	15/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	1.6	NINGUNA
7	PE-2016-P026	16/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	1.2	NINGUNA
8	PE-2016-P026	17/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	0.9	NINGUNA
9	PE-2016-P026	18/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	0.4	NINGUNA
10	PE-2016-P026	19/11/2016	49	F	Contusión leves en hombro derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P035	08/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	2.4	NINGUNA
2	PE-2016-P035	09/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	2.2	NINGUNA
3	PE-2016-P035	10/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	2	NINGUNA
4	PE-2016-P035	11/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	1.7	NINGUNA
5	PE-2016-P035	12/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P035	13/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	1	NINGUNA
7	PE-2016-P035	14/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	0.8	NINGUNA
8	PE-2016-P035	15/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	0.5	NINGUNA
9	PE-2016-P035	16/12/2016	39	F	Contusión leves en muslo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2017-P044	05/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	2.8	NINGUNA
2	PE-2017-P044	06/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	2.5	NINGUNA
3	PE-2017-P044	07/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	2.3	NINGUNA
4	PE-2017-P044	08/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	1.9	NINGUNA
5	PE-2017-P044	09/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	1.7	NINGUNA
6	PE-2017-P044	10/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	1.3	NINGUNA
7	PE-2017-P044	11/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	0.9	NINGUNA
8	PE-2017-P044	12/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	0.5	NINGUNA
9	PE-2017-P044	13/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	0.3	NINGUNA
10	PE-2017-P044	14/01/2017	40	F	Contusión leves en pie izquierdo	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - CONTUSION MODERADA CON CREMA AL 1%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P007	20/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	3.5	NINGUNA
2	PE-2016-P007	21/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	3.3	NINGUNA
3	PE-2016-P007	22/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	3	NINGUNA
4	PE-2016-P007	23/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	2.8	NINGUNA
5	PE-2016-P007	24/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	2.5	NINGUNA
6	PE-2016-P007	25/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	2.1	NINGUNA
7	PE-2016-P007	26/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	1.9	NINGUNA
8	PE-2016-P007	27/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	1.5	NINGUNA
9	PE-2016-P007	28/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	1.2	NINGUNA
10	PE-2016-P007	29/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	0.9	NINGUNA
11	PE-2016-P007	30/09/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	0.5	NINGUNA
12	PE-2016-P007	01/10/2016	28	M	contusión leve en pierna derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P016	13/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	5.2	NINGUNA
2	PE-2016-P016	14/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	5	NINGUNA
3	PE-2016-P016	15/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	4.8	NINGUNA
4	PE-2016-P016	16/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	4.6	NINGUNA
5	PE-2016-P016	17/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	4.2	NINGUNA
6	PE-2016-P016	18/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	3.8	NINGUNA
7	PE-2016-P016	19/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	3.4	NINGUNA
8	PE-2016-P016	20/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	3	NINGUNA
9	PE-2016-P016	21/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	2.4	NINGUNA
10	PE-2016-P016	22/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	1.6	NINGUNA
11	PE-2016-P016	23/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	0.8	NINGUNA
12	PE-2016-P016	24/10/2016	48	F	contusión moderada en pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P025	08/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	3.2	NINGUNA
2	PE-2016-P025	09/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	2.8	NINGUNA
3	PE-2016-P025	10/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	2.5	NINGUNA
4	PE-2016-P025	11/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	2.3	NINGUNA
5	PE-2016-P025	12/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	1.8	NINGUNA
6	PE-2016-P025	13/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	1.6	NINGUNA
7	PE-2016-P025	14/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	1.2	NINGUNA
8	PE-2016-P025	15/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	1	NINGUNA
9	PE-2016-P025	16/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0.9	NINGUNA
10	PE-2016-P025	17/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0.7	NINGUNA
11	PE-2016-P025	18/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0.5	NINGUNA
12	PE-2016-P025	19/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0.2	NINGUNA
13	PE-2016-P025	20/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0.1	NINGUNA
14	PE-2016-P025	21/11/2016	29	M	contusión moderada en antebrazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P034	06/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	3.8	NINGUNA
2	PE-2016-P034	07/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	3.4	NINGUNA
3	PE-2016-P034	08/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	3.1	NINGUNA
4	PE-2016-P034	09/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	2.9	NINGUNA
5	PE-2016-P034	10/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	2.5	NINGUNA
6	PE-2016-P034	11/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	2.3	NINGUNA
7	PE-2016-P034	12/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	1.8	NINGUNA
8	PE-2016-P034	13/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	1.2	NINGUNA
9	PE-2016-P034	14/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	0.8	NINGUNA
10	PE-2016-P034	15/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	0.5	NINGUNA
11	PE-2016-P034	16/12/2016	45	F	contusión moderada en pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2017-P043	03/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	3.1	NINGUNA
2	PE-2017-P043	04/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	2.7	NINGUNA
3	PE-2017-P043	05/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	2.3	NINGUNA
4	PE-2017-P043	06/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	1.9	NINGUNA
5	PE-2017-P043	07/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	1.5	NINGUNA
6	PE-2017-P043	08/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	1.2	NINGUNA
7	PE-2017-P043	09/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	0.9	NINGUNA
8	PE-2017-P043	10/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	0.4	NINGUNA
9	PE-2017-P043	11/01/2017	48	F	Contusión moderada en codo derecho	0	NINGUNA

GRUPO EXPERIMENTAL - HERIDA LEVE CERRADA CON CREMA AL 1%

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P009	20/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	2.1	NINGUNA
2	PE-2016-P009	21/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	1.8	NINGUNA
3	PE-2016-P009	22/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	1.6	NINGUNA
4	PE-2016-P009	23/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	1.5	NINGUNA
5	PE-2016-P009	24/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	1.3	NINGUNA
6	PE-2016-P009	25/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	1	NINGUNA
7	PE-2016-P009	26/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	0.7	NINGUNA
8	PE-2016-P009	27/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	0.5	NINGUNA
9	PE-2016-P009	28/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	0.2	NINGUNA
10	PE-2016-P009	30/09/2016	45	F	herida leve cerrada en el muslo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P018	11/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	2.5	NINGUNA
2	PE-2016-P018	12/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	2.3	NINGUNA
3	PE-2016-P018	13/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	2.1	NINGUNA
4	PE-2016-P018	14/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.9	NINGUNA
5	PE-2016-P018	15/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.7	NINGUNA
6	PE-2016-P018	16/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.4	NINGUNA
7	PE-2016-P018	17/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	1.1	NINGUNA
8	PE-2016-P018	18/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0.8	NINGUNA
9	PE-2016-P018	19/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0.5	NINGUNA
10	PE-2016-P018	20/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0.3	NINGUNA
11	PE-2016-P018	21/10/2016	47	M	herida leve cerrada en antebrazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P027	08/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	1.7	NINGUNA
2	PE-2016-P027	09/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	1.5	NINGUNA
3	PE-2016-P027	10/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	1.3	NINGUNA
4	PE-2016-P027	11/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	1.1	NINGUNA
5	PE-2016-P027	12/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	0.9	NINGUNA
6	PE-2016-P027	13/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	0.7	NINGUNA
7	PE-2016-P027	14/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	0.5	NINGUNA
8	PE-2016-P027	15/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	0.3	NINGUNA
9	PE-2016-P027	16/11/2016	25	F	herida leve cerrada en la pierna izquierda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P036	17/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	2.5	NINGUNA
2	PE-2016-P036	18/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	2.3	NINGUNA
3	PE-2016-P036	19/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	2.1	NINGUNA
4	PE-2016-P036	20/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	1.9	NINGUNA
5	PE-2016-P036	21/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	1.5	NINGUNA
6	PE-2016-P036	22/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	1.1	NINGUNA
7	PE-2016-P036	23/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	0.8	NINGUNA
8	PE-2016-P036	24/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	0.6	NINGUNA
9	PE-2016-P036	25/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	0.3	NINGUNA
10	PE-2016-P036	26/10/2016	30	M	herida leve cerrada en el hombro izquierdo	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PE-2016-P045	13/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	2.8	NINGUNA
2	PE-2016-P045	14/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	2.6	NINGUNA
3	PE-2016-P045	15/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	2.3	NINGUNA
4	PE-2016-P045	16/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	2	NINGUNA
5	PE-2016-P045	17/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	1.8	NINGUNA
6	PE-2016-P045	18/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	1.5	NINGUNA
7	PE-2016-P045	19/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	1.3	NINGUNA
8	PE-2016-P045	20/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	1.1	NINGUNA
9	PE-2016-P045	21/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	0.9	NINGUNA
10	PE-2016-P045	22/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	0.5	NINGUNA
11	PE-2016-P045	23/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	0.3	NINGUNA
12	PE-2016-P045	24/12/2016	35	F	herida leve cerrada en el brazo derecho	0	NINGUNA

GRUPO CONTROL - CONTUSIONES LEVES

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P003	15/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	2.8	NINGUNA
2	PC-2016-P003	16/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	2.6	NINGUNA
3	PC-2016-P003	17/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	2.3	NINGUNA
4	PC-2016-P003	18/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	2	NINGUNA
5	PC-2016-P003	19/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	1.8	NINGUNA
6	PC-2016-P003	20/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	1.4	NINGUNA
7	PC-2016-P003	21/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	1.1	NINGUNA
8	PC-2016-P003	22/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	0.7	NINGUNA
9	PC-2016-P003	23/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	0.3	NINGUNA
10	PC-2016-P003	24/09/2016	45	F	Contusión leves en antebrazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P004	06/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	2.2	NINGUNA
2	PC-2016-P004	07/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	2	NINGUNA
3	PC-2016-P004	08/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	1.7	NINGUNA
4	PC-2016-P004	09/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	1.4	NINGUNA
5	PC-2016-P004	10/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	1.1	NINGUNA
6	PC-2016-P004	11/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	0.9	NINGUNA
7	PC-2016-P004	12/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	0.5	NINGUNA
8	PC-2016-P004	13/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	0.3	NINGUNA
9	PC-2016-P004	14/10/2016	30	M	Contusión leves en el muslo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P08	25/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	2.4	NINGUNA
2	PC-2016-P08	26/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	2.1	NINGUNA
3	PC-2016-P08	27/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	1.8	NINGUNA
4	PC-2016-P08	28/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	1.5	NINGUNA
5	PC-2016-P08	29/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	1.3	NINGUNA
6	PC-2016-P08	30/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	1.1	NINGUNA
7	PC-2016-P08	31/10/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	0.9	NINGUNA
8	PC-2016-P08	01/11/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	0.7	NINGUNA
9	PC-2016-P08	02/11/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	0.5	NINGUNA
10	PC-2016-P08	03/11/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	0.3	NINGUNA
11	PC-2016-P08	04/11/2016	37	F	Contusión leves en brazo izquierdo	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P012	25/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	2.7	NINGUNA
2	PC-2016-P012	26/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	2.5	NINGUNA
3	PC-2016-P012	27/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	2.3	NINGUNA
4	PC-2016-P012	28/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	2	NINGUNA
5	PC-2016-P012	29/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	1.8	NINGUNA
6	PC-2016-P012	30/11/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	1.5	NINGUNA
7	PC-2016-P012	01/12/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	1.1	NINGUNA
8	PC-2016-P012	02/12/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	0.8	NINGUNA
9	PC-2016-P012	03/12/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	0.6	NINGUNA
10	PC-2016-P012	04/12/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	0.3	NINGUNA
11	PC-2016-P012	05/12/2016	42	F	Contusión leves en el pie derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P013	06/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	2.6	NINGUNA
2	PC-2016-P013	07/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	2.3	NINGUNA
3	PC-2016-P013	08/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	2	NINGUNA
4	PC-2016-P013	09/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	1.8	NINGUNA
5	PC-2016-P013	10/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	1.6	NINGUNA
6	PC-2016-P013	11/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	1.3	NINGUNA
7	PC-2016-P013	12/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	1	NINGUNA
8	PC-2016-P013	13/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	0.8	NINGUNA
9	PC-2016-P013	14/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	0.5	NINGUNA
10	PC-2016-P013	15/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	0.3	NINGUNA
11	PC-2016-P013	16/12/2016	47	M	Contusión leves en brazo derecho	0	NINGUNA

GRUPO CONTROL - CONTUSIONES MODERADAS

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P001	13/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	3.1	NINGUNA
2	PC-2016-P001	14/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	2.7	NINGUNA
3	PC-2016-P001	15/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	2.4	NINGUNA
4	PC-2016-P001	16/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	2.1	NINGUNA
5	PC-2016-P001	17/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	1.9	NINGUNA
6	PC-2016-P001	18/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	1.7	NINGUNA
7	PC-2016-P001	19/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	1.5	NINGUNA
8	PC-2016-P001	20/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	1.2	NINGUNA
9	PC-2016-P001	21/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	1	NINGUNA
10	PC-2016-P001	22/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	0.8	NINGUNA
11	PC-2016-P001	23/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	0.4	NINGUNA
12	PC-2016-P001	24/09/2016	48	M	Contusión moderada en el brazo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P005	29/09/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	3.3	NINGUNA
2	PC-2016-P005	30/09/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	2.7	NINGUNA
3	PC-2016-P005	01/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	2.5	NINGUNA
4	PC-2016-P005	02/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	2.2	NINGUNA
5	PC-2016-P005	03/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	2	NINGUNA
6	PC-2016-P005	04/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	1.8	NINGUNA
7	PC-2016-P005	05/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	1.5	NINGUNA
8	PC-2016-P005	06/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	1.2	NINGUNA
9	PC-2016-P005	07/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	1	NINGUNA
10	PC-2016-P005	08/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	0.8	NINGUNA
11	PC-2016-P005	09/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	0.4	NINGUNA
12	PC-2016-P005	10/10/2016	39	F	Contusión moderada en tobillo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P007	13/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	3.3	NINGUNA
2	PC-2016-P007	14/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	2.8	NINGUNA
3	PC-2016-P007	15/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	2.3	NINGUNA
4	PC-2016-P007	16/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	2	NINGUNA
5	PC-2016-P007	17/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	1.7	NINGUNA
6	PC-2016-P007	18/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	1.5	NINGUNA
7	PC-2016-P007	19/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	1.3	NINGUNA
8	PC-2016-P007	20/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	1.1	NINGUNA
9	PC-2016-P007	21/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	0.9	NINGUNA
10	PC-2016-P007	22/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	0.7	NINGUNA
11	PC-2016-P007	23/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	0.5	NINGUNA
12	PC-2016-P007	24/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	0.3	NINGUNA
13	PC-2016-P007	25/10/2016	33	M	Contusión moderada en el pie izquierdo	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P011	22/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	3.2	NINGUNA
2	PC-2016-P011	23/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	2.8	NINGUNA
3	PC-2016-P011	24/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	2.6	NINGUNA
4	PC-2016-P011	25/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	2.4	NINGUNA
5	PC-2016-P011	26/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	2.1	NINGUNA
6	PC-2016-P011	27/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	1.8	NINGUNA
7	PC-2016-P011	28/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	1.5	NINGUNA
8	PC-2016-P011	29/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	1.2	NINGUNA
9	PC-2016-P011	30/11/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	0.8	NINGUNA
10	PC-2016-P011	01/12/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	0.4	NINGUNA
11	PC-2016-P011	02/12/2016	34	F	Contusión moderada en el muslo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P014	15/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	3.5	NINGUNA
2	PC-2016-P014	16/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	3	NINGUNA
3	PC-2016-P014	17/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	2.7	NINGUNA
4	PC-2016-P014	18/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	2.4	NINGUNA
5	PC-2016-P014	19/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	2	NINGUNA
6	PC-2016-P014	20/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	1.8	NINGUNA
7	PC-2016-P014	21/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	1.6	NINGUNA
8	PC-2016-P014	22/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	1.2	NINGUNA
9	PC-2016-P014	23/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	0.9	NINGUNA
10	PC-2016-P014	24/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	0.7	NINGUNA
11	PC-2016-P014	25/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	0.4	NINGUNA
12	PC-2016-P014	26/12/2016	35	F	Contusión moderada en la rodilla izquierda	0	NINGUNA

GRUPO CONTROL – HERIDAS LEVES CERRADAS

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P002	27/09/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	2.3	NINGUNA
2	PC-2016-P002	28/09/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	2.1	NINGUNA
3	PC-2016-P002	29/09/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.9	NINGUNA
4	PC-2016-P002	30/09/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.7	NINGUNA
5	PC-2016-P002	01/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.4	NINGUNA
6	PC-2016-P002	02/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.3	NINGUNA
7	PC-2016-P002	03/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	1.1	NINGUNA
8	PC-2016-P002	04/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	0.8	NINGUNA
9	PC-2016-P002	05/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	0.6	NINGUNA
10	PC-2016-P002	06/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	0.3	NINGUNA
11	PC-2016-P002	07/10/2016	26	M	herida leve cerrada en tobillo derecho	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P006	20/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	1.9	NINGUNA
2	PC-2016-P006	21/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	1.6	NINGUNA
3	PC-2016-P006	22/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	1.5	NINGUNA
4	PC-2016-P006	23/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	1.3	NINGUNA
5	PC-2016-P006	24/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	1.1	NINGUNA
6	PC-2016-P006	25/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	0.9	NINGUNA
7	PC-2016-P006	26/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	0.7	NINGUNA
8	PC-2016-P006	27/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	0.4	NINGUNA
9	PC-2016-P006	28/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	0.2	NINGUNA
10	PC-2016-P006	29/10/2016	33	F	herida leve cerrada en espalda	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P009	15/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	2.5	NINGUNA
2	PC-2016-P009	16/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	2.3	NINGUNA
3	PC-2016-P009	17/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	2	NINGUNA
4	PC-2016-P009	18/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	1.9	NINGUNA
5	PC-2016-P009	19/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	1.6	NINGUNA
6	PC-2016-P009	20/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	1.3	NINGUNA
7	PC-2016-P009	21/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	1.1	NINGUNA
8	PC-2016-P009	22/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	0.9	NINGUNA
9	PC-2016-P009	23/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	0.5	NINGUNA
10	PC-2016-P009	24/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	0.2	NINGUNA
11	PC-2016-P009	25/11/2016	37	F	herida leve cerrada en mano derecha	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2016-P010	13/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	2.6	NINGUNA
2	PC-2016-P010	14/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	2.4	NINGUNA
3	PC-2016-P010	15/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	2.1	NINGUNA
4	PC-2016-P010	16/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	1.9	NINGUNA
5	PC-2016-P010	17/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	1.7	NINGUNA
6	PC-2016-P010	18/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	1.5	NINGUNA
7	PC-2016-P010	19/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	1.3	NINGUNA
8	PC-2016-P010	20/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	1.2	NINGUNA
9	PC-2016-P010	21/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	0.8	NINGUNA
10	PC-2016-P010	22/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	0.6	NINGUNA
11	PC-2016-P010	23/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	0.3	NINGUNA
12	PC-2016-P010	24/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	0.1	NINGUNA
13	PC-2016-P010	25/12/2016	48	F	herida leve cerrada en hombro izquierdo	0	NINGUNA

DIA	CODIGO	FECHA	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO INICIAL	DIAMETRO DE LA PIEL INFLAMADA (cm)	REACCIONES ADVERSAS
1	PC-2017-P015	10/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	2.1	NINGUNA
2	PC-2017-P015	11/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	1.9	NINGUNA
3	PC-2017-P015	12/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	1.8	NINGUNA
4	PC-2017-P015	13/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	1.5	NINGUNA
5	PC-2017-P015	14/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	1.3	NINGUNA
6	PC-2017-P015	15/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	1.1	NINGUNA
7	PC-2017-P015	16/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	0.8	NINGUNA
8	PC-2017-P015	17/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	0.7	NINGUNA
9	PC-2017-P015	18/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	0.5	NINGUNA
10	PC-2017-P015	19/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	0.2	NINGUNA
11	PC-2017-P015	20/01/2017	38	M	herida leve cerrada en brazo izquierdo	0	NINGUNA