



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA
SALUD
ESCUELA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

TESIS

**EVALUACIÓN DEL EFECTO CICATRIZANTE DE UNA CREMA
DÉRMOCOSMETICA CON EL ACEITE ESENCIAL DE *Citrus
aurantium* "NARANJA"**

PRESENTADO POR

BACHILLER INGRID BRIGITTE GALARRETA OSORIO

PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

HUACHO - PERÚ

2014

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico a mi familia, en especial a mi querido padre Baldomero, por su apoyo incondicional convirtiéndose en el motor de mi vida para lograr los objetivos trazados.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme la vida y la oportunidad de superarme profesionalmente,

A mi Asesor de tesis de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Dr. Mario Carhuapoma Yance por su esfuerzo y dedicación, al Q.F. Christian Guillermo Anicama del Laboratorio Braun Medical S.A., al Mg. Dr. Jorge Napoleón Torres Vásquez de la Universidad Alas Peruanas Filial Huacho quienes con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado en mí que pueda terminar mis estudios con éxito.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática	1
1.2. Delimitación de la investigación	1
1.2.1. Delimitación temporal	1
1.2.2. Delimitación Espacial.....	2
1.2.3. Delimitación social	2
1.2.4. Delimitación conceptual.....	2
1.3. Formulación del problema.....	2
1.3.1. Problema principal	2
1.3.2. Problemas secundarios	2
1.4. Objetivos de la investigación.....	3
1.4.1. Objetivo general.....	3
1.4.2. Objetivos específicos	3
1.5. Hipótesis de la investigación	3
1.5.1. Hipótesis general	3
1.5.2. Hipótesis secundarias.....	4
1.6. Diseño de la investigación	4
1.6.1. Tipo de Investigación	4
1.6.2. Nivel de investigación	5
1.6.3. Método de Investigación.....	5
1.7. Población y muestra de la investigación	5
1.7.1. Población	5
1.7.2. Muestra.....	5
1.8. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	6
1.8.1. Técnicas	6
1.6.2. Instrumentos	7
1.6.3. Procedimientos	7
1.9. Justificación e importancia de la investigación	10
1.8.1. Justificación	10
1.6.2. Importancia	11

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes de la investigación.....	12
2.2. Bases teóricas	17
CAPÍTULO III: PRESENTACIÓN ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	
3.1. Análisis e interpretación de los resultados	41
CONCLUSIONES.....	53
RECOMENDACIONES.....	54
Referencias bibliográficas	55
Anexos	59
Matriz de Consistencia.....	60

RESUMEN

Cada año 100 millones de pacientes adquieren cicatrices ya sea por quemadura, intervenciones quirúrgicas o ruptura de tejidos por accidentes de diferente índole, que requieren de un tratamiento efectivo y rápido lo que hace a la cicatrización de heridas un desafío terapéutico. Muchos investigadores y comunidades médicas buscan mejorar el cuidado de una herida con miras a promover la cicatrización. Debido a ello hay una serie de formas farmacéuticas y fitoterapéuticos como el uso de plantas medicinales y aceites esenciales que han demostrado tener efecto cicatrizante, antiséptico y antiinflamatorio. El objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto cicatrizante de una crema formulado a base del aceite esencial de ***Citrus aurantium*** en heridas. La marcha de solubilidad nos permite determinar que los componentes de aceites esenciales es de naturaleza apolar, dado que los aceites esenciales son moléculas terpénicas y fenilpropanoides, por ello es más soluble en solventes orgánicos. El aceite esencial de ***Citrus aurantium*** presenta parámetros de calidad de color, olor y liposolubilidad son muy buenos para trabajarlos en productos dermocosméticos, por ello no fue difícil formular la crema. El efecto cicatrizante, bajo la forma de crema con el aceite esencial del exocarpio del ***Citrus aurantium***, sí presenta actividad cicatrizante en heridas externas. La actividad cicatrizante de la crema con aceite esencial de ***Citrus aurantium***, al 5% fue expresada como resistencia a la tensión, demostrando una resistencia de 189.3g. La eficacia fue de 87.58% el más alto porcentaje mostrado, constituyéndose por ello en la dosis efectiva, habiendo sido corroborado con su respectivo corte histológico. Podemos concluir que la crema formulada con aceite esencial de ***Citrus aurantium*** tiene efecto cicatrizante.

PALABRAS CLAVE: ***Citrus aurantium***, aceites esenciales, cicatrizante, crema cosmética.

ABSTRACT

Each year 100 million patients acquire either burn scars, surgery or tissue breakdown by accidents of various kinds, which require effective and rapid regard to healing wounds undersafío therapeutic treatment. Many researchers and medical communities seeking to improve the care of a wound to promote healing. Due to it there is a series of pharmaceutical forms and fitoterápeuticos as the use of medicinal plants and essential oils that they have demonstrated to have healing, antiseptic effect and antinflamatoria. The aim of the present work was to determine the healing effect of a cream formulated based on the essential oil of *Citrus aurantium* in wounds. The march of solubility allows us to determine that the components of essential oils it is of nature a polar, provided that the essential oils are molecules terpénicas and fenilpropanoides, for it is more soluble in organic solvents. The essential oil of *Citrus aurantium* presents qualit parameters of color, smell and liposolubilidad are very good them to be employed at products dermocosméticos, for it it was not difficult to formulate the cream. The healing effect, under the form of cream with the essential oil of the exocarpio of the *Citrus aurantium*, yes presents healing activity in external wounds. The healing activity of the cream with essential oil of *Citrus aurantium*, was expressed to 5 % as resistance to the tension, demonstrating a resistencia de 189,3g. The efficiency was 87.58 % the highest showed percentage, effective dose being constituted by it en la, having being corroborated by his respective histological cut. We can conclude that the cream formulated with essential oil of *C. aurantium* has healing effect.

KEY WORDS: *Citrus aurantium*, healing, essential oils, cosmetic cream.

INTRODUCCIÓN

Las plantas medicinales han sido utilizadas desde épocas ancestrales, la gran mayoría de nosotros, en algún momento, hemos escuchado o incluso utilizado alguna de ellas.

Los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la definen como toda especie vegetal, de la cual toda o una parte de la misma está dotada de una actividad farmacológica. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la planta es usada para aliviar, prevenir o curar alguna enfermedad o alterar un proceso fisiológico y patológico.

La cicatrización es un proceso biológico mediante el cual los tejidos vivos reparan sus heridas dejando, para el caso de las heridas cutáneas, una cicatriz que puede ser estética o inestética.

Cuando una persona sufre una herida en el proceso de reparación se llevan a cabo una serie de complejas reacciones bioquímicas que suceden para reparar el daño. Estos fenómenos ocurren con cierto solapamiento temporal y pueden ser divididos para su estudio en las siguientes fases: inflamatoria, proliferativa, y de remodelación (algunos autores consideran que la cicatrización ocurre en cuatro o más etapas, si se subdividen las fases inflamatoria o de proliferación en pasos intermedios).

Existe una gran variedad de materias primas para la elaboración de cremas, así mismo las fórmulas adecuadas y estables que se producen con estos componentes son muy numerosas, además existen en el mercado cada día nuevas tecnologías y sustancias que se aplican para la fabricación de cremas.

Por ello, como parte de la búsqueda de nuevas formas de tratamiento de heridas y cicatrizarlos, se planteó el presente trabajo para determinar el efecto cicatrizante de una crema formulado a base del aceite esencial del exocarpio de ***Citrus aurantium***.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Todas las cicatrizaciones vienen hacer un proceso natural del cuerpo para regenerar los tejidos de la piel, esto ocurre cuando una persona sufre una lesión en el proceso de mejoría se llevan a cabo una serie de reacciones bioquímicas que suceden para reparar el daño. Estas anomalías ocurren con cierto solapamiento temporal y pueden ser fraccionados para su estudio en las siguientes fases: inflamatoria, proliferativa, y de remodelación.

En algunos casos la cicatrización es rápida y a veces son lentas, normalmente se utilizan cremas con principios activos que facilita la cicatrización y genera un campo antiséptico. En el País tenemos muchas plantas medicinales y aromáticas con efectos cicatrizantes, como el caso de *Citrus aurantium*, cuyo aceite esencial es un excelente cicatrizante y antiséptico por los diversos estudios publicados.

1.2. DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. DELIMITACIÓN TEMPORAL

El presente trabajo se realizó entre los meses de Diciembre 2013 a setiembre del 2014

1.2.2. DELIMITACIÓN GEOGRÁFICA:

La recolección de la muestra se realizó en Huaral– Lima (1000 metros sobre el nivel del mar); los ensayos del efecto cicatrizante se realizaron en los laboratorios de la Universidad Alas Peruanas – Filial Huacho y Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

1.2.3. DELIMITACIÓN SOCIAL:

El presente trabajo de investigación está dirigido a todo los estudiantes y profesionales que se interese por conocer el efecto cicatrizante de la crema elaborada a base de aceite esencial de citrus aurantium “naranja” y su aplicación en el efecto cicatrizante.

1.2.4. DELIMITACIÓN CONCEPTUAL:

Las plantas medicinales, crema y cicatrización.

1.3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1. PROBLEMA PRINCIPAL

¿Tendrá efecto cicatrizante la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de *Citrus aurantium*, en heridas?

1.3.2. PROBLEMAS SECUNDARIOS

a) ¿Cuál es tiempo de cicatrización de una herida tratada con la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de *Citrus aurantium*?

- b) ¿Será mayor la actividad cicatrizante de la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de **Citrus aurantium**, comparado con la crema cicatricure?

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de **Citrus aurantium** tiene efecto cicatrizante en heridas.

1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar el tiempo de cicatrización de una herida tratada con la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de **Citrus aurantium**.
- b) Comparar la actividad cicatrizante a de la crema a base del aceite esencial de exocarpio de **Citrus aurantium** con la crema cicatricure.

1.5. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1. HIPÓTESIS GENERAL

La crema formulada con el aceite esencial de exocarpio de **Citrus aurantium** tendría actividad cicatrizante.

1.5.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- a) El tiempo de cicatrización de crema formulada con el aceite esencial de exocarpio de *Citrus aurantium* sería de 24 horas.
- b) La crema formulada con el aceite esencial del exocarpio de *Citrus aurantium* poseería actividad cicatrizante comparado con la crema cicatricure.

1.5.3. VARIABLES, DEFINICIÓN OPERACIONAL

VARIABLES	DIMENSIONES	INDICADORES
Variable independiente	Concentración de metabolitos bioactivos del aceite esencial de <i>Citrus aurantium</i> .	Screening fitoquímico Datos de elucidación de componentes de aceite esencial CG-SM. Cromatogramas del aceite esencial
Variable dependiente	Actividad cicatrizante de la crema con el aceite esencial de <i>Citrus aurantium</i>	Test de cicatrización Heridas con grado de cicatrización

1.6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

1.6.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Experimental: porque se evalúa experimentalmente el efecto cicatrizante de crema dermocosmética formulada con aceite esencial de citrus aurantium Naranja en lomos de ratones albinos

Prospectivo: porque aquí se realizan las observaciones de ciertas causas probables, avanzando longitudinalmente en el tiempo a fin de observar sus consecuencias

Transversal: son aquellos que implican la recolección de datos en un solo corte en el tiempo.

1.6.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Basados en una investigación experimental, transversal y prospectivo.

1.6.3. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Esta es una investigación orientada a lo experimental, descriptivo y de corte transversal.

1.7. POBLACIÓN Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

1.7.1. POBLACIÓN

Una población es el conjunto de todos los casos que concuerdan con una serie de especificaciones (Selltiz et al, 1980).

Las poblaciones deben situarse claramente en torno a sus características de contenido, lugar y tiempo.

La población estuvo conformada por 19 ratones de la familia de los albinos.

1.7.2. MUESTRA

Una muestra es una porción de una población como subconjunto de dicha población.

En el enfoque cuantitativo, para que la muestra sea representativa de la población, debe seleccionarse siguiendo algún método racional.

La muestra está representada por la misma población (19) por ser pequeña y buscar una mayor confiabilidad

1.8. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.8.1. TÉCNICAS

- a) **Colecta de la materia vegetal:** Los frutos (exocarpio) del *Citrus aurantium* se colectaron de aquellas plantas que crecen en zonas de cultivo distrito de Huaral 1000 msnm, departamento de Lima.^[1-10]

- b) **Procesamiento de la muestra:** Los exocarpios del fruto se desecaron bajo sombra a las condiciones climáticas del laboratorio, por 07 días, hasta obtener una muestra seca que fácilmente se trituró al frotar con la mano, luego se guardó en bolsa de papel o frasco de boca ancha de color ámbar, hasta su utilización.^[1-10]

- c) **Obtención del aceite esencial de *Citrus aurantium*:** Aproximadamente de 10 Kilogramos de exocarpio (secas) de la muestra se sometió a destilación por arrastre con vapor de agua, separación por pera de bromo, se guardó en frasco de vidrio de color ámbar bajo refrigeración a una temperatura de 4 °C.^[1-10]

- d) **Caracterización química los componentes químicos:** Se realizó por el método de la marcha fitoquímica utilizando diferentes reactivos específicos y solventes respectivos.^[1-10]

1.8.2. INSTRUMENTOS

Protocolos descritos en cada técnica antes detallados.

1.8.3. PROCEDIMIENTOS

ESTUDIO FARMACOLÓGICO

TEST DE CICATRIZACIÓN

Fundamento:

El método de la Fuerza de Tensión mide la fuerza (medida en gramos), necesaria para abrir una herida incisa de 1 cm de largo, realizada en el tercio anterior del lomo y perpendicular al eje longitudinal de un ratón.

Grupos de estudios:

Es un estudio experimental que se realizó en ratones. Cada grupo está compuesto de 06 grupos de 07 ratones cada grupo colocados en jaulas individuales.

Metodología empleada:

1. Ambientación o acondicionamiento: Los 18 ratones albinos hembras, cepas Balb/C 53 provenientes del Bioterio del Centro Nacional de Producción de Biológicos (INS), fueron distribuidos al azar en 6 grupos de 3 ratones cada grupo y colocados en jaulas individuales. Se mantuvieron en observación por un periodo de una semana (7 días), verificándose la condición óptima de los ratones para el estudio. A dichos animales se les mantuvo en un ambiente ventilado apropiadamente, en jaulas individuales, con

alimento balanceado (INS) y agua, por un periodo de 7 días previos al inicio de la experiencia.

- 2. Depilación:** Después de una semana de ambientarlos en el lugar de trabajo, se procedió a depilarlos con crema depilatoria. Depilando en el primer tercio dorsal anterior en un área, aproximada, de 2 cm², se les aplicó anestesia con pentobarbital sódico por vía subcutánea a una concentración de 50 mg/kg de peso. La depilación se realizó previa humectación (con agua tibia) de la zona a depilar, luego se agregó la crema depilatoria Depile permaneciendo 3 minutos para ejercer su efecto. Finalmente, con la ayuda de gasas húmedas se retiró la crema. Posterior a la depilación, los ratones se colocaron en sus respectivas jaulas individuales teniendo estos libre acceso a bebida y comida. La depilación se realiza 24 horas antes del procedimiento quirúrgico a fin de descartar cualquier reacción alérgica a la crema depilatoria.
- 3. Incisiones y sutura:** Después de 24 horas de la depilación, se procedió a anestésiar a los ratones administrándoles una dosis de 50 mg/Kg de pentobarbital sódico vía subcutánea. Se colocó al ratón sobre la mesa de trabajo, desinfectando el área depilada y marcando 2 puntos equidistantes en 1cm y perpendicular al eje longitudinal del ratón (zona de corte). Se realizó el corte sobre la zona indicada, se unen los bordes con un punto de sutura con hilo de seda negra 3/0 TC 15 en la parte central del corte. Esta etapa se realizó cumpliendo condiciones de asepsia.
- 3. Aplicación de las cremas:** Obtenido el punto de sutura, se administró en forma tópica la primera dosis del tratamiento

sobre la incisión con la ayuda de un hisopo, para obtener una distribución homogénea sobre la incisión.

Se aplicó tanto las formulaciones a base del aceite de las hojas a los controles, y cicatricure, mientras que el grupo blanco no recibió tratamiento. Se repitió el tratamiento cada 12 horas en un lapso de 7 días.

Determinación de la fuerza de tensión:

Después de 7 días de tratamiento, se procedió a realizar la medición de la fuerza de tensión. Para ello, los ratones fueron previamente sacrificados con una sobre dosis de pentobarbital sódico (60mg/kg) vía intraperitoneal. Luego se colocaron en la mesa de trabajo y se procedió a marcarlos puntos donde se engancharan las agujas del equipo de tensión a 0,5 cm de ambos extremos del punto de sutura.

Se retira con mucho cuidado el punto de sutura y se coloca al animal en posición decúbito ventral sobre el aparato de tensión, luego se insertan las agujas, y posteriormente se deja caer la arena al vaso hasta que se genere una fuerza de tensión capaz de abrir la herida en toda su longitud. Finalmente, se anota la cantidad de arena requerida.

ESTUDIO HISTOLÓGICO

Histología de los tejidos (preparación tisular)

Las muestras de tejido con cicatrices experimentales fueron obtenidas inmediatamente al sacrificio de los ratones, seccionando un área de 2 cm ancho x 2,5 cm largo. Estos

tejidos fueron sujetos cuidadosamente en planchas de poliestireno (teknopor), para evitar el enrollamiento natural del tejido separado, y depositados en una solución de Buffer 10% para lograr la fijación que conserva una imagen del tejido, como si estuviera vivo. Luego se realizó la deshidratación con soluciones de concentraciones crecientes de etanol y el aclaramiento del tejido (se vuelve transparente) con xilol. Para poder hacer los cortes se realizó la infiltración o inclusión en parafina, formándose un bloque sólido. La etapa siguiente fue el corte en micrótomos, y el montaje en una lámina portaobjetos cubierta con un material adherente (albúmina de huevo). Finalmente se hizo la tinción con hematoxilina-eosina, y la rehidratación con soluciones de concentraciones decrecientes de etanol, de modo que pueda fijarse con un medio de montaje como el bálsamo de Canadá, que tiene un índice de refracción similar al del vidrio. Se cubrió con cubreobjetos y selló con esmalte transparente.

e) Análisis estadístico de los resultados:

Los resultados serán presentados en tablas y gráficos y sometidos a un Análisis de Varianza y a la Prueba de Tukey para comprobar la diferencia entre las medias, a un 95% de confianza.

1.9. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

1.9.1 Justificación

Búsqueda e innovación de alternativas de principios activos de origen natural con propiedades cicatrizantes los cuales serán transformados mediante la tecnología cosmética en los laboratorios de experimentación, empleando el aceite esencial *Citrus aurantium* y utilizando como vehículo la crema Lanette. Los ensayos de comparación serán con crema cicatricure, que es un producto comercializado en el mercado nacional.

Justificación Teórica: este estudio se justifica debido al uso multiples de medicamentos compuestos para la cicatrización, y siguiendo las costumbres ancestrales se puede obtener dicha crema de una planta (naranja) que existe en nuestra región

Justificación Práctica: los estudios de la presente investigación beneficiaran a las personas por su bajo costo de producción y la eficacia mostrada para la cicatrización en dicho estudio investigativo

Justificación Metodológica: con esta investigación se propone el estudio y mejoramiento por los futuros investigadores como un aporte de la universidad hacia la comunidad..

1.9.2. Importancia:

El presente trabajo de investigación se considera de gran utilidad e importancia en la parte farmacológica porque ayuda a abaratar los costos de los medicamentos empleados para la cicatrización de heridas externas, asimismo podrá ser empleado por las personas de toda clase social y en todas las regiones del Perú por su tiempo de vida útil.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

2.1.1. ANTECEDENTES NACIONALES Y INTERNACIONALES

2.1.1.1. Perú – Almonacid Moscoso.⁽³⁾ (2012) evaluó el efecto cicatrizante de un gel con extracto liofilizado de aloe vera sábila, aplicado por vía tópica en 40 pacientes comprendidos entre 20^a 50 años de edad, de ambos sexos, concluyendo que la capacidad cicatrizante obtenida luego del tratamiento con Gel al 20% liofilizado de aloe Vera, demuestra que podría ser de gran utilidad en tratamiento dermatológico, en cirugía plástica donde la preocupación del paciente es obtener cada vez mejores resultados en regeneración de tejido o piel y reepitelización de las heridas.

2.1.1.2. Santoro et al. (2007)^[24] ensaya la actividad antimicrobiana y tripanocida de los aceites esenciales de ***Origanum vulgare*** y ***Thymus vulgaris***, mostrando una alta bioactividad en los estadios de epimastigote y tripomastigotes. Los marcadores moleculares del aceite

esencial de estas plantas vienen a ser el carvacrol y timol, respectivamente; se consideran como las moléculas de potente acción biocida y antimicrobianos.

2.1.1.3. Holetz et al. (2003)^[14] demuestran el efecto tripanocida del aceite esencial de *Ocimum gratissimum*, mostrando una excelente actividad a una concentración de 100 microgramo/mililitros.

2.1.1.4. Fournet et al. (1996)^[11] destaca el empleo de la muña para tratar problemas de la enfermedad de Chagas, Correlacionando que dicho efecto se debe a los aceites esenciales de esta planta. También presente efecto biocida en los vectores de la *T. cruzi*.

Teniendo como antecedente estos trabajos y otros, nos sugiere que el aceite esencial de *Citrus aurantium* posee efecto cicatrizante por ser antimicrobiano.

2.1.2. Investigación fitoquímica

Los frutos cítricos además de los carbohidratos simples (fructosa, glucosa y sacarosa), también contienen polisacáridos no amiláceos (PNA), comúnmente conocidos como fibra dietética; el tipo predominante de fibra en la naranja es la pectina, la cual conforma del 65 al 70% de la fibra total; la fibra restante está en forma de celulosa, hemicelulosa y cantidades trazas de lignina. Aunque soluble en agua, la pectina se clasifica como fibra dietética debido a la resistencia que presenta a la hidrólisis por parte de las enzimas del intestino delgado humano.

En un estudio la flor de *Citrus aurantium*, se aislaron e identificaron 11 compuestos incluyendo neohesperidina (I), synephrin (II), 5,8-epidioxyergosta-6,22-dien-3 beta-ol (III), adenosina (IV), asparagina (V), tirosina (VI), valina (VII), isoleucina (VIII), alanina (IX), el beta-sitosterol (X) y beta-daucosterol (XI).

El aceite esencial de *Citrus aurantium* contiene muchos componentes.

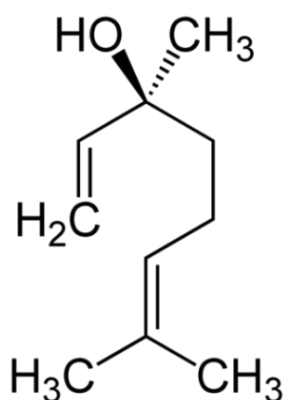


Figura 2: Linalol presente en el aceite esencial de *Citrus aurantium*.

2.1.3. Investigación etnobotánica, etnofarmacológica y farmacológica

2.1.4. Farmacología del *Citrus aurantium*:

2.1.4.1. Constituyentes: planta *Citrus aurantium* contienen alcaloides de sinefrina y octopamina, estas moléculas son generalmente citados en las etiquetas de productos como "ingredientes activos".

Los flavonoides, incluyendo hesperidina, neohesperidina, naringina, y tangaretin, están presentes en la cáscara de naranja

amarga, flores y hojas. El contenido de flavonoides de la naranja amarga se observa como siendo mayor en las flores que las hojas. La naranja amarga también contiene las furocumarinas bergapteno y oxipeucedanina.

2.1.4.2. Efectos adrenérgicos: *Citrus aurantium* contiene alcaloides que pueden tener efectos cicatrizantes y con frecuencia se incorpora en suplementos reclamados para ayudar en la pérdida de peso. Estos alcaloides se cree que son principalmente los agonistas β -adrenérgicos.

2.1.4.3. Efectos antibacterianos: El aceite esencial de *Citrus aurantium* posee actividad antimicrobiana, según estudios de laboratorio, el aceite de la cáscara de naranja amarga también puede tener actividad insecticida.

1. Efectos antiinflamatorios: Cáscara de naranja amarga puede tener actividad anti-inflamatoria, lo que podría deberse a la naringina flavonoides y nobiletin Nobiletina suprimidas la interleucina 1 (IL-1) inducida por la producción de proMMP-9/progelatinase B en las células (Ramirez-1998).

Sinoviales y más eficazmente suprimida proMMP-9 de producción junto con la disminución de su ARNm. Nobiletina también redujo la IL-1 inducida por la producción de PGE2 en las células sinoviales, pero no modificó la síntesis de la proteína total.

2. Efectos antitumorales: La investigación preliminar indica que la naranja amarga constituyentes auraptene, marmin, tangeretina, nobiretin, y un compuesto de psoraleno, podrían tener efectos antitumorales.

3. Efectos antivirales: Dos flavonoides de las frutas de naranja amarga, neohesperidina y hesperidina, son las que otorgan propiedad antioxidante y antitumoral.

4. Efectos cardiovasculares: En modelos animales, la naranja amarga causó vasoconstricción y aumento de la presión arterial media (MAP), pero redujo la presión portal.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca fueron más altas para un máximo de cinco horas después de una dosis única (900 miligramos de extracto de suplemento dietético estandarizado al 6% sinefrina) de naranja amarga versus placebo en adultos jóvenes y sanos. La presión arterial sistólica aumentó de línea de base después de la naranja amarga, pero no el placebo, en todos los períodos de tiempo. La presión arterial sistólica después de la naranja amarga, fue significativamente superior en comparación con el placebo en la hora 1-5 ($p < 0,0001$), la diferencia máxima fue de $7,3 \pm 4.6$ mmHg a las tres horas después de la administración. La presión arterial diastólica se redujo en todos los periodos de tiempo después de la línea de base, tanto para la naranja amarga y el placebo. Esta disminución de la presión arterial diastólica parecía ser un efecto sistemático observado tanto en los grupos de placebo y naranja amarga. Sin embargo, el grupo de placebo tuvo una disminución de 2,3-5.7 mmHg, mientras que el grupo de naranja amarga tenía una menor disminución de 0,9-2.0 mmHg. No obstante, la presión arterial diastólica fue significativamente mayor después de la administración de la naranja amarga versus placebo en cuatro horas y cinco ($p \leq 0.02$). La diferencia máxima de la presión arterial diastólica entre la naranja amarga y el placebo fue de $2,6 \pm 3.8$ mmHg a las cinco horas después de la administración. Similar a la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca aumentó de línea de base

después de naranja amarga, pero no con placebo, para todos los períodos de tiempo. La frecuencia cardíaca se incrementó significativamente después de la naranja amarga versus placebo para la hora 2,5 ($p < 0,01$).

5. Efectos metabólicos: *Citrus aurantium* se ha demostrado que aumenta el efecto térmico de los alimentos, especialmente en las mujeres, por aminos adrenérgicos extraídos del ***Citrus aurantium***.

6. Los efectos neurológicos: La investigación preliminar sugiere que la sinefrina podría tener efectos antidepresivos, posiblemente mediante la promoción de la liberación de norepinefrina.

2.2. BASES TEÓRICAS

Plantas aromáticas y aceites esenciales con actividad cicatrizante y antimicrobiana

Las plantas aromáticas son aquellas especies vegetales que contienen en diversos tejidos secretores aceites esenciales, que mayormente son sustancias terpénicas (monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropanos).^[11,12]

2.2.1. Según el sistema de clasificación de A. Cronquist (1981), determinados por Beltrán SH y Soria LR, se ubica en la siguiente categoría taxonómica^[12]:

DIVISIÓN	: Magnoliophyta
CLASE	: Magnoliopsida
ORDEN	: Sapindales

FAMILIA : RUTACEAE
GÉNERO : *Citrus*
ESPECIE : *Citrus aurantium L.*
SINONIMIA VULGAR: “naranja amarga”.



Figura 1. Planta y flor de *Citrus aurantium* “naranja”.

2.2.1.1. Descripción botánica

Este es un árbol de porte mediano que en óptimas condiciones de cultivo puede llegar a alcanzar los 13 metros de altura de follaje siempre verde, de copa grande, redonda o piramidal, cuyo fruto de color naranja es especialmente apreciado en la alimentación y en la medicina.

Sus hojas son ovales y miden entre 7 a 10 cm y sus ramas suelen contar, dependiendo de la variedad, con grandes espinas de 10 cm.

Sus flores, a las que se les da el nombre de azahar, son blancas y sumamente fragantes, y nacen aisladas o en racimos. (Días Tipán 2013)

2.2.2. CREMAS Y CICATRIZANTES

Las cremas son preparaciones homogéneas y semisólidas consistentes en sistemas de emulsión opacos. Su consistencia y sus propiedades dependen del tipo de emulsión, bien sea agua /aceite (hidrófobas) o aceite/agua (hidrófilas) y la naturaleza de los sólidos de la fase interna. Las cremas están destinadas para su aplicación en la piel o ciertas mucosas con efecto protector, terapéutico o profiláctico, en particular cuando no se necesita un efecto oclusivo.

Las cremas pueden ser:

Cremas hidrófobas: Son habitualmente anhidras y absorben sólo pequeñas cantidades de agua. Contienen agentes emulsificantes agua / aceite.

Cremas hidrófilas: Contienen bases miscibles con agua. Los agentes emulsificantes son aceite /agua tales como jabones de sodio o trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados. Estas cremas son fundamentalmente miscibles con las secreciones cutáneas.

Ungüentos: Los ungüentos son preparaciones homogéneas y semisólidas destinadas a la aplicación externa sobre la piel o las mucosas. Se utilizan como emolientes o para aplicar ingredientes activos en la piel con fines protectores, terapéuticos o profilácticos, cuando se desea obtener cierto grado de oclusión.

El arte del científico dermocosmético no es seguir fórmulas con dependencia total, sino estudiarlas y adaptarlas a sus propias necesidades e incluso, incorporar, las mejores características de varias fórmulas aplicadas a su propia experimentación y creación. [35-40]

Al científico cosmético le interesan las características físico-químicas, tales como relación volumen fase oleosa respecto a la fase acuosa, la naturaleza de la fase continua, pH de la emulsión, tipo de emoliente utilizado, temperatura del proceso, etc.



Figura 2. Diseño y formulación de cremas para el cutis.

Químicamente las cremas están constituidas por una base que contiene cuerpos grasos, agua, sustancias emulsionantes, sustancias humectantes y medios espesantes que en su conjunto dan lugar a formas cosméticas diferenciadas que constituyen las cremas fundamentales a las cuales se les pueden agregar sustancias activas capaces de desarrollar en el órgano cutáneo efectos particulares y se obtienen las cremas especiales.

2.2.3. Preservantes y antioxidantes

Las cremas cosméticas constituyen un ambiente favorable para el desarrollo y multiplicación de microorganismos que se encuentran en la atmósfera generalmente representados por hongos y más raramente por bacterias. Los hongos en las cremas generan alteración del olor que se vuelve desagradable, ácido o pútrido, y en la superficie se manifiestan colonias en forma de manchas. Las más susceptibles al ataque de hongos son las de tipo aceite en agua.

Por lo que es conveniente proteger las cremas mediante un doble sistemas de conservadores y antioxidantes, contra los hongos se utilizan los ésteres del ácido paraminobenzoico y el clorobutanol en concentraciones del 0,1% para retardar y prevenir la rancidez que se desarrolla en las grasas animales y vegetales conviene adicionar sustancias antioxidantes como el propilgalato y el BHT y BHA en concentraciones de 0,15%

La mayoría de productos dermocosméticos y fórmulas magistrales contienen agua en su formulación y tienen que estar debidamente preservados.

Los conservantes se incorporan principalmente a los productos para evitar su deterioro y prolongar su vida comercial, así como para proteger al consumidor de la posibilidad de infección frente a algún determinado microorganismo patógeno.

Normalmente todo producto está expuesto a dos tipos de agentes potencialmente contaminantes durante su uso: el medio ambiente y el propio consumidor.

Cuando los microorganismos penetran en un cosmético y éste presenta una conservación insuficiente, pueden multiplicarse en gran número y el preparado verse afectado y transformado en sus propiedades por los microorganismos.

Las formas de presentarse este deterioro son variables:

- ❖ Campos de mohos sobre el producto
- ❖ Separación de fases de las emulsiones.
- ❖ Pérdida de viscosidad.
- ❖ Cambios de imagen visual del producto.
- ❖ Cambios radicales en el aroma de los cosméticos.
- ❖ En ranciamiento de las grasas.
- ❖ Aparición de tinciones locales.

Los microorganismos que se aíslan habitualmente en los productos cosméticos pueden ser indistintamente tanto bacterias como hongos.

Hoy en día se van observando cada vez más, productos “*libres de conservantes*”. Estos productos incluyen sustancias o aditivos multifuncionales, que no se incorporan como principio antimicrobiano pero que en la formulación pueden proporcionar una estabilidad del producto.

2.2.4. Sistemas de Preservante:

2.2.4.1. Conservación Física

- ❖ **Esterilización:** por influencia del calor, solamente serviría para cosméticos de un solo uso y envase desechable.

- ❖ **Secado:** por eliminación del agua, sería para uso extemporáneo, es decir, los que preparamos en ese momento para uso inmediato.

- ❖ **Radiación:** UV, rayos gamma.
Estos métodos no resultan idóneos para la conservación de un producto cosmético, pero si resultan de gran ayuda en el programa de higiene.

2.2.4.2. Conservantes Químicos

Este método incluye la conservación mediante la incorporación de agentes químicos en el preparado, con lo que quedaría protegido del deterioro microbiano.

Los conservantes son compuestos químicos con efecto antimicrobiano que tienen por misión retrasar o impedir las transformaciones perjudiciales causadas por los microorganismos en los productos.

Los conservantes, por formar parte integrante del cosmético exigen un estudio detallado de las propiedades del agente conservante en relación al producto que tiene que conservar, al envase que lo va a contener y al tipo de cosmético que lo va a incorporar.

Los principales microorganismos contaminantes de las cremas pueden ser: ***Escherichiacoli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeuriginosa, Candida albicans y Aspergillus niger.***

2.2.5. Sistemas conservantes más utilizados en cosmética

2.2.5.1. Antioxidantes: sustancias que evitan fenómenos de oxidación responsables de alterar las características del cosmético.

❖ **Natural:**

Vitamina E: α -tocoferol.

❖ **Sintéticos:**

BHT (Butilhidroxitolueno, E-321), BHA (Butilhidroxianisol, E-320), ácido gálico, palmitato de ascorbilo y esterres de Vit C.

Otros antioxidantes son el ácido ascórbico, sulfito sódico, bisulfito sódico y meta-bisulfitosódico.

2.2.5.2. Antimicrobianos y/o antifúngicos:

Normalmente se usan mezclas de conservantes para complementarse las acciones antibacterianas y antifúngicas.

2.2.6. Características de los conservantes:

- ❖ Prevenir o limitar la contaminación microbiológica y evitar el deterioro de la fórmula.
- ❖ Las bacterias proliferan fácilmente entre los 30 y los 37° C.
- ❖ Los hongos y levaduras proliferan entre 20-25° C.
- ❖ Las bacterias Gram positivas desprenden un olor desagradable, provocan turbidez en las fórmulas.
- ❖ Se aconseja utilizar un sistema de conservación de amplio espectro.

2.2.6.1. Parabenos: p-hidroxibenzoatos

Metilparabeno (Nipagin M),etilparabeno, propilparabeno (Nipasol M) y butil parabeno.

Concentración típica de uso: 0,1-0,3% en la formulación.

Ventajas:

- ❖ Utilizados desde más de 70 años con un excelente registro de seguridad, no testados en animales, estables y efectivos en un amplio rango de pH y estables al calor. Hay varias combinaciones de ésteres que incrementan su actividad, aprobados para el cuidado personal en todo el mundo.
- ❖ Ocupan el segundo lugar tras el agua como ingrediente más utilizado en las formulaciones cosméticas.
- ❖ Considerando el amplio uso que muestran en la industria, la incidencia alérgica es relativamente baja en comparación con otros conservantes.

Desventaja:

- ❖ Baja solubilidad en agua, son incompatibles con algunas proteínas.

2.2.6.2. Liberadores de formaldehído

Formaldehido, DMDM hydantoin, Imidazolidinyl urea (Germal II), Quaternium -15 (Dowicil 200)

Ventajas: son baratos, solubles en agua.

Desventajas: irritantes, sensibilizantes cutáneos, deben evitarlos aquellos pacientes que tienen la piel alterada.

2.2.6.3. Bronopol y mezclas

Concentración típica de uso: 0,01-0,4%

Ventajas: Excelente actividad bactericida, soluble en agua

Desventaja: pobre actividad frente a hongos, pobre estabilidad al calor.

2.2.6.4. Alcoholes y mezclas:

Phenoxyetanol y mezclas.

Concentración típica de uso: 0,4-1,0% en la formulación de la crema.

Buena actividad bactericida y amplia tolerancia.

2.2.6.5. Triclosan:

Hace 30 años que se usa, como conservante, su uso continúa en aumento sobre todo en las pastas o cremas dentales.

Mientras que con la US-EPA (*United States Environmental Protection Agency*) está registrado como pesticida está libre de uso en productos de cuidado personal, jabones para las manos, cremas de tratamiento del acné, desodorantes podológicos, cremas, etc.

La alergia es inusual a dosis inferiores a 0,5% dentro de la formulación cremas cosméticas.

Según la *HealthCanada'sCosmetics*, la concentración limitada del triclosan es de 0,03% en enjuagues bucales y 0,3% en cosméticos, el problema es que el triclosan se utiliza en muchos productos de higiene, y estas pequeñas cantidades se suman por que el producto químico no se degrada con rapidez.

La *FDA* está revisando el uso triclosan por fomentar crecimiento y propagación de agentes patógenos resistentes a los antibióticos.

2.2.6.6. Metilcloroisotiazolinona y Metilisotiazolinona (Khatón CG)

Activo frente a hongos y bacterias, están diseñados para cremas, champús y jabones.

Ventajas: Amplio espectro de actividad.

Desventajas: sensibilizante cutáneo, por eso su uso en productos *rinse-off* (enjuagues).

2.2.7. SUSTANCIAS PRESERVANTES NATURALES

El concepto de auto-conservación y los agentes preservantes naturales es una idea relativamente nueva en el área de cosméticos y productos para el cuidado personal.

Un ejemplo lo constituyen el aceite del árbol de té (*Melaleuca alternifolia*) y el extracto de semilla de pomelo (*Citrus paradisi*) como nuevos. Este último es eficaz en un amplio espectro de bacterias, mohos y virus.

Sin embargo los microorganismos pueden muy fácilmente contaminar un producto mediante el uso repetido del usuario, por lo que hay que considerar si solamente con estos productos nos aseguraría el mantenimiento de la condición libre de microorganismos, no sólo durante el almacenado sino durante el uso habitual.

Actualmente algunos de los sistemas conservantes tradicionales se están poniendo en cuestión, por lo que se buscan nuevas moléculas con actividad biocida o moléculas que generen un entorno desfavorable para los microorganismos.

La razón puede ser por la demanda de productos naturales por parte del consumidor o por que se buscan compuestos menos tóxicos para el ser humano.

El conservante alternativo debería reunir la mayoría de las características de los conservantes tradicionales, pero no hay en la actualidad ninguno que se adapte a todos los requerimientos, por lo que se aconseja combinar diferentes moléculas de modo que estaríamos hablando de “sistema conservante”.

2.2.8. Principales sistemas de preservantes naturales

2.2.7.1. Aceites esenciales:

En la actualidad existen muchos aceites esenciales con actividad preservante de uso en cosmética, como el comino, canela, eucalipto, lavanda, limón, rosa, sándalo, tomillo, aceite del árbol del té, etc. A esta lista podemos agregar al aceite esencial de ***Rosmarinus officinalis***.

Algunos aceites esenciales pueden tener poca efectividad, a veces no son efectivos frente a bacterias Gram (-), se requieren elevadas concentraciones, añaden olor y color, son inestables, incompatibles con muchos ingredientes, son irritantes y alérgenos.

2.2.7.2. Perfumes:

Como el ácido amínico, levúlico, alcohol feniletílico, carvacrol, timol, cinamaldehído, eugenol, etc.

Incorporan olor al producto, pueden ser irritantes, alergénicos para ciertas personas.

2.2.7.3. Esteres de glicerilo:

Como glicerillaurato, glicerilcaprato y glicerilcaprilato. Su efectividad depende de la longitud de la cadena, no son muy efectivos frente a hongos.

2.2.7.4. Polialcoholes:

Como glicerol, propilenglicol, butilenglicol, pentilelglicol, hexilenglicol y caprililglicol. Su efectividad depende de la longitud de la cadena. No son efectivos frente a hongos pero si a bacterias.

Necesitan de elevadas cantidades para que ejerzan de conservante y esto puede producir comedogenia en algunos casos.

Los cosméticos sin conservante tienen una vida máxima de 1 mes y estando en nevera.

Ejemplo modelo de crema dérmica:

Crema hidratante, cicatrizante, suavizante, protectora.
(Vitamina A, ***Aloe vera***, cera de abejas y esperma de ballena)

Indicaciones:

Para profilaxis y tratamiento de erosiones, grietas, heridas inflamadas o infectadas y escoriaciones en general. Piel seca y áspera.

Uso:

Cubrir y masajear la región a tratar.

2.2.8. ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LA PIEL

2.2.8.1. 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 la protección del ambiente ya que constituye una barrera protectora contra microorganismos, rayos UV, pérdida de fluidos 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 ello los peligros externos se detectan y pueden emprenderse acciones para evitarlos y minimizarlos.

La piel está formada por tres capas principales: la capa superficial o epidermis, la capa profunda o dermis y el tejido subcutáneo o hipodermis (Figura 3)

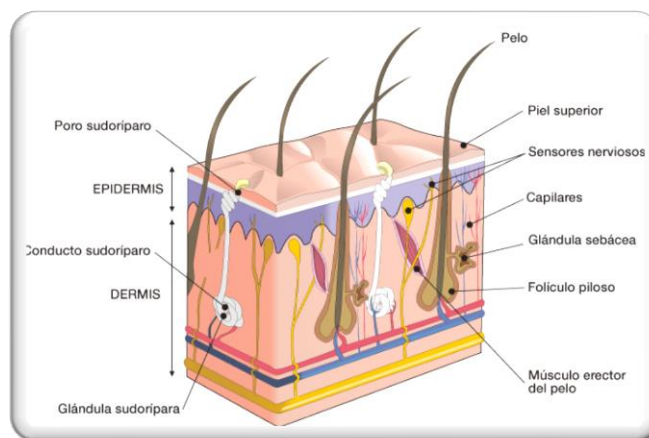


Figura 3. Estructuras de la piel (Extraído de www.rush.edu)

2.2.8.2. 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

2.2.8.3. Dermis

La dermis es un tejido eminentemente fibroso, donde se encuentran los anexos cutáneos como los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Así mismo es el segundo andamio para la migración celular, de nutrientes y de requerimientos para la reparación de heridas.

2.2.8.4. Hipodermis o tejido subcutáneo

Bajo la dermis se encuentra el tejido hipodérmico, es una capa de sostén o tejido graso subcutáneo que conecta todo lo que está sobre y bajo la dermis con el músculo.

2.2.9. Herida

Herida es el área donde queda interrumpida la continuidad tanto anatómica, como celular de la piel, de revestimiento mucoso o de la superficie de los órganos

2.2.9.1. Reparación de heridas cutáneas

Una lesión en la piel que altere su continuidad desencadena los mecanismos de reparación que es la sustitución de los tejidos destruidos por un tejido nuevo, es decir, una cicatriz o masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso (de colágena) revestido por la epidermis neo formada producida por el traumatismo. A dicho proceso se le conoce como cicatrización, que es un proceso de reparación de un tejido alterado, dando como resultado final la formación de un tejido cicatrizado tejido casi igual al existente previo al daño

2.2.9.2. Fases de la reparación o cicatrización

Para restablecer la integridad del área lesionada se cuentan con diversos procesos de acción simultánea conocidos como fases de la reparación cutánea. Estas fases son: inflamatoria (hemostasis e inflamación); proliferativa (proliferación, migración, epitelización y angiogénesis), y la de remodelación tisular (síntesis de colágeno, matriz, contracción y remodelación) (Figura 3.)



Figura 4.Fases de la reparación de heridas ^[27] (modificado de Benavides.2008)

2.2.9.3. Fase inflamatoria

La primera fase en el evento de cicatrización es la inflamatoria. Esta se inicia inmediatamente después de que se generó la lesión y tiene una duración entre 24 a 48 h.(Figura.4)

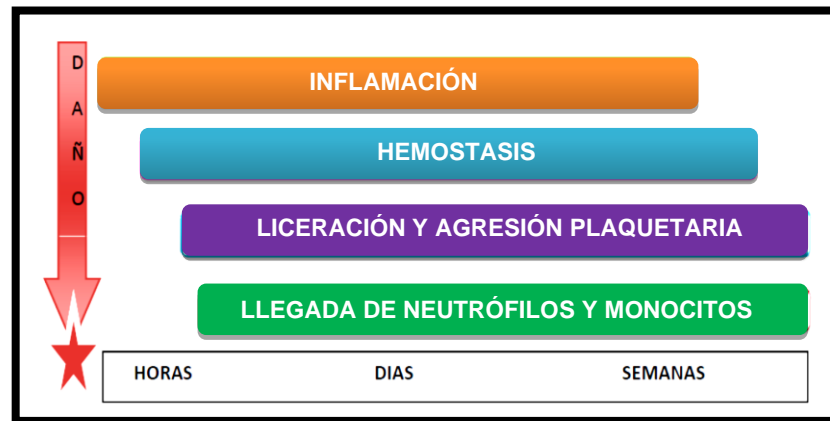


Figura 5.Fase inflamatoria ^[27] (modificado de Benavides .2008)

2.2.9.4. Fase proliferativa

Los procesos involucrados en esta fase son: la proliferación de fibroblastos, reepitelización, angiogénesis y la fibroplasia, que ocurren dos a cuatro días después de generada la lesión.(Figura 5.)

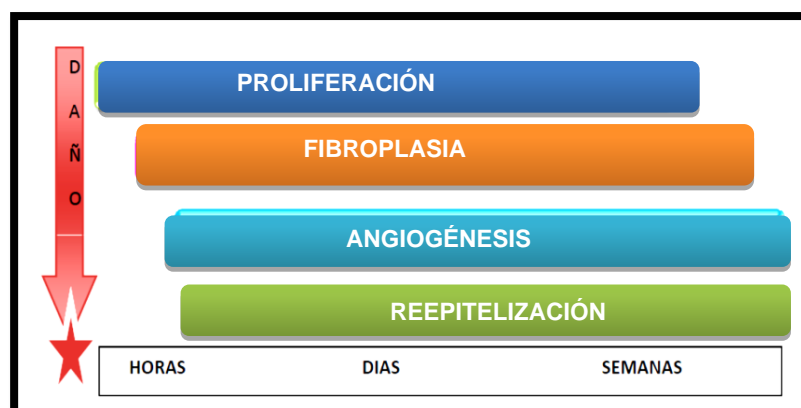


Figura 6. Fase proliferativa ^[28] (modificado de Benavides .2008)

2.2.9.5. Fase de remodelación tisular

La remodelación tisular consiste en el depósito de matriz permanente y los subsecuentes cambios con el tiempo. Ocurre durante todo el proceso de reparación. (Figura 6).

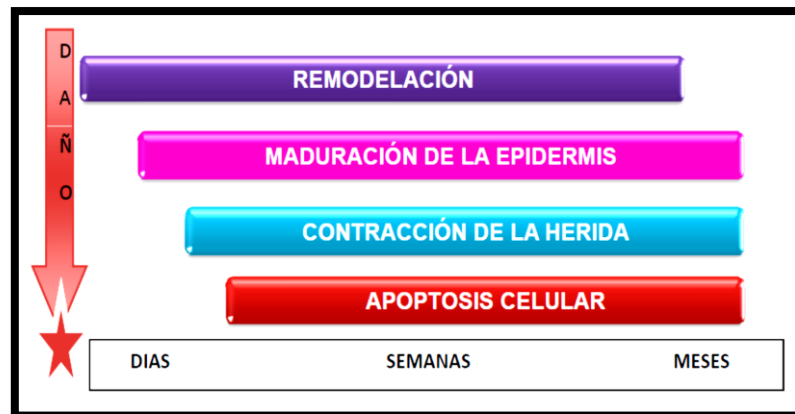


Figura 7. Fase de remodelación ^[27] (modificado de Benavides.2008)

2.2.10. Reparación por Primera Intención

En este caso la herida o incisión solo causa la alteración local de la continuidad de la membrana basal epitelial y muerte de relativamente pocas células epiteliales y de tejido conectivo, el espacio de la herida es pequeño.

Día 1. - Se observan neutrófilos en el borde de la incisión que se desplazan hacia él coagulo de fibrina generado en la cicatriz. Las células basales de los bordes cortados, aumentan su actividad mitótica. En 24 a 48 horas, las células epiteliales de ambos bordes se desplazan y proliferan a lo largo de la dermis, y debajo de la costra producen una capa epitelial delgada pero continua.

Días 2 – 3. - Los macrófagos sustituyen a los neutrófilos, el tejido de granulación va llenando el espacio de la incisión, hay fibras de colágeno pero en vertical, se forma una capa epidérmica gruesa que cubre la herida.

Días 4 – 5. - La neovascularización es máxima, las fibrillas de colágeno son abundantes y empiezan a unir los bordes de la incisión, la epidermis va normalizándose y las células de su superficie se queratinizan.

Segunda Semana.- Proliferan los fibroblastos hay depósito creciente de colágeno se inicia el blanqueamiento de la cicatriz y la regresión de los conductos vasculares.

Primer Mes.- La cicatriz incluye tejido conectivo celular cubierto por una epidermis normal.

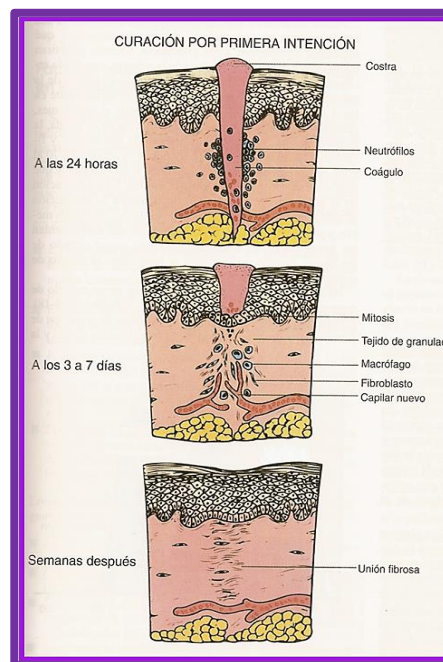


Figura 8. Curación por primera intención

2.2.11. Tratamiento

El tratamiento de las heridas es mucho más eficaz cuando se conoce cómo actuar correctamente para acelerar su cicatrización, pues mientras más rápido lo hacen, disminuyen las complicaciones y molestias. El correcto entendimiento de las fases de reparación de heridas, permite comprender el impacto benéfico de algunos medicamentos y los aspectos negativos de otros. Los medicamentos que resultan beneficiosos deben ser utilizados en el tiempo apropiado.

Las citosinas y factores de crecimiento que son ahora utilizados como agentes tópicos de forma exitosa, son necesarios para inducir la promoción de la cicatrización. Los agentes antiinflamatorios como los cortico esteroides, la colchicina, la dapsona y los antimaláricos participan en la formación de microtúbulos, integrinas de las células polimorfo nucleares e interfieren con el procesamiento de los receptores de membrana. Los retinoides tienen efectos sobre la cicatrización, ya que intervienen en la angiogénesis y en el proceso de epitelialización, como es la vitamina A necesaria para mantener una epidermis normal, promoviendo la descamación a través de una producción disminuida de queratina, gránulos de queratohialina y desmosomas; esto se da a nivel de receptores nucleares específicos que facilitan su acción terapéutica y su expresión varía según el tejido.

Algunos de los tratamientos convencionales, como el uso de corticoesteroides y la sulfadiazina de plata principales medicamentos para el tratamiento de las heridas, han sido muy eficaces; no obstante, también han causado diversos efectos secundarios, entre los que podemos encontrar, supresión adrenal, reacciones alérgicas, metahemoglobinemias, hemólisis, etc. por lo cual ha sido necesario recurrir a otro tipo de terapias.

Además de existir tratamientos convencionales, en la actualidad las personas recurren a terapias o tratamientos alternativos con la finalidad de que se lleve adecuadamente la reparación de las heridas en personas que lo requieren. Entre los tratamientos alternativos se encuentran: la electro estimulación, la hidroterapia, la bioingeniería de piel, el rayo láser, el oxígeno hiperbárico, los diodos de emisión de luz, la terapia de presión negativa, y la medicina tradicional a través del uso de plantas medicinales, entre otros.

Estos tratamientos actúan en diferentes puntos de la cicatrización como por ejemplo, la electroestimulación se cree que acelera el proceso de cicatrización por imitación de las corrientes eléctricas naturales que ocurren en la piel cuando es dañada; ya que cuando es aplicada la corriente eléctrica en heridas incrementa la migración de células vitales en la cicatrización como los neutrofilos, macrófagos y fibroblastos, así como la producción de colágeno, la fuerza ténsil y restaura el flujo sanguíneo

Las plantas son otra alternativa que ha sido ampliamente utilizada por la medicina tradicional a lo largo de la historia para el tratamiento de diversas enfermedades.

Mucho del conocimiento científico que se tiene de plantas cicatrizantes es a nivel etnobotánico y pocos son los estudios científicos que avalan dicho uso en la gran mayoría de estas, por lo que es de gran importancia investigar su efecto y con ello encontrar nuevas plantas como recurso de nuevos principios activos que sean identificados y formulados para el tratamiento de heridas.

2.3. ESTUDIO HISTOLÓGICO

Para estudiar la evolución de las cicatrices experimentales, se realizaron cortes histológicos; un corte se prepara cortando una porción delgada de un fragmento pequeño de tejido fijado, que después se tiñe, se monta en un medio con índice de refracción adecuado, sobre un portaobjetos y finalmente se cubre con un cubreobjetos.

La tinción empleada más a menudo en histología es la de hematoxilina eosina, técnica a la que se hace referencia frecuentemente como H y E.

La hematoxilina es una base que brinda un tinte azulado preferencialmente a los componentes ácidos de la célula; como la mayor parte de los componentes ácidos son DNA y RNA, el núcleo y ciertas regiones del citoplasma se tiñen de color azul oscuro; estos se denominan componentes basófilos. La eosina es un ácido que imparte una coloración sonrosada a los componentes básicos de la célula; como muchos constituyentes citoplásmicos tienen pH básico, las regiones del citoplasma se tiñen de color rosado; se dice que estos elementos son acidófilos .

CAPÍTULO III
PRESENTACIÓN, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

3.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

MARCHA DE SOLUBILIDAD Y FITOQUIMICA

Tabla 01. Marcha de solubilidad del aceite esencial de los frutos (exocarpio) del *Citrus aurantium*.

SOLVENTE	SOLUBILIDAD
Agua	---
Metanol	+++
Etanol 70%	++
Acetona	+++
Acetato de Etilo	+++
Éter Etílico	+++
Cloroformo	+++
Benceno	+++
Hexano	+++

+: Poco soluble, ++: soluble, +++: muy soluble.

En esta tabla podemos observar los grados de solubilidad del aceite esencial de *Citrus aurantium* en diferentes polaridades de solventes.

Tabla 02. Marcha fitoquímica del aceite esencial de los frutos (exocarpio) del *Citrus aurantium*.

METABOLITOS SECUNDARIOS	REACTIVOS	PRESENCIA
Glicósidos	Benedict	++
Aminoácido	Ninhidrina	+
Compuestos Fenólicos	Cloruro Férrico	++
Flavonoides	Shinoda	----
Quinonas	Borntrager	++
Taninos	Gelatina-Sal	++
Resinas	Acetato de Cobre	+++
Alcaloides	Dragendorff y Mayer	---
Saponinas	Espuma	---
Lactonas	Hidroxamato Férrico	++
Terpenos	anisaldehido en ácido sulfúrico concentrado	+++

sencia,+ : escasa cantidad, ++ : moderada cantidad, +++ : abundante cantidad.

3.2. FORMULACION DE LA CREMA CON ACEITE ESENCIAL DE *Citrus aurantium*

3.2.1 Crema al 5 %

Para la realización de la crema se uno los siguientes insumos:

▪ Lauril sulfato de sodio	1%
▪ Propilenglicol	12%
▪ Alcohol Estearilico	25 %
▪ Vaselina Blanca	25 %
▪ Agua purificada SCP	32 %
▪ Aceite esencial de <i>Citrus aurantium</i> "NARANJA"	5 %

3.2.2 Crema al 10 %

Para la realización de la crema se uno los siguientes insumos:

▪ Lauril sulfato de sodio	1%
▪ Propilenglicol	12%
▪ Alcohol Estearilico	25 %
▪ Vaselina Blanca	25 %
▪ Agua purificada SCP	27 %
▪ Aceite esencial de <i>Citrus aurantium</i> "NARANJA"	10 %

3.2.3 Crema al 15 %

Para la realización de la crema se uno los siguientes insumos:

▪ Lauril sulfato de sodio	1%
▪ Propilenglicol	12%
▪ Alcohol Estearilico	25 %
▪ Vaselina Blanca	25 %
▪ Agua purificada SCP	22%
▪ Aceite esencial de <i>Citrus aurantium</i> "NARANJA"	15 %

3.2.4. Método de preparación

FASE A: Fundir en un recipiente de vidrio pirex (beaker) el alcohol estearílico y la vaselina blanca a una temperatura de 60°C.

FASE B: En otro recipiente de pyrex (beaker) disolver agua purificada, lauril sulfato de sodio y propilenglicol y calentar hasta 60 °C aproximadamente

Añadir la fase B sobre la fase A con constante agitación hasta obtener la crema base, espera a enfriar aproximadamente a 35°C e incorporar el aceite esencial de *Citrus aurantium* "NARANJA" con agitación constante hasta completa homogenización .envasar en recipientes limpios y asépticos.

3.3. ESTUDIO FARMACOLÓGICO

4.3.1. Resultados del Test de Cicatrización

Tabla 03. Peso de la arena en gramos necesarios para abrir la herida en ratones tratados con la crema de los frutos (exocarpio) del *Citrus aurantium*.

REPETICIONES	piel intacta (Grupo 01)	CONTROL LESION % sin tratamiento (Grupo 02)	CREMA CICATRICURE (Grupo 03)	CREMA 5 % (Grupo 04)	CREMA 10 % (Grupo 05)	CREMA 15 % (Grupo 06)
1	183.7	48.7	146.2	190.3	180.1	199.4
2	204.6	70.4	144.2	180.4	121.8	138.6
3	206.5	56.4	130.3	200	168.1	156.8
4	217.9	60.1	129.2	179.5	186.6	140.5
5	220.5	65.7	138.5	186.7	130.7	130.7
6	226.8	63.7	140.9	208.3	155.6	154.9
7	253.7	58	151.3	180.2	150.4	150
Promedio	216.2	60.4	140.1	189.3	156.2	153.0

Se puede apreciar en la tabla adjunta que la crema de *Citrus aurantium*, presenta un mejor efecto cicatrizante en la concentración de 5 % debido a que hay una mayor resistencia a la prueba de apertura con peso de arena

Tabla 04. Efecto de cicatrización el cual nos da un 87.58% de eficacia de cicatrización en comparación con una crema comercial (cicatricure)

***Citrus aurantium* “NARANJA”**

Repeticiones	piel intacta %	CONTROL LESION % sin tratramiento	CREMA CICATRICURE %	CREMA 5 %	CREMA 10 %	CREMA 15 %
1	84.97	22.53	67.62	88.02	83.3	92.23
2	94.63	32.56	66.7	83.44	56.34	64.11
3	95.51	26.09	60.27	92.51	77.75	72.53
4	100.79	27.8	59.76	83.02	86.31	64.99
5	101.99	30.39	64.06	86.36	60.45	60.45
6	104.9	29.46	65.17	96.35	71.97	71.65
7	117.35	26.83	69.98	83.35	69.57	69.38
Promedio	100.02	27.95	64.79	87.58	72.24	70.76

En este cuadro describe mejor el efecto de cicatrización el cual nos da un 87.58 % de eficacia de cicatrización en comparación con una crema comercial (cicatricure)

Tabla 05. Test de Cicatrización, método tensiométrico. Peso de la arena en gramos necesarios para abrir la herida en ratones tratados con la crema de los frutos (exocarpio) del *Citrus aurantium*.

TRATAMIENTO	N	Valor medio (g)	Desviación estándar	Error estándar (%)	Eficacia de cicatrización (%)	Significancia (p)
PIEL INTACTA	7	216.24	21.70	8.2012	100.02	p>0.05
CONTROL LESION (SIN TRATAMIENTO)	7	60.43	7.04	2.6624	27.95	p>0.05
CREMA CICATRICURE	7	140.1	21.58	8.1579	64.89	p>0.05
CREMA 5%	7	189.3	41.06	15.5192	87.58	p>0.05
CREMA 10%	7	156.2	26.82	10.1380	72.54	p>0.05
CREMA 15%	7	153	43.43	16.4156	70.76	p>0.05

Dónde:

(i) **N**, es el número de medidas para cada grupo

(ii) **Valor medio (g)**, es el promedio de gramos necesarios para abrir la piel cicatrizada experimentalmente, es tomado a partir de las siete medidas de cada tratamiento.

(iii) **Desviación estándar**, indica la dispersión o heterogeneidad entre las siete medidas de la resistencia de las heridas.

(iv) **Error estándar**, expresa el % de error, para el cálculo del valor medio.

(v) **Eficacia de cicatrización**, se calcula tomando como referencia o como 100% al número de gramos necesarios para abrir la piel intacta. Según la siguiente fórmula:

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

Tabla 06. Días de cicatrización en población estudiada

POBLACION ESTUDIADA	CONTROL LESION	CREMA CICATRICURE%	CREMA 5%	CREMA 10%	CREMA 15%
	% sin tratamiento				
1	11	8	6	8	8
2	12	8	6	7	9
3	12	9	6	6	8
DESVIACION ESTANDAR	0.57	0.57	1	0.57	0.57

De acuerdo a los resultados expresados en la tabla N.- 6 el tratamiento que dio mayor efecto cicatrizante con una baja desviación estándar es el grupo de ratones que se les aplicó crema al 5% que tardó 6 días en cicatrizar totalmente la herida, a diferencia del resto de tratamientos los cuales tardaron mayor tiempo en sanar.

3.4. CORTES HISTOLOGICOS

3.4.1. Corte histológico de piel intacta:

Observando de fuera hacia dentro, se encuentra a la epidermis donde la capa más externa es el capa cornea conformado por células queratinizadas. Seguidamente viene la dermis, compuesta por la capa papilar y la capa reticular. Después de la dermis se encuentra una capa de tejido adiposo llamada hipodermis este tejido tiene vasos sanguíneos, aquí también se observa el origen de los folículos pilosos y glándulas sebáceas.



Figura 11. Corte histológico de piel intacta. HE 20X antes del ensayo con aceite esencial *Citrus aurantium*.

3.4.2. Corte histológico de cicatrización sin tratamiento:

Se observa incipiente epitalización, debajo de la epidermis se producía reparación mediante tejido de granulación y separación.

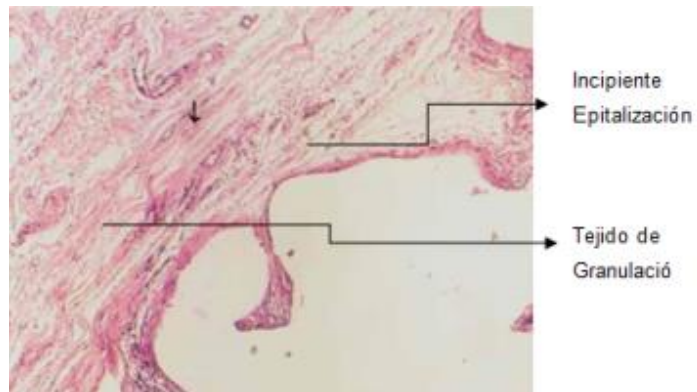


Figura 12. Corte histológico de piel sin tratamiento. Presencia de incipiente epitalización y migración celular. HE 10X.

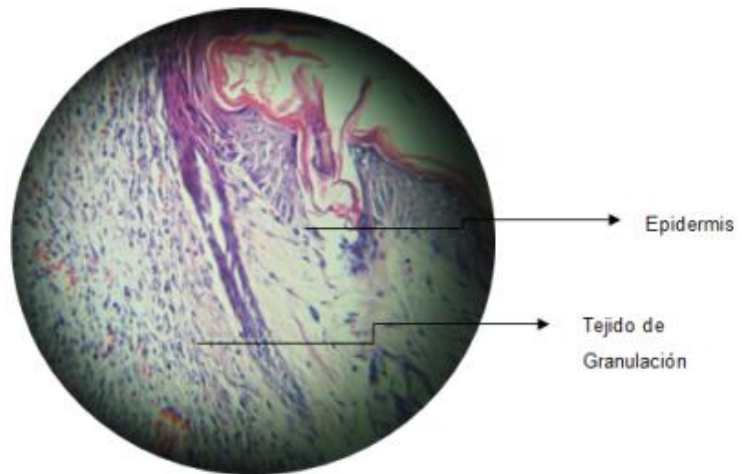


Figura 13. Corte histológico de piel con tratamiento del aceite esencial *Citrus aurantium*. Reparación mediante tejido degranulación. HE 40X.

3.5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La marcha de solubilidad nos permite determinar que los componentes de aceites esenciales es de naturaleza apolar, dado que los aceites esenciales son moléculas terpénicas y fenilpropanoides, por ello es más soluble en solventes orgánicos.

El aceite esencial de *Citrus aurantium* presenta parámetros de calidad de color, olor y liposolubilidad son muy buenos para trabajarlos en productos dermocosméticos, por ello no fue difícil formular la crema.

De los ensayos para evaluar actividad cicatrizante se observó que todas las cremas formuladas a base del aceite esencial de *Citrus aurantium*, presentan actividad terapéutica como cicatrizantes externos, esto se refleja en una mayor velocidad de reparación en los primeros días de curación de la herida, posteriormente las heridas continúan con sus etapas normales de acumulación y remodelación del colágeno.

En orden de mayor a menor actividad se encuentran: crema al 5%, crema al 10% y por último la crema al 15%.

La actividad cicatrizante de la crema con aceite esencial de *Citrus aurantium*, al 5% fue expresada como resistencia a la tensión, demostrando una resistencia de 189,3g. La eficacia fue de 87.58% el más alto porcentaje mostrado, constituyéndose por ello en la dosis efectiva, habiendo sido corroborado con su respectivo corte histológico.

La crema con el aceite esencial de *Citrus aurantium*, al 10% y 15% presentan una resistencia a la tensión de 156.2g y 153g respectivamente, valores muy similares, mientras que el fármaco patrón, crema de cicatricure, alcanzó un valor inferior de 140,1g y el grupo control sin tratamiento 60,4g.

La actividad cicatrizante podría deberse a la presencia de terpenos, como monoterpenos y sesquiterpenos y los fenil propanos reaccionarían con las células de la piel lesionada interviniendo así en el proceso de la cicatrización, ya que son excelentes antimicrobianos e inductores de la cicatrización .

Los aceites esenciales intervienen en la cicatrización porque evitan la liberación de microorganismos de la infección, asimismo de las prostaglandinas, histaminas, así como también la migración de elementos formes (neutrófilos y otros). Además, estabilizan la membrana celular capturando a los radicales libres presentes, evitando así el daño celular y activando el complejo sistema bioquímico para la regeneración del tejido lesionado.

Los datos estadísticos se corroboraron con el estudio histológico, donde se observó que la crema con aceite esencial de ***Citrus aurantium***, al 5% producían mayor cantidad de tejido de granulación, neovasos, fibroblastos y presencia de tejido colágeno, al compararla con la crema de cicatricure y el grupo control sin tratamiento. Por lo tanto la aplicación de las cremas elaboradas con el aceite esencial de ***Citrus aurantium*** condiciona favorablemente sobre el cierre de las heridas, favoreciendo la cicatrización.

El exocarpio del fruto de ***Citrus aurantium*** presenta actividad inductora cicatrizante, debido a sus componentes de naturaleza terpénica (monoterpeno y sesquiterpeno) y felipropano. Estos componentes fitoquímicos son antimicrobianos y por ende cicatrizantes.

CONCLUSIONES

1. La crema con el aceite esencial del exocarpio del ***Citrus aurantium***, sí presenta actividad cicatrizante en heridas externas.
2. La actividad cicatrizante de la crema con aceite esencial de ***Citrus aurantium***, al 5% fue expresada como resistencia a la tensión, demostrando una resistencia de 189,3g. La eficacia fue de 87.58 % el más alto porcentaje mostrado, constituyéndose por ello en la dosis efectiva, la cual se corroboró en el estudio de tiempo de cicatrización donde demostró el efecto cicatrizante a los 6 días de aplicada la crema dermocosmética, habiendo sido corroborado con su respectivo corte histológico.
3. Los cortes histológicos corroboran los resultados del test de cicatrización, al observarse una mayor reacción cicatrizante de las heridas tratadas con la crema de aceite esencial de ***Citrus aurantium***.

RECOMENDACIONES

Continuar con la investigación sobre plantas medicinales en el Perú buscando innovación y alternativas de principios activos de origen natural con propiedades cicatrizantes.

Promover el uso de una crema dermocosmética con aceite esencial de ***Citrus aurantium*** en pacientes de centros hospitalario, clínicas, con el fin de probar el efecto en seres humanos. Realizar trabajo en pacientes con diferentes tipos de heridas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Aguay SMP.** Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la mezcla de extractos fluidos de jengibre (*Zigiberofficinales*), tomillo (*Thymusvulgaris* L.),
2. **Aguay SMP.** Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la mezcla de extractos fluidos de jengibre (*Zigiberofficinales*), tomillo (*Thymusvulgaris* L.), romero (*Rosmarinusoficinalis*) mediante el test de edema inducido en rata (*Rattusnovergicus*). Tesis de Grado. Riobamba; 2012.
3. **Bruneton J.** Farmacognosia. Fotoquímica. Plantas medicinales. Ed. Acribia. Barcelona, 2001.
4. **Bandoni A.** Los recursos vegetales aromáticos en Latinoamérica, su aprovechamiento industrial para la producción de aromas y sabores. Edit. UNLP-CYTED. Bs. As.; 2000.
5. **Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J.** Herbal medicine. Expanded Commission E Monograph. American Botanical Council. Integrative Medicine Communications, 2000.
6. **Carhuapoma YM.** Estudio de la composición química y actividad antioxidante del aceite esencial de *Luma chequen* (Molina) A. Gray "arrayán". Tesis de Maestría. UNMSM. Lima; 2006.
7. **Carhuapoma YM.** Taxonomía de las Plantas Medicinales Aromáticas Nativas de la Provincia de Huamanga y sus Perspectivas Económicas. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico, UNSCH. Ayacucho; 2003.
8. **CYTED.** Manual de técnicas de investigación. Sub programa X. Química fina farmacéutica. Panamá; 1995.

9. **Fournet A, Rojas de Arias A, Charles B, Bruneton J.** Chemical constituents of essential oils of Muña, Bolivian plants traditionally used as pesticides, and their insecticidal properties against Chagas disease vectors. *Journal of ethnopharmacology* 1996; 52(3): 145-150.
10. **Grigore A, Paraschiv I, Colceru-mihul S, Bubueanu C, Draghici E, Ichim M.** Chemical composition and antioxidant activity of *Thymus vulgaris* L. volatile oil obtained by two different methods. *Romanian Biotechnological Letters*, 2010, 15 (4): 5436-5443.
11. **Guillermo NRF.** Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico. Tesis para optar el título Profesional de Químico Farmacéutico. Lima; 2002.
12. **Holetz FB, Ueda-Nakamura T, Filho BP, Cortez DA, Morgado-Díaz JA, Nakamura CV.** Effect of essential oil of *Ocimum gratissimum* on the Trypanosomatid *Herpetomonas samuelpessoai*. *Acta Protozool* 2003; 42: 269-276.
13. **Klaas CA, Wagner G, Laufer S, Sosa S, Della Loggia R, Bomme U, Pahl HL, Merfort I.** Studies on the anti-inflammatory activity of phytopharmaceuticals
14. **Lagarto PA, Tillan CJ, Vega MR, Cabrera GY.** Toxicidad aguda oral de extractos hidroalcohólicos de plantas medicinales. *Rev. Cubana PlantMed* 1999: 1(4): 26-8.
15. **León B, Riina R, Berry P.** Euphorbiaceae endémicas del Perú. *Rev. Perú, biol.* 2006; 13 (2): 295s-301s.

16. **Mirzaei-Aghsaghali A, Syadati AS, Fathi H. Some of thyme (*Thymus vulgaris*) properties in ruminant's nutrition.** Annals of Biological Research, 2012, 3 (2): 1191-1195.
17. **Mostacero LJ, Mejia CF, Gamarra TO.** Taxonomía de las fanerógamas útiles del Perú. Edit. CONCYTEC. Trujillo; 2002.
18. **OECD.** Guideline for testing of chemicals. Organization for economic cooperation and development. Guide No. 425, 2001. Up and down procedure. URL disponible en: <http://www.oecd.org> [fecha de acceso 10 diciembre 2006],
19. **Real Farmacopea Española.** Tercera edición. 2005
20. **Sakovic MD, Vukojevic J, Marín PD, Brkic DD, Vajs V, Griensven L JL.** Chemical composition of essential oil of *Thymus* and *Mentha* species and their antifungal activities. *Molecules* 2009, 14, 238-249.
21. **Santoro GF, Cardoso MG, Guimaraes LG, Mendoga LZ, Soares MJ.** Trypanosomacruzi. activity of essential oils from *Achillea millefolium* L., *Syzygium aromaticum* L. and *Ocimum basilicum* L. On epimastigotes and trypomastigotes. *Exp Parasitol.* 2007; 116(6):283-90.
22. **Ulloa J, Sülsen V, Frank F, Cazorla C, Redko F, Coussio J, Malchiodi E, Muschietti L, Martino V.** Actividad tripanocida de flavonoides aislados de plantas medicinales argentinas. *Produtos Naturais Bioativos e suas aplicacoes.* Estadual de Campinas; 2006.
23. **Wayne D.** Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 4ta. Edición. Edit. LimusaWiley. México. D.F.; 2002.

24. **RAMIREZ.,,** Efectividad del *Plántago Major* (Llantén) en la cicatrización de heridas tórpidas., Universidad Nacional de Lima., Escuela de Farmacia., Lima-Perú., Tesis de Farmacia., 1998.
25. **IGINO BONADEO** , COSMETICA "CIENCIA Y TECNOLOGIA, , S.A. CIENCIA 3. DISTRIBUCION, 1988
26. Hibbott **Handbook** Of Cosmetic Science **Cosmetica; 2011.**
27. **Karina Redobran Vargas**, COMPROBACIÓN DEL EFECTO CICATRIZANTE DE LOS EXTRACTOS HIDROALCOHÓLICOS DE BERRO (*Nasturtium officinale*) Y LLANTÉN (*Plantago major*) EN RATONES (*Mus musculus*), 2012.
28. **GAR Hernández**, FISIOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN CUTÁNEA,2011

ANEXOS

ANEXO N° 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES	MARCO TEÓRICO	METODOLOGÍA
<p>Evaluación del efecto cicatrizante de una crema dermocosmética con el aceite esencial de Citrus aurantium "naranja".</p>	<p>Problema Principal</p> <p>¿Tendrá efecto cicatrizante la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium, en heridas?</p> <p>Problema Secundario</p> <p>a) ¿Cuál es tiempo de cicatrización de una herida tratada con la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium?</p> <p>b) ¿Será mayor la actividad cicatrizante de la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium, comparado con la crema cicatricure?</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar si la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium tiene efecto cicatrizante en heridas.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>a) Determinar el tiempo de cicatrización de una herida tratada con la crema dérmica formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium.</p> <p>b) Comparar la actividad cicatrizante de la crema a base del aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium, comparado con la crema cicatricure.</p>	<p>Hipótesis Principal o Central</p> <p>La crema formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium tendría actividad cicatrizante.</p> <p>Hipótesis Específicas</p> <p>a) El tiempo de cicatrización de La crema formulada con el aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium sería de 24 horas.</p> <p>b) La crema formulada con aceite esencial de exocarpio de Citrus aurantium poseería actividad cicatrizante frente a con la crema cicatricure.</p>	<p>Variables Independientes</p> <p>Concentración de metabolitos bioactivos del aceite esencial de Citrus aurantium.</p> <p>Indicadores</p> <p>Screening fitoquímico Cromatogramas del aceite esencial</p> <p>Variables dependientes</p> <p>Actividad cicatrizante de la crema con el aceite esencial de Citrus aurantium.</p> <p>Indicadores</p> <p>Test de cicatrización Heridas con grado de cicatrización</p>	<p>Aceites esenciales</p> <p>Crema cicatrizante</p> <p>Citrus aurantium</p> <p>Plantas medicinales peruanas</p>	<p>Población:</p> <p>19 ratones de la familia de albinos.</p> <p>Muestra:</p> <p>Es la misma población 19 ratones de la familia de albinos</p> <p>Método:</p> <p>Experimental, descriptivo y de corte transversal</p> <p>Análisis estadístico</p> <p>Los resultados se reportan en cuadros y gráficos, análisis de varianza con un nivel de confianza del 95%.</p>

**ANEXO N° 2: ELABORACIÓN DE DE UNA CREMA DÉRMOCOSMETICA CON EL ACEITE
ESENCIAL DE *Citrus aurantium* "NARANJA 0.5% – LABORATORIO DE FARMACOTECNIA
DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA DE LA UNMSM**



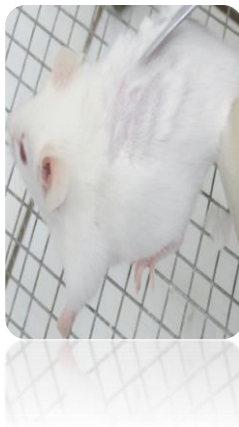
**ANEXO N° 3 SELECCIÓN DE GRUPOS DISTRIBUIDOS AL AZAR.
DEPILACIÓN DEL LOMO DE LOS RATONES, APLICACIÓN DE CREMA
CICATRIZANTE DE LA CREMA CON ACEITE ESENCIAL DE *Citrus
aurantium***

**LABORATORIO DE FARMACOTECNIA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN MARCOS.**

Ratones en jaulas individuales.



Depilación



Aplicación anestésico



Zona de corte



Aplicación de crema

