



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“EVALUACIÓN DE UN GEL DE KIWÍ (*Actinidia deliciosa*) PARA
DETERMINAR SI TIENE EFECTO CICATRIZANTE EN CONEJO
(*Oryctolagus cuniculus*) Y COBAYO (*Cavia porcellus*)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

CORTÉS LÓPEZ ALEJANDRA



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PROFESORES

Presidente

Prof. Enrique Moreno Saenz

Vocal

Prof. Joaquín González Robledo

Secretario

Prof. Ruth Bustamante García

1°. Suplente

Prof. Liliana Aguilar Contreras

2°. Suplente

Prof. María Guadalupe Díaz Nanclares

Sitio donde se desarrollo el tema:

Bioterio 5°. Piso Edificio "A". Facultad de Química. UNAM

Asesor del Tema

M. en C. Ruth Bustamante García

Supervisor Técnico

M en I. Liliana Aguilar Contreras

Sustentante

Alejandra Cortés López

ADRADECIMIENTOS

A mis padres, a los dos seres que más quiero en la vida a los que me han dado la inspiración para luchar por mis sueños, que me dan su apoyo, sus grandes sacrificios, su confianza pero sobre todo su comprensión y amor. Le agradezco a la vida por haberme puesto en sus manos.

A cada uno de mis hermanos por el apoyo, los ánimos, la amistad, la comprensión, los ratos de relajación entre risas, anécdotas y los ejemplos de dedicación y empeño en las actividades que día con día realizan.

A mi amiga Rouse por hablarme del trabajo que se realiza en el Bioterio de la Facultad de Química.

A M. en C. Ruth Bustamante por el apoyo y asesoría en la realización de este trabajo, por la dedicación de las revisiones y por la preocupación constante hasta llegar a la culminación. Por la amistad que comienza a crecer.

Al M.V.Z Atonatiu E. Gómez por las enseñanzas proporcionadas, por las divertidas pláticas, los consejos, y por la amistad que comienza a crecer.

A mis sinodales que se tomaron el tiempo de hacer una revisión minuciosa de este trabajo.

A la M. en F. Maria del Socorro Alpizar por las facilidades prestadas para el uso del laboratorio de tecnología farmacéutica y por aquel gran favor por el cual siempre le estaré agradecida

A la Facultad de Química (profesores, compañeros, trabajadores) por su valioso desempeño por hacer de ésta una honorabilísima facultad.

A la UNAM por darme la oportunidad de pertenecer a ella, a una de las mejores universidades del mundo.

No pueden faltar “la banquita” con quienes pase muy divertidos momentos en quienes encontré verdaderos amigos, gente confiable, a quienes respeto y quiero: mi padre Jesús, Bere Indara, Sara, Adrian, Marco, Victor, Hugo, Gustavo, con quienes he aprendido que con cada persona se aprende algo nuevo de uno mismo.

A mis amigos QFB's por los grandes momentos el apoyo incondicional, la presencia, el estrés por todos esos maravillosos ratos que pasamos durante este tiempo de amistad: Ofe, Ana Silvia, Bere P. Jeza, Ana Angelina, Lina, Platón, Esmeralda, Carlitos bolita, Jeanete, Nadis, y aunque te he perdido la pista se que te acuerdas de mi amigo Moy (de bacter) no he encontrado hasta el momento mejor compañero que tu, persona más entregada que tu, eres un tipazo.

Rosalba porque eres una excelente amiga porque sé que escribirás las memorias de nuestras aventuras y porque has depositado tú confianza y apoyo en mi tanto com yo en ti.

A mis incondicionales amigos Gil por demostrarme donde están mis límites hasta donde me puede hacer enojar alguien, no amigo gracias por los cuidados, los consejos, las ironías, y sobre todo por escucharme.

Jaír mi querido amiguísimo sabes que agradezco tu entrañable compañía, tus cuidados, tus consejos, regaños y hasta ironías, sabes que siempre cuidare nuestra amistad. Eres la sonrisa que me alegra los días.

Y finalmente a ti Carlos Arturo por toooodo el cariño brindado por esa amistad que ante las adversidades crece, por tus extremos cuidados, por soportarme tal cual soy, por el apoyo constante, por los abrazos, por las palabras de aliento, sabes que eres 3M y que más me queda que decirte “gracias...totales”

DEDICATORIAS.

A mi familia el motor que mueve mi vida.

A mi por los esfuerzos, los sueños y las metas logradas.

Índice	Página
Abreviaturas	
I. Resumen.	1
II. Generalidades.	3
2.1 Productos naturales.	3
3. Cosméticos y Cosmecéuticos	7
4. Geles	10
5. La piel	16
5.1 Fisiología de la piel	16
5.2 Cuidados de la piel.	20
III. Justificación.	38
IV. Hipótesis.	39
V. Objetivos.	40
VI. Desarrollo experimental.	41
6.1 Desarrollo del gel de Kiwi.	44
6.2 Control de calidad del gel de Kiwi.	47
VII. Resultados.	63
VIII. Análisis y discusión de resultados.	69
IX. Conclusiones	73
Anexos	74
Referencia bibliográfica.	77

Abreviaturas

±	Mas menos
β	Beta, letra del alfabeto griego
*	Asterisco
%	Porcentaje
° C	Grados Celsius
μoo	Microorganismos
μoo/g	Microorganismos por gramo de muestra
II	Dos en número romano
III	Tres en número romano
X	Diez en número romano
A ₂	Tromboxano TXA ₂ es un metabolito del ácido araquidónico
ADP	Adenosin trifosfato
ANADEVA	Análisis de varianza
Ca ²⁺	Ion calcio
cbp	Cuanto baste para
cm	Centímetros
cps	centipoas
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
g	Gramo
GR	Grado reactivo
IIP	Índice de irritación primaria
Kg	Kilogramo

L	Litro
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mm	Milímetro
NaOH	Hidróxido de sodio
NOM	Norma oficial mexicana
O/W	Aceite – agua
PGI ₂	Prostaglandina
pH	Potencial de hidrógeno
pp.	precipitado
rpm	Revoluciones por minuto
s/product	Sin product
SSA	Secretaria de salud
SSI	Solucion salina isotónica
UFC	Unidades formadoras de colonia
W/O	Agua – aceite
TOW	TOW gels son geles bifásicos micelares O / W; Agua – aceite
TAS	TAS gels son <i>geles</i> transparentes basados en emulsiones de siliconas W / S (agua / silicona)
UFC	Unidades formadoras de colonia
USP	Farmacopea de los Estados Unidos de América
W/O	Agua – aceite
W/S	agua – silicona
ZOO	Se refiera a animales

I. RESUMEN

El resurgimiento del uso de plantas y productos naturales en la última década, tanto en el área farmacéutica como cosmética invita a la exploración de este mercado que puede tener como ventaja la fácil obtención de los principios activos, los cuales no llevarán un proceso químico intensivo para entrar en la forma cosmética, lo que podría reducir el costo de fabricación y hacerlos accesibles al público.

Los extractos de bayas han sido utilizados como remedios herbolarios o productos farmacéuticos tiempo atrás. Sin embargo, poco se sabe de los compuestos activos o de los mecanismos de acción que median su efecto. En años recientes, se ha retomado el interés de elucidar las propiedades medicinales y la naturaleza de la actividad fitoquímica de estas bayas, de entre las cuales podemos destacar al Kiwi. El Kiwi (*Actinidia deliciosa*) es un fruto o producto natural sobre el cual se han realizado diversos estudios para conocer sus propiedades nutricionales y medicinales; se ha observado en estos estudios, el Kiwi es importante proveedor de vitaminas y minerales, conteniendo dos veces más vitamina C que la naranja y es una fuente importante de beta – carotenos, además entre los efectos medicinales que presenta se en listan: antiinflamatorio, capacidad antioxidante, anticancerígeno, diurético y cicatrizante de heridas y auxiliar en la formación de piel.

El efecto cicatrizante del Kiwi puede ser aprovechado en la elaboración de un gel, de absorción cutánea, para permitir la regeneración de la piel, cuando ésta presente una herida, consiguiendo la adecuada cicatrización de la misma y la eliminación de las posibles marcas que pudieran presentarse por un inadecuado proceso de cicatrización. La eficacia de este gel se probará en heridas inducidas en cobayos y conejos, siguiéndose las normas: Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio así como la Norma Oficial Mexicana NOM 039 – SSA -1993. Bienes y servicios. Productos de perfumería y belleza. Determinación de los índices de irritabilidad ocular, irritación primaria dérmica y sensibilización.

Los resultados obtenidos muestran que el gel de Kiwi cumplió todas las especificaciones definidas en el control de calidad, a su vez se pudo determinar que posee un efecto reductor del tiempo de coagulación sanguínea y acelera el proceso de cicatrización respecto al resto de los productos probados.

Se concluyó que el gel de Kiwi posee propiedades cicatrizantes con capacidad de regeneración del tejido epitelial, evitando la formación de cicatrices. Además de disminuir el tiempo de coagulación sanguínea respecto al producto comercial.

II. GENERALIDADES.

2.1 Productos Naturales

La tendencia actual en la cosmetología es la elaboración de productos en las cuales se utilicen como activos ingredientes de origen natural, que puedan ser fácilmente absorbidos por la piel y mejorar su efecto sobre la misma. Tal es el caso del Kiwi (*Actinidia deliciosa*), que posee innumerables propiedades medicinales.

2.1.1 Historia y características de la planta Actinidia

Esta especie es nativa de las provincias de Hupeh, de Szechuan, de Kiangsi y de Fukien en el valle de Yangtze de la provincia del norte de la China, Zhejiang en la costa este de China. Esta fue introducida a Nueva Zelanda en el año de 1900. El cultivo de este fruto fue extendido al resto del mundo, por los años 70's. y por los años 80's ya era un cultivo de gran interés en Brasil^[4]. En México este tipo de productos no se producía abiertamente. Sin embargo en la actualidad en Veracruz, Tabasco y Michoacán se impulsan los cultivos no tradicionales en la producción de Kiwi ^[55,66,68,76 y 79].

2.1.2 Kiwi (*Actinidia deliciosa*) (Fig. 1 y 2)

El Kiwi es un fruto que corresponde a la clasificación que abajo se enlista ^[17,55 y 67].

Familia: *Actinidiaceae*

Género: *Actinidia ssp.*

Orden: Theales, *subclase* Dilleniidae

Nombre científico: *A. chinensis*, *A. deliciosa*

Nombre común: *kiwi*



Figura 1. Fruto de la planta Actinidia
Kiwi (*Actinidia deliciosa*)

2.1.3 Fruto



Figura 2. Fruto de la planta Actinidia . Kiwi (*Actinidia deliciosa*)

Se trata de una baya de forma ovoidal con epidermis de color pardo – verdoso recubierta de pelos color pardo. La pulpa es de color verde esmeralda, más o menos claro, y tiene muchas semillas pequeñas. En el centro del fruto se encuentra la columnela, de color blanco crema, en forma alargada en sentido de la máxima longitud del fruto, y también es comestible cuando el fruto alcanza su punto justo de madurez.

Los frutos llegan a tener un peso variable entre 40 – 150 g, pero esto depende de las condiciones climáticas y del sistema de cultivo [33,55,66,68,79 y 90].

2.1.4 Propiedades y componentes del fruto del Kiwi

Este fruto posee innumerables propiedades medicinales debidas probablemente a la basta variedad de componentes que posee, entre los que se encuentran proteínas, minerales, vitaminas, lípidos entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Contenido del fruto fresco Kiwi por cada 100 g de peso [33,35,36,55,79,80,85,86,90 y 99]

Constituyentes		Contenido (mg/100 g de fruto fresco)	Constituyentes		Contenido (mg/100g de fruto fresco)
Porción comestible		90-95	Magnesio		10-20
Agua		80-86	Hierro		0.2-1.2
Fibra		1.1-3.2	Zinc		0.08-0.32
pH		12-17	Manganeso		0.07-0.2
Lípidos		0.2-0.9	Nitrógeno		93-103
Mucilagos		3.5-4.65	Fosforo		22-40
Clorofila		70-900	Sulfuro		13-30
Calorías		42 – 66 kcal	Sodio		2.8-4.7
Proteínas		0.08-1.6	Boro		0.2-0.37
Carbohidratos		8-18	Cobre		0.06-0.3
Ácidos orgánicos		1.3-3			
Taninos		50-84	Vitaminas	A	0.05
Oxalato		64		E	0.13-930
Minerales	Potasio	45-200		C	80-300
	Cloruros	30-65		Riboflavina	0.01-0.05
	Calcio	16-51		Tiamina	0.014-11.1

2.1.5 Propiedades y usos Medicinales ^[79,80,81,82,83,84,85,86,87 y 88]

Como otras bayas, el Kiwi presenta las siguientes propiedades medicinales.

- a) Antiséptico, antiinflamatorio.
- b) Mejora el sistema inmunológico.
- c) Anticancerígeno (cáncer de próstata, de pulmón, de piel, mama, colon y recto).
- d) Capacidad antioxidante.
- e) Cicatrizante.
- f) Ayuda a la formación de piel, y de los órganos reproductores.
- g) Estimulante de la memoria y funciones cerebrales.
- h) Contribuye a la formación de células rojas.
- i) Ayuda a la digestión.
- j) Como antioxidante se le atribuyen propiedades rejuvenecedoras.

2.1.6 Mecanismo de acción del Kiwi

Posiblemente los efectos benéficos que este fruto trae para la salud estén relacionados con sus propiedades antioxidantes proporcionadas no solo por la gran cantidad de vitamina C presente en ella, sino también, a la presencia de otras sustancias, como los flavonoides que igualmente poseen actividad antioxidante. Así como ácidos fenólicos y antocianinas que son inhibidores de la peroxidación lipídica ^[33,92 y 99].

a) Taninos

Son compuestos polifenólicos muy astringentes y de sabor amargo. Se dividen en hidrolizables y condensados. La importancia de los taninos en el mundo vegetal es su capacidad para proteger las plantas contra las heridas que sufren y las protegen de los ataques de otras plantas o microorganismos debido a su toxicidad. Industrialmente se han utilizado por sus propiedades para curtir pieles porque reaccionan con las proteínas de colágeno presentes en las pieles de los animales, uniéndolas entre sí, de esta forma aumenta la resistencia de la piel al calor, a la putrefacción por agua, y al ataque por microbios.

Los taninos cumplen una función cicatrizante y hemostática. La cicatrización se produce por la unión de los taninos con las proteínas de la escara y crear un ambiente que impide la proliferación de microorganismos, además produce vasoconstricción lo que evita la pérdida de sangre.

Los taninos son usados también en el tratamiento de: hemorroides, úlceras de la boca, acné, eliminación de grasa. Además de poseer propiedades antioxidantes

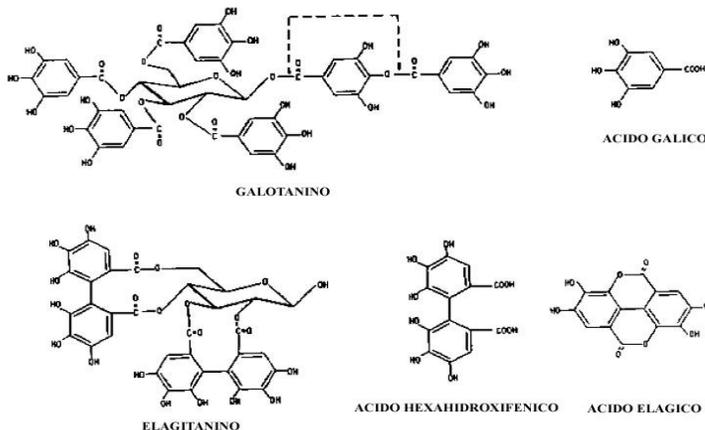


Fig 3. Representa ejemplos de taninos que se encuentran en la naturaleza

b) *Vitamina C*

La vitamina C (Fig. 4) o ácido ascórbico es uno de los componentes principales del Kiwi y la vitamina más utilizada de todas. Hoy en día la ingestión de esta vitamina se realiza fundamentalmente para mejorar las condiciones generales del cuerpo, tratándose de uno de los mejores antioxidantes. La ingestión de esta vitamina puede ayudar a prevenir muchas enfermedades y alargar la vida [91,92,93 y 109].

El caso contrario, una ingestión deficiente de vitamina C puede ser responsable de la aparición de muchas enfermedades. La vitamina C es necesaria para la producción del colágeno, de hormonas y neurotransmisores. Su deficiencia puede manifestarse en un estado general de debilidad corporal o en otros síntomas particulares como la aparición de hematomas, la dificultad de cicatrización u otras anomalías [91,92 y 93].

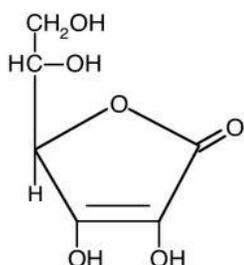


Fig 4. Estructura química de la vitamina C o ácido ascórbico, es un derivado de la hexosa, sintetizada a partir de la glucosa y galactosa

Posee las siguientes propiedades ^[66, 91,92, 93 y 109]:

- a) Favorece la eliminación de los radicales libres generados por el propio organismo, así como los que proceden del exterior.
- b) Capacidad de este elemento para eliminar las sustancias contaminantes que penetran en el organismo, como el plomo.
- c) Influye positivamente en el tratamientos de Alzheimer o de otros tipos de demencia.
- d) Aunque no cura el cáncer, aumenta las defensas que este tratamiento suele disminuir.
- e) Propiedades antibacterianas, inhibe el crecimiento de la bacteria *Helicobacter pylori*.
- f) Prevenir o mejorar las enfermedades de la piel como la psoriasis, el edema, etc.
- g) Propiedades cicatrizantes: ayuda a la formación del colágeno por lo que resulta ideal en la cicatrización de heridas producidas por traumatismos, cortes, quemaduras, cirugía. Igualmente resultará adecuada para la formación de nuevos tejidos en problemas de huesos rotos, distensiones musculares, rotura de ligamentos, sangrado habitual por la nariz, diverticulitis, etc.

La cosmética se encuentra entre las industrias preocupadas por promover el uso de insumos de origen natural en la elaboración de sus productos con el fin de que estos sean amigables con los consumidores y el medio ambiente. A continuación se definirá el concepto de cosmético.

2.2 Cosméticos y Cosmecéuticos

En México la Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, Bienes y servicios. “Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados”, define a los cosméticos como aquellos destinados para su aplicación directa a la piel sana, sus anexos y faneras con la finalidad de embellecer, mejorar la apariencia y conservar la limpieza o pulcritud de las personas ^[43,63 y 64].

Por otra parte también en nuestro país la Ley General de Salud publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, menciona en su Título Décimo Segundo. “Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación”, Capítulo IX: Productos de Perfumería y Belleza menciona lo siguiente ^[64]:

Artículo 269.- Para los efectos de esta Ley se consideran productos de perfumería y belleza:

- I. Los productos de cualquier origen, independientemente de su estado físico, destinados a modificar el olor natural del cuerpo humano.
- II. Los productos o preparaciones de uso externo destinados a preservar o mejorar la apariencia personal.
- III. Los productos o preparados destinados al aseo de las personas.
- IV. Los repelentes que se apliquen directamente a la piel.

Artículo 270.- No podrá atribuirse a los productos de perfumería y belleza ninguna acción terapéutica, ya sea en el nombre, indicaciones, instrucciones para su empleo o publicidad.

Por otra parte La Reglamentación Técnico-Sanitaria Española adecuada a la normativa de la Comunidad Europea, define así los cosméticos: "Se entiende como cosméticos toda sustancia o preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes del cuerpo humano (epidermis, sistema capilar y piloso, labios, uñas, órganos genitales externos o con los dientes y mucosas de la cavidad bucal), con el fin exclusivo o propósito principal de limpiarlas, perfumarlas y protegerlas para mantenerlas en buen estado, modificar su aspecto y corregir los olores corporales" ^[3 y 58].

Quedan excluidos de las anteriores designas aquellos preparados destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como los destinados a ser

ingeridos, inhalados, inyectados o implantados en el cuerpo humano. Tampoco se consideran cosméticos aquellos preparados destinados a la protección frente a la contaminación o infección por microorganismos, hongos o parásitos ^[58 y 77].

Esta reglamentación deja claro que un cosmético no es un medicamento, no sirve para "el tratamiento" de ninguna dolencia ni enfermedad, únicamente lo que la definición nos dice. Además los cosméticos nunca deben dañar la salud humana en condiciones normales de uso así los productos de higiene y los cosméticos son usados para el cuidado y protección de la piel y las mucosas, careciendo de efecto alguno demostrable sobre la estructura y función de la piel ^[32 y 74].

Sin embargo, el gel de Kiwi no entra dentro de la clasificación de cosmético, debido a que no sólo cumple el propósito de embellecer, mejorar la apariencia y conservar la limpieza o pulcritud de las personas sino que además se espera que este producto posea un efecto terapéutico favoreciendo la cicatrización de heridas en la piel, no obstante este producto tampoco entra dentro de la clasificación de medicamento debido a que el concepto que los define es el siguiente "Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas" ^[110]. Por lo que este producto entra dentro del nuevo concepto de Cosmecéutico, que agrupan a los productos para el cuidado cutáneo que se encuentra en la frontera entre medicamento y cosmético pues contienen principios con actividad farmacológica pero con una clara finalidad protectora o estética. Productos típicos que contienen ingredientes que influyen en la función biológica de la piel. Además de mejorar el aspecto de la piel por contener nutrientes necesarios para la misma ^[111].

Para este tipo de productos no existen actualmente reglamentaciones legales claras, debido a que es un concepto que se ha introducido en los últimos años, pero se entiende que son cosméticos por su función antes que por su contenido. Se entiende que la palabra cosmecéuticos es un calificativo y no un sustantivo.

Por otro parte al igual que los Cosmecéuticos y los cosméticos de aplicación tópica pueden aplicarse en tipos diferentes de estados de agregación de la materia entre las que se presentan ^[5 y 70]

- a) *Formas líquidas*, bastante frecuentes. Pueden prepararse como soluciones, suspensiones o emulsiones
- b) *Formas sólidas*, ejemplo los polvos suavizantes y lubricantes y barras o lapiceros.
- c) *Formas semisólidas* constituyen, el grupo más amplio dentro de las formulaciones de aplicación sobre la piel y diversas mucosas.

2.3 Geles

Los sistemas semisólidos satisfacen una exigencia de las preparaciones de aplicación tópica, ya que, en general, poseen buena adherencia, lo que hace que permanezca sobre la superficie de aplicación por un tiempo razonable para poder nutrir, hidratar o proteger la piel y así, cumplir el propósito al que muchas veces están destinados hasta que son eliminados por lavado ^[7 y 51].

2.3.1 Definición

Gel es un estado de la materia intermedio entre el sólido y el líquido. Las preparaciones semisólidas son dispersiones de sólidos en líquidos que pueden también ser llamadas soles, estos a su vez pueden ser de tipo lióforo o liófilo. Las primeras son aquellas dispersiones en las que hay muy poca atracción entre la fase dispersa y el medio. Los soles liófilos son dispersiones en las cuales la fase dispersa exhibe una afinidad definida hacia el medio, y por lo tanto, hay una gran solvatación de las partículas dispersas ^[3,38 y 51].

Un gel está constituido por una reticulación de polímeros o moléculas de cadena larga, que se unen entre sí formando una red enmarañada y por un líquido en que se encuentra inmersa esa red. Las propiedades del gel dependen de la interacción entre esos dos componentes. El líquido impide que la red colapse en una masa compacta, la red impide que el líquido fluya libremente. Los geles varían en consistencia desde fluidos viscosos hasta sólidos casi rígidos ^[9, 38 y 51].

En el ámbito cosmético están destinados a ser aplicados sobre la piel o ciertas mucosas con el fin de ejercer acción local o dar lugar a la penetración cutánea de los activos que contienen ^[51, 69 y 74].

Según la USP los geles son sistemas semisólidos compuestos que consisten de partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido ^[43].

La FEUM define gel como una preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida ^[57].

2.3.2 Formación de geles

La formación de un gel depende del agente gelificante a partir del cual se forme y se agrupan del siguiente modo:

a) *Gelificación dependiente del pH del medio*

A partir de polímeros que dan lugar a soluciones ácidas que al neutralizar con las bases adecuadas, aumentan la viscosidad y disminuyen la turbidez del medio. El mecanismo por el cual se forma el gel es el siguiente: a bajos valores de pH, se disocia una pequeña proporción de grupos carboxílicos del polímero, formando una espiral flexible. La adición de una base produce la disociación de grupos carboxílicos, ionizándose, creando repulsión electrostática entre las regiones cargadas, expandiéndose la molécula, haciendo más rígido el sistema, gelificándolo. Se pasa de una estructura espiral a una desenrollada o extendida, ejemplo carbómero. Si se agrega un exceso de base puede producir una pérdida de viscosidad al neutralizarse los grupos carboxílicos. El agregado de electrolitos a estos geles, como por ejemplo cloruro de sodio, disminuye la viscosidad, ya que los grupos carboxílicos cargados se rodean de cationes metálicos, produciéndose una neutralización de cargas, lo que impide la formación de una matriz rígida ^[3,7,25,38 y 41].

b) *Gelificación independiente del pH del medio*

Estos sistemas interactúan en presencia de un disolvente formando una estructura polimérica entrelazada similar a una red de fibrillas y dejando una fase continua atrapada en los intersticios de la red. Los enlaces cruzados son un tanto más complejos que los enlaces de hidrógeno al azar entre cadenas poliméricas adyacentes, en este caso limitan la movilidad de las cadenas poliméricas confieren estructura al gel. Los enlaces cruzados pueden ser enlaces químicos o físicos, por ejemplo, formaciones de triple hélice en los geles de gelatina, basadas en enlaces de hidrógeno que forman puentes de este elemento entre el solvente y los grupos carboxílicos del polímero. Las porciones de la

cadena polimérica situada entre los enlaces cruzados pueden moverse, pero estos puentes limitan el movimiento global de las cadenas [7,9,38 y 41].

2.3.3 Preparación de geles

Según la naturaleza, los geles se preparan generalmente por uno de los cuatro métodos siguientes [3,9,29,38 y 78]:

a) Enfriamiento:

Se preparan empleando una dispersión no muy diluida de agente gelificante, en agua caliente. Al enfriarse el sol, las partículas dispersas muy hidratadas pierden su estabilidad, se aglomeran y forman el gel.

b) Doble composición o metátesis:

Al reducirse la vaina de hidratación de las cadenas poliméricas se produce la gelificación.

c) Cambio de disolventes:

Si se agrega alcohol o acetona a un sol liófilo en el agua, el sistema se hace sensible a los electrólitos, comportándose como un sol liófilo. Esta acción se atribuye a la eliminación por el alcohol o la acetona de la capa estabilizante de moléculas de agua; la estabilidad de las partículas no hidratadas “desnudas” depende del potencial Z y por consiguiente los electrolitos pueden efectuar la coagulación.

d) Electrolitos:

El agregado de grandes cantidades de electrolitos (salazón o salting out) a soles liófilos provoca la coagulación o precipitación de las sustancias dispersadas. Esta coagulación se debe a la deshidratación de las partículas dispersas.

2.3.4 Clasificación de geles

Los geles como se ha mencionado pueden formarse de diferentes maneras y estar constituidos por diferentes componentes, por estas razones poseen distintas propiedades, que pueden ayudar a clasificarlos como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Clasificación de geles según diferentes propiedades [3,25,38 y 41].

Característica	Clasificación	Propiedades	
<i>Dependiendo de su comportamiento frente al agua</i>	Hidrófilos o hidrogeles	Constituido por agua, glicerina, propilenglicol u otros líquidos hidrofílicos. Gelificados por sustancias de tipo poliméricas, goma tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxílicos o silicatos de aluminio y magnesio.	
	Geles hidrófobos o lipogeles	Constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificantes con sílice coloidal por jabones de aluminio.	
<i>Según el número de fases en que están constituidos</i>	Bifásicos	El medio líquido lo constituye una sola fase o líquidos miscibles; agua-alcohol, solución hidroalcohólica, aceite, etc.	
	Monofásicos	TOW gel	El lípido se incorpora a la micela que forma el emulgente, el cual se comporta como agente solubilizante. Los TOW gel son geles bifásicos micelares O/W; se presentan en forma de un sistema de cristales líquidos, y viscosos. Son sonoros o vibrantes a la percusión, también llamados “ringing gels”. A estos geles se les puede incorporar sustancias tanto lipo como hidrosolubles.
		TAS gel	Son geles transparentes basados en emulsiones de siliconas W/S (agua / silicona). Se consideran como una crema transparente de agua en siliconas, de gran aplicación cosmética.
<i>Clasificación de los geles por su viscosidad</i>	Geles fluidos		
	Geles semisólidos		
	Geles sólidos		
<i>Clasificación de los geles por su estructura</i>	Geles elásticos	Aquél a partir del cual se puede regenerar fácilmente el sol original, por la adición de agua y calentamiento de ser necesario.	
	Geles no elástico	Por ej. El gel de sílice, forman vidrios o se reducen a polvo y pierden su elasticidad al secarlos, los capilares de sus paredes se vuelven rígidos al deshidratarse, no se puede obtener el sol por la mera adición de agua al sólido seco.	

2.3.5 Propiedades de los geles

Existen diferentes propiedades que son utilizadas para caracterizar un gel como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades de los geles ^[9,25 y 34]

Propiedad	Descripción
<i>Viscosidad</i>	Es la resistencia que ofrece cuando se aplica una fuerza interna que tiende a deformarlos. Este parámetro puede influir en la adhesión que tiene el gel sobre el sustrato y el efecto de los activos sobre este.
<i>Claridad</i>	Translúcidos: las partículas dispersadas son muy pequeñas, lo que permite que esparzan la luz. Opacos: en la dispersión existen pequeñas gotitas insolubles que esparcen la luz y dejan el producto opaco Claros: los comúnmente llamados geles transparentes, poseen esta característica debido a que se encuentran en un sistema de fase simple, compuestos de materiales solubles en agua o aceite
<i>Poder suspensor</i>	Es la resistencia inicial al flujo del gel, cuando se aplica una fuerza. Es un parámetro importante para mantener la mezcla homogénea de activos y mantener suspendidos las partículas que puedan dar mejor presentación al producto
<i>Sinéresis</i>	El líquido intersticial es expulsado quedando en la superficie del gel y el sistema se contrae.
<i>Imbibición</i>	Es la capacidad de absorber líquido. El disolvente penetra en la matriz del gel y aumenta su volumen
<i>Tixotropía</i>	Es la disminución en la viscosidad de un gel por efecto de una fuerza seguida por una recuperación gradual cuando se retira este esfuerzo, debido a la ruptura de los enlaces para formar un sol lióforo.
<i>pH</i>	Ayuda al desarrollo de la adecuada viscosidad del gel, sobre todo en aquellos que son formados por polímeros sintéticos ácidos.

2.3.6 Ventajas y desventajas de los geles

La aplicación de los geles sobre la piel presenta ventajas y desventajas en su formulación y aplicación como a continuación se ejemplifica [69,70,77 y 78].

Tabla 4. Ventajas y desventajas de los geles

<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
<ul style="list-style-type: none"> ⊖ Bien tolerados ⊖ De fácil limpieza ⊖ Producen frescor ⊖ Son estables ⊖ Fácil aplicación ⊖ Económicos 	<ul style="list-style-type: none"> ⊖ Incompatibilidad con numerosos principios activos ⊖ Tendencia a la desecación

2.3.7 Formulación general de los geles

Generalmente las formulaciones de los geles presentan los excipientes que se mencionan en la Tabla 5.

Tabla 5. Excipientes de la formulación general de un gel cosmético [18, 70,74 y 86].

<i>Aditivo</i>	<i>Uso</i>	<i>Ejemplo</i>
Principios activos	Aditivos que poseen cierta propiedad que tiene como propósito limpiar, perfumar o proteger.	Kiwi, aloe vera, vitamina A, vitamina E.
Agente dispersante/ disolvente	Disuelven el principio activo por lo que deben elegirse según la naturaleza del PA.	Agua, aceite, alcohol etílico, etc.
Formador del gel	Polímeros del ácido acrílico, versatilidad de usos, agente espesante, estabilizador de emulsiones.	Carbopol.
Conservadores	Se usan para disminuir el riesgo de un ataque microbiológico.	Metilparabeno, propil parabeno.
Amortiguadores	Para modificar la concentración de iones hidrógeno del gel.	Trietanolamina, NaOH, ácido cítrico.
Agentes quelantes	Captación de iones, que pueden provocar la disminución de la viscosidad de los productos.	Acido cítrico, EDTA.
otros	Colorantes, esencias, exfoliantes, filtros solares, tensoactivos, antioxidantes.	Esencia de Kiwi, piedra pómez molida.

El conocimiento de las propiedades antes mencionadas, de las cuales es poseedor el fruto Kiwi, y la formación y formulación de geles, pueden ser utilizadas para el desarrollo y perfeccionamiento de formas cosméticas que favorezcan el tratamiento cosmético de algunas complicaciones que lo permitan. Por otro lado el desarrollo de cosméticos, necesariamente requiere del conocimiento de la anatomía y las funciones de la piel por lo que a continuación se tratan dichos temas.

2.4 La Piel

La piel valiosa e imprescindible no es sólo una simple envoltura del cuerpo humano. Es un órgano verdaderamente fascinante y maravilloso, una frontera activa entre el entorno y el cuerpo ^[46].

2.4.1 Fisiología de la piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano o animal. Este órgano tiene un peso aproximado de 3 kg en el caso de una mujer promedio y 5 kg en el caso de un hombre promedio ^[46 y 70].

Existen dos tipos de piel, la mayor parte del cuerpo está cubierto por un tipo con pelos que crecen en poros o folículos y otro desprovista de pelos y folículos pilosos, marcada por pequeñísimas líneas y surcos que es único y característico para cada persona (Figura 5) ^[46 y 71].

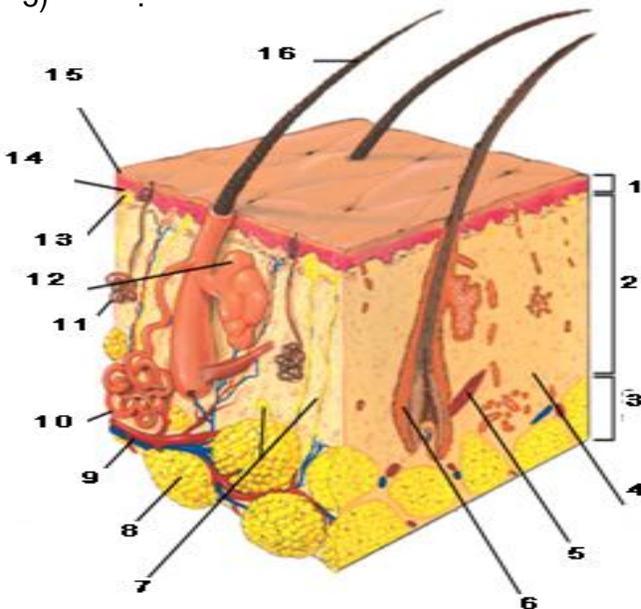


Figura 5. Estructura de la piel. Donde los números representan
 1. La epidermis, 2. La dermis, 3. Tejido subcutáneo, 4. Tejido conectivo, 5. Músculo afeotor, 6. Folículo piloso, 7. Nervios, 8. Tejido adiposo, 9. Venas, 10. Glándula apócrifa, 11. Glándula ecrina, 12. Melanocito, 13. Estrato germinativo, 14. Estrato córneo, 15. Cabello.

La piel está dividida en tres niveles microanatómicos o tres capas superpuestas, que de la superficie a la profundidad son: epidermis, dermis y el tejido celular subcutáneo o hipodermis ^[24,30 y 71].

2.4.2 La epidermis

La epidermis es la capa externa delgada de la piel compuesta, en ella encontramos elementos celulares fijos: queratinocitos, melanocitos, células de Merckel y células de Langerhans^[30].

Los queratinocitos también denominados células escamosas, constituyen el 80 – 90% de la epidermis. Según su localización la epidermis se divide en los siguientes estratos o capas (Figura 6):

En orden desde el interior hacia la superficie^[30 y 71]

- a) Estrato basal o germinativo (*Stratum germinativum o basale*): monocapa de células cilíndricas bajas u ovals, localizadas inmediatamente por encima de la unión dermo – epidérmica.
Las células basales se dividen continuamente, formando nuevos queratinocitos que reemplazan a los antiguos que se desprenden de la superficie cutánea.
La epidermis no tiene aporte directo de sangre, sino que es irrigada por los grupos de vasos sanguíneos de la parte superior de la dermis^[24,30,46,70,72 y 73].
- b) Estrato espinoso (*stratum spinosum*): Ésta y la capa germinativa son las dos capas vitales de la epidermis, que en conjunto se denominan como *Stratum Malpighi*. Se compone por células con forma poligonal: queratinocitos de recién formación con citoplasma eosinofílico. Mientras los queratinocitos se encuentran en ésta capa, están unidos entre si por puentes que semejan espinas. A los puentes de cohesión se les denomina desmosomas^[24,30,46 y 70].
- c) Estrato granuloso (*Stratum granulosum*): se compone de 4 a 5 capas de células aplanadas, el citosol contiene gránulos basófilos denominados, gránulos de queratohialina, precursor de la filagrina, proteína que promueve la formación de queratina^[24, 70 y 94].

Las células de este tipo se irán aplanando hasta transformarse en una lámina de queratina y ocupará su lugar en la nueva capa interna del estrato córneo en forma de una escama madura ^[46].

- d) Estrato córneo (*Stratum corneum*): Es la capa más superficial. El estrato córneo previene la entrada de la mayoría de las sustancias extrañas y la pérdida de fluidos corporales por que esta capa se distingue como la más gruesa y eosinófila ^[71 y 72].

El número de capas del *Stratum corneum* varía según la parte del cuerpo, desde una única capa en la conjuntiva que recubre el ojo hasta miles en las plantas de los pies. Cada escama es un disco de forma tosca, tienen una pared proteica resistente y se encuentra rellena de queratina ^[24,30 y 46].



Figura 6. Los 4 estratos que componen la epidermis y sus diferentes tipos celulares.

Otros componentes son:

Células de Langerhans. Células dendríticas dispersas entre los queratinocitos principalmente en el estrato de Malpighi. Se originan en la médula ósea y aparecen en la epidermis a partir de la séptima semana de gestación. Su función es procesar y presentar antígenos a otras células inmunocompetentes ^[6,24 y 30].

Células de Merckel. Localizados en la zona basal de la epidermis. Contienen granos electrodensos (neurosecretorios) intracitoplasmáticos. Son células capaces de actuar como receptores sensitivos a la presión, concentradas en la palma de la mano y la planta de los pies ^[30 y 73].

2.4.3 La Dermis

La dermis o corión, está constituida por fibras de proteínas colágeno (fibras duras y resistentes), elastina (fibras elásticas), sustancia fundamental intersticial amorfa, fibroblastos, dendrocitos dérmicos, macrófagos, mastocitos, y linfocitos. Su grosor es variable según la edad y topografía cutánea. El colágeno es el principal elemento de la dermis (70 a 90%); principalmente de tipo I (fibras gruesas), que le dan a la piel la consistencia y elasticidad característica del órgano ^[6,24,30 y 70].

Histológicamente la dermis se divide en dos capas:

- a) *Estrato Papilar*. Compuesto por tejido conectivo laxo, fibras de colágeno tipo III, y asas capilares.
- b) *Estrato Reticular*. Compuesto por tejido conectivo denso, fibras de colágeno tipo I, fibras elásticas, en donde se encuentran microscópicamente mastocitos, reticulocitos y macrófagos. En su porción inferior se observa una capa de músculo liso que conforma al músculo piloerector. En la piel facial existe musculatura de tipo estriado en donde hay fijación de los músculos de la mímica en la dermis ^[70,24 y 30].

Los macrófagos, dendrocitos dérmicos, mastocitos y linfocitos (80% tipo T y 20% tipo B), están relacionados con la actividad macrofágica y la respuesta inmune ^[30].

2.4.4 Tejido celular subcutáneo o hipodermis

También denominado panículo adiposo, está localizado por debajo de la dermis y compuesto por lobulillos adiposos delimitados por septos de tejido constituido por colágeno y vasos que se encuentran también en la dermis reticular. Es dos o tres veces más grueso que la dermis, exceptuando zonas como los párpados, partes de la cara, los genitales y los dedos. Se cree que la capa grasa posee una función aislante ^[24,30 y 45].

2.4.5 Funciones de la piel

A continuación se mencionan algunas de las principales funciones de la piel.

La piel debe ^[6,24,30 y 45]:

- a) Controlar la pérdida de agua del cuerpo.
- b) Proteger al cuerpo de las radiaciones nocivas del sol.
- c) Controlar el paso de materiales extraños.
- d) Prevenir la entrada de microorganismos dañinos.
- e) Amortiguar los traumatismos por golpes y choques.
- f) Regular la pérdida de calor por parte del organismo.
- g) Recibir información del entorno y transmitirla al cerebro.
- h) Mediante su color, textura y olor, transmitir señales sociales y sexuales a otros individuos de la especie.

2.4.6 Cuidados de la Piel

Mantener la piel en buen estado no sólo depende de factores hereditarios o de no sufrir alteraciones cutáneas como dermatitis, psoriasis o similares. Gran parte de su aspecto obedece directamente a los cuidados que le dispensamos. Entre lo que conviene evitar destacan la exposición al sol sin protección, el aire acondicionado, el tabaco, la contaminación ambiental o una mala alimentación, sedentarismo, o estrés emocional. Por el contrario, una dieta y un estilo de vida equilibrados serán grandes aliados para que luzca sana ^[12,51,67,71 y 86].

La piel se renueva constantemente: cada 28 días. Esa permanente renovación requiere un aporte continuo de nutrientes, pues son esenciales para la piel y su déficit en la dieta ocasiona alteraciones en su crecimiento y apariencia ^[12, 67,94 y 95].

Agua: La hidratación, se consigue mediante el agua de los alimentos que ingerimos y el agua de bebida. Debemos tomar diariamente cerca de 1,3 litros de agua para mantener el nivel adecuado de hidratación. De este modo, la piel se mantiene perfectamente hidratada y se eliminan más fácilmente las toxinas que la perjudican ^[12,67 y 94].

Por otra parte todos los tratamientos cosméticos requieren como premisa una limpieza cuidadosa y detenida, las misiones esenciales de la cosmética consisten en normalizar la condición de la piel y tiene como finalidad reestablecer la limpieza de la misma. Al mismo tiempo que frena el aumento de gérmenes indeseables de la flora cutánea ^[12 y 67].

Los rituales exagerados de limpieza pueden ejercer una influencia negativa sobre la estabilidad y la aptitud funcional de la piel. Por ejemplo, sí la piel se moja en exceso a causa del lavado, de tal manera que la capa córnea relajada facilita la penetración de sustancias perjudiciales. La capacidad de la piel para regenerar el manto ácido protector es muy diversa ^[12,67,86,94 y 95].

Para la limpieza se emplean:

- a) *Sustancias con alto poder detergente (tensoactivas).*
- b) *Jabones alcalinos.*
- c) *Detergentes sintéticos.*

Además debemos tomar en cuenta que para mantener la piel sana debemos procurar una alimentación balanceada, pues es simplemente una manera de ser cortés con la piel que nos recubre (Tabla 6).

Tabla 6. Nutrientes necesarios para el cuidado de la piel [12,67,69,94 y 95]

Nutriente	Propiedad	Componentes	Fuentes de obtención
Ácidos grasos	Estructuración y tersura	Ácidos grasos <i>monoinsaturados</i>	En el aceite de oliva y el aguacate.
		Ácidos grasos <i>poliinsaturados</i>	En aceites de semillas, frutos secos oleaginosos y el pescado (sobre todo el azul).
		Vitamina E	Cereales integrales y en algunos vegetales de hoja verde, en aceites vegetales y fruto secos, en el germen de trigo.
Frutas y verduras	Pro-vitamina A o β -caroteno		Posee, además, acción antioxidante. Está en verduras de hoja verde y de coloración rojo, anaranjado o amarillento (zanahoria, calabaza) y en ciertas frutas (cerezas, melón, nectarinas).
	Vitamina C		De potente acción antioxidante y relacionada con la producción de colágeno. Se encuentra en frutas y verduras frescas, en ensaladas, por ejemplo. Abunda en: pimientos, kiwi, cítricos, melón, fresas, moras, frutas tropicales, col, tomate.
	Licopeno		Es un pigmento antioxidante que confiere su color característico al tomate y que también está presente en la pulpa de la manzana, la sandía, la papaya y el pomelo rosado.
	Vitamina A		Presente sólo en los alimentos de origen animal, como hígado, grasas lácteas (nata y mantequilla), yema de huevo y lácteos completos. Ejerce un papel esencial en la renovación de la piel y de las mucosas.
Vitaminas del grupo B	Contienen vitaminas, minerales y proteínas, entre otros nutrientes, necesarios para ayudar a mantener un buen estado de la piel e intervienen en procesos de renovación celular	Ácido fólico o vitamina B9	Está relacionada con la renovación celular.
		<i>Vitamina B2 o riboflavina:</i>	Actúa contra la seborrea.
		Vitamina B3 o niacina:	Participa en la síntesis de la queratina.
		<i>Vitamina B5 o ác. pantoténico:</i>	Desempeña un papel destacado en la salud de la piel.
		<i>Vitamina B6 o piridoxina</i>	Está relacionada con el metabolismo correcto del zinc, mineral que forma parte de la epidermis.
Minerales	<i>Selenio</i>		Mineral con acción antioxidante, relacionado con un menor riesgo de aparición de ciertos tumores. Se encuentra en: carne, pescado, marisco, cereales, huevos, frutas y verduras.
	<i>Hierro</i>		Su déficit suele ser la causa de que la piel esté pálida por la disminución de la hemoglobina. Se encuentra en: vísceras, carnes, pescados y huevos, levadura de cerveza, frutos secos y desecados, cereales de desayuno, legumbres y verduras de hoja verde.
	<i>Azufre</i>		Un mineral indispensable en la síntesis de queratina y también ejerce una acción anti-seborreica . Abunda en: huevos, leche y derivados, cereales integrales, levadura de cerveza.
Proteínas	Son constituyentes básicos de la piel		Carnes, pescado, huevos y sus derivados y de lácteos, así como de legumbres, cereales y frutos secos.

2.4.7 Alteraciones de la piel (lesiones)

Cuando a la piel no se le proporcionan los cuidados necesarios, como la sana alimentación e hidratación adecuada ésta puede estar más propensa a sufrir alteraciones que puede llegar a dañar su constitución y alterar sus funciones fisiológicas.

Clasificación de acuerdo al agente que produce la lesión ^[6,15,86 y 90]

- d) *Lesiones producidas por calor*: el calor es responsable de las quemaduras, una de las lesiones más generales de la piel (Fig 7).
- e) *Lesiones producidas por productos químicos*: el contacto de la piel con estos productos puede ser responsable de la aparición de dermatitis o edema, pero existen productos químicos que como los álcalis o los ácidos producen quemaduras por contacto en la piel.
- f) *Lesiones producidas por objetos externos cortantes o punzantes*: multitud de objetos afilados o punzocortantes son responsables de cortes, arañazos, pinchazos, etc.
- g) *Lesiones producidas por rozamiento*: el rozamiento de la piel con algunas superficies ásperas produce, en mayor o menor grado, lesiones en la piel con la aparición de enrojecimiento, rozaduras o ampollas.
- h) *Lesiones producidas por el sol*: los rayos ultravioleta del sol agreden la piel y son responsables de enrojecimiento de la piel y quemaduras. Además es conocida la importancia de la radiación solar en el desarrollo del cáncer de piel (Fig 8).

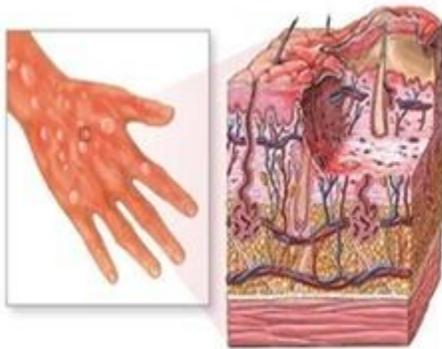


Figura 7. Lesiones producidas por calor, que pueden producir ampollas, úlceras y erosiones

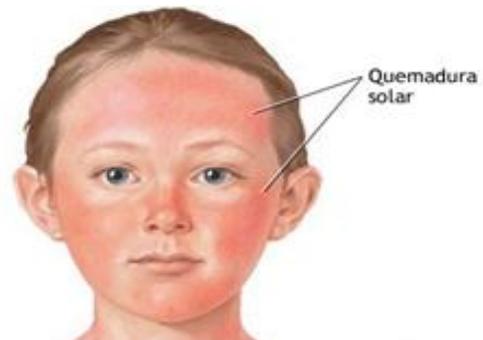


Figura 8. Lesiones producidas por el sol, que originan enrojecimiento de la piel por quemaduras.

Otra clasificación es de acuerdo al tipo de herida, estas pueden ser *agudas* o *crónicas* [16,72 y 94].

a) *Agudas*:

En ellas la cicatrización sigue un proceso ordenado que tiene como resultado el establecimiento de una cicatriz estable con buenos resultados en cuanto a la integridad del tejido.

b) *Crónicas*:

No siguen el mismo proceso que las anteriores por lo que el resultado funcional no es el más óptimo es decir, en muchos casos no se alcanza la funcionalidad inicial y se requiere de cirugía para eliminar aquellos elementos que entorpezcan la cicatrización.

Por otra parte, las lesiones provocadas sobre la piel estimulan mecanismos que eventualmente contribuyen a tender un puente sobre la herida y restablecer, en mayor o menor grado, la continuidad anatómica y fisiológica, se agrupan en la denominación general de restitución de los tejidos que a su vez se refiere a los procesos de regeneración, reparación y cicatrización [42 y 70].

2.5 Proceso de cicatrización

Este proceso se lleva a cabo en varias etapas que no suceden unas a otras sino que se superponen parcialmente. Estas etapas son ^[42,70 y 100].

- A) Hemostasia
- B) Inflamatoria
- C) Proliferativa
- D) Remodelación

- A) Hemostasia

La hemostasia es el conjunto de mecanismos aptos para evitar la pérdida de sangre tras una ruptura vascular. Es la capacidad que tiene un organismo de hacer que la sangre permanezca en los vasos sanguíneos. Es compleja, se lleva a cabo a través de una gran cantidad de reacciones, enzimas y tejidos. Esta a su vez se puede distinguir en las siguientes fases:

- a) *Fase Vascolar:*

Inmediatamente después de que se lesiona o se rompe un vaso, el traumatismo de su pared provoca su contracción y reduce el flujo de sangre procedente del mismo. Los reflejos locales producen la contracción muscular que hacen vasoconstricción de forma natural ^[10,11 y 69].

Esta respuesta vasoconstrictora cumple dos finalidades en la hemostasia: por una parte disminuye la pérdida de sangre, gracias al cierre del vaso lesionado y por otra inicia la segunda fase la plaquetaria facilitando la adhesión de las plaquetas ^[10 y 69].

- b) *Fase Plaquetaria:*

Es el proceso de formación del "tapón hemostático primario" o "tapón plaquetario", sobre la superficie vascular lesionada. Las plaquetas constituyen el trombo plaquetario, que se forma porque los trombocitos se adhieren fuertemente al colágeno libre del vaso

sanguíneo dañado y así proporcionan la hemostasia primaria o provisional, y también intervienen en la coagulación plasmática. Las plaquetas se adhieren a las estructuras subendoteliales que han quedado expuestas por la lesión, que a su vez, supone un cambio de forma en la plaqueta, se vuelven más rugosas con espículas para poder adaptarse a los cúmulos. Simultáneamente se produce la liberación del contenido de los gránulos de las plaquetas, liberan:

ADP, Calcio, Serotonina y Tromboxano A_2 que realizan tres funciones:

Aumentar la adhesión plaquetaria iniciada

Aumentar la vasoconstricción del vaso o vasos sanguíneos

Contribuir a la activación de los factores X y II de la coagulación.

Se completa de ésta manera la hemostasia primaria. Esta unión es laxa en principio y después se vuelve irreversible [10,11,22,23,27 y 69].

c) Fase sanguínea o coagulación:

El tercer mecanismo de la hemostasia es la formación del coágulo de sangre. La coagulación plasmática o formación de fibrina consiste en la transformación del fibrinógeno (soluble) en fibrina (insoluble), por medio de la trombina, la cual es una enzima proteolítica que se forma por activación de la protrombina. La protrombina y el fibrinógeno, junto a otras proteínas, constituyen los factores de coagulación necesarios para la formación de fibrina. La coagulación intensifica la hemostasia iniciada con la vasoconstricción y desarrollada por las plaquetas. La transformación de protrombina en trombina se considera que ocurre por dos vías, aunque en realidad éstas interactúan constantemente, las cuales están representadas en la Figura 9 [10,22,27 y 69].

Estas vías para la coagulación son: intrínseca, más lenta y extrínseca. Estas vías varían en los pasos iniciales, luego se interceptan en un punto. En la vía intrínseca existen reacciones antes de llegar al factor X; la vía extrínseca es más rápida, sólo hay un paso previo para activar al factor X. Este es el responsable del paso de protrombina a trombina que transforma fibrinógeno en fibrina. También ocurre una retracción del coágulo con lo que se aproximan los bordes de la herida y se hace más denso impidiendo la salida

de la sangre. Al mismo tiempo el organismo tiene mecanismos de control para evitar la coagulación intravascular y evitar la transmisión de la coagulación [10,11,69 y 100].

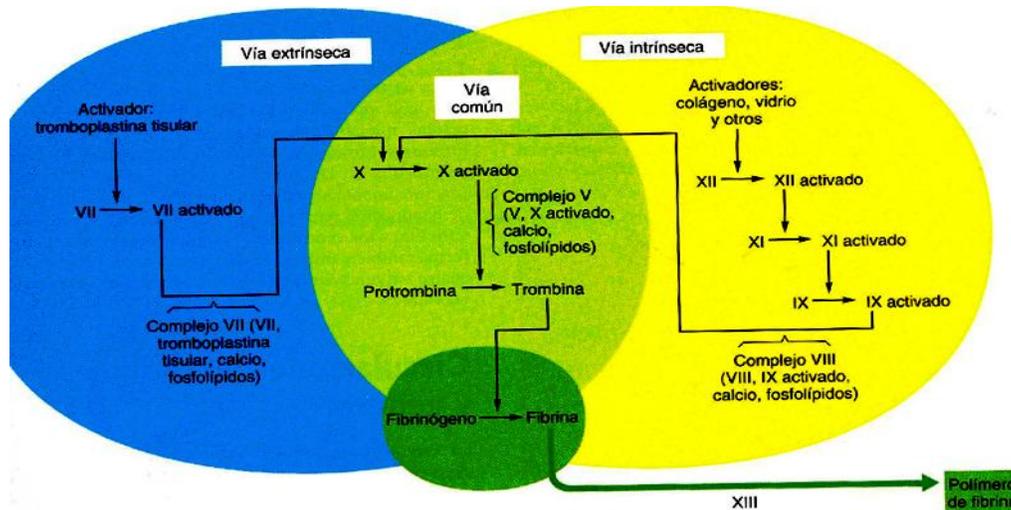


Figura 9. Cascada de la coagulación: vía intrínseca y vía extrínseca.

Existen sustancias que se oponen a la hemostasia como PGI_2 o prostaciclina: proteína que inhibe la acción de proteínas activadas (factor de coagulación) antitrombina II: proteína circulante que bloquea los factores de la coagulación [11,22,23 y 69].

d) Fase de hemostasia:

Este proceso destruye la fibrina formada durante la coagulación. Se caracteriza por la activación de la plasmina a partir de un precursor inactivo del plasma a la forma activa *calicreína*, que cataliza la reacción de plasminógeno inactivo a plasmina activo. Tiene que existir un equilibrio entre coagulación y fibrinólisis para evitar trombosis e infartos, pues si predomina la fibrinólisis se provocan hemorragias. Estos sistemas pueden fallar, al existir alteraciones de agregación plaquetaria [10,69 y 100].

Como se mencionó en el párrafo anterior existen mecanismos para provocar la disolución de los coágulos, y también existen sustancias que pueden detener la coagulación sanguínea, son llamadas anticoagulantes entre ellos se mencionan los siguientes:

- ⊖ *Citrato de sodio o el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)*: quelantes de Ca^{2+} disminuyendo la concentración del ion, que participa en la cascada de la coagulación.
- ⊖ *Heparina*: activa la antitrombina III, proteína plasmática que se combina con la trombina y la inactiva.
- ⊖ *Dicumarol y warfarina*: fármacos cumarínicos, inhiben la activación celular de la vitamina K, causando déficit de la misma a nivel celular [10,11 y 22].

La siguiente fase que se superpone a la hemostasia es la inflamatoria, que es un proceso complejo en el que intervienen diversos elementos celulares, como a continuación se describe.

A. Inflamación

La inflamación es una respuesta localizada compleja a sustancias extrañas como bacterias o, en algunos casos sustancias producidas en el cuerpo.

El proceso inflamatorio puede diferenciarse en dos tipos:

a) Agudo:

Cuando presentan un período de hinchazón, dolor e incapacidad crecientes, que luego disminuyen en poco tiempo

b) Crónico:

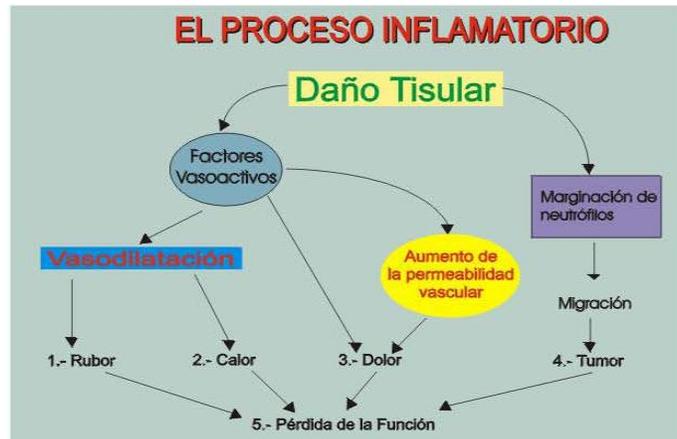
Cuando se prolongan durante meses o años, presentando períodos de mayor o menor intensidad, de acuerdo con factores como la humedad, la dieta o el estado del propio sistema inmunitario. La gravedad, la duración y las características peculiares de cada respuesta inflamatoria dependen del área afectada, de su estado previo y de la causa que la provoca [16 y 101].

Cuando un tejido es dañado, sus células liberan histamina que producen una vasodilatación de los capilares sanguíneos de la región, con lo que se provoca que el flujo de sangre aumente. Cuando se dilatan los vasos, se incrementa su permeabilidad y

ocurre la extravasación de las proteínas plasmáticas hacia los tejidos, lo que resulta en los siguientes signos cardinales (Fig 10) ^[23,26 y 27]:

- a) Rubor (enrojecimiento)
- b) Calor (incremento de la temperatura local)
- c) Tumor (aumento de volumen por edema)
- d) Dolor (sensación angustiante)
- e) Pérdida de la función

Figura 10. La figura muestra como se desencadenan los puntos cardinales del proceso inflamatorio.



Una vez que las células se han extravasado, se dirigen al foco inflamatorio mediante un proceso que se denomina quimiotaxis. La quimiotaxis es un fenómeno de locomoción orientada de acuerdo a un gradiente químico. Diversas sustancias llamadas factores quimiotáxicos, generan un gradiente de mayor o menor concentración que dirige a los leucocitos ^[2 y 54].

Por otra parte, son liberadas al foco traumático sustancias de tipo histamina y serotonina, que favorecen la permeabilidad vascular: facilitando que los leucocitos polimorfonucleares atraídos por quimiotaxis puedan llegar al lugar de la lesión, para incrementar la vasodilatación y permeabilidad de los vasos. Los neutrófilos colaboran en la eliminación de restos necróticos, material extraño y bacterias, y como efecto negativo, producen la destrucción de tejido sano vecino al foco traumático. Al parecer estos fenómenos estimulan la proliferación de linfocitos. Simultáneamente se hacen presentes en el foco los macrófagos, cuyo papel además de fagocitar bacterias y tejido dañado, es liberar colagenasa e incrementar la velocidad de *angiogénesis* (incremento en la actividad

mitótica de células endoteliales capilares) debido a la hipoxia generada en los bordes de la herida. Además los macrófagos son responsables de la fiebre que puede aparecer [42,48,50,53 y 101].

Los residuos orgánicos son expulsados al exterior junto con los exudados o drenados por vía linfática o venosa. Determinados residuos metabólicos se utilizan en la síntesis del futuro tejido cicatrizal [104].

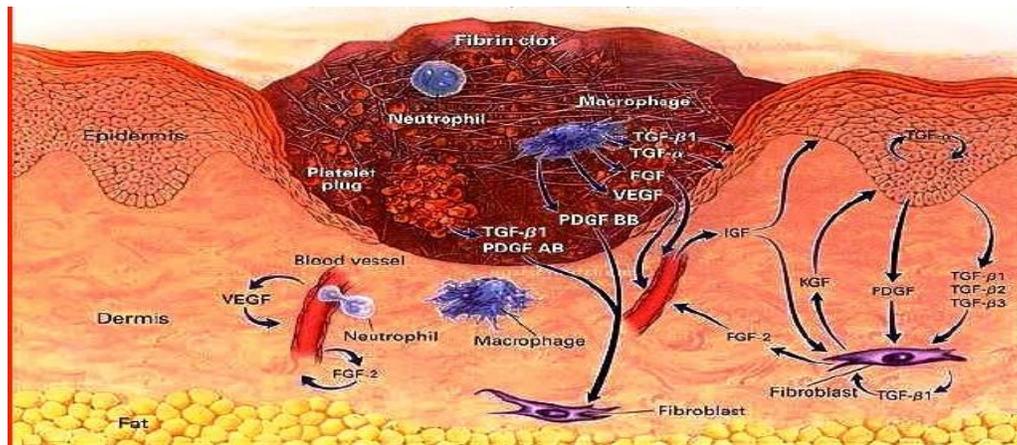


Figura 11. Fase inflamatoria, respuesta a una lesión tisular.

Factores celulares que en este proceso intervienen

a) Fase proliferativa

La inflamación continúa mientras existan residuos en la herida. Por la presencia de residuos u otros objetos puede extender mas allá de lo conveniente la fase de inflamación, dando eventualmente origen a una herida crónica [16 y 70].

Al ir desapareciendo la inflamación, se reduce la secreción de factores de inflamación, los existentes son eliminados y disminuye la presencia de neutrófilos y macrófagos en la zona de la herida. Estos cambios dan indicio de la finalización de la fase de inflamación y comienzo de la fase proliferativa (Figura 12) [16,28, 53 y 102].

Posterior a la aparición de los macrófagos aparecen en escena los fibroblastos, marcando el comienzo de la angiogénesis, este proceso es imprescindible para otras etapas del proceso de cicatrización, tales como la migración epidérmica y de fibroblastos, aportando el oxígeno necesario para los fibroblastos, y células epiteliales para desarrollar

sus funciones. El tejido en que se desarrolla la angiogénesis posee color rojo (es eritematoso) debido a la presencia de capilares sanguíneos [2,16,26 y 53].

De forma simultánea a la angiogénesis ocurre la *fibroplasia* (elevada multiplicación mitótica, colonizando uniformemente toda la extensión de la superficie a reparar) y la aparición del tejido granular, necesario para “rellenar” el agujero que ha dejado la herida. El tejido granular se compone de nuevos vasos sanguíneos, fibroblastos, células endoteliales, miofibroblastos [2 y 53].

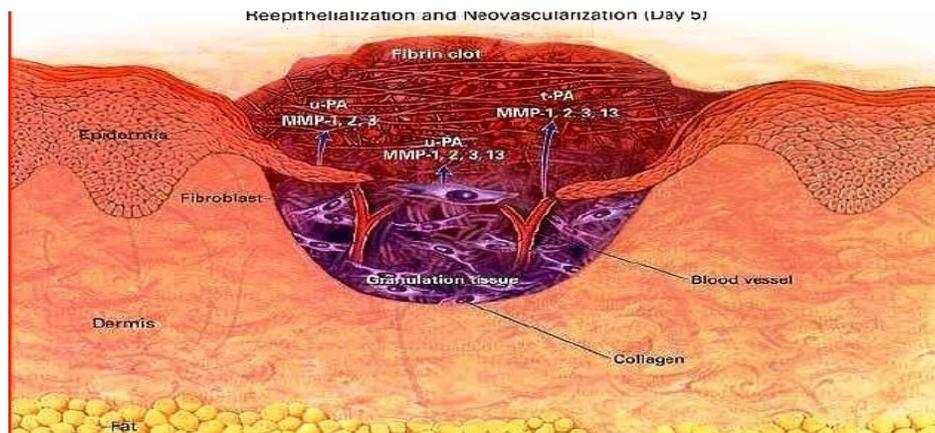


Figura 12. Fase proliferativa y neoformación del tejido

b) Fase de remodelación

A partir de este momento la cicatrización de la lesión tisular puede tomar caminos diferentes dependiendo del tipo y la gravedad de dicha lesión, como a continuación se trata.

Estos mecanismos corresponden a 3 tipos generales [42]:

- A. Reparación
- B. Retracción
- C. Regeneración

A. Reparación.

Para reparar una lesión cutánea se requiere la estimulación del crecimiento de la dermis y la epidermis. La reparación dérmica incluye primero la eliminación de las fibras de colágeno dañadas en el sitio de la herida, principalmente mediante la acción de los macrófagos, y después, la proliferación de los fibroblastos y la posterior producción de nuevo colágeno y otros componentes de la matriz extracelular. La formación de cicatriz se reduce al mínimo cuando se disminuye la extensión de la zona a reparar, al acercar todo lo posible los bordes de la herida mediante suturas (reparación por primera intención) [14,42 y 53].

La reparación de la epidermis incluye la proliferación de los queratinocitos basales del estrato germinativo en el sitio no lesionado que rodea la herida. Hay un marcado incremento de la actividad mitótica dentro de las primeras 24 horas. Al poco tiempo, el sitio de la herida se cubre con una escara. Las células basales en proceso de proliferación del estrato germinativo comienzan a migrar por debajo de la escara y a través de la superficie de la herida [14,42 y 72].

Por detrás del frente de migración se produce una mayor proliferación y diferenciación, que conduce a la restauración de la epidermis estratificada. A medida que las células nuevas finalmente se queratinizan y descaman la escara suprayacente se libera con ellas. Esto explica por qué la escara se separa desde la periferia hacia el centro [14,16 y 72].

En los casos en que se elimina todo el espesor de la epidermis por traumatismo o cirugía, las partes más profundas de los folículos pilosos y las glándulas que permanecen como islotes de células epiteliales en la dermis se dividen y producen células que migran por sobre la superficie expuesta hasta restablecer una capa epitelial completa [16 y 70].

B. Retracción

Retracción significa disminución del tamaño de la herida abierta como consecuencia del movimiento centrípeto de todo el espesor de la piel circundante. Esta forma de restitución del tejido, se observa casi únicamente en piel, pero también contribuye a la curación en los aparatos gastrointestinal y genitourinario, es sumamente económica para el organismo dado que no requiere nuevas formaciones de las estructuras destruidas por la lesión.

Este tipo de reparación resulta práctica cuando hay pérdida de tejido y es del todo independiente de la regeneración epitelial que puede presentarse simultáneamente. Los tejidos que rodean la herida son movilizados y redistribuidos hacia el centro de la solución de continuidad, que cuando no es demasiado grande puede ser cerrada en su totalidad por este proceso. La magnitud de la retracción depende del sitio, tamaño y forma de la herida. En algunas circunstancias la retracción reduce el tamaño del efecto original hasta en un 70%. Así la curación se produce más rápidamente porque sólo hay que reemplazar una tercera parte a la mitad de efecto original [2,26,42,53 y 70].

Para la realización de este proceso se requiere de la cooperación de un tipo de célula especializada llamada miofibroblasto, es un fibroblasto contráctil que posee importantes características [42 y 70].

- a) Estas células tienen rasgos intermedios entre los fibroblastos y la célula muscular lisa.
- b) Sus núcleos son irregulares e indentados, y el citoplasma contiene haces de actina y miosina, así como unos cuerpos densos ocasionales semejantes a los de las células musculares lisas.
- c) Son capaces de sintetizar colágeno tipo II, contribuyendo a la formación del tejido de granulación.

Las heridas que se reparan por retracción tienen abundantes miofibroblastos, mientras que las heridas punzantes o diminutas y las de sutura, en las cuales es necesaria muy poca retracción o ninguna, no los contienen. Y una vez que la retracción de la herida se produce estos desaparecen [14 y 53].

La reparación por contracción puede alterarse de manera insuficiente o excesiva. Las superficies palmares y plantares, son las regiones más propensas a presentar contractura a menudo de carácter grave o incapacitante. Contrariamente la contractura es rara en la reparación de heridas en la piel del dorso y del abdomen [42,16 y 50].

C. Regeneración

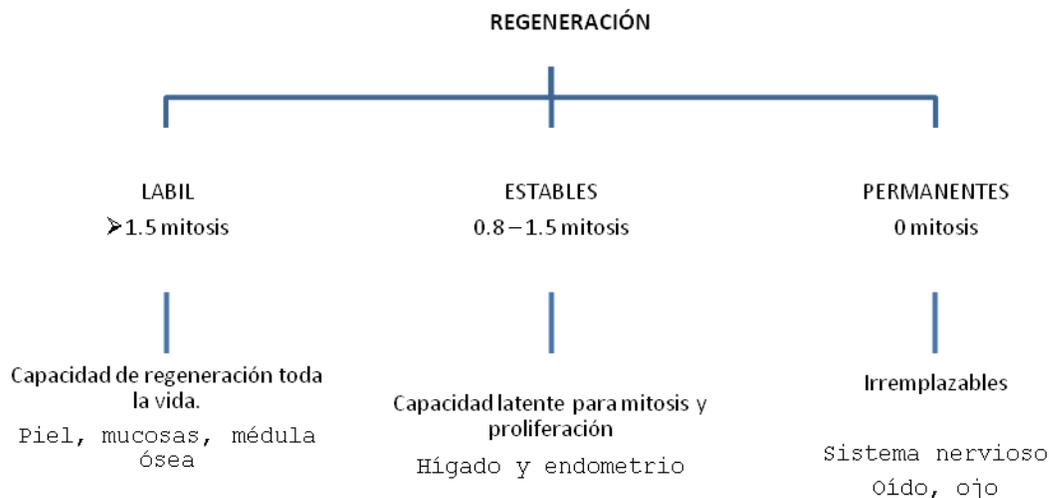
La regeneración es una propiedad básica de los organismos vivos. El objetivo final del organismo es la restitución de una determinada masa de protoplasma, que se logra por proliferación celular o aumento del tamaño de las células, o ambas cosas, así como por la reconstrucción organizada de la arquitectura del tejido afectado. Es también el reemplazo por células de la misma estirpe, de un tejido desaparecido. Se produce regeneración en tres situaciones diferentes en aspecto pero de carácter idéntico que pueden definirse mejor como regeneración fisiológica, compensatoria y patológica [2, 15,16 y 42].

- a) *Regeneración compensatoria*: aparece en órganos pares como los riñones o las adrenales cuando se produce pérdida de uno de ellos.
- b) *Regeneración patológica*: cuando hay pérdida repentina de tejidos epiteliales, en ese caso las células proliferan y aumentan de tamaño hasta que se ha alcanzado nuevamente la masa total de citoplasma que funciona de manera normal [15 y 42].

Depende de factores como:

- Naturaleza y tamaño de la pérdida del tejido
 - Existencia de células de reserva y su potencial velocidad de proliferación
 - Condiciones generales de salud y nutrición del huésped y otros.
- c) *Regeneración fisiológica*: también conocida como renovación celular de elementos de los tejidos. En este tipo de regeneración se clasifica a los tejidos por su capacidad regenerativa, que se cuantifica tomando en cuenta la cantidad de mitosis que son capaces de realizar [15,16 y 42].

Figura 13. Regeneración según la capacidad de generar mitosis.



No obstante, es la capacidad potencial de regeneración y la manifestación real de actividad mitótica en órganos normales el principal factor que determina lo que hará el tejido cuando disminuye la masa total de protoplasma funcional [14 y 28].

El éxito de la cicatrización depende de varios factores que se describen en la Tabla 7.

Tabla 7. Factores que influyen en la reparación de heridas [14,42,28 y 93]

Factores locales	Factores generales	
Tipo de agente que provocó la herida	Edad	
Tamaño de la herida	Temperatura	
Localización de la herida	Luz ultravioleta	
Temperatura	Estado nutricional	Proteínas (metionina) la deficiencia retarda la neovascularización, la síntesis de colágeno y proteoglicanos y la remodelación Vitamina C
Radiación ionizante	Infección generalizada	
Estímulos locales	Hormonas	Corticoides ACTH Tiroxina Estrógenos Hormona de crecimiento
Infecciones		

Otros son por ejemplo:

- d) *Inmunosupresión y drogas citotóxicas*: el uso de ciclosporina A, los agentes citotóxicos dificultan la vasodilatación inflamatoria, disminuye las mitosis celulares crean neutropenia con descenso de la fagocitosis y frenan la síntesis proteica
- e) *Coagulopatias*: gran parte de los trastornos de la coagulación pueden producir retrasos en la cicatrización. Esta circunstancia puede observarse no sólo cuando hay déficit del factor XIII o estabilizador de fibrina y la hemofilia, también disminuyen o bloquean la elaboración de una red de fibrina normal para estabilizar y en parte dirigir los procesos de fibroplastia ^[93 y 97].

1.1.1 Tipos de cicatriz

Una cicatriz es la forma natural del cuerpo de sanar y reemplazar la piel perdida o dañada. Una cicatriz está compuesta normalmente de tejido fibroso. Las cicatrices pueden formarse por muchas razones diferentes, incluyendo como resultado de infecciones, cirugía, lesiones o inflamación del tejido. Las cicatrices pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, y la composición de una cicatriz puede variar con apariencia plana, grumosa, hundida, coloreada, dolorosa o irritada. El aspecto final de una cicatriz depende de muchos factores, incluyendo el tipo de piel y la ubicación en el cuerpo, la dirección de la herida, el tipo de lesión, la edad de la persona que tiene la cicatriz y su estado nutricional. A continuación se mencionan algunos tipos ^[2,16 y 42].

a) *Hipertrófica*:

Se producen cuando hay un crecimiento exagerando del tejido cicatricial, que se origina en la zona de lesión de la piel placas, nódulos o tumores eritematosos o violáceos. Estas cicatrices, aunque aumentan de tamaño, no invaden más allá del sitio de lesión.

Es una extensión anormal de la fase fibroblástica de la cicatrización de la herida. Se resuelven en forma espontánea. Comunes en espalda, tórax, mandíbula y oreja.

Para estas cicatrices existen distintos tipos de tratamientos tales como las inyecciones de esteroides y la cirugía con láser. Muchas veces se pueden combinar las inyecciones

de esteroides con la cirugía, logrando importantes resultados estéticos y recuperando una piel tersa, sin imperfecciones y de aspecto saludable [2,16 y 42].



Figura 14. La figura muestra una cicatriz de tipo hipertrófica en espalda, en un hombre joven.

b) *Queloides:*

Un queloide se inicia cuando la piel tratada o herida segrega, en exceso, sustancias que se llaman "factor de crecimiento". Esto provoca el crecimiento tumoral de la cicatriz. Al mismo tiempo, el tejido conjuntivo que está bajo la epidermis empieza a reproducirse, para tapar la herida.

El queloide debe diferenciarse de una cicatriz hipertrófica, que son menos gruesas y deformes. En tanto, el queloide es un tumor, grande, rojo, que duele cuando se forma y, posteriormente, toma el color de la piel; nunca es pre-canceroso, pero es antiestético y está totalmente contraindicado removerlo a través de cirugía.

El tratamiento de las cicatrices queloides varía porque no tiene una cura simple. El tratamiento puede incluir lo siguiente: Inyecciones de esteroides, crioterapia, terapia de presión, la cirugía y la cirugía con láser [2,16 y 42].

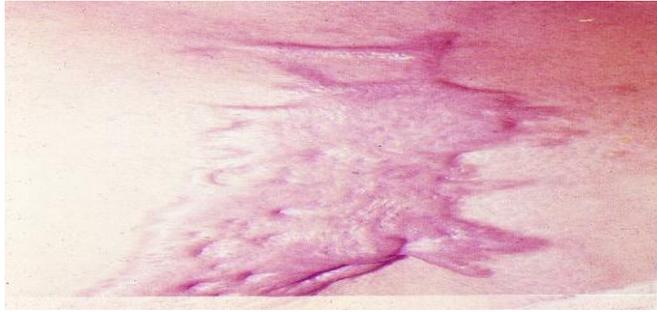


Figura 15. Se muestra una cicatriz de tipo queloide, típicamente desbordada del origen de la lesión.

c) *Contracturas:*

Las contracturas son una incidencia anormal que se presenta cuando se daña y pierde una zona grande de piel, lo que forma una cicatriz. La formación de la cicatriz tira de los bordes de la piel y los une, se origina una reducción en el movimiento. La disminución del tamaño de la piel puede afectar a los músculos, las articulaciones y los tendones, causando una reducción en el movimiento.

Existen muchas opciones de tratamiento quirúrgico diferentes para las contracturas: Injerto de piel o colgajo de piel, Plastia en Z y la expansión de tejido ^[42,70 y 106].



Figura 16. Cicatriz por contractura en la mano de un hombre, la cual causa disminución del movimiento normal de su miembro.

d) Cicatriz atrófica

Cicatriz fina, arrugada y deprimida que resulta de la destrucción del tejido conectivo por un traumatismo o cambios inflamatorios. Las infecciones víricas, como la varicela, la sífilis terciaria, algunas tuberculosis y algunas micosis profundas pueden dejar cicatrices completamente atróficas [2,16 y 42].



Figura 17. Cicatriz atrófica en brazo

III. JUSTIFICACIÓN

Nuestra piel es una barrera de protección contra el medio ambiente e infecciones, pero a lo largo de nuestras vidas tenemos experiencias en las cuales este importante órgano está propenso a sufrir daños, los que pueden ser permanentes como las cicatrices que estéticamente son desagradables. Por otro lado, el actual auge de los productos naturales en los tratamientos cosméticos y el uso de los mismos para conseguir productos que sean amigables con el consumidor y el medio ambiente motivan a que en este trabajo se intente determinar si el fruto de Kiwi (*Actinidia deliciosa*) posee la propiedad de permitir la regeneración adecuada en un tejido lesionado, combatiendo de esta manera el problema estético que consigo pueda atraer.

IV. HIPÓTESIS

Dado que se conoce la basta cantidad de vitamina c y taninos presentes en el kiwi y que éstos poseen efecto directo sobre la cicatrización, se espera que si el gel de kiwi es aplicado sobre una herida el proceso de reparación tisular se vea incrementado permitiendo que la piel logre restituirse adecuadamente, sin dejar marca sobre la superficie lesionada.

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Verificar que el Kiwi (*Actinidia deliciosa*) contenido en un producto cosmético de origen natural, posee propiedades cicatrizantes acelerando el proceso de reparación tisular, al ser aplicados constantemente sobre heridas producidas en piel de cobayos y conejos. Todo esto basándose tanto en la información existente como en la normatividad vigente.

Objetivos particulares:

- Reproducir adecuadamente la formulación del gel de Kiwi propuesta por Márquez, Ramírez, 2004^[40]. Elaborando así un producto cosmético con atributos de calidad que cumpla con la normatividad establecida por la Secretaria de Salud Mexicana
- Determinar la estabilidad del gel de kiwi por medio de análisis de estabilidad acelerada según la NOM-073-SSA1-2005.
- Realizar pruebas de control de calidad para determinar que se encuentre dentro de las especificaciones definidas.
- Realizar ensayos de irritabilidad en piel de conejo para asegurar el uso confiable del producto por el consumidor, descartando así posibles reacciones inflamatorias que pudieran presentarse durante la aplicación de el cosmético analizado.
- Determinar si los productos cosméticos poseen algún efecto sobre la coagulación sanguínea debido a que este proceso influye sobre la cicatrización de heridas. Realizando el ensayo utilizando sangre de voluntarios humanos sanos.
- Aplicar tratamiento a base de los productos cosméticos sobre lesiones en piel de cobayos y conejos para determinar la capacidad cicatrizante del Kiwi presente en la forma cosmética propuesta y el producto comercial.
- Probar el producto cosmético de origen natural que contiene Kiwi, contra un producto comercial ambos aplicados constantemente sobre lesiones provocadas en piel de cobayos y conejos para comprar su eficacia sobre el proceso de reparación tisular.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

a) Equipo, Material y reactivos.

Equipo

- Balanza analítica Mettler Toledo 2004.
- Incubadora serie BD.
- Parrilla eléctrica.
- Agitador magnético.
- Potenciómetro Orion Research modelo 301.
- Rasuradora de uso veterinario con peine del No. 40 y del No. 0.
- Estufa BINDER serie KBF.
- Refrigerador Mabe.
- Ultraturrax.
- Viscosímetro Brookfield RV.

Material

- Matraces aforados de 10, 50 y 100 mL.
- Pipetas graduadas de 1, 5 y 10 mL.
- Probeta de 25, 50 y 100 mL.
- Tubos de ensaye de 12x75 mm.
- Vasos de precipitados de 50, 100, 150, 250, 500 y 100 mL.
- Vidrios de reloj.
- Mortero con pistilo.
- Cajas petri de plástico.
- Cronómetro.
- Espátula cromo – níquel.
- Propipeta.
- Piseta.
- Termómetro.
- Gradilla.
- Bisturí quirúrgico.
- Jeringas 10 mL.
- Mariposas.
- Cepos.
- Cuchillo.
- Gasas estériles.
- Vernier.
- Tela adhesiva.
- Tubos vacutainer con citrato de sodio como anticoagulante.
- Naves de pesado.

Reactivos

- Acido cítrico G.R.
- Aceite de almendras G.R.
- Agua destilada.
- Carbopol 940 G.R.
- EDTA G.R.
- Glicerina G.R.
- Kiwi.
- Medios sólidos: Mc Conkey y Sabouraud.
- Nipagin.
- Nipasol.
- Sulfito de sodio.
- Trietanolamina.
- Vitamina A, E, C.
- Formol.
- Producto comercial: Cicatricure lote: LTM230112

Reactivos biológicos

Se utilizaron 6 conejos albinos sexo indistinto de la cepa Nueva Zelanda de peso entre 2.0 Kg – 3.5 Kg. Sin daño en la piel, los cuales no fueron previamente sometidos a experimentación.

También se utilizaron 7 cobayos de la cepa Harley con peso aproximado entre 300 – 400 g. Sin daño en la piel, dichos animales no fueron previamente sometidos a experimentación.

Todos los animales provenientes del Bioterio de la Facultad de Química de la UNAM. Dichos animales se mantuvieron de acuerdo a Norma Oficial Mexicana NOM – 062 – ZOO – 1999.

Humanos individuos sanos, 4 de sexo masculino y 4 de sexo femenino de entre 23 y 26 años de entre 45 y 52 kg de peso. Los voluntarios donaron 10 mL sangre bajo su propio consentimiento (Anexo 2). Firmando una carta de consentimiento informado, de acuerdo con lo dispuesto en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud y las Buenas prácticas clínicas.

b) Especificaciones propuestas que debe cumplir el gel de kiwi

Las especificaciones fueron tomadas directamente del trabajo de Márquez Ramírez, 2004^[40], dichas especificaciones deben ser cumplidas por el producto terminado antes y después de someterse 180 días a las siguientes condiciones de temperatura y humedad: $45^{\circ}\text{C}\pm 2$, $75\%\text{HR}\pm 5\%$, correspondientes a ensayo de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM-073-SSA1-2005.

Tabla 8. Resultados de las pruebas preliminares de control de calidad del gel de Kiwi

Referencia	Especificación
<i>Apariencia</i>	Semisólido, viscoso, no transparente y suave al tacto.
Color :	Verde, característico del fruto.
Olor:	Característico.
pH:	5.5 - 7.0.
Viscosidad:	8750 - 12000 cps.
Limites microbianos:	Menos de 1000 microorganismos (mesófilos aerobios, coliformes, hongos y/o levaduras)/g. Ausencia de patógenos.
Prueba de irritabilidad en piel:	De no irritante a ligeramente irritante.
Estabilidad acelerada:	Conservación de las propiedades antes y después de la prueba.
Suave al tacto, no debe dejar residuos ni sensación pegajosa.	
No deja residuos o resequedad.	

6.1 Desarrollo del gel de Kiwi

6.1.1 Formulación

Esta formulación fue tomada directamente del trabajo de Márquez Ramírez, 2004^[40] trabajo en el cual se realizó un diseño experimental 2², para finalmente determinar que la formulación que se muestra en la Tabla 9 cumple con las especificaciones propuestas previamente.

Tabla 9. Formulación de gel de kiwi, excipientes uso y cantidades

Aditivo	% en formulación	Función
Agua	cbp 1 L	Disolvente
Propilenglicol	10.0	Humectante, codisolvente y conservador
Glicerina	10.0	Humectante
Aceite de almendras	10.0	Emoliente, humectante,
Kiwi	5.0	Fuente de vitaminas, antioxidante, aclarante
Carbopol 940	2.0	Agente gelificante
Trietanolamina	1.6	Agente neutralizante (base débil)
Vitamina C	1.0	Antioxidante.
Sulfito de sodio	1.0	Antioxidante.
Nipagin	0.3	Conservador.
Nipasol	0.3	Conservador.
Vitamina A	0.05	Regenerador celular y antioxidante.
Vitamina E	0.05	Antioxidante.

A continuación se representa el procedimiento utilizado en la elaboración del gel de Kiwi

6.1.2 Procedimiento de obtención del gel de Kiwi

Verificar orden y limpieza de áreas equipos y material.

Identificación de materias primas.

Se pesaron por separado en la balanza analítica y en naves individuales las correspondientes cantidades de nipagin y el nipasol. Se midieron 10 mL de propilenglicol con una pipeta graduada de vidrio de 10 mL, los reactivos antes mencionados fueron mezclados en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL con ayuda de un agitador de vidrio, para constituir la mezcla 1.

Paralelamente se pesaron los 0.05 g de vitamina A y 0.05g de vitamina E en un vaso de precipitados de vidrio de 50 mL, para evitar la pérdida de cantidades tan pequeñas. Se midieron 10 mL de aceite de almendras con una pipeta graduada de vidrio de 10 mL y posteriormente se pesaron 10 g de glicerina en un vaso de precipitados de 25 mL para luego agregar estos dos reactivos al vaso que contenía las vitaminas y agitar para realizar la mezcla 2.

Por otra parte se pesó 1 g de vitamina C y 1 g de sulfito de sodio en las respectivas naves de pesado, estos sólidos fueron agregados a un tercer vaso de precipitados de 250 mL al que también se agregaron 50.0 g de Kiwi pelado, que fueron pesados en un vidrio de reloj, el fruto se agregó a los otros reactivos con el fin de evitar su oxidación y que pudiera perder las propiedades de interés. Ésta fue la mezcla 3.

En un vaso de precipitados de vidrio de 1000 mL de capacidad agregar 500 mL de agua medidos con probeta de vidrio de 500 mL, pesar en un vaso de precipitados de 50 mL la cantidad de 20.0 g del Carbopol 940, posteriormente el vaso de precipitados de 100 mL se colocó en el Ultraturax. Luego se inició la agitación y agregó el Carbopol de manera lenta pero continua, evitando la formación de grumos, hasta dispersión total del polímero. Se calentó a 75-80°C, posteriormente la suspensión se retiró del fuego.

Se agregaron lentamente cada una de las mezclas realizadas previamente a la suspensión del polímero, ésta mezcla se homogenizó utilizando el aparato Ultraturax,

mientras se agregaron lentamente los 1.6 mL de trietanolamina medidos con una pipeta graduada de vidrio de 2 mL, con la finalidad de neutralizar la suspensión polimérica.

Se permitió que la mezcla se enfriara y posteriormente se envasó y etiquetó en el recipiente de elección. En cuanto se tuvieron listos los tres lotes completos se realizaron los ensayos que más adelante se describen.

Diagrama de proceso.

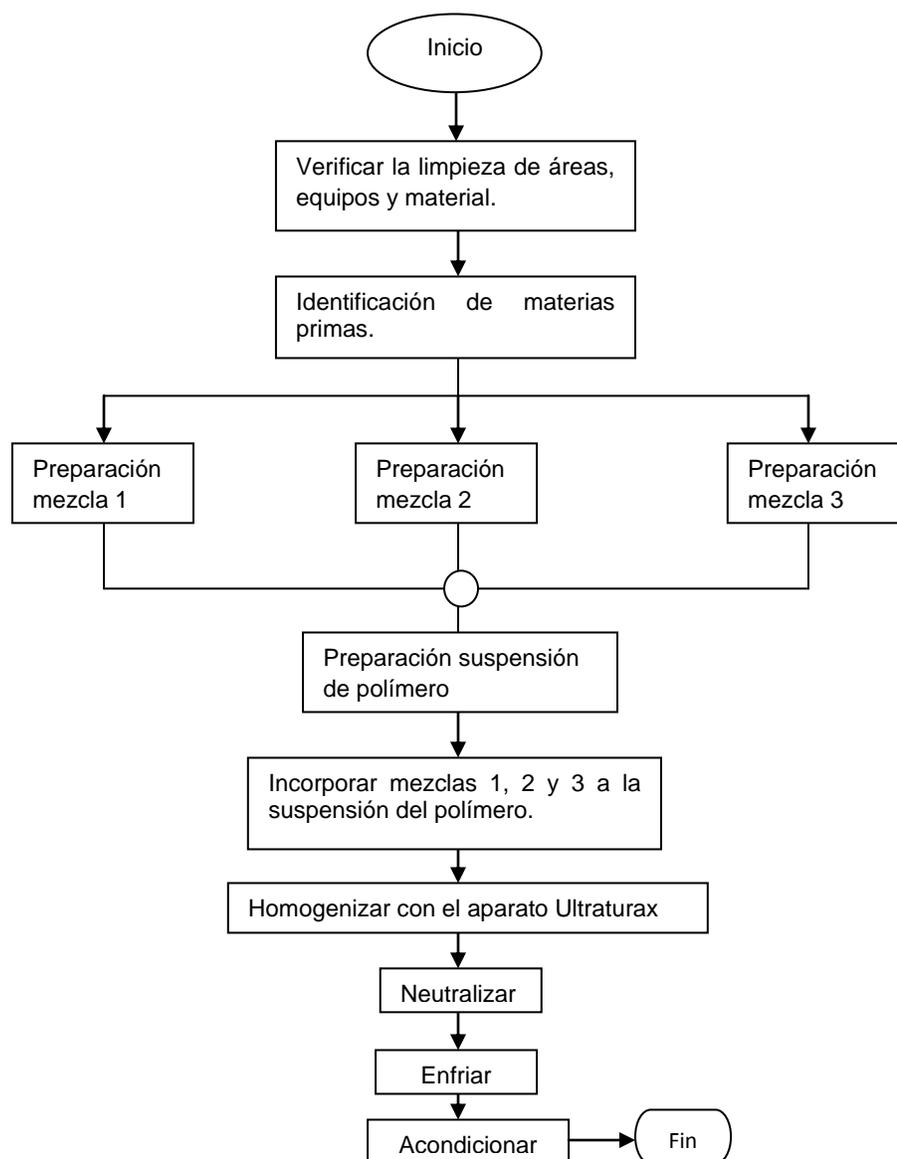


Figura 18. Diagrama de flujo. Procedimiento de obtención del gel de Kiwi

6.2 Control de calidad del gel de Kiwi

6.2.1 Viscosidad ^[57]

La prueba tiene la finalidad de determinar la resistencia que ofrece el fluido en prueba, cuando se le aplica una fuerza interna que lo induce a un movimiento, bajo condiciones establecidas, este parámetro se fija de acuerdo al trabajo de Márquez, Ramírez, 2004^[40]. Esta prueba se realizó antes y después de la someter el producto a los ensayos de estabilidad.

Verificar la limpieza y el adecuado funcionamiento del viscosímetro Brookfield RV.

Identificación de la muestra.

Con una probeta graduada de vidrio se midieron 100 mL de muestra y se colocaron en un vaso de precipitados de 250 mL, posteriormente este se llevó a un baño que permitió equilibrar la temperatura a 20°C, una vez estabilizada se procedió a seleccionar las rpm y el número de aguja indicados. Se determinó que la adecuada era el número 6.

La aguja fue introducida en la muestra de manera inclinada para evitar la formación de burbujas en la parte inferior, una vez adentro se colocó el tornillo al macho, se centró de tal modo, que el oleaje que produjera al girar fuera el mismo en todos los puntos alrededor de la aguja, luego se ajustó el cabezal de tal forma que el menisco quedó en la marca de la aguja.

Se encendió el aparato y se permitió su estabilización, posteriormente se dejó funcionar entre 30 y 60 segundos. Al término del tiempo se oprimió el embrague para detener la escala y anotar las lecturas señaladas, dicha operación se repitió por triplicado y después se promediaron las lecturas.

La lectura promedio obtenida se multiplicó por el factor correspondiente de la Tabla adjunta al aparato, para así obtener la viscosidad absoluta de la muestra en cps.

Diagrama de proceso.

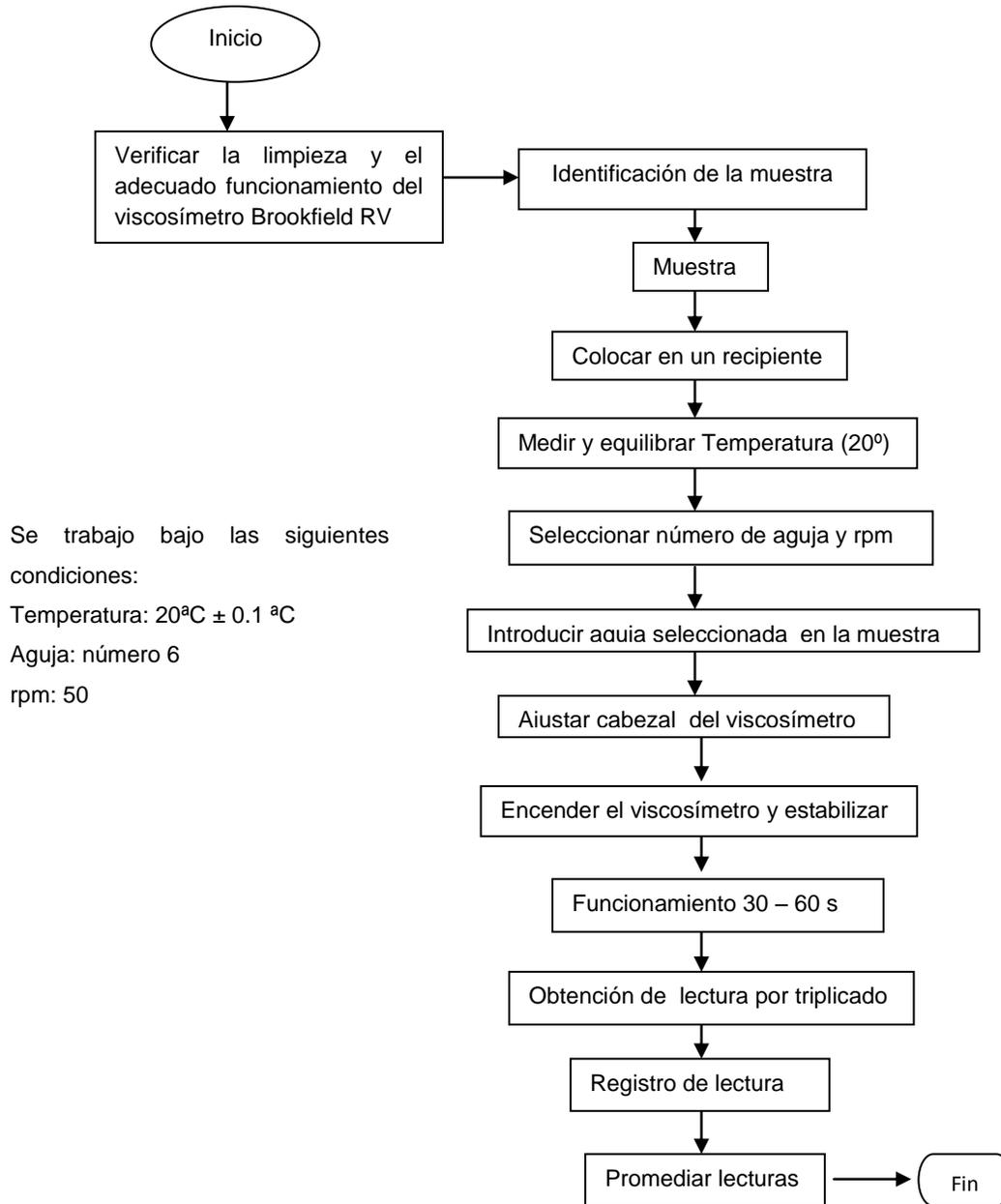


Figura 19. Diagrama de flujo. Determinación de la viscosidad del gel de kiwi.

6.2.2 Prueba de pH

La prueba se realizó con la finalidad de determinar la actividad de los iones hidrógeno en la formulación del gel, evitando así la desestabilización de la formulación y daño en la salud de los consumidores. La determinación de pH se realizó antes y después de los ensayos de estabilidad acelerada ^[57].

Verificar la limpieza y el adecuado funcionamiento del potenciómetro Orion Research 301. Asegurándose que el electrodo del potenciómetro se encuentre en condiciones adecuadas.

Identificación de la muestra.

Se seleccionaron dos soluciones amortiguadoras, patrón de referencia certificada para la calibración, cuya diferencia de pH no excedía de 4 unidades, los seleccionados fueron pH 4 y 7. Se ajustó el control de calibración a 25°C luego se realizaron las lecturas de las soluciones amortiguadoras de referencia, primero con la de pH 4, luego se lavó el electrodo con agua desionizada y con un pañuelo suave se retiró el agua teniendo cuidado de no frotarlo. Posteriormente se ajustó el potenciómetro con el amortiguador de pH 7 y se procedió a lavar el electrodo nuevamente. Las mediciones se tomaron hasta hacer que los valores de pH no presentaran una diferencia mayor a 0.05 unidades de pH.

Por otra parte se pesó 1g de gel de Kiwi en un vaso de precipitados de 150 mL, el gel se disolvió en 100 mL de agua desionizada medida con una probeta de 100 mL (por duplicado), luego el electrodo se introdujo en la muestra, se permitió la estabilización y se procedió a tomar lectura

Luego se lavó el electrodo con agua desionizada y con un pañuelo suave se retiró el agua sin frotarlo, se repitió la medición del pH para las dos muestras restantes para las cuales la diferencia no debe ser mayor a 0.05 unidades de pH.

Diagrama de proceso.

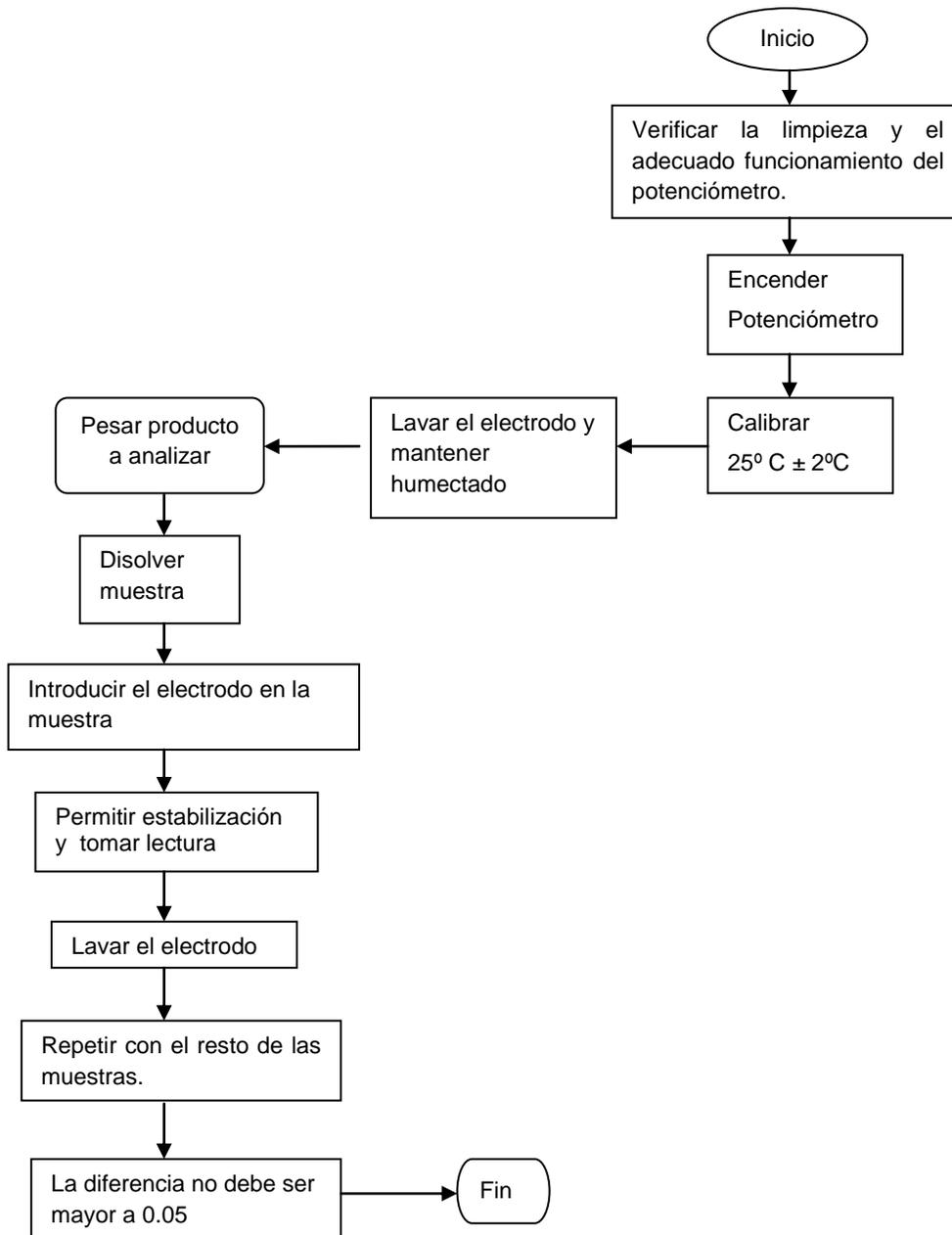


Figura 20. Diagrama de flujo. Determinación de pH

6.2.3 Irritabilidad en piel.

La prueba se realiza con la finalidad de asegurar el uso confiable del producto por el consumidor, descartando así posibles reacciones inflamatorias que pudieran presentarse durante la aplicación del cosmético analizado. La prueba se realizó en 6 conejos albinos, tomando como base la NOM 039 – SSA – 1993 y el MGA 0515. Irritabilidad en piel de la FEUM 8ª edición.

Se verificó orden y limpieza de áreas equipos y material.

Los animales utilizados en esta prueba se mantuvieron previa y posteriormente a ella, de acuerdo a NOM – 062 – ZOO – 1999.

24 horas previas a la prueba rasurar el dorso de cada uno de los conejos esto se realizó desde la región lumbar hasta la escapular, de ambos lados de la columna vertebral, primero se utilizó un peine del No. 40 y posteriormente uno del No. 0, con el fin de evitar la irritación de la piel de los conejos.

El día de prueba a cada conejo se le dividió el área rasurada en dos, respecto a la columna vertebral y cada una de esas áreas en 4.

Con ayuda de un bisturí quirúrgico, se realizaron intercaladamente 2 incisiones de cada uno de los lados del dorso de aproximadamente 1 cm de largo y hasta llegar al tejido celular subcutáneo.

Se aplicó 0.5 mL del producto de prueba directamente sobre el área correspondiente de la piel, después, se cubrió con una gasa quirúrgica 2x2 cm sujeta con una tela adhesiva.

Se colocó a los animales en cepos individuales para minimizar sus movimientos durante la prueba. Después de 4 horas, se retiraron los parches con ayuda de una toalla húmeda y se realizaron observaciones a las 0.5, 1, 24 y 72 h, después de retirados los parches. Cualquier otra área de la piel en esta zona fue considerada como control.

Las evaluaciones se realizaron de acuerdo a MGA 0515 FEUM 8ª edición, como se muestra en el anexo 1. Los datos obtenidos para piel erosionada e intacta de eritema y edema fueron registrados para luego ser promediados y con ellos obtener el Índice Irritabilidad primaria = IIP = promedio de eritema + promedio de edema para finalmente interpretar los datos de acuerdo al Anexo 1.

Diagrama de proceso.

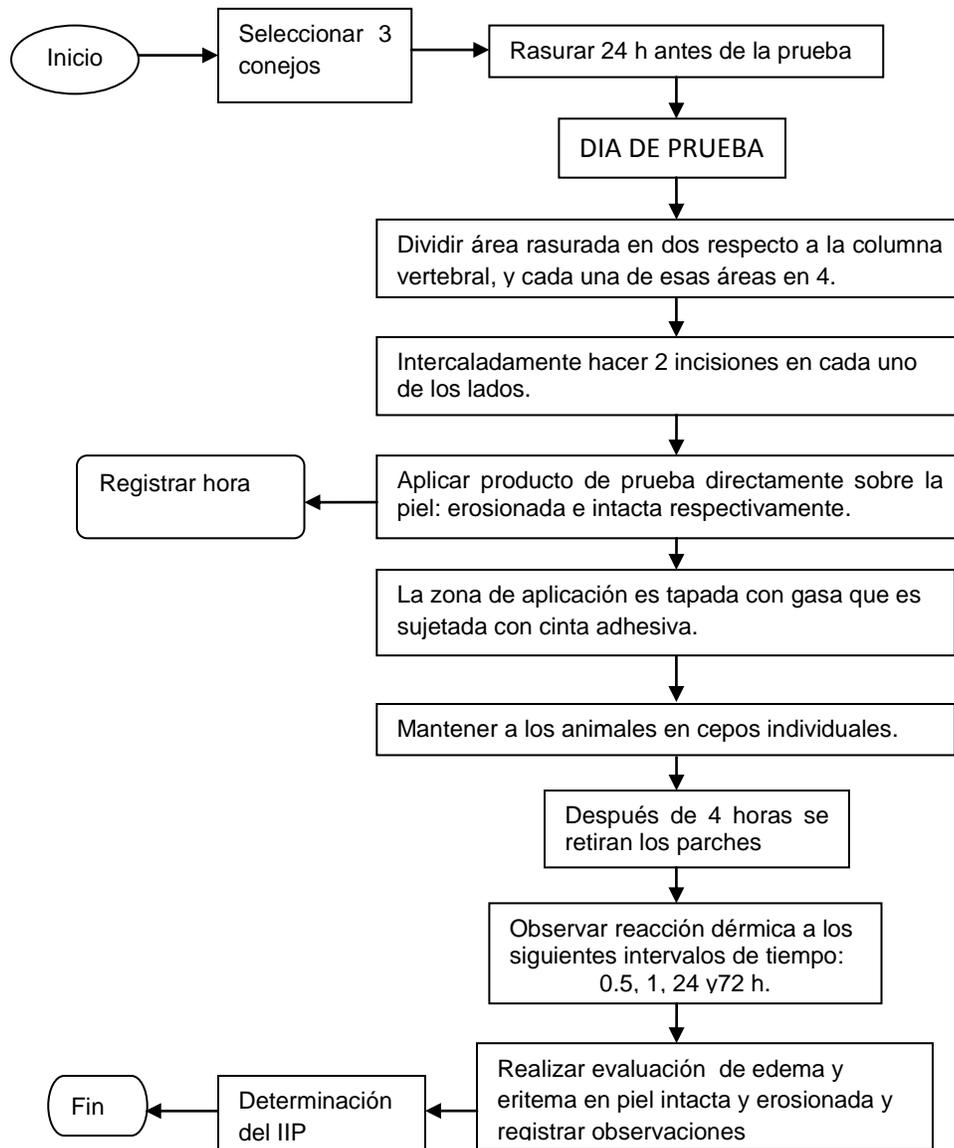


Figura 21. Diagrama de flujo. Irritabilidad en piel.

6.2.4 Cicatrización

El objetivo de ésta prueba es determinar la capacidad que poseen los productos cosméticos utilizados para mejorar la reparación tisular en conejos y cobayos con heridas recientes. Dicha prueba se realizó en 3 conejos y 7 cobayos ^[57,59,60].

Se verificó orden y limpieza de áreas equipos y material.

Los animales utilizados en esta prueba se mantuvieron previa y posteriormente a ella, de acuerdo a la NOM – 062 – ZOO – 1999.

24 horas previas a la prueba rasurar el dorso de cada uno de los conejos, se realizó desde la región lumbar hasta la escapular, de ambos lados de la columna vertebral primero se utilizó un peine del No. 40 y posteriormente uno del No. 0, con el fin de evitar la irritación de la piel de los conejos.

El día de prueba a cada conejo se dividió el área rasurada en dos, respecto a la columna vertebral y cada una de esas áreas en 4. Con ayuda de un bisturí quirúrgico, se realizaron 4 incisiones de cada uno de los lados del dorso de aproximadamente 2 cm de largo y hasta llegar al tejido celular subcutáneo esto se realizó en el caso de los conejos, para los cobayos la diferencia radicó en que sólo se le produjeron 2 lesiones en cada lado del dorso debido a la reducción de espacio.

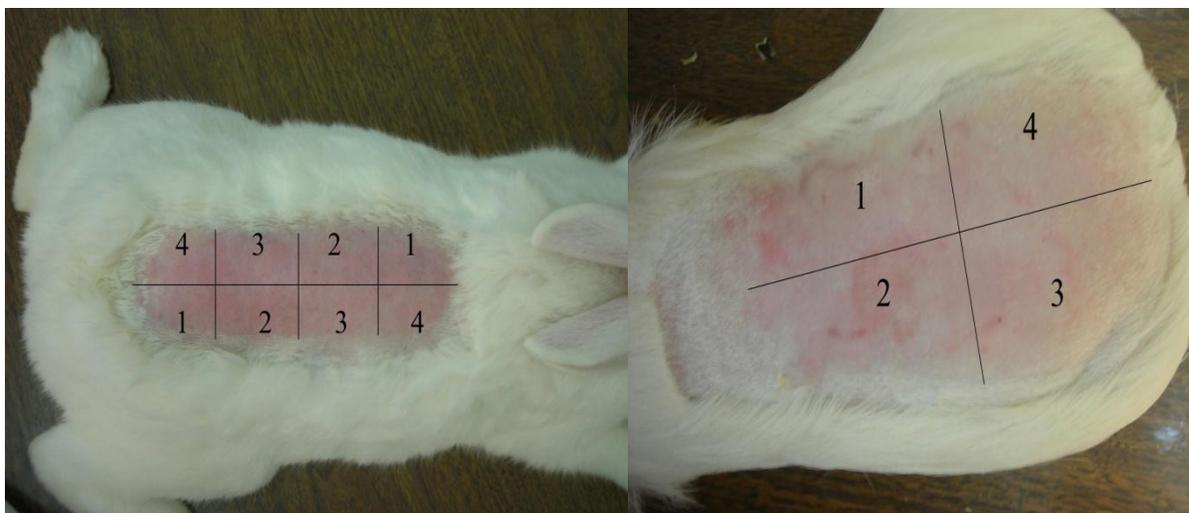


Fig 22. Dorso de conejo (izquierda) y cobayo (derecha) rasurado 24 h previas a la prueba, se muestra también como se dividieron las áreas en las que se aplicarían los productos de prueba.

Se aplicaron 0.5 mL del correspondiente producto de prueba (sin producto, solución salina isotónica, producto comercial y gel de Kiwi), directamente sobre la respectiva incisión producida en la piel, después, se cubrió con una gasa quirúrgica 2x2 cm sujeta con una tela adhesiva. Se colocó a los animales en cepos individuales para minimizar sus movimientos durante la prueba.

Después de 4 horas se retiraron los parches con ayuda de una toalla húmeda y se realizaron observaciones a las 0.5, 1, 24 y 72 h y así cada día hasta cumplirse 9 de ellos después de producida la lesión. Los productos de prueba se aplican diariamente durante este mismo periodo de tiempo.

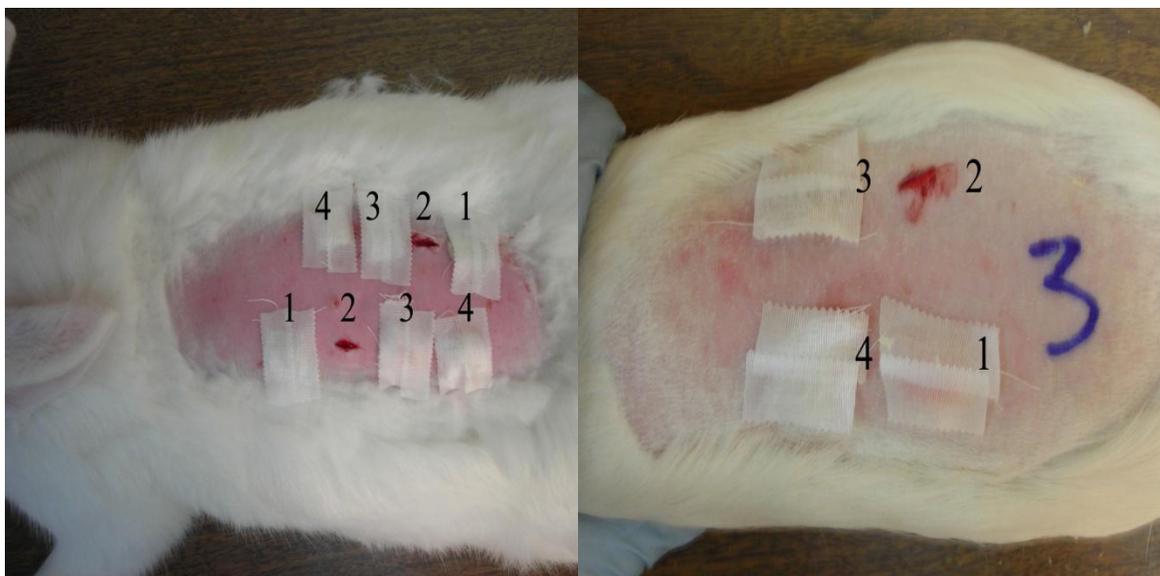


Fig 23. Muestra las lesiones producidas con un bisturí después de haber aplicado los productos de prueba en el ensayo de irritabilidad en piel, a la derecha conejo a la izquierda cobayo. Los números indican el producto aplicado que en este caso son:

1. Solución salina isotónica (control)
2. Sin producto (control)
3. Gel de kiwi
4. Producto comercial

Pasados los 9 días, únicamente los cobayos fueron sacrificados en cámara de CO₂ se les retiró la piel del dorso y las áreas de cicatrización fueron introducidas a frascos de vidrio debidamente etiquetados que contenían formol al 20%. Las muestras fueron posteriormente sacadas de los frascos, lavadas con agua destilada y procesadas con

hematoxilina – eosina y luego se observaron al microscopio para determinación del efecto de los productos sobre la cicatrización.

Por otra parte sobre los conejos sólo se realizaron observaciones, estos no fueron sacrificados y se cuidó de ellos hasta su recuperación total.

Los desechos biológicos de los animales sacrificados fueron tratados según la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico infeccioso.

Diagrama de proceso.

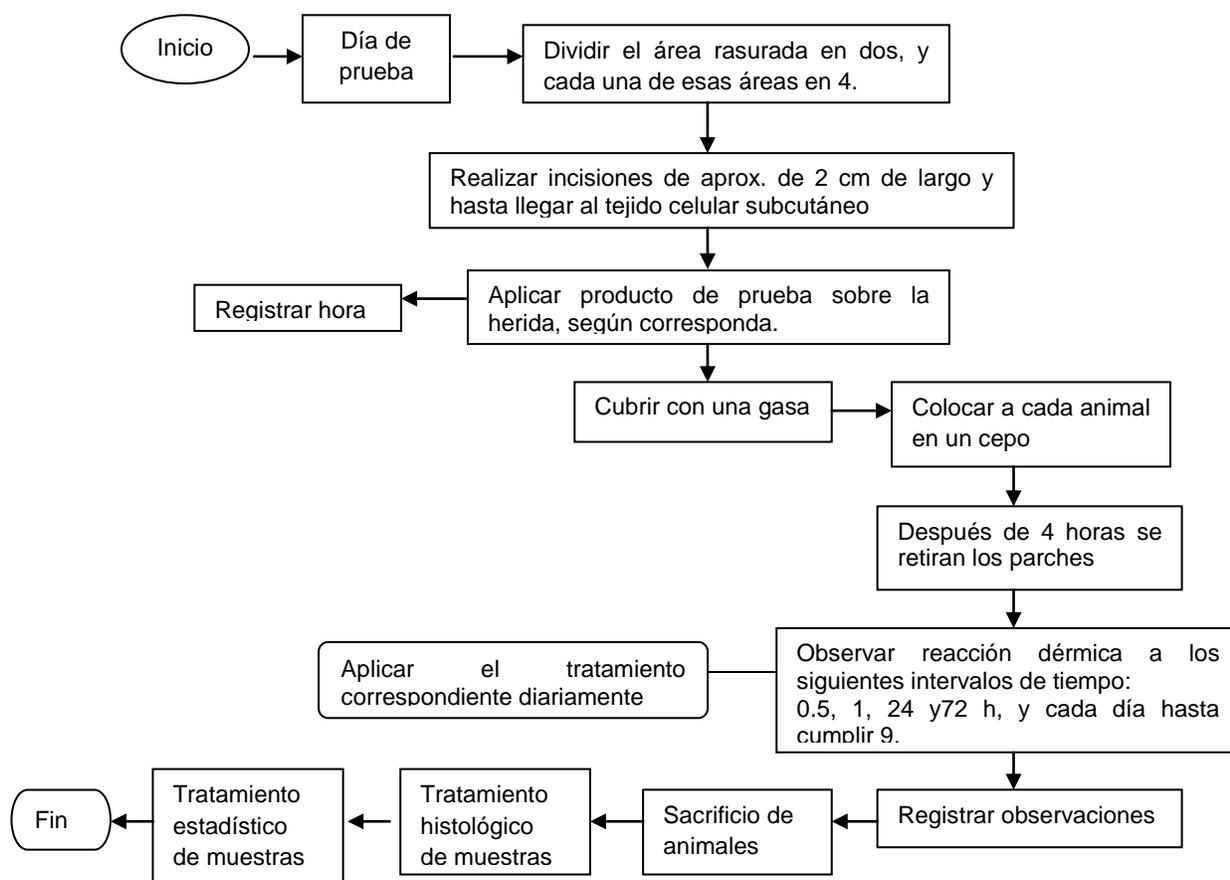


Figura 24. Diagrama de flujo. Cicatrización en piel.

6.2.5 Límites microbianos

Con este ensayo se evaluó la calidad sanitaria del producto cosmético, mediante el recuento de microorganismos mesófilos aerobios, coliformes y objetables además de hongos y levaduras, en el gel de Kiwi, producto cosmético no estéril. La determinación de límites microbianos se realizó antes y después de los ensayos de estabilidad acelerada [57,62].

Se verificó orden y limpieza de áreas equipos y material

Se tomó 1g de gel de Kiwi y se disolvió en 100 mL de agua destilada, la solución se realizó en un vaso de precipitados de vidrio de 250 mL, luego se agregó 1% de polisorbato 80 (Tween 80) esto con la finalidad de mejorar la solubilidad del cosmético en el agua e inactivar efecto de los parabenos presentes en la formulación.

Se tomó cuidadosamente una asada directamente de la solución anteriormente mencionada con un asa bacteriológica estandarizada 0.02mL.

El inóculo se colocó en un extremo de la caja Petri y se dispersó mediante estría radial en 3 placas de Agar Mac Conkey, se incubadas a 37°C durante 48 h. El mismo procedimiento de inoculación se utilizó en 6 placas de Agar Dextrosa Sabouraud, éstas fueron incubadas del siguiente modo:

3 placas 37° C, 48 h. Para determinación de levaduras

3 placas 28°C 7días. Para determinación de hongos filamentosos.

Sí de acuerdo al tiempo estipulado se encuentra crecimiento de UFC, entonces se realizan pruebas bioquímicas para determinar género y especie de los microorganismos aislados.

Se utilizaron como controles positivos resiembras de *Escherichia coli* y *Salmonella thypi* en agar Mac Conkey como representantes del grupo de los coliformes, estas resiembras y las placas con medios de cultivo utilizados fueron donados por el Departamento de Biología de la Facultad de Química.

Diagrama de proceso.

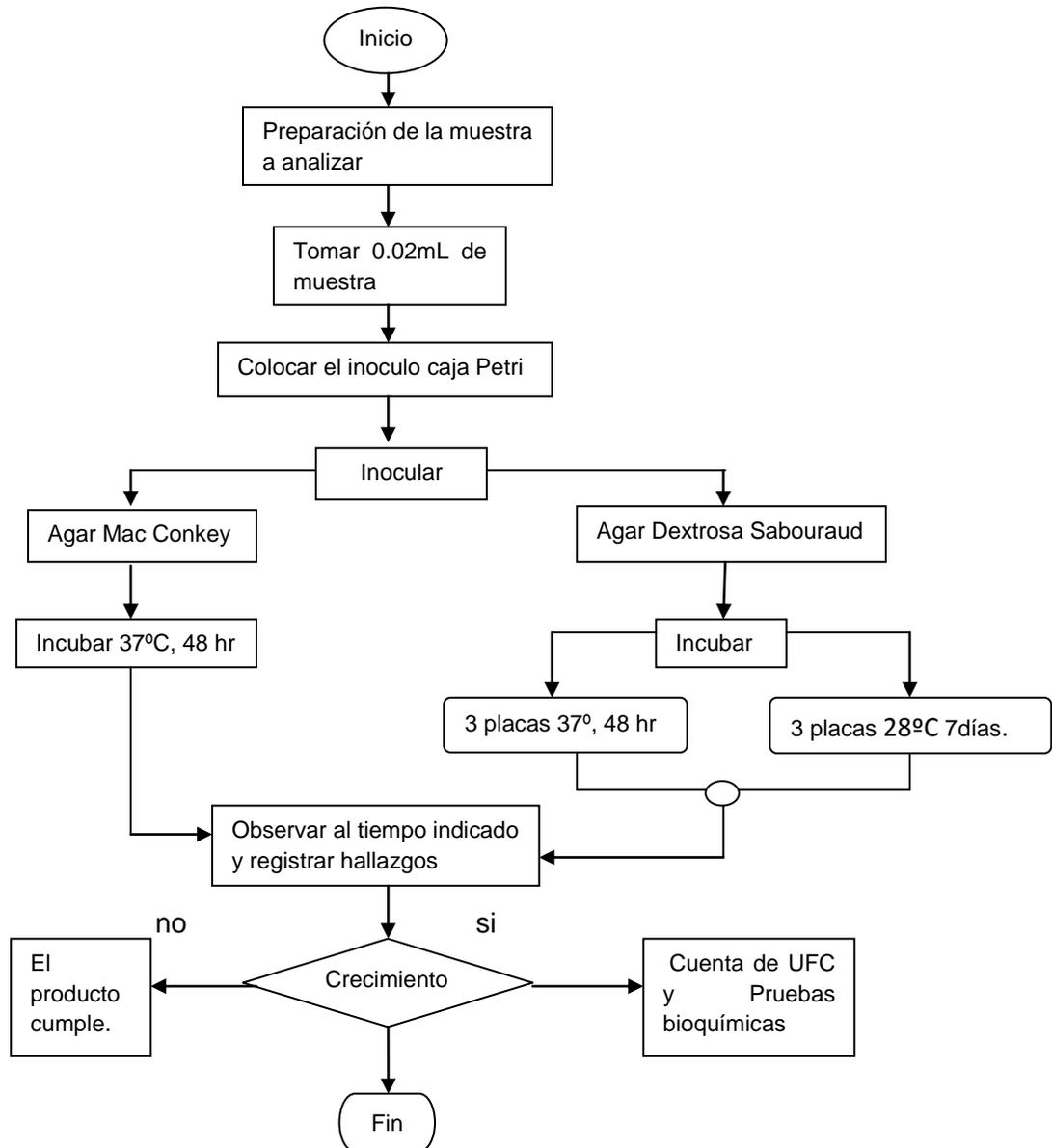


Figura 25. Diagrama de flujo. Límites microbianos

6.2.6 Estabilidad acelerada.

El objetivo de los estudios de estabilidad, es proporcionar evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz. Los estudios permiten establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil. Este análisis se realizó de acuerdo a lo establecido en la NOM – 073 - SSA1 – 2005.

Este ensayo se puede aplicar a cosméticos puesto que un estudio de este tipo también puede aportar datos respecto al comportamiento de la formulación, estabilidad del producto bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad y luz, para proporcionar datos de vida útil.

El procedimiento realizado para este ensayo se describe a continuación.

Se verificó orden y limpieza de áreas equipos y material

Primero se realizaron las pruebas analíticas iniciales (color, olor, pH, viscosidad, límites microbianos, como son descritos en los apartados anteriores).

Se seleccionaron 3 diferentes lotes piloto que fueron fabricados bajo el mismo método, descrito en el apartado *6.1.2 Procedimiento de obtención del gel de Kiwi*, y que fueron acondicionados en el sistema contenedor – cierre propuesto para su almacenamiento que en este caso se trató de un tubo de aluminio.

Las muestras fueron colocadas dentro de la estufa para estudios de estabilidad que se encuentra en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química, a las condiciones de temperatura y humedad siguientes $45^{\circ}\text{C}\pm 2$, $75\%\text{HR}\pm 5\%$, estas condiciones corresponden a un estudio de estabilidad acelerada de acuerdo a la NOM – 073 - SSA1 – 2005. Se seleccionó este tipo de estudio de estabilidad ya que está diseñado para someter los productos a condiciones exageradas de almacenamiento para incrementar la velocidad de degradación química, biológica o los cambios físicos del producto de prueba disminuyendo así el tiempo de análisis.

El producto se expuso a las condiciones anteriormente descritas durante 180 días. Pasado este tiempo se realizaron nuevamente las pruebas analíticas posteriores descritas anteriormente, para determinar si se presentaron cambios en las especificaciones de las mismas.

Diagrama de proceso.

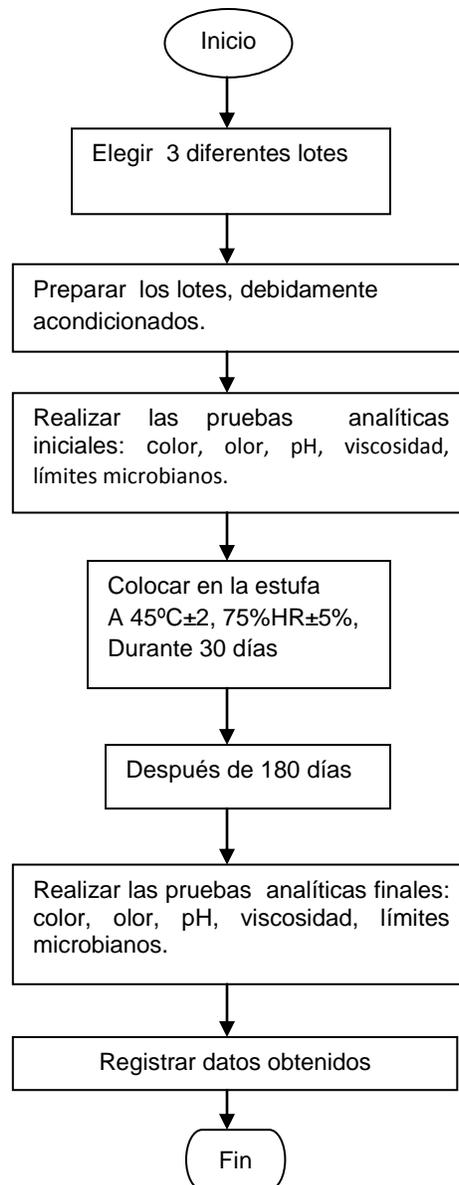


Figura 26. Diagrama de flujo. Estabilidad acelerada.

6.2.7 Coagulación sanguínea

Se evaluó el tiempo de coagulación de la sangre de 8 voluntarios sanos (Anexo 2) para determinar si los productos cosméticos a probar ayudan a que el proceso de coagulación sanguínea se lleve a cabo en un tiempo más corto respecto al tiempo normal de coagulación de cada individuo o contrarrestaban el efecto de un anticoagulante.

Se verificó orden y limpieza de áreas equipos y material.

El procedimiento es el que a continuación se describe:

Se prepararon 8 series de 6 tubos de ensayo de 12x75 mm, perfectamente limpios y secos.

Cada uno de los tubos de cada serie se le agregaron 0.5 mL cada uno de los reactivos que a continuación se enlistan:

1. Control (sangre sola)
2. Producto comercial + sangre
3. Gel de kiwi + sangre
4. Citrato de sodio + producto comercial + sangre
5. Citrato de sodio + gel de kiwi + sangre
6. Citrato de sodio + sangre

Frente a cada uno de los tubos fue colocado un cronómetro.

Listos los tubos se procedió a preparar el área de toma de muestra, esto se realizó poniendo al alcance del flebotomista el equipo necesario para la toma de muestra que constó de: liga, jeringas graduadas de plástico de 10 mL, mariposas, torundas de algodón, alcohol.

Cuando se tuvo el material y las áreas listas se inició con la toma de muestra. Los voluntarios uno a uno fueron colocados en un sillón con los brazos colocados sobre los brazos del sillón para que se relajaran, luego se hizo limpieza del área (con torunda de algodón e impregnada con alcohol) donde anteriormente se ubicó la vena de elección y se

coloco la liga, se introdujo la mariposa dentro de la vena, la mariposa estaba adaptada a una jeringa de 10 mL, se procedió a obtener 10 mL de sangre del voluntario (la liga se retiró 5 segundos después de comenzar la recolección sanguínea). Con una torunda de algodón nueva e impregnada con alcohol se colocó sobre el área donde se insertó la aguja para retirar la mariposa cuidadosamente.

Enseguida de haber obtenido la sangre se desadaptó la mariposa de la jeringa para permitir con ella verter 1.5 mL de sangre en cada uno de los tubos preparados previamente, este proceso se realizó lo mas rápido y cuidadosamente como fue posible. Inmediatamente después de verter la cantidad de sangre indicada en cada tubo se oprimió el botón de inicio del correspondiente cronómetro. Las muestras fueron homogenizadas con palillos largos de madera.

Se mantuvo sumo cuidado para determinar la formación del coágulo sanguíneo, en cuanto se formó el coágulo se detuvo el cronómetro y se procedió a anotar los tiempos de coagulación en la bitácora correspondiente.

Éste procedimiento se realizó con cada uno de los voluntarios, dando un espacio de tiempo entre ellos de aproximadamente 45 min. Este ensayo se realizó en dos días continuos.

Cabe mencionar que todos los voluntarios requeridos para este ensayo donaron sangre bajo su propio consentimiento de acuerdo al Anexo 2.

Al término de la prueba los residuos fueron desechados según las especificaciones de la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002, Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico infecciosos Los datos recopilados fueron tratados estadísticamente con las pruebas ANADEVIA de una sola vía a $p < 0.05$, en caso de obtener diferencias significativas se aplicó la prueba Duncan o Tukey.

Diagrama de proceso.

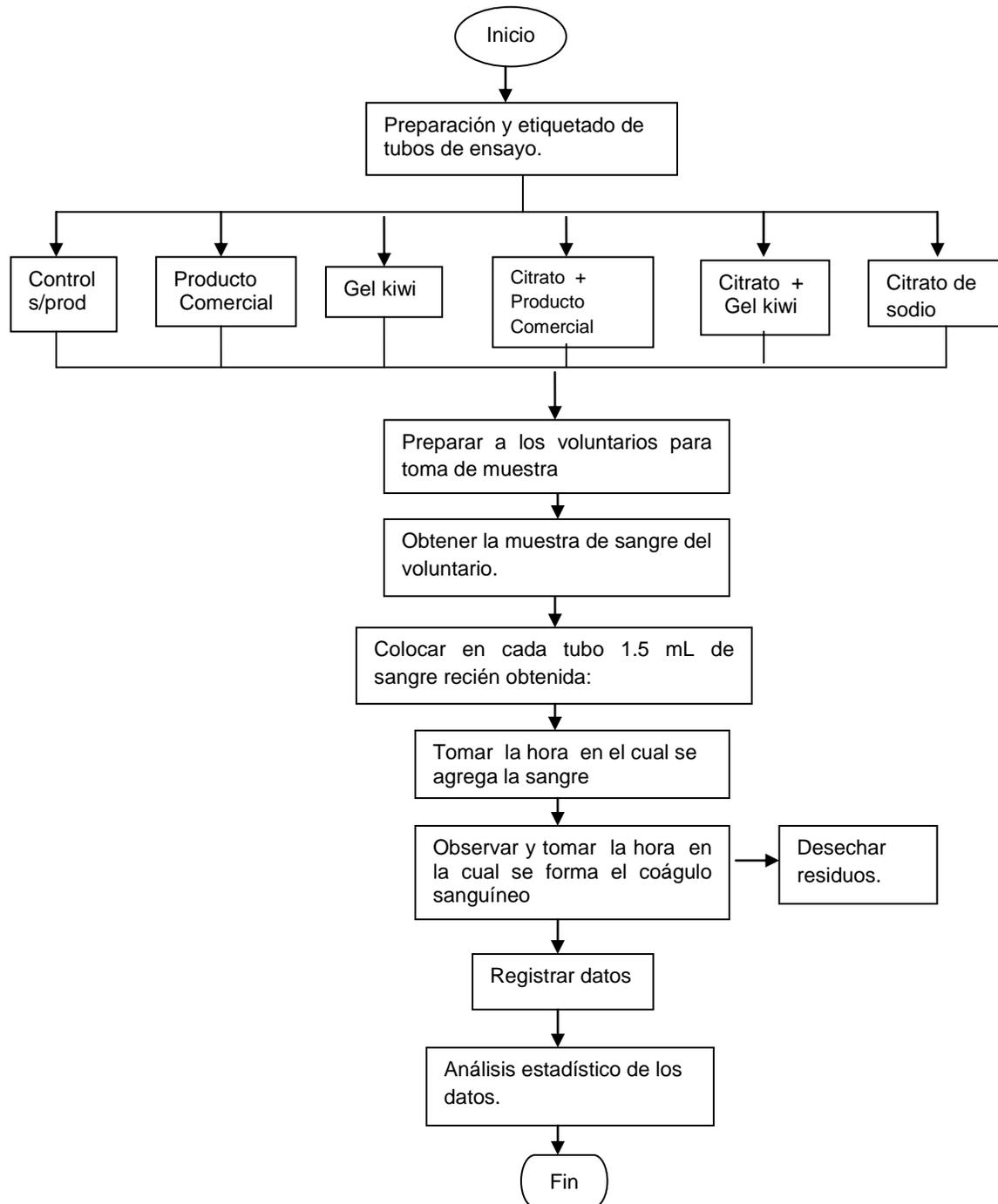


Figura 27. Diagrama de flujo, coagulación sanguínea

VII. RESULTADOS.

7.1 Resultados de las determinaciones de producto final.

Determinaciones realizadas a producto final. Primero se elaboró el gel de acuerdo a Márquez Ramírez, 2004^[40], usando el mismo procedimiento, los excipientes que ahí se mencionan y las cantidades especificadas.

Tabla 10. Resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad del gel de kiwi, producto terminado.

Prueba	Especificación	Resultado
Apariencia	Semisólido, no transparente, suave al tacto, no deja residuos, ni sensación pegajosa	cumplió
Color	Verde, característico del fruto	cumplió
Olor	Característico del kiwi	cumplió
pH promedio	5.5 – 7.0	6.5
Viscosidad	8750 – 12000 cps	9150 cps
Irritabilidad en piel	0.08	No irritante
Límites microbianos	Menos de 1000 $\mu\text{o}/\text{g}$ ausencia de patógenos, no mas de 100 UFC/g o mL para el caso de hongos y levaduras	cumplió

7.2 Resultados de la prueba de estabilidad acelerada.

Resultados obtenidos después de someter el producto, gel de Kiwi, a las siguientes condiciones de temperatura y humedad $40^{\circ}\text{C}\pm 2$, $75\%\text{HR}\pm 5\%$, durante 180 días, en el envase de elección que en este caso es un tubo de aluminio.

Los resultados que a continuación se presentan corresponden a los 3 lotes sometidos a las pruebas.

Color: verde característico

Olor: característico del fruto

pH: este varió entre 6.5, 6.6 y 6.8 para los correspondientes lotes analizados

Viscosidad: varió entre los 9450 y 9465 cps para los lotes analizados

Limites microbianos: todos los lotes analizados cumplieron la especificación de esta prueba.

7.3 Irritabilidad en piel

Los resultados obtenidos para la prueba de irritabilidad en piel, fueron empleados según el criterio aplicado por la FEUM 8ª ed. que son presentados en el anexo. Los datos mostraron diferencias significativas analizados estadísticamente con la prueba Kruskal – Wallis de una vía con $H=71.215$ $p<0.001$ y el método de Dunn 0.05.

Irritabilidad en piel

Para ésta prueba sólo se observaron cambios en la piel erosionada a las 24 h en el conejo 1, a las 72 h en los conejos 4 y 5, con un eritema evaluado en 1 según la escala del Anexo 1.

Por otro lado no se observó ningún cambio en el caso de reacción cutánea de tipo edema para ninguno de los conejos, ni en el caso de piel intacta ni erosionada

Los resultados obtenidos arrojaron un índice de Irritabilidad primaria de 0.016 para los conejos 1, 4 y 5, para el resto fue de cero.

El Índice de irritabilidad primaria para la prueba fue de 0.08.

Por otra parte la comparación de los factores que afectan esta prueba demuestra que existen las diferencias significativas señaladas en la tabla 11.

Tabla 11. Comparación entre los factores que afectan en la prueba de irritabilidad en piel

Comparación	Diferencias significativas $p<0.05$
Tiempo vs condición de la piel	si
Tiempo vs sujeto	no
Sujeto vs condición de la piel	si

7.4 Coagulación sanguínea

La Figura 28 muestra la comparación de los tiempos de coagulación sanguínea sin anticoagulante donde se observa que el promedio de tiempo de coagulación sanguínea es menor en el caso donde se aplicó gel de Kiwi, respecto al control y el producto comercial. Los grupos (*) mostraron diferencias significativas respecto a la prueba estadística ANADEVIA de una vía con $F=11.690$ y $p<0.001$, prueba Tukey $p<0.05$.

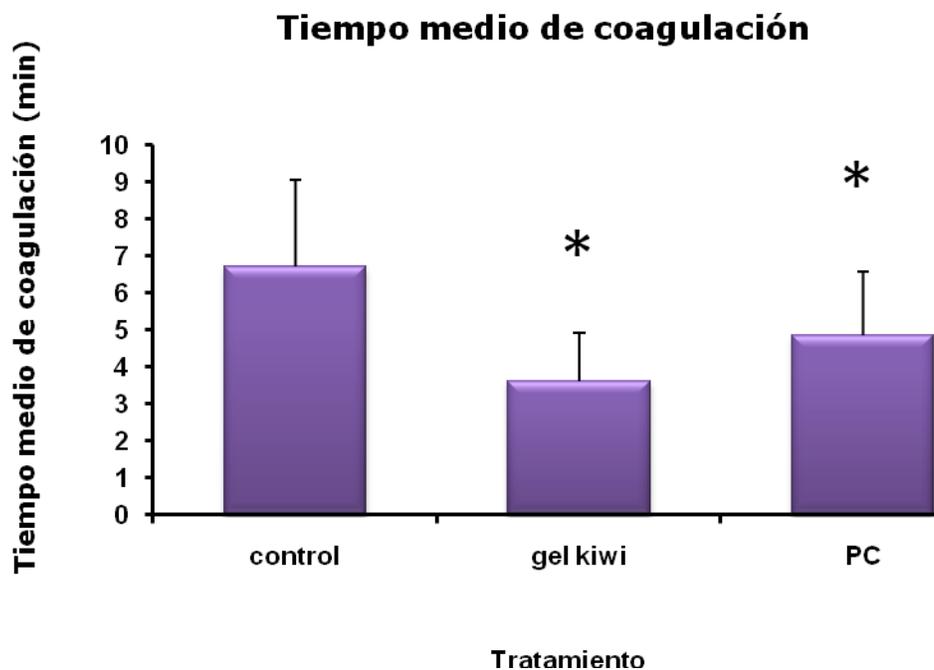


Figura 28. Promedio de tiempos de coagulación entre los diferentes tratamientos. Cada barra representa el promedio del tiempo en que se formó el coágulo sanguíneo $\text{min} \pm \text{EE}$. Donde gel Kiwi (gel de Kiwi); PC (producto comercial); PC + antic (producto comercial + citrato de sodio). Para el caso del citrato de sodio únicamente con sangre, la coagulación no se observó durante aproximadamente 4 horas.

La Figura 29 muestra la comparación de los tiempos de coagulación sanguínea con 3 tratamientos diferentes, usando como anticoagulante citrato de sodio, donde se observa que el promedio de tiempo de coagulación sanguínea es menor en el caso en el cual se utilizó gel de kiwi, respecto al control y el producto comercial. Los grupos (*) mostraron diferencias significativas respecto a la prueba estadística ANADEVa de una vía con $F=4.206$ y $p<0.029$, prueba Tukey $p<0.05$.

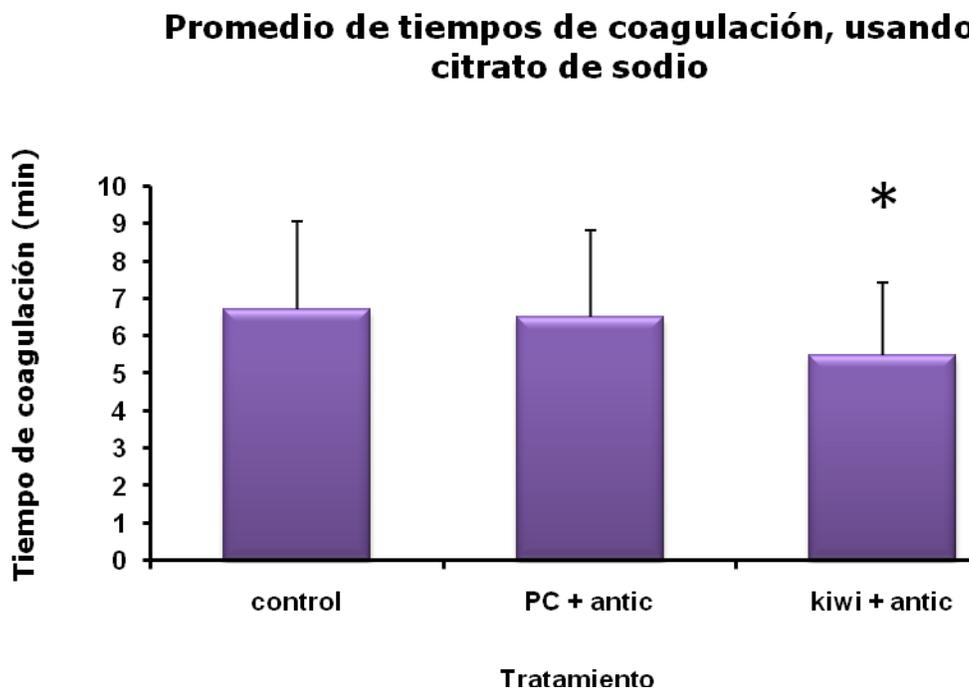
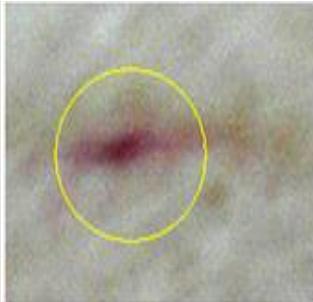
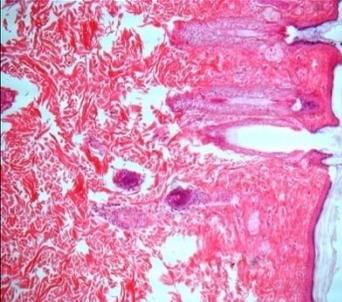
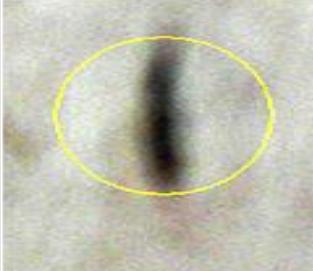
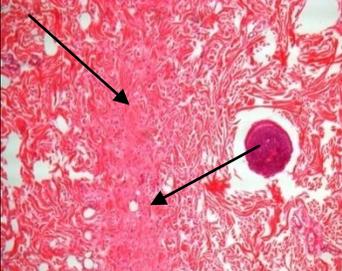
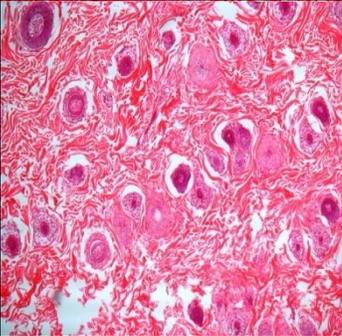
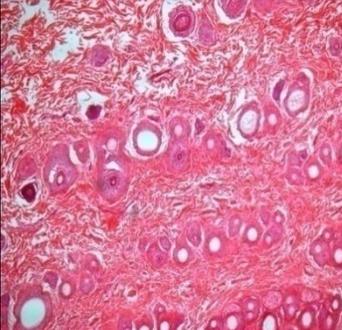


Figura 29. Promedio de tiempos de coagulación entre los diferentes tratamientos usando citrato de sodio. Cada barra representa el promedio del tiempo en que se formó el coagulo sanguíneo $\text{min} \pm \text{EE}$, donde PC + antic (producto comercial + citrato de sodio); kiwi + antic (gel de kiwi + citrato de sodio). Para el caso del citrato de sodio únicamente con sangre, la coagulación no se observó durante aproximadamente 4 horas.

7.5 Cicatrización

A continuación se presentan en la tabla 12 los resultados obtenidos en la prueba de cicatrización.

	Lesión 9 días después de provocada la lesión	Corte histopatológico 9 días después de provocada la lesión	Descripción
Control			La imagen del lado izquierdo muestra la herida ligeramente abierta y con leve eritema. Del lado derecho se observa el corte histológico de la misma lesión, puede notarse la existencia de abundantes células de granulación,
Solución salina			La imagen de la izquierda muestra que la herida aún presenta escara. Del lado derecho se observa la formación de abundantes células de granulación, a lo largo del sitio donde permanecía la escara
Gel kiwi			Del lado izquierdo se muestra que la herida ha desaparecido del todo, se ha recuperado el tono de la piel e inclusive hubo crecimiento abundante de pelo. La imagen de la derecha muestra una cicatrización madura pues vemos numerosas células que dan origen al pelo
Producto comercial			La imagen del izquierdo muestra recuperacion casi total de la lesión, también permitió el crecimiento de pelo sobre ella. La fotografía de la derecha muestra una cicatrización inmadura puesto que a pesar de existir células de pelo muchas otras aún no presentan núcleo

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La Tabla 8 muestra que el producto terminado cumple con todas las especificaciones previamente establecidas, debido a que la formulación se elaboró según es descrita en el trabajo de Márquez Ramírez, 2004^[40], ya que se tuvo sumo cuidado en los puntos críticos del proceso de elaboración del gel y también se realizaron las pruebas pertinentes para determinar que la formulación cumplía con las especificaciones ya mencionadas. La apariencia del gel obtenido es de un semisólido, con olor y color característico del fruto Kiwi (*Actinidia deliciosa*) con viscosidad de 9150 cps, menos de 1000 µo/g, ausencia de patógenos, no más de 100 UFC/g o mL para el caso de hongos y levaduras.

Los resultados obtenidos después de someter los 3 lotes de gel de kiwi; producto terminado, a un estudio de estabilidad acelerada a 45°C±2, 75%HR±5%, durante 180 días, también resultaron ser los esperados, es decir, el producto cumplió manteniendo las especificaciones fijadas siendo las mismas o cuyas variaciones no son considerables respectivamente, antes y después del análisis realizado, a cuyos resultados debieron contribuir de igual manera el adecuado proceso de fabricación y la elección de un envase que permitiera mantener estas características; que funcionara como barrera, con baja permeabilidad, que mantuviera la higiene, seguridad y resultara cómodo y práctico de usar, por ello se eligió el tubo de aluminio, pues cumplía estos requerimientos.

Con los estudios de estabilidad podemos asegurar que el producto cosmético es un producto de calidad, pues sus especificaciones se mantuvieron constantes con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Cumpliendo así con la normatividad correspondiente ^[56,57,59,62,61,63].

Los resultados obtenidos para la prueba de irritabilidad en piel, los cuales fueron empleados según el criterio aplicado por la FEUM 8ª Edición. Estos datos mostraron diferencias significativas analizados estadísticamente con la prueba Kruskal – Wallis de una vía con $H=71.215$ $p<0.001$ y el método de Dunn 0.05, más específicamente en la Tabla 9 se muestra la comparación entre los factores que afectan la prueba de irritabilidad en piel. Podemos notar que la aparición de edema o eritema en la piel en cualquier condición (intacta o erosionada) estará en función de tiempo, sin embargo, también dice que el tiempo en el que se presente cualquier reacción de irritabilidad no

dependerá del sujeto, pero estas reacciones si dependerán de la condición que presente cada uno de los sujetos. Durante la prueba los animales fueron inmovilizados para facilitar la aplicación del producto, cuando el gel se aplicaba no se observaron en ninguno de los casos movimientos bruscos en los animales que pudieran indicar alguna sensación de ardor o alguna otra sensación desagradable para ellos, al contrario parecían relajarse probablemente por sentir sensación de frescura en el caso de la piel intacta y en el caso de la piel erosionada no se observaron reacciones de este tipo.

Los datos de irritabilidad en piel también fueron utilizados para calcular el índice de irritabilidad primaria según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 8ª edición. MGA 0515. Irritabilidad en piel y la NOM 039 – SSA – 1993. A partir de las cuales se determinó su IIP=0.08, por lo que se considera un producto no irritante, este valor fue obtenido de la evaluación de las reacciones dérmicas como son descritas en el apartado de irritabilidad en piel y en el Anexo 1.

Por otra parte se realizó también un ensayo para determinar el tiempo de coagulación sanguínea entre los productos analizados y los controles, debido a que durante la aplicación de los mismos en el ensayo de cicatrización pudimos percatarnos de que los tiempos de coagulación sanguínea eran distintos para cada producto por lo que se decidió realizar este ensayo *in vitro*. En la Figura 28, el tiempo de coagulación sanguínea disminuye cuando se ha aplicado gel de Kiwi y producto comercial en comparación con el control, sin embargo, es más notoria la disminución del tiempo de coagulación con el gel de Kiwi. Lo que pudo ser corroborado gracias al análisis estadístico al que los datos fueron sometidos, primero se les aplicó una prueba ANADEVIA de una vía, $F=11.690$ y $p<0.001$, prueba Tukey $p<0.05$. La rápida formación del coágulo sanguíneo puede deberse a varios de los componentes del Kiwi y de la formulación del gel, como la vitamina C que es un importante auxiliar en la formación de colágeno, los minerales entre los que se encuentra el Ca^{2+} , que aumenta la adhesión plaquetaria, la constricción de los vasos sanguíneos y contribuye a la activaciones de los factores X y II de la coagulación, mecanismos que aceleran la formación del tapón hemostático primario ^[10,11,22,23].

Así mismo la Figura 29 muestra una comparación de los mismos tratamientos pero se les ha agregado un anticoagulante como testigo, puede notarse que el tiempo medio de formación de coágulo es menor en el que se utilizó el gel de Kiwi, siendo éste

menor respecto al control, a diferencia del producto comercial que mantuvo el tiempo promedio de coagulación muy similar al control. Esto se determinó con ayuda de análisis estadístico tipo ANADEVIA, donde $F=4.206$ y $p<0.029$, prueba Tukey $p<0.05$. Lo que a su vez demuestra que el gel de kiwi posee mayor capacidad de contrarrestar el efecto de quelación del ion Ca^{2+} , producido por el citrato de sodio, en comparación con el producto comercial, y el proceso de coagulación sanguínea por si solo, restableciendo así el mecanismo hemostático. Estos datos nos permiten pensar que si el proceso de coagulación sanguínea se llevaba más rápidamente en las heridas en las cuales se utilizaba gel de kiwi, entonces el proceso de cicatrización sería igualmente más acelerado en comparación con el resto de los tratamientos.

El proceso de cicatrización de las heridas producidas a cobayos es representado en la Tabla 12. Donde se observan los resultados de cada uno de los tratamientos administrados a dichos animales, durante 9 días.

Comparando las imágenes de las lesiones podemos notar que existe una marcada diferencia entre las tratadas con solución salina y el control contra las tratadas con gel de Kiwi y el producto comercial, ya que las primeras muestran señales de cicatrización lenta pues mientras éstas poseen abundancia de tejido de granulación las últimas casi no presentan señales de haber sido lesionadas y prácticamente no existe diferencia entre ellos. Sin embargo, cabe hacer notar que la aparición del tejido de granulación es un buen pronóstico que indica que el organismo es capaz de reparar el defecto por medio de la proliferación celular. Por otra parte la diferencia más sobresaliente entre los controles y los productos de prueba es la velocidad de la reparación ya que seguramente estos últimos pasaron por la etapa de formación de tejido de granulación que permitió la proliferación de células epiteliales, es decir células de la misma estirpe de aquellas que fueron lesionadas, así pues se logró más rápidamente el objetivo principal del mecanismo de reparación tisular, que es la restitución de la masa celular perdida y la reconstrucción organizada de la arquitectura del tejido afectado. Estas razones nos llevan a pensar que el mecanismo de reparación tisular realizado fue regeneración.

Como se menciona en el párrafo anterior la diferencia más sobresaliente entre los controles y los productos de prueba radica en las velocidades de reparación que probablemente se deba a los componentes de los productos (gel de Kiwi y producto comercial), en el caso particular del gel de Kiwi, aquellos componentes como las vitaminas: C, E y A, que actúan como antioxidantes, tienen la capacidad de regenerar

tejidos y proveen resistencia contra infecciones ^[109], los minerales que actúan directamente en la cascada de la coagulación, o pueden servir como cofactores de enzimas importantes para la reparación. Y estos componentes a su vez deben explicar la ligera diferencia que existe entre la madurez del proceso de regeneración que fueron observados entre las heridas tratadas con el producto comercial y el gel de Kiwi, que específicamente se nota en la diferenciación de las células que dan origen a los folículos pilosos como puede verse en las fotografías de los cortes histológicos de la Tabla 12.

Tampoco debemos olvidar que los mecanismos de reparación tisular dependen de otros factores como: la naturaleza, el tamaño, sitio y profundidad de la lesión o en algunos casos la pérdida de tejido, las condiciones generales de salud y nutrición del individuo todos estos en conjunto conllevan a los resultados obtenidos.

IX. CONCLUSIONES

- Se reprodujo adecuadamente la formulación de gel de Kiwi propuesta por Márquez Ramírez, 2004^[40], logrando un producto de calidad que cumple con las especificaciones establecidas por la normatividad correspondiente.
- El gel de Kiwi posee la propiedad de disminuir el tiempo de coagulación sanguínea, significativamente respecto al producto comercial
- El gel de Kiwi posee poder cicatrizante con la capacidad de regeneración del tejido epitelial.
- El producto gel de Kiwi evita la regeneración imperfecta que desemboca en una cicatriz, estéticamente desagradable.
- El producto comercial y el gel de Kiwi son productos igualmente eficaces en el proceso de cicatrización. Pero se determinó que la diferencia existente entre el producto comercial y el gel de Kiwi es únicamente en la velocidad en que se diferencian las células que originan los folículos pilosos.

Apéndice

Anexo 1.

Irritabilidad en piel

Definiciones

Edema: inflamación producida por acumulación excesiva de líquido seroalbuminoso en el tejido celular

Eritema: enrojecimiento difuso o manchas en la piel, producido por congestión de los capilares.

Irritación dérmica: alteración fisiológica de la piel provocada por algún agente físico, químico o biológico.

Evaluación de la reacción cutánea

Reacción cutánea	Valor
Eritema y formación de escara	
No eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado a severo	3
Eritema severa a formación ligera de escaras (heridas en profundidad)	4
Formación de edema	
No edema	0
Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema ligera (bordes del área conspicuos por elevación definida)	2
Edema moderado (elevación de aprox 1 mm)	3
Edema severo (elevación mayor de 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

Una vez obtenidas las lecturas de edema y eritema se promedian las calificaciones de eritema y edema por separado, para piel intacta y erosionada. A partir de estos promedios se calcula el índice de irritación primaria con la siguiente ecuación:

IIP= promedio de eritema + promedio de edema.

Interpretación de los resultados de acuerdo a la NOM – 039 – SSA – 1993.

0 – 1	No irritante
1.1 – 2	Ligeramente irritante
2.1 – 5	Moderadamente irritante
5.1 – 6	Irritante moderado a severo
6.1 – 8	Irritante severo.

Interpretación de los resultados de acuerdo a FEUM 8ª ed.

Interpretación de resultados		
	valor	interpretación
Piel intacta	0 – 0,9	No irritante
	1 – 1,9	Ligeramente irritante. Requiere medidas de protección durante su uso
	2 – 4	Muy irritante (evitar uso)
Piel erosionada	0 - 0,9	No tóxico para los componentes de la piel erosionada
	1 - 1,9	Ligeramente toxico. Requiere medidas de protección durante su uso
	2 – 4	Muy toxico (evitar su uso)
Reacciones mixtas		
	valor	interpretación
Piel intacta	0 – 0,9	No irritante
	1 – 1,9	No irritante Para piel intacta puede ser inocuo Para piel erosionada se requieren medidas de protección durante su uso.
	2 – 4	No irritante para piel intacta Evitar contacto con la piel
Piel erosionada	0 - 0,9	Puede ser inocuo para piel intacta y erosionada. Se requieren medidas de protección durante su uso.
	1 - 1,9	Puede ser inocuo para la piel intacta. Se requieren medidas de protección durante su uso. Evitar su uso sobre piel erosionada
	2 – 4	Muy irritante para la piel intacta y para piel erosionada. Evitar su uso.

Anexo 2. Formato (prueba de coagulación sanguínea en humanos)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha _____ Bioterio de la Facultad de Química de la UNAM

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: _____

Evaluación de un gel de kiwi (*Actinidia deliciosa*) para determinar si tiene efecto cicatrizante en conejo (*Oryctolagus cuniculus*) y cobayo (*Cavia porcellus*)”

El objetivo del estudio es:

Determinar si los productos a probar poseen algún efecto sobre la coagulación sanguínea en humanos

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: _____

Donar 10 mL de sangre que serán utilizados para las pruebas de coagulación sanguínea en humanos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma del Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Testigos

Clave

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHERNE S.A y O'Brien NM: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81
2. ARIAS, Jaime. *Fisiopatología quirúrgica: traumatismos, infecciones, tumores*. Editorial Tebar, 1999. pp. 107 -123.
3. AULTON E, Michael. *Farmacología. La Ciencia del Diseño de Formas Farmacéuticas*. 2da. Ed. España. Editorial Elsevier, 2004. pp.71 – 86.
4. BALSAM M.S. et al. *Cosmetics Science and Technology*. Second edition. Vol 3. USA, Editorial Board. 1974. pp. 38 – 46, 509 – 513.
5. BONADEO I. *Cosmética, Ciencia y Tecnología*. 7ª edición. Madrid, España, Editorial ciencia 3. 1993. pp.75.
6. BONDY/Jegasothy/Lazarus. *Dermatología. Diagnóstico y tratamiento*. Manuales clínicos. Panamericana editorial médica. Argentina 1993. pp. 125 – 147.
7. BUTLER Hilda y Poucher William Arthur. Poucher's. *Perfumes. Cosmetics and soap*. Vol 3. Chapter 14. Skin preparation. 10ª Ed. Gran Bretaña, Chapman and Hall, 2000. pp. 50 – 60.
8. CASTIÑEIRAS Lacambra y Fuentes Arderiu. *Bioquímica Clínica y Patología Molecular*. España, Publicado por Reverté, 1999. pp. 1013 – 1035
9. CASTELLANE Gilbert W y Costas Basín, María Eugenia. *Fisicoquímica*. 2ª edición. Publicado por Pearson Educación, pp. 460 – 465.
10. CATALANO P. *Trastornos Hemostáticos*. En: Roce L, Kaye D, editores. *Medicina Interna en Odontología*. 1ª ed. Barcelona: Salvat; 1992. pp. 431-65
11. CASTILLO Cofiño R. *Enfermedades de la hemostasia*. Madrid, Harcourt. Farreras Valentí P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*, 2000. pp.102 – 115.
12. CHARLET, Egbert. *Cosmética para farmacéuticos*. España, Editorial Acribia S. A, 1996. pp. 39 – 53
13. DÄRR, Alfred. *Elementos de Tecnología Farmacéutica*. España, Editorial ACRIBIA. pp. 101 – 103.
14. DOUGLAS, Paulsen F., PhD. *Histología básica*. México, Editorial el manual moderno, S.A. de C.V. 1991. pp. 93.
15. Di FIORE, Mariano. *Diagnóstico histológico*. Tomo 1. 9ª Edición. Argentina, El ateneo, 1986. pp. 120 – 121.
16. DUCE, Martin. *Patología quirúrgica*. España, Elsevier, 2004. pp. 55 – 66.

17. ELIDE A. Pastorello et al. *Identification of actinidin as the major allergen of kiwifruit*. J. allergy clin immunology, 1998. pp. 531 – 537
18. Academy of Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Society of Great Britain. *Pharmaceutical excipients*. Publicado por American Pharmaceutical Association, 2004. pp.375
19. FAULÍ i Trillo C. *Tratado de Farmacia Galénica*. Madrid, Luzán 5. S. A. de Ediciones, 1993. PP. 783 – 803.
20. FERGUSON, A. R. kiwifruit: A botanical review. 1984. Hort.Rev 6:1 – 64
21. FERGUSON, A. R. kiwifruit: A botanical review. 1990. pp. 601 – 653. In: J.N. Moore and J.R. Ballintong, Jr. (eds), Genetic resources of temperate fruit and nut crops. (acta Hort. 290) Int. Soc. Hort.Sci. Wageningen.
22. FOX, Stuart Ira. *Fisiología Humana*. Mc Graw Hill. 10ª edición. Reimpresión España, 2008. pp. 474 – 503, 390 – 405.
23. GANONG, William F. *Fisiología médica*. 20ª Edición. México, Editorial el Manual Moderno, S.A. de C.V., 2006. pp. 594 -
24. GENESER, Finn. *Histología*. 3ª Edición, Capitulo 17. Piel. México, Editorial Médica Panamericana. 2000. pp. 105 – 120.
25. GLASSTONE, Samuel. *Elementos de Físicoquímica*. Buenos Aires, Editorial Médico Quirúrgica, 1972. pp. 1133 – 1139.
26. GÜNTHER, Bruno y Morgado, Enrique. *Fisiopatología humana*. Buenos aires, Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo Ltda., 2007. pp.147 - 168
27. GUYTON AC. Hall, y John E. *Tratado de Fisiología Médica: Hemostasia y Coagulación de la sangre*. 10 ed. Madrid: McGrawHill. Interamericana.; 2001. pp. 594 – 599.
28. HAM, Dr. Arthur. *Tratado de histología*. 7ª edición. México, Interamericana, 1975. pp. 571 – 574.
29. HELMAN, José. *Farmacotecnia Teórica y Práctica*. CECSA, México, 1997.
30. HERANE, Ma.Isabel y Urbina, Francisco. *Dermatología*. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo. 2000. pp. 17 – 25.
31. JOVANOVIC SV, Steenken S, Simic MG y Hara Y: Antioxidant properties of flavonoids: reduction potentials and electron transfer reactions of flavonoid radicals. En: Rice Evans C, Parker L (eds.): *Flavonoids in health and disease*. Marcel Dekker, Nueva York, 1998, 137-161.

32. KABARA, John. *Cosmetic and drug Preservation. Principles and Practice*. Vol. 1. USA, Marcel Dekker Inc., 1984. pp.484 - 500
33. ANÓNIMO. *Kiwifruit. International Standardization of fruit and vegetables*. Paris, OECD/OCDE, 1992.
34. LE HIR, A. *Farmacia Galénica*. Barcelona, Masson, S.A, 1995. pp. 15 -38.
35. LINGYUN Chen. Evaluation of IgE binfing to proteins of hardy (actinidia arguta) gold (Actinidia chinensis) and green (actinidia deliciosa). Kiwifruit and processed hardy kiwifruit concentrate, using sera of individuals with food allergies to green kiwifruit.
36. GERSCHENSON L.N., Rojas y Marangoni. Effects of processing on kiwi fruit dynamic rheological behavior and tissue structure. *Food research international* 2001. pp1 – 6.
37. MARCIN Bujak. A gain – related defects are associated with adverse cardiac remodeling in mouse model of reperfused myocardial infarction. *Journal of American College of Cardiology* 2007. pp 1384-1392
38. MARON, Samuel y Prutton, Carl. *Fundamentos de Fisicoquímica*. México, Limusa, 1999. pp. 850 – 871.
39. MORTON, J. 1987. Kiwifruit. p. 293–300. In: *Fruits of warm climates*. Julia F. Morton, Miami, FL.
40. MÁRQUEZ Ramírez, Sandra Gissela. *Desarrollo del Gel y reformulación de un jabón faciales de kiwi (Actinidia deliciosa)*. Tesis (Para obtener el grado de Química Farmacéutico Biólogo). UNAM. México D.F. Facultad de Química, 2004.
41. PEDRERO Sanz, P. *Fisicoquímica para Farmacia y Biología*. España, Ediciones Científicas y Técnicas, S.A., 1992. pp. 916 -956
42. PÉREZ Tamayo, Ruy. *Principios de patología*. 3ª Edición. México, Editorial médica panamericana, 1990. pp.139 -175.
43. REMINGTON. *Farmacia*, Tomo 2, 19ª ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1998. pp. 90 – 11523, 26 -2330.
44. ROSS, Michael H. *Histología, texto y atlas*. 3ª edición. Argentina, Editorial médica panamericana, S. A., 1997. pp.380 – 389.
45. SERRANO, Soto de Delás J., Moreno G. J. C. *Dermatología Cosmética*. Madrid, España, Editorial Grupo Aula Medica S. L., 2002.
46. SIMMONS, John V. *Cosméticos; Formulación, preparación y aplicación*. Editorial I RAGRA, España, 2000. pp. 147 – 449.

47. STAHL W, Ale-Agha N y Polidori MC: Non-antioxidant properties of carotenoids. *Biol Chem*, 2002, 383:553-558.
48. STEVENS Alan. *Anatomía patológica*. Elsevier. España, pp. 652
49. SWARBRICK, J y Boylan, J. C. encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol.3 (li – der). Second edition. Ed. Marcel Dekker. Inc. New York, USA, 2002, p. 1327 – 1342.
50. THOMPSON Jeremy N, Gillian Lee, Louise Perks, colaborador Michael M Henry, Cirugía clínica. Publicado por Elsevier España, 2005. pp. 101 – 105.
51. TOYOICHI Tanaka (*Revista Investigación y Ciencia*. "Geles". Marzo 1981) Antonio Gros. Ceuta (España)
52. WILKINSON, J. B y Moore R. J. *Cosmetología de Harris*. Madrid. Ediciones Díaz de Santos. 1999. pp. 395 - 397
53. VILA Jato, José Luis. *Tecnología Farmacéutica, volumen 2: Formas Farmacéuticas*. Capítulo 6. España, Editorial Síntesis, 2001. pp.306 – 333.
54. VINAY, Kumar. Abbas, Abul K y Fausto Nelson. *Robbins Basic Pathology*. 8va edition. China, Saunders, Elsevier, 2003. pp.59 - 79
55. ZUCCHERELLI, Gilberto y Guisepepe. *La Actinidia*. Kiwi. 2da ed. Ediciones mundi – prensa. Madrid España, 1987. pp.228

Normatividad

56. Farmacopea de los Estados Unidos De América (USP). 30 edición. <61>prueba de límites microbianos.
57. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 8ª edición. MGA 0515. Irritabilidad en piel. MGA 071 pH. MGA 0951. Viscosidad. MGA. 0571. Límites microbianos, 2004.
58. Ministerio Sanidad y Consumo Boe 31 octubre 1997, núm. 261 Cosméticos. Regulación de los productos cosméticos.
59. Norma Oficial Mexicana NOM 039 – SSA – 1993. Bienes y servicios. Productos de perfumería y belleza. Determinación de los índices de irritabilidad ocular, irritación primaria dérmica y sensibilización.
60. Norma Oficial Mexicana NOM – 062 – ZOO – 1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

61. Norma Oficial Mexicana NOM – 073 - SSA1 – 2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos.
62. Norma Oficial Mexicana NOM – 089 – SSA1 – 1994. Bienes y servicios. Método para determinación del contenido microbiano en productos de belleza.
63. Norma Oficial Mexicana NOM-141-SSA1-1995, Bienes y servicios. Etiquetado para productos de perfumería y belleza preenvasados.
64. Ley general de salud. Capítulo IX, art. 269, 270

REFERENCIAS ELECTRÓNICAS.

65. C.S.P.A. - Centro Servizi Professionali Associati S.r.l. Arcadia. Arcadia 2002 - 2004: *El libro de la salud: información y descripciones* [en línea]. Disponible en <<http://www.cspaitalia.com/chiamo.htm>> [consulta: 18 mayo 2008].
67. La verdad.es. Canal gastronomía. *El rincón del Sibarita: tabaco y kiwi* [en línea]. Disponible en <<http://canales.laverdad.es/gastronomia/rincon240902b.html>> [consulta: 13 abril 2008]
68. Consumer Eroski. Agua, *vitaminas y minerales, aliados de la piel* [en línea]. Disponible en <<http://revista.consumer.es/web/es/20030701/alimentacion/>> [consulta: 13 abril 2008].
69. Morton, J. 1987. *kiwifruit Actinidia deliciosa* [en línea]. Welcome to NewCROP™. Disponible en <http://www.hort.purdue.edu/newcrop/morton/kiwifruit_ars.html#Description> [consulta: 15 julio 2008]
70. C.S.P.A. - Centro Servizi Professionali Associati S.r.l. 2002 - 2004 Arcadia. *Arcadia: natural products line* [en línea]. Disponible en <http://www.arcadiacosmetics.it/> [consulta: 18 mayo 2008].
71. Wikimedia Funtation inc. Wikipedia: la enciclopedia libre. *Cicatrización* [en línea]. Disponible en <<http://es.wikipedia.org/>> [consulta: 02 mayo 2008].
72. Palomino Yamamoto, Dr Manuel. *Fisiología de la piel* [en línea]. Revista Peruana de Dermatología. Vol. 11, tomo 2, año 2001. Disponible en <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BvRevistas/dermatologia/v11_n2/fisio_piel.htm> [consulta: 19 febrero 2008]
73. University of Virginia Health System, 2008. *La dermatología: anatomía de la piel. Healt topic* [en línea]. Disponible en:

- <http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_derm_sp/anatomy.cfm>
[consulta: 25 septiembre 2008]
74. CMPMedica Ltd, 2009. Escuela Médica. Cursos. *Histología 2* [en línea]. Search Médica. es <<http://escuela.med.puc.cl/paginas/Cursos/segundo/histologia/HistologiaWeb/paginas/ne41100.html>> [consulta: 4 octubre 2008]
75. Laboratorios Revik S.A. 1.999 - 2.002. *Cosmetología* [en línea]. Revik. Disponible en <http://www.revik.com> [consulta: 3 abril 2008]
76. FDA (1997): Guidance for industry. *Nonsterile semisolid dosage forms*. Disponible en <<http://www.fda.gov/opacom/laws/fdcact/fdctoc.htm>> [consulta: 30 abril 2008].
77. Rubio, María Laura. 1997. *Producción y comercio mundial del kiwi* [en línea]. Monografias.com S.A. Disponible en <<http://www.monografias.com/trabajos10/kiwi/kiwi2.shtml>> [consulta: 15 junio 2008].
78. Soler Roger, Dra. Dulce M. monografías. com. *Geles* [en línea]. Disponible en <http://www.monografias.com/trabajos64/geles-dermatologia/geles-dermatologia2.shtml> [consulta: 17 marzo 2008].
79. Medciclopedia, 2004. *Dermatología y fisiología* [en línea]. Disponible en <<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/toc06.htm>> [consulta: 26 octubre 2008]
80. Actos de Amor, Remedios Naturales, Madrid. *Frutas. Kiwi* [en línea]. Disponible en <www.actosdeamor.com> [consulta: 28 febrero 2008]
81. Bernal, Ivette 2000. Cuidados para la salud. *Kiwi* [en línea]. Disponible en <www.canal11.net> [consulta: 27 mayo 2008]
82. La verdad digital, s.l. (sociedad unipersonal, 2008). *Gastronomía. La verdad. es* [en línea]. Disponible en <www.canales.laverdad.es/gastronomia/rincon/240902.htm> [consulta: 17 mayo 2008].
83. Infojardin. *Kiwi Actinidia chinensis = Actinidia deliciosa* [en línea]. Disponible en <http://fichas.infojardin.com/trepadoras/actinidia-chinensis-kiwi-kiwis.htm> [consulta: 5 marzo 2008]
84. Zepeda, José R. 2002. *Vitaminas y Minerales. Lo que el cuerpo necesita para estar en Buena Forma y en Buena Salud* [en línea]. El aviso.com magazine. <Elaviso.8/1072002.edicion32www.elaviso.com> [consulta: 22 junio 08].

85. Clarins.com, 2008. *Safety in our beauty products* [en línea]. Commitment to Environmental protection. Disponible en <www.es.clarins.com> [consulta:]
86. Porsusalud.com. 2003. *Alimentación sana para un mundo mejor* [en línea]. Por su salud. Disponible en <<http://www.porsusalud.com/>> [consulta: 15 agosto 2008]
87. California Rare Fruit Growers, Inc. 1996. *Actinidia deliciosa. Actinidiaceae. Kiwifruit* [en línea]. Disponible en <<http://www.crfg.org/pubs/ff/kiwifruit.html>> [consulta: 16 julio 2008]
88. Países europeos. Unión europea. Modulo 1. *Consejos prácticos* [en línea]. Disponible en <<http://www.infoconsumo.es/articulo/048659>> [consulta:]
89. Creativitat, 2002. *Lo mejor de las frutas* [en línea]. 39ymas. Disponible en <www.39ymas.com> [consulta: 22 abril 2008]
90. Ciao. Shopping intelligence. *Kiwi / Actinidia Deliciosa. Opiniones. Actinidia deliciosa. El kiwi de toda la vida* [en línea]. Disponible en <http://www.ciao.es/Kiwi_Actinidia_Deliciosa__Opinion_1502506> [consulta: 10 marzo 2008]
91. Botanical online, 1999. *Propiedades de las vitaminas. Vitamina C* [en línea]. Disponible en <<http://www.botanical-online.com/medicinalesvitaminac.htm>> [consulta: 11 agosto 2008]
92. Di Iorio, Gustavo. *Codex de vitaminas. Vitamina C* [en línea]. Disponible en <<http://ar.geocities.com/codexdevitaminas/ascorbico.htm>> [consulta: 11 agosto 2008]
93. Dsalud.com 2006. Medicina ortomolecular. *Importancia de la vitamina C* [en línea] Dsalud discovery. Disponible en <http://www.dsalud.com/medicinaorto_numero25.htm> [consulta: 11 agosto 2008].
94. Beiersdorf, S.A. 2005. *Fundamentos sobre cuidado de la piel* [en línea]. Eucerin. <Disponible en http://www.eucerin.es/skin/cleans_3.html> [consulta: 5 marzo 2008].
95. Mailxmail, S.L, 2008. *Clasificación de la piel por sus caracteres cosméticos* [en línea]. Cosmetología. mailxmail.com. Disponible en <<http://www.mailxmail.com/curso/vida/cosmetologia/capitulo8.htm>> [consulta: 5 marzo 2008]

96. Chiappe, Dr. Alejandro. *Cicatrización* [en línea]. Sus médicos.com. Disponible en <http://www.susmedicos.com/art_cicatrices_Chiappe.htm> [consulta: 26 junio 2008]
97. Rivera Escalante, Dr. Víctor Patricio. *Fisiología de la cicatrización* [en línea]. Artículos de cirugía escritos para doctores y pacientes. Disponible en http://www.medicosecuador.com/librosecng/articuloss/1/fisiologia_de_la_cicatricacion.htm [consulta: 13 mayo 2008].
98. Aluminium tubes. *The scientific view on aluminium tubes* [en línea]. Disponible en www.aluminium-tubes.org [consulta: 15 febrero 2008]
99. Kiwi-fruit. Info, 2007. *Kiwifruit, (chinese gooseberries), held in storage, raw* [en línea]. Kiwifruit – info. Disponible en <<http://kiwi-fruit.info/kiwi-fruit/Kiwi+Fruit+Nutrition+Facts>> [consulta: 23 abril 2008]
100. Hemorragia. *Hemostasia. Coagulación sanguínea y transfusiones. Fisiología de la hemostasia* [en línea]. Disponible en <<http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir01-04/01-04-01.htm>> [consulta: 18 agosto 2008]
101. Rivas Muñoz, Dr. Ricardo. *Inflamación pulpar* [en línea]. Patología pulpar. Notas para el estudio de endodoncia. <<http://www.iztacala.unam.mx/rrivas/patologiapulpar.html>> [consulta: 1 octubre 2008].
102. Domínguez O, MVZ Jorge. *Inflamación* [en línea]. Merial de México S.A. de C.V. servicios técnicos, división animales de compañía. Infomerial. Disponible en <<http://www.webveterinaria.com/merial/inflamacion.pdf>> [consulta: 1 octubre 2008]
103. Academia Nacional de Medicina de México. 2002. *Actualidades en Hemostasia* [en línea]. Disponible en <<http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2002/gms021k.pdf>> [consulta: 3 agosto 2008].
104. Bordés González, R. et al. *El proceso inflamatorio* [en línea]. Universidad de Granada. Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Disponible en <<http://www.uclm.es/AB/enfermeria/revista/numero%204/pinflamatorio4.htm>> [consulta: 1 octubre 2008]
105. Universidad de Chile. *Mecanismos de defensa del cuerpo* [en línea]. Biblioteca digital. Sistemas de información y bibliotecas. Disponible en

- <http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apfis1b/Cap15.html> [consulta: 5 mayo 2008]
106. Medline plus. Trust health information for you. *Keloids* [en línea]. Disponible en <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000849.htm>> [consulta: 29 octubre 2008]
107. Wiroos. Taringa. Inteligencia colectiva. *Los queloides* [en línea] <http://www.taringa.net/posts/info/1538653/Peligro-en-la-piel:-Los-Queloides_.html> [consulta: 17 junio 2008]
108. Centro de cirugía especial de México, IAP. *Tipos de cicatriz por quemaduras* [en línea]. Disponible en <<http://www.ccem.org.mx/burns01.htm>> [consulta: 29 marzo]
109. Prieto, Mariana y Imboden, Romina. *Vitaminas y minerales* [en línea]. Disponible en <<http://www.nutrinfo.com/pagina/info/vitmin.pdf>> [consulta: 14 febrero 2008]
110. Sánchez Dora. Beautymarket. *Cosmecética: una nueva especialización en el mundo de la estética* [en línea] <http://www.beautymarket.es/estetica/articulo_display.php?numero=167> [consulta 4 abril 2009]
111. Diana Drelós. *Cosmecéticos* [en línea] disponible en <<http://books.google.com.mx/books?id=HkJbSWCilH8C&pg=PA21&dq=cosmeceutico#PPA1,M1>> consulta [5 abril 2009]

Lista de figuras.

No. de Figura	Página
Figura 1. Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>).	12
Figura 2. Kiwi (<i>Actinidia deliciosa</i>).	12
Figura 3. Estructura química básica de los taninos.	6
Figura 4. Estructura química de la vitamina C.	6
Figura 5. Estructura de la piel.	16
Figura 6. Estratos que componen la epidermis.	18
Figura 7. Lesiones producidas por calor.	24
Figura 8. Lesiones producidas por el sol.	24
Figura 9. Cascada de la coagulación: vía intrínseca y vía extrínseca.	27
Figura 10. Puntos cardinales del proceso inflamatorio.	29
Figura 11. Fase inflamatoria, respuesta a una lesión tisular.	30
Figura 12. Fase proliferativa y neoformación.	31
Figura 13. Regeneración según la capacidad de generar mitosis.	35
Figura 14. Cicatriz hipertrófica en espalda.	37
Figura 15. Cicatriz queloide.	38
Figura 16. Cicatriz por contractura.	38

Figura 17. Cicatriz atrófica en brazo.	39
Figura 18. Diagrama de flujo. Procedimiento de obtención del gel de Kiwi	46
Figura 19. Diagrama de flujo. Determinación de la viscosidad del gel de Kiwi.	47
Figura 20. Diagrama de flujo. Determinación de pH.	50
Figura 21. Diagrama de flujo. Irritabilidad en piel.	52
Figura 22. Dorso rasurado de conejo y cobayo	53
Figura 23. Diagrama de aplicación de los productos de prueba sobre el dorso de cobayos y conejos.	54
Figura 24. Diagrama de flujo. Cicatrización en piel.	55
Figura 25. Diagrama de flujo. Límites microbianos.	57
Figura 26. Diagrama de flujo. Estabilidad acelerada.	59
Figura 27. Diagrama de flujo, coagulación sanguínea.	62
Figura 28. Promedio de tiempos de coagulación entre los tratamientos sin anticoagulante.	66
Figura 29. Promedio de tiempos de coagulación entre los diferentes tratamientos usando citrato de sodio.	67

Lista de tablas.

Tabla 1. Contenido del fruto fresco Kiwi por cada 100 g de peso	4
Tabla 2. Clasificación de los geles según diferentes propiedades	13
Tabla 3. Propiedades de los geles	14
Tabla 4. Ventajas y desventajas de los geles.	15
Tabla 5. Excipientes de la formulación general de un gel cosmético	11
Tabla 6. Nutrientes necesarios para el cuidado de la piel	22
Tabla 7. Factores que influyen en la reparación de heridas	34
Tabla 8. Resultados de las pruebas preliminares de control de calidad del gel de Kiwi	43
Tabla 9. Formulación de gel de Kiwi, excipientes uso y cantidades	44
Tabla 10. Resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad del gel de Kiwi, producto terminado	63
Tabla 11. Comparación entre los factores que intervienen en la prueba de irritabilidad en piel	65
Tabla 12. Resultados obtenidos de la prueba de cicatrización.	69