

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE FARMACIA

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

Título de la investigación:

“Estudio de pre-formulación y diseño de un prototipo de una forma farmacéutica tópica a base de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* como coadyuvante para la cicatrización de heridas superficiales.”

Nombre del estudiante:

Sharon Ariadna Díaz Garro

Tutor:

Dr. Dennis Valverde Cruz

Sede San José

Abril, 2026

I. RESUMEN

La cicatrización de heridas superficiales constituye un proceso biológico complejo que involucra una serie de mecanismos fisiológicos coordinados entre sí, entre los cuales se incluyen: hemostasia, inflamación, proliferación celular y remodelación del tejido. Estas fases permiten la reparación de los tejidos dañados y la recuperación de la integridad de la piel. No obstante, diversos factores como la presencia de infecciones, el exceso de estrés oxidativo, las enfermedades metabólicas y ciertas alteraciones del sistema inmunológico pueden interferir en el adecuado desarrollo de este proceso, provocando retrasos en la regeneración tisular o aumentando el riesgo de complicaciones.

En los últimos años, las plantas medicinales han adquirido una relevancia significativa debido a la presencia de metabolitos con actividad biológica, capaces de intervenir en distintos procesos fisiológicos relacionados con la reparación de los tejidos. Entre estas especies destacan *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, plantas ampliamente utilizadas en la medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas.

Los rizomas de *Cúrcuma longa* contienen compuestos fenólicos conocidos como curcuminoides, entre los cuales se encuentran la curcumina, la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina, los cuales han demostrado participar en la modulación de la inflamación, neutralización de especies reactivas de oxígeno y la estimulación de la formación de tejido de granulación. Por otra parte, *Matricaria chamomilla* posee diversos metabolitos bioactivos como la apigenina, los taninos, el α -bisabolol y el camazuleno, que son compuestos asociados a efectos antiinflamatorios, antioxidantes, calmantes y antimicrobianos que pueden favorecer la regeneración de la piel.

A pesar de la evidencia existente sobre las propiedades terapéuticas individuales de estas plantas, la información científica sobre su uso combinado en formulaciones tópicas destinadas a la cicatrización de heridas superficiales es aún limitada. Por esta razón, resulta de gran relevancia investigar el potencial de estos extractos vegetales y evaluar su posible

aplicación en el desarrollo de formas farmacéuticas que contribuyan al tratamiento de lesiones cutáneas.

El objetivo general de la presente investigación fue analizar los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, así como su posible interacción con proteínas plasmáticas y la manera en que a partir de sus mecanismos de acción, pueden contribuir al proceso de cicatrización de heridas. Con base en este análisis, se planteó el diseño de un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica orientada a favorecer la cicatrización de heridas superficiales.

Para cumplir con este objetivo, en primer lugar se describieron los metabolitos con propiedades coagulantes o astringentes presentes en ambas especies vegetales, reconociendo su potencial terapéutico en los procesos de reparación cutánea. Asimismo, se explicó la interacción de estos compuestos con proteínas plasmáticas, las cuales desempeñan un papel fundamental en el transporte y distribución de diversas moléculas en el organismo.

La investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo, con un diseño de tipo descriptivo y documental, complementado con una fase experimental orientada al diseño de un prototipo farmacéutico. Inicialmente se realizó una revisión de literatura científica especializada mediante la consulta de artículos científicos, revisiones bibliográficas y otras fuentes académicas confiables, lo que permitió identificar los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, así como sus mecanismos de acción relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y el proceso de cicatrización de heridas.

Posteriormente se realizó la preparación del material vegetal y la obtención de extractos mediante el método de extracción Soxhlet, técnica que permitió aislar los compuestos bioactivos presentes en las plantas seleccionadas. Con los extractos obtenidos se desarrolló un prototipo experimental de formulación tópica, incorporando diferentes concentraciones de los extractos vegetales en una base farmacéutica semisólida adecuada para su aplicación cutánea.

Para evaluar preliminarmente el comportamiento biológico de las formulaciones se llevó a cabo una prueba de actividad antimicrobiana utilizando placas de agar sangre como medio de cultivo, lo que permitió observar el crecimiento microbiano en presencia de las distintas concentraciones de los extractos y valorar su posible efecto inhibitorio.

Los resultados obtenidos evidenciaron la presencia de metabolitos con actividad biológica relevante en ambas especies vegetales. En el caso de *Cúrcuma longa*, los curcuminoides mostraron propiedades antiinflamatorias y antioxidantes capaces de modular la respuesta inflamatoria, reducir el estrés oxidativo y favorecer la formación de tejido de granulación, aspectos fundamentales en las fases iniciales del proceso de cicatrización y por su parte, los compuestos identificados en *Matricaria chamomilla*, como la apigenina, los taninos y el α -bisabolol mostraron potencial antimicrobiano, antioxidante y calmante, lo que contribuye a proteger el tejido lesionado.

En la evaluación preliminar de la actividad antimicrobiana de las formulaciones experimentales se observó una disminución progresiva del crecimiento microbiano conforme aumentaba la concentración de los extractos vegetales incorporados en las preparaciones. Este comportamiento sugiere que los compuestos bioactivos presentes en ambas plantas podrían ejercer un efecto inhibitorio sobre determinados microorganismos presentes en la piel, lo cual resulta relevante en el contexto de la cicatrización ya que la presencia de infecciones puede retrasar significativamente el proceso de reparación de la piel.

Los resultados obtenidos en esta investigación permiten establecer que los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* poseen propiedades biológicas que podrían contribuir de manera favorable al proceso de cicatrización de heridas superficiales, las actividades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas descritas en la literatura, junto con los resultados observados en la evaluación preliminar de las formulaciones experimentales, respaldan el potencial de estas plantas medicinales como fuente de compuestos bioactivos aplicables en el desarrollo de productos tópicos destinados al cuidado de la piel.

Asimismo, el diseño del prototipo farmacéutico propuesto constituye una base inicial para futuras investigaciones orientadas a evaluar con mayor profundidad su eficacia, estabilidad y seguridad mediante estudios experimentales más amplios y ensayos clínicos controlados.

II. AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, por su amor, apoyo incondicional y por motivarme siempre a seguir adelante en cada etapa de mi formación. Gracias por creer en mí y acompañarme en este camino.

A mi papá, por su amor, ejemplo, esfuerzo y por impulsarme siempre a luchar por mis metas. Su apoyo ha sido fundamental para llegar hasta este momento.

A mi hermana, por acompañarme en muchas noches de estudio a lo largo de este camino, y a mi hermanito, por regalarme borradores de animalitos y lapiceros de colores, además de brindarme siempre palabras de ánimo durante este proceso.

A Daniel Arias M., por ser mi compañero de vida durante todos estos años y por apoyarme durante todo este proceso académico. Gracias por tu paciencia, comprensión y por estar presente en cada momento.

A mi tutor, el Dr. Dennis Valverde Cruz, por su orientación, dedicación y acompañamiento durante el desarrollo de esta investigación. Sus conocimientos y recomendaciones fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

III. DEDICATORIA

A mis padres, mis hermanitos y mi novio, por sus enseñanzas, sacrificios y por impulsarme siempre a seguir adelante y cumplir mis metas.

En especial a mi tía favorita, quien desde pequeña fue mi inspiración y, sin sus consejos, cuidados y apoyo incondicional, todo esto no hubiera sido posible.



Y finalmente, a mí misma, por la constancia, el esfuerzo y la perseverancia para continuar este camino hasta alcanzar uno de mis mayores objetivos profesionales.

IV. TABLA DE CONTENIDO

II. AGRADECIMIENTOS	VI
III. DEDICATORIA	VII
IV. TABLA DE CONTENIDO	VIII
V. LISTA DE TABLAS	XI
VI. LISTA DE FIGURAS	XII
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1. Introducción.....	12
1.2 Planteamiento del Problema	13
1.3 Objetivos.....	14
1.3.1 Objetivo general.....	14
1.3.2 Objetivos específicos.....	14
1.4 Justificación.....	15
1.5 Antecedentes.....	19
1.5.1 Antecedentes históricos.....	19
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	21
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	24
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	26
2.1. Cúrcuma longa.....	27
2.1.2. Sinonimia.....	28
2.1.3. Descripción botánica.....	28
2.1.4. Origen y distribución geográfica	29
2.1.5. Descripción fitoquímica.....	29
2.1.6. Usos y propiedades farmacológicas.....	31
2.2 Matricaria Chamomilla.....	32
2.2.2. Sinonimia.....	33
2.2.3. Descripción botánica.....	34
2.2.4. Características morfológicas.....	35
2.2.5. Estructura floral (inflorescencia)	35
2.2.6. Aspectos genéticos.....	35
2.2.7. Origen y distribución geográfica	36
2.2.8. Descripción fitoquímica.....	37
2.2.9. Usos y propiedades farmacológicas.....	37
2.3. Inflamación.....	39
2.3.1. Concepto	39
2.3.2. Diagnóstico	40
2.3.3. Causas y asociaciones.....	40

2.3.4. Mecanismo de acción.....	42
2.3.5. Mediadores de la inflamación.....	51
2.3.6. Células inflamatorias	56
2.3.7. Tipos de inflamación	59
2.3.8. Tratamiento.....	60
2.3.9. Modelos experimentales para el estudio de la inflamación	62
2.4. Extracción e identificación de compuestos bioactivos de plantas	63
2.4.1. Preparación de muestras de plantas antes de la extracción.....	64
2.4.2. Extracción	64
2.4.3. Identificación de los metabolitos	65
2.5. Formas farmacéuticas semisólidas.....	67
2.5.1. Geles	67
2.5.2. Cremas	68
2.5.3. Ungüentos	69
CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO.....	70
3.1. Enfoque de la investigación.....	71
3.2. Tipo de investigación.....	71
3.3 Diseño de la investigación	72
3.4 Técnica de revisión documental	73
3.5 Fuentes de información y criterios de selección	73
3.6 Variables de estudio.....	74
3.7 Procedimiento metodológico	78
3.8 Consideraciones éticas.....	79
CAPÍTULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS.....	80
4.1.1. Metabolitos con propiedades coagulantes y astringentes en <i>Cúrcuma longa</i>	81
Curcumina.....	82
Demetoxicurcumina.....	85
Bisdemetoxicurcumina	86
Ciclocurcumina.....	89
4.1.2. Metabolitos con propiedades coagulantes y astringentes en la <i>Matricaria chamomilla</i>	91
Apigenina.....	92
Taninos	94
α -Bisabolol.....	95
Camazuleno	100
4.2.1. Curcumina y su modulación de la inflamación	102
4.2.2. Curcumina y regulación del estrés oxidativo (ROS, Nrf2, GSH).....	102
4.2.3. Curcumina y la formación de tejido de granulación.....	103
4.2.4. Curcumina y deposición de colágeno	104

4.2.5. Demetoxicurcumina.....	109
4.2.6. Bisdemetoxicurcumina	110
4.2.7. Ciclocurcumina.....	111
4.2.8. Apigenina.....	115
4.2.9. Taninos	124
4.2.10. α -bisabolol	126
4.2.11. Camazuleno	128
4.2.12. Proteínas plasmáticas.....	129
4.3. Proponer un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i> orientando su aplicación hacia la cicatrización y tratamiento de heridas superficiales.	132
Preparación del material vegetal y obtención de extractos.....	133
Preparación de las formulaciones	135
Evaluación preliminar de la actividad antimicrobiana	140
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	147
INTRODUCCIÓN.....	148
5.1.CONCLUSIONES.....	148
5.1.1. Describir los metabolitos con propiedades coagulantes o astringentes presentes en <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i> reconociendo su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas superficiales.....	148
5.1.2. Explicar el mecanismo de acción de los metabolitos por el cual pueden llegar a interactuar con las proteínas plasmática y de esta manera contribuir al proceso de cicatrización.	151
5.1.3. Proponer un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i> orientando su aplicación hacia la cicatrización y tratamiento de heridas superficiales.	155
5.2. RECOMENDACIONES.....	157
5.2.1. A profesionales de salud.....	157
5.2.2 A futuras investigaciones.....	159
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	164
CAPÍTULO VII: ANEXOS.....	173

V. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de fuentes documentales.....	74
Tabla 2. Variables del estudio: independiente, dependiente e intervinientes	76
Tabla 3. Comparación del proceso de cicatrización en herida crónica y con intervención de curcumina	107
Tabla 4. Formulación de crema tópica experimental (15g) con extractos de <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i>	136
Tabla 5. Composición de la solución hidroalcohólica con extractos vegetales.....	140
Tabla 6. Resultados obtenidos en las placas Agar sangre tras 72h.....	142
Tabla 7. Interpretación del crecimiento microbiano observado en placas de agar sangre tratadas con las formulaciones experimentales.....	143

VI. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características morfológicas de la <i>Cúrcuma longa</i> L.....	29
Figura 2. Estructuras químicas de los principales compuestos detectados en el extracto metanólico de rizomas de <i>Cúrcuma longa</i> L.	30
Figura 3. Actividades farmacológicas de la cúrcuma.	32
Figura 4. Características morfológicas de la <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	34
Figura 5. Propiedades biológicas de <i>Matricaria chamomilla</i>	36
Figura 6. Proceso de inflamación y diagnóstico.	40
Figura 7. Diagrama simplificado de las isoformas de NOS y sus funciones.....	43
Figura 8. Producción de prostaglandinas vasodilatadoras a través de las acciones de las fosfolipasas y ciclooxigenasas.	44
Figura 9. Mecanismo de migración de los neutrófilos en el proceso de inflamación.....	46
Figura 10. Resumen de las vías conocidas activadas por el factor XII (FXII) y el sistema de coagulación extrínseco.....	48
Figura 11. Extractor Soxhlet convencional.....	65
Figura 12. Molécula de la Curcumina	83
Figura 13. Efectos del tratamiento con curcumina en cada etapa de cicatrización de heridas	84
Figura 14. Molécula de la Demetoxicurcumina.....	86
Figura 15. Molécula de la Bisdemetoxicurcumina	87
Figura 16. Estructuras químicas de los principales curcuminoides.	88
Figura 17. Molécula de la Ciclocurcumina.....	90
Figura 18. Molécula de la Apigenina.....	92
Figura 19. Efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la apigenina y su contribución a la inhibición de procesos patológicos.	93
Figura 20. Molécula del α -bisabolol.....	96
Figura 21. Efectos del α -Bisabolol sobre los trastornos de la piel.....	96
Figura 22. Fases del proceso de cicatrización de heridas cutáneas.	98
Figura 23. Molécula del Camazuleno.	100
Figura 24. Comparación de la cicatrización de heridas crónicas y la cicatrización acelerada de heridas con la aplicación de una formulación a base de curcumina.	106
Figura 25. Eficacia terapéutica de la Apigenina en la piel	115
Figura 26. Interacciones moleculares de la apigenina en la irradiación UV.	116
Figura 27. Efecto de la apigenina en la dermatitis atopica.	117
Figura 28. Efecto de la apigenina en la afección del prurito.	119
Figura 29. Apigenina y su efecto en la psoriasis.	120
Figura 30. Proceso molecular de la apigenina en células de melanoma.....	121
Figura 31. Mecanismo de la apigenina en el vitíligo.....	122
Figura 32. Tasa de contracción en distintos días del grupo tratado, mostrando mayor efecto del parche rico en taninos.	125
Figura 33. Diagrama conceptual del desarrollo del prototipo experimental de formulación tópica a base de <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i>	144

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Introducción

El Ministerio de Salud es el principal responsable de la protección y promoción de la salud, y una de sus competencias fundamentales es garantizar el cumplimiento de la regulación. Del mismo modo maneja la estadística poblacional general de necesidades a cubrir y la relación directa de productos y servicios para con estas competencias ¹.

Entre los años 2018 y 2024, se tramitaron en Costa Rica 2843 solicitudes de análisis para el primer lote de comercialización, con un promedio de 473 productos por año de los cuales un 23% fueron de productos para el cuidado de la piel tanto de prevención como de atención a cicatrices lo que nos revela una gran necesidad de mercado para dichos productos¹.

En el 86 % de los casos ya existía un equivalente farmacéutico registrado y solo el 14 % presenta alguna ventaja o innovación, ya sea como medicamento con nuevos principios activos nunca comercializados en Costa Rica, o que han sido diseñados para ofrecer ventajas sobre versiones anteriores. Un 6 % de los productos analizados correspondieron a nuevos principios activos, 6 % a una nueva presentación y un 2 % a una nueva combinación ¹.

Un 46% de los productos cicatrizantes son destinados a el tratamiento de la recuperación sea por lesiones traumáticas, cirugías o percances, un 26% por problemas patológicos o enfermedades de la piel como psoriasis, alergias, dermatitis, entre otras, un 28% asuntos relacionados con la estética¹.

Dentro de la propuesta, como alternativas terapéuticas, *Cúrcuma longa* se ha estudiado ampliamente por la presencia de curcuminoides, compuestos reconocidos por su efecto antiinflamatorio y cicatrizante. Por otra parte, *Matricaria chamomilla* aporta un efecto calmante, antimicrobiano y favorece la reparación de la piel. Estas propiedades convierten a ambas especies en candidatas ideales para la formulación de productos destinados al cuidado cutáneo. La combinación de ambos extractos en una forma farmacéutica tópica representa una alternativa innovadora para potenciar sus efectos de manera sinérgica en el proceso de cicatrización.

En este trabajo se propone realizar un estudio de preformulación y diseño de un prototipo de forma farmacéutica tópica que incorpore extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* como agentes coadyuvantes en la reparación cutánea. El estudio se centrará en establecer los fundamentos necesarios para valorar la viabilidad de la formulación, considerando parámetros de estabilidad, textura y facilidad de aplicación.

1.2 Planteamiento del Problema

La cicatrización de heridas superficiales es un proceso biológico esencial de todos los humanos, sin embargo este proceso puede verse afectado por distintos factores como infecciones, estrés oxidativo, ciertas condiciones de salud, entre otros. Aunque existen estrategias terapéuticas como lo son la utilización de antibióticos tópicos, apósitos y algunos agentes antiinflamatorios, estos pueden presentar limitaciones, como efectos secundarios o resistencia bacteriana. Estas limitaciones nos impulsan a la búsqueda de alternativas naturales con propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias.

En este contexto la *Cúrcuma longa* y la *Matricaria chamomilla* son plantas reconocidas por sus propiedades medicinales ya que la primera es una sustancia polifenólica natural utilizada desde la antigüedad en la medicina Ayurveda por sus propiedades curativas, ya que reduce la inflamación y participa en varias etapas del proceso de cicatrización. Diversos estudios han demostrado que la administración de curcumina en el sitio de la herida es efectiva para erradicar especies reactivas de oxígeno, mejorar la deposición de colágeno, favorecer la formación de tejido de granulación y acelerar la contracción de la herida².

Por su parte la *Matricaria chamomilla* es conocida y utilizada tradicionalmente para aliviar diversas afecciones cutáneas, estudios limitados han evaluado sus propiedades medicinales, como los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos, son características elegibles para promover el proceso de curación de heridas. El extracto hidroalcohólico de sus flores contiene dentro de sus componentes el bisabolol que actúa como promotor del tejido de granulación, lo que contribuye directamente a la reparación tisular³.

La combinación de estos dos extractos en una formulación tópica podrían ofrecer un enfoque sinérgico para el tratamiento de heridas superficiales. Sin embargo, la evidencia científica sobre la eficacia de combinaciones de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* en la cicatrización de heridas es limitada, y no existen estudios que evalúen su potencial en una forma farmacéutica tópica combinada.

Las heridas superficiales suelen evolucionar de manera favorable en individuos sanos; sin embargo, en ciertas poblaciones el proceso de cicatrización se ve comprometido. Este es el caso de los pacientes con diabetes mellitus, quienes pueden presentar alteraciones en la respuesta inflamatoria, la angiogénesis y la síntesis de colágeno, lo que incrementa el riesgo de infecciones y de complicaciones crónicas. Por lo anterior, resulta de gran relevancia el desarrollo de alternativas terapéuticas que favorezcan la reparación tisular y contribuyan a una adecuada regeneración de la piel. En este contexto se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo contribuyen los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* con afinidad por proteínas plasmáticas al diseño experimental de un prototipo de una forma farmacéutica tópica cicatrizante para heridas superficiales?⁴.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general.

Analizar los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* con capacidad de interacción con proteínas plasmáticas diseñando un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica cicatrizante aplicable en heridas superficiales durante el periodo de agosto de 2025 a marzo de 2026.

1.3.2 Objetivos específicos.

1.3.2.1 Describir los metabolitos con propiedades coagulantes o astringentes presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* reconociendo su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas superficiales.

1.3.2.2 Explicar el mecanismo de acción de los metabolitos por el cual pueden llegar a interactuar con las proteínas plasmática y de esta manera contribuir al proceso de cicatrización.

1.3.2.3 Proponer un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* orientando su aplicación hacia la cicatrización y tratamiento de heridas superficiales.

1.4 Justificación

La cicatrización de heridas superficiales constituye un proceso biológico fundamental para la preservación de la integridad de la piel y el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Este es un mecanismo natural incluye distintas fases como la hemostasia, inflamación, proliferación y renovación que en conjunto permiten la reparación de los tejidos dañados. Sin embargo, existen distintos factores o condiciones que pueden comprometer la adecuada evolución de este proceso entre los cuales pueden destacar la presencia de infecciones, el estrés oxidativo, enfermedades metabólicas, deficiencias nutricionales o incluso la utilización de medicamentos que afectan la respuesta inflamatoria. Estas situaciones aumentan el riesgo de complicaciones y generan una carga tanto para los pacientes como para los sistemas de salud⁵.

La presencia de microorganismos patógenos en el sitio de la lesión desencadenan una respuesta inflamatoria más lenta y que pueden llegar a presentar complicaciones graves lo que interfiere con las fases normales de reparación tisular. Esta inflamación puede llevar a una mayor destrucción del tejido afectado, dificultando la formación de nuevo tejido y la restauración de la integridad de la piel. Las infecciones pueden aumentar el riesgo de complicaciones especialmente en pacientes inmunocomprometidos. Por lo tanto, el control efectivo de las infecciones es crucial para promover una cicatrización adecuada y prevenir consecuencias adversas⁶.

El estrés oxidativo, caracterizado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante del organismo, desempeña un papel crucial en la cicatrización de heridas. No obstante niveles elevados de ROS pueden provocar

una inflamación prolongada, dañar las células y tejidos circundantes, y alterar la formación de nuevo tejido. Este daño celular y tisular puede retrasar significativamente el proceso de curación y contribuir a la formación de heridas crónicas. Por lo tanto, la regulación adecuada del estrés oxidativo es esencial para una cicatrización eficiente⁷.

Los vasos sanguíneos se abren en la zona, así que la sangre transporta oxígeno y nutrientes a la herida. El oxígeno es esencial para la sanación y los glóbulos blancos ayudan a combatir las infecciones a causa de microbios y comienzan a reparar la herida, siendo esto una etapa que tarda alrededor de 2 a 5 días⁷.

En la población diabética la cicatrización de heridas se ve afectada por varias alteraciones metabólicas que complican la fisiopatología del proceso de reparación tisular. Entre los principales factores se encuentran la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina y la desregulación metabólica de lípidos y aminoácidos, estas condiciones interfieren con la función normal de células en la cicatrización como lo son fibroblastos y queratinocitos, de manera que generan un retraso en la formación de colágeno, el desarrollo de tejido de granulación y la restauración de la integridad cutánea. Como consecuencia los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de complicaciones, incluyendo infecciones y la formación de úlceras crónicas⁴.

Se destaca la importancia de una correcta y rápida cicatrización de heridas en este tipo de pacientes ya que no solo favorece la recuperación del tejido sino que también reduce la dependencia de antibióticos prolongados y la necesidad de cuidados hospitalarios. Al acelerar la reparación tisular y minimizar el riesgo de infecciones se disminuyen al mismo tiempo los efectos secundarios asociados al uso prolongado de medicamentos comunes y los costos relacionados con tratamientos complejos y hospitalizaciones de varios días⁴.

Estas alteraciones metabólicas resaltan la necesidad de identificar y desarrollar terapias que puedan ayudar a modular dichos factores, ya que al tener una cicatrización más rápida se logra disminuir el dolor e incomodidad para el paciente y también se logra bajar la incidencia de complicaciones graves⁴.

En el ámbito terapéutico podemos encontrar las gasas, que son una de las tácticas tradicionales más empleadas para favorecer la cicatrización de heridas y evitar que los agentes patógenos se multipliquen. Estos productos están hechos para resguardar la herida de contaminantes externos, ayuda a la regeneración de tejidos y conservar un entorno húmedo controlado. No obstante aunque son eficaces tienen ciertas restricciones como algunos pueden requerir cambios frecuentes que incrementan el riesgo de traumatismo en el tejido en proceso de curación, obstaculizar la respiración cutánea o ser costosos. De la misma forma no todos los apósitos tienen naturalmente propiedades antiinflamatorias o antimicrobianas, por lo que se requiere añadirles otros agentes terapéuticos. Estas limitaciones enfatizan la importancia de investigar opciones seguras y alcanzables, como la inclusión de extractos vegetales.

La fitoterapia ha surgido como un área de gran interés en los últimos años. Varios estudios han evidenciado que los productos naturales tienen metabolitos secundarios con capacidad terapéutica, que pueden modificar procesos biológicos relacionados con la cicatrización. En este contexto, las terapias naturales emergen como una opción prometedora para la mejora de la cicatrización, las plantas medicinales y otros productos de origen natural contienen una amplia variedad de componentes bioactivos, como flavonoides, aceites esenciales, etc. que han demostrado influir positivamente en los procesos de inflamación, proliferación y remodelación de la herida. Estos compuestos pueden actuar de manera sinérgica para acelerar la curación, mejorar la formación de tejidos y favorecer la cicatrización⁸.

Además estas presentan ventajas importantes frente a los tratamientos convencionales dentro de los cuales se destacan su bajo costo, menor riesgo de efectos adversos, buena biodisponibilidad, eficacia comprobada en estudios experimentales y clínicos. Estas características permiten que las intervenciones basadas en productos naturales sean accesibles y aplicables en diversas poblaciones, ampliando las opciones terapéuticas disponibles para pacientes con heridas difíciles de tratar y fortaleciendo la investigación en medicina alternativa y complementaria⁸.

La *Cúrcuma longa*, que se usa mucho en la medicina Ayurveda, tiene curcumina, un polifenol conocido por sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes y antiinflamatorias. La curcumina tópica, según la literatura científica, ayuda a disminuir el estrés oxidativo, aumentar la deposición de colágeno, promover el desarrollo de tejido granuloso y acelerar la contracción de la herida. Estos mecanismos la transforman en una candidata con potencial para desarrollar productos naturales cicatrizantes².

La *Matricaria chamomilla*, más conocida como manzanilla, ha generado bastante interés últimamente por sus distintas cualidades curativas, en estudios recientes han dado con compuestos bioactivos importantes, incluyendo el alfa-bisabolol, la apigenina y el geraniol, que actúan como elementos antibacterianos, antioxidantes y antiinflamatorios. Con esto se puede sugerir que, aunque la manzanilla se ha usado de toda la vida, su investigación actual puede aprovechar mejor esos efectos de forma más beneficiosas y enfocadas ⁹.

En cuanto a la curación de heridas ha mostrado tener buenas características. Desde siempre, sus flores se han usado en varias culturas para tratar problemas de la piel, ayudando a que se recupere. Los bisabololes y flavonoides que hay en sus extractos tienen efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antimicrobianos, lo que ayuda a que se forme tejido de granulación y acelera la recuperación de los tejidos ⁹.

Los estudios iniciales apoyan la idea de que los extractos hidroalcohólicos de manzanilla podrían servir como ayudantes en la cicatrización, pero los autores enfatizan en que hacen falta pruebas clínicas al azar que confirmen bien si funciona y permitan crear normas fijas para su uso en la práctica médica. Esta investigación no solo da más opciones de tratamientos naturales, sino que también subraya lo importante que es usar los recursos botánicos para crear productos con un potencial farmacológico comprobado⁹.

En el contexto costarricense este proyecto reviste especial importancia. Costa Rica ha mostrado un interés creciente en el desarrollo de productos naturales y fitoterapéuticos, en línea con un modelo biodiversidad. La generación de un prototipo tópico cicatrizante a partir de plantas medicinales contribuiría al fortalecimiento de la investigación farmacéutica nacional, promoviendo la innovación en el campo de las ciencias de la salud y aportando al desarrollo de productos con valor agregado local. Además, este tipo de investigación

responde a la creciente demanda de la población por opciones terapéuticas naturales y seguras, lo que incrementa su pertinencia social y económica.

La combinación de ambos extractos en una forma farmacéutica tópica constituye un abordaje innovador que podría generar un efecto sinérgico en la reparación tisular. No obstante, la evidencia disponible sobre el uso conjunto de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* es prácticamente nula, lo que abre una brecha de conocimiento que justifica la realización de un estudio de pre-formulación y diseño de un prototipo.

En este punto llega a surgir la necesidad de desarrollar una alternativa terapéutica que favorezca la reparación tisular de una forma eficiente y segura. Por lo cual la formulación de un producto tópico a base de extractos naturales como lo son la *Cúrcuma longa* y la *Matricaria chamomilla* podría ser una opción viable, efectiva ya que ofrece una solución potencial para mejorar los procesos de cicatrización y cubre la demanda popular de productos basados en ingredientes naturales.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos.

Raja K et al., (2012) Estados Unidos, *Phytochemicals and Naturally Derived Substances for Wound Healing*. Revisa la evidencia sobre el uso de productos naturales (fitoquímicos y sustancias derivadas naturalmente) en el cuidado de heridas, con la finalidad de comprender su eficacia y posibles efectos secundarios. Revisión exhaustiva de la literatura. Su foco fue productos naturales y fitoquímicos que poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, angiogénicas y moduladoras de la síntesis celular, entre otros. La investigación apoya su aplicación en el tratamiento de heridas, especialmente las agudas, pero se necesitan estudios colaborativos para integrar mejor estos tratamientos en la atención clínica¹⁰.

Gonzalez et al., (2016) Brasil, "*Wound healing - A literature review*". Describieron los diversos aspectos celulares y moleculares involucrados en el proceso de cicatrización de la piel, haciendo énfasis los factores de crecimiento y las citoquinas que participan en la reparación del tejido. Revisión de literatura. El enfoque fue el proceso de reparación tisular

en la piel, abordando las dinámicas de células, como los neutrófilos, macrófagos, pericitos y los fibroblastos. El artículo expone las fases de la cicatrización, lo que contribuye a una mejor comprensión del proceso de reparación tisular y resalta que la cicatrización cutánea constituye un modelo idóneo para evaluar las múltiples etapas de la regeneración, finamente reguladas por moléculas de señalización de la matriz extracelular¹¹.

Srivastava et al., (2010) Estados Unidos, "*Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future*". Describieron el uso de la manzanilla en la medicina tradicional, evaluar sus propiedades curativas y preventivas, y destacar los hallazgos recientes para su desarrollo como agente terapéutico que promueve la salud humana. Revisión de literatura. El enfoque fueron las distintas variedades manzanilla alemana y manzanilla romana y sus diversas preparaciones para el tratamiento de afecciones como la inflamación, espasmos musculares, insomnio, úlceras, heridas y trastornos gastrointestinales. La manzanilla ha sido utilizada desde la antigüedad y sigue siendo popular debido a que contiene diversos fitoquímicos bioactivos que podrían proporcionar efectos terapéuticos, incluyendo la mejora de condiciones cardiovasculares, la estimulación del sistema inmunológico y cierta protección contra el cáncer. Se subraya la necesidad de continuar los esfuerzos en estudios preclínicos (modelos animales) y validaciones posteriores en ensayos clínicos para generar la evidencia científica necesaria que confirme el valor terapéutico de la manzanilla¹².

Salazar López (2022) Colombia, "Tratamiento de las heridas a través del tiempo". Se realizó un recuento de las diferentes técnicas de tratamiento de las heridas a lo largo del tiempo. Revisión histórica de la literatura basándose en la descripción documental (como el Papiro de Edwin Smith y el Papiro de Ebers de la civilización egipcia) y los preceptos de figuras históricas como Homero, Hipócrates y Ambroise Paré. El uso de medicamentos tópicos inició con formulaciones que incluían sustancias derivadas de vegetales, aceites, aromas y perfumes. Con el paso del tiempo, se incorporó la vaselina y posteriormente se desarrollaron productos con antibióticos, enzimas, corticoides, agentes antiinflamatorios y compuestos capaces de estimular la proliferación celular, controlar infecciones y acelerar la cicatrización¹³.

Cordero (2012) España, "Tratamientos médico-quirúrgicos medievales según los libros de montería". Se realizó una aproximación al tema del tratamiento de las heridas en combate utilizando como fuentes los libros de montería medievales, con la premisa de que las curas quirúrgicas. Revisión documental y descriptiva. El estudio se centró en el análisis de la práctica quirúrgica y terapéutica aplicada a los perros de caza. La principal conclusión fue la determinación de la importancia sobre el conocimiento de plantas medicinales con propiedades antisépticas y cicatrizantes así como un conocimiento anatómico básico que permitía la sutura de heridas¹⁴.

1.5.2 Antecedentes internacionales.

Según Kaban et al., (2024) Indonesia, *The effect of turmeric parent extract gel (Cúrcuma longa Linn) on incision wound healing in male white rats (Rattus norvegicus)*. Su objetivo fue evaluar la eficacia del gel de extracto de *Cúrcuma longa Linn*. en la cicatrización de heridas por incisión en ratas blancas macho. Diseño experimental. Ratas blancas macho (*Rattus norvegicus*). El gel de extracto madre de cúrcuma al 10% resultó ser el método más efectivo para acelerar la cicatrización de las heridas por incisión. El estudio encontró que las heridas en las ratas macho podían sanar más rápido en promedio de 7.10 días, cuando se trataban con el extracto de cúrcuma, destacando que la concentración más alta (10%) proporcionó la mejora más significativa en el proceso de curación¹⁵.

Shivkanya Fuloria et al., (2022) India, *A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Cúrcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin*. El objetivo fue proporcionar información detallada destacando los conocimientos en la evidencia tradicional y científica sobre *Cúrcuma longa (C. longa)* en relación con la curcumina. Revisión bibliográfica exhaustiva. Se centró en la planta *Cúrcuma longa*. La *Cúrcuma longa* es caracterizada como una "panacea universal" entre los remedios herbales, y aunque la curcumina ha demostrado numerosos efectos beneficiosos para los humanos, su aplicación terapéutica se ve significativamente limitada por su baja solubilidad en agua¹⁶.

Amit Sah et al., (2022) India, *A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile*. Se enfocó en discutir los desarrollos recientes (in vitro e in vivo) que ayudan a establecer el rol de la manzanilla como un agente terapéutico en diversas áreas, como agente

antiinflamatorio, antioxidante, analgésico, antimicrobiano, hepatoprotector, antialérgico, anticancerígeno y antihipertensivo, además de explorar su rol en el tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso Central y síndromes metabólicos. Revisión bibliográfica exhaustiva. Las dos variedades de uso terapéutico: la manzanilla alemana (*Matricaria chamomilla L.*) y la manzanilla romana o inglesa (*Chamaemelum nobile L.*). Enfatiza la necesidad de futuros estudios preclínicos y sistemas de administración novedosos para maximizar la eficacia clínica de la manzanilla, garantizando su uso como una herramienta farmacéutica estandarizada¹⁷.

Somayeh Niknam et al., (2021) Irán, *Polyherbal combination for wound healing: Matricaria chamomilla L. and Punica granatum L.* Evaluar la actividad de curación de heridas, tanto individual como combinada, de los extractos metanólicos de las flores de granada (*Punica granatum L.*) y manzanilla (*Matricaria chamomilla L.*). Diseño experimental. La prueba de curación de heridas se realizó utilizando un modelo de herida por escisión en la región dorsal y dos ratas macho Wistar. Las fracciones metanólicas tanto de la manzanilla como de la granada exhibieron altas actividades antioxidantes y de curación de heridas. Se encontró que la forma combinada de estas dos fracciones (C 5% + P 2.5%) aceleró el cierre de la herida de manera superior en comparación con el tratamiento individual, especialmente en las etapas tempranas, sugiriendo una sinergia en sus efectos³.

Según Heiko Sorg et al., (2022) Alemania, *Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes.* El estudio fue un artículo de revisión cuyo objetivo fue profundizar en las diferentes clasificaciones de la cicatrización de heridas cutáneas, describiendo los actores implicados, los patrones y los procesos, con el fin de aportar una visión más clara de este fenómeno biológico. Análisis descriptivo y comparativo. Piel humana, complementada con estudios en mamíferos adultos. La cicatrización cutánea es un proceso altamente complejo en el que las clasificaciones simples, como la distinción entre curación primaria y secundaria, resultan útiles para la comprensión inicial, siendo la división en fases consecutivas y superpuestas la más precisa¹⁸.

Alberts, A et al., (2025) Rumania, *Natural Products for Improving Soft Tissue Healing: Mechanisms, Innovations, and Clinical Potential*. Examinar el potencial terapéutico de las sustancias derivadas de plantas, agentes marinos y metabolitos microbianos en la modulación de la cicatrización de heridas y la fibrosis. Revisión exhaustiva de la literatura. Se enfocaron en productos naturales y sus mecanismos de acción con un enfoque en la mitigación de la formación de cicatrices o fibrosis. Sostienen que los productos naturales derivados de plantas, organismos marinos y microorganismos representan alternativas prometedoras para mejorar la cicatrización de tejidos blandos, gracias a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas e inmunomoduladoras. Indican que la mayoría de los hallazgos se encuentran en etapas preclínicas por lo que es necesario avanzar en investigación y ensayos clínicos controlados¹⁹.

Mihyaoui et al., (2022) España, *Chamomile (Matricaria chamomilla L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses*. Recopilaron y resumieron críticamente informes sobre la taxonomía, descripción botánica y ecológica, usos etnomedicinales, fitoquímica, propiedades biológicas y farmacológicas, posibles aplicaciones en diferentes industrias y encapsulación de la *Matricaria chamomilla L.* Revisión de la literatura. Estudio de la planta medicinal. Las actividades farmacológicas demostradas por la *M. chamomilla*, como los efectos antioxidantes, antibacterianos, antifúngicos, anticancerígenos, antidiabéticos y antiinflamatorios, confirman sus usos tradicionales y se señala que la aplicación más importante de la planta fue en el campo medicinal en animales y humanos²⁰.

Velarde et al., (2022) Bolivia, “Actividad cicatrizante de geles con extractos vegetales versus el Cicatricure gel en heridas de conejos”. Decidieron comparar la actividad cicatrizante de geles elaborados a partir de extractos de Aloe vera (*Aloe Barbadensis Miller*), Penca (*Opuntia ficus-indica*), Manzanilla (*Matricaria chamomilla l.*), Cebolla (*Allium cepa*) y Llantén (*Plantago major*), versus el Cicatricure gel. Estudio experimental, prospectivo y longitudinal. 15 conejos rex mini (*Oryctolagus cuniculus*), a los que se les indujeron heridas de 2 cm. Los resultados mostraron que los geles elaborados con extractos vegetales sí presentaron actividad cicatrizante²¹.

1.5.3 Antecedentes nacionales

En esta sección de antecedentes nacionales se abordan las investigaciones que mantengan una relación con la innovación de productos a base de extractos naturales ya que no se cuentan con estudios con los mismos extractos objetivos de la investigación, abordando que si hay un amplio interés a nivel nacional de la innovación en cuanto a productos con beneficios a base de la fitoterapia.

Campos et al., (2020) Costa Rica, "Jóvenes de la UCR idean una espuma natural para ayudar a sanar los 'piquetes' después del parto" . El objetivo de esta idea fue diseñar una espuma con extractos naturales, llamada PeriMus, para lograr una rápida cicatrización de la herida de episiotomía (el “piquete” posterior al parto) y, al mismo tiempo, evitar la contaminación de la lesión. Diseño teórico. Enfocado a las mujeres que recibieron una episiotomía durante el parto vaginal. La innovación de la espuma, gracias a sus propiedades antimicrobianas, antisépticas, cicatrizantes, antiinflamatorias y analgésicas, se presenta como una opción superior a las cremas debido a su fácil absorción y mayor área de cobertura²².

Vindas Manrique (2023) Costa Rica, Investigación científica de la UCR genera producto natural que coadyuva al cuidado de la salud. Fue una investigación aplicada con enfoque experimental. Su objetivo fue desarrollar un proceso de extracción sostenible y eficiente para obtener principios activos (polifenoles) de la variedad de uña de gato (*Uncaria tomentosa*) que crece en Costa Rica, con el fin de crear un suplemento nutricional que contribuya a la prevención de varias enfermedades y al cuidado de la salud humana. Investigación conjunta entre el CSIC y la UCR. El estudio fue la planta *Uncaria tomentosa*. Se llegó a la conclusión es que las hojas de la uña de gato costarricense resultaron ser sorprendentemente ricas en polifenoles, especialmente proantocianidinas, a los que se atribuyen importantes cualidades antioxidantes, antimicrobianas, cardioprotectoras y antitumorales²³.

Quirós et al. (2022) Costa Rica, “*Polyphenolic HRMS Characterization, Contents and Antioxidant Activity of Cúrcuma longa Rhizomes from Costa Rica*”. Es una investigación cuantitativa de tipo experimental. El estudio tuvo como objetivo caracterizar el perfil

polifenólico y la actividad antioxidante de rizomas de *Cúrcuma longa* cultivados en distintas regiones del país. Se analizaron doce rizomas maduros recolectados en cuatro zonas (Norte, Noreste, Noroeste y Occidental). Se identificaron 33 polifenoles y se determinó un alto contenido de curcuminoides, superior al estándar de la Farmacopea de EE. UU. Además, se evidenció una fuerte correlación positiva entre el contenido de curcumina y la capacidad antioxidante ($r=0.867$ en FC y $r=-0.898$ en DPPH, 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), lo que sugiere que la cúrcuma costarricense posee un potencial antioxidante elevado y una composición polifenólica de alta calidad, con variaciones según la región de cultivo²⁴.

Murillo Murillo (2023), Costa Rica, elaboró la tesis titulada "Desarrollo de un protocolo biotecnológico para la producción in vitro y aclimatación de cúrcuma (*Cúrcuma longa* L.) cultivada en Costa Rica". Es una investigación cuantitativa de tipo experimental. El objetivo principal de la investigación fue desarrollar un protocolo de propagación in vitro y aclimatación de cúrcuma con el fin de ofrecer semilla certificada libre de patógenos al productor costarricense. La población de estudio estuvo compuesta por ápices de rizomas brotados de *C. longa* utilizados como material madre, provenientes de un cultivo establecido en la finca La Esmeralda²⁵.

Entre los resultados obtenidos, se determinó que el tratamiento de desinfección más efectivo para la introducción in vitro de cúrcuma fue con una solución de hipoclorito de sodio al 2,5% v/v con un tiempo de exposición de 20 minutos. Además, el medio de cultivo MS enriquecido con Ácido Indol-3-Acético (AIA) a 0,5 mg/L fue el más efectivo para el establecimiento in vitro, y en la etapa de multiplicación, el medio líquido con 6-Benciladenina (BA) en una concentración de 1,0 mg/L produjo una mayor cantidad de brotes. Finalmente, la metodología de aclimatación alcanzó un alto porcentaje de sobrevivencia del 98,8% de las plantas²⁵.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En esta sección se presenta la caracterización botánica y taxonómica de la *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, dos especies ampliamente utilizadas en la medicina tradicional y en formulaciones tópicas por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y cicatrizantes. Dado que este trabajo busca desarrollar un prototipo farmacéutico que combine extractos de ambas plantas como coadyuvantes en la reparación de heridas superficiales, es fundamental comprender primero su origen, clasificación y particularidades morfológicas. También se presentan las sinonimias científica y popular, necesarias para evitar confusiones en la literatura y en la búsqueda de referencias. Finalmente, se incluye una descripción botánica detallada de cada planta, lo cual facilita diferenciar sus estructuras características y comprender cómo estas influyen en la obtención y calidad de sus extractos.

2.1. *Cúrcuma longa*

2.1.1. Clasificación taxonómica

La clasificación taxonómica, según el Sistema Integrado de Información Taxonómica (ITIS): ²⁶

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Infrarreino: Streptophyta

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Superorden: Lilianae

Orden: Zingiberales

Familia: Zingiberaceae

Género: *Curcuma* Linn

Especie: *Cúrcuma longa* Linn

2.1.2. Sinonimia

2.1.2.1. Sinonimia científica

La sinonimia científica hace referencia a los diferentes nombres botánicos que una misma especie ha recibido a lo largo de la historia por distintos autores o clasificaciones. Esta información es importante porque evita confusiones al momento de revisar literatura, bases de datos o textos antiguos, donde *Cúrcuma longa* puede aparecer registrada bajo otros nombres. En el caso de esta especie, algunos de los sinónimos científicos reportados incluyen: *Amomum curcuma* Jacq., *Curcuma brog* Valetton, *Curcuma domestica* Valetton, *Curcuma ochrorhiza* Valetton, *Curcuma soloensis* Valetton, *Curcuma tinctoria* Guibourt, *Kua domestica* Medik. (illeg.), y *Stissera curcuma* Raeusch.²⁷

2.1.2.2. Sinonimia vulgar

La sinonimia vulgar se refiere a los nombres comunes o populares con los que se conoce una planta en diferentes regiones o culturas. Estos nombres pueden variar según el país, el idioma y su uso tradicional, lo que facilita la identificación de la especie en contextos como la herbolaria o el comercio. En el caso de *Cúrcuma longa*, se han reportado distintos nombres en varias partes del mundo, entre los que destacan cúrcuma, turmeric, azafrán de la India, Jiang Huang, Ukon y kunyit.²⁸

2.1.3. Descripción botánica

La *Cúrcuma longa* L. es una planta perenne, erecta, glabrosa, con una altura entre 0.6 a 1.0 m y forman aglomeraciones densas. El fruto es una cápsula elipsoide con semillas ariladas presentan un tamaño de 30-40 cm de largo y 8-12 cm de ancho. El rizoma es robusto y ramificado con tubérculos cilíndricos y aromáticos, este puede ser de color naranja, rojo-naranja o amarillo-dorado. Las flores presentan un cáliz blanco puberulento, una corola blanca a blanca-amarillenta y se agrupan en espigas basales por medio de brácteas violetas. El fruto es una cápsula elipsoide con semillas ariladas²⁷.

Figura 1. Características morfológicas de la *Cúrcuma longa* L.



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁹

2.1.4. Origen y distribución geográfica

La *Cúrcuma longa* L. es nativa del sudeste asiático y ha sido cultivada hace varios siglos. Actualmente, se cultiva de forma extensa en Asia Tropical y en algunas zonas de África. Además, se ha visto su expansión a Latinoamérica, en el Perú crece de forma semi-silvestre en la selva alta y baja. Esta planta se desarrolla en un clima tropical cálido y húmedo con altas precipitaciones anuales de 1500- 2000 L/m² y a temperaturas de 18-30 °C²⁷.

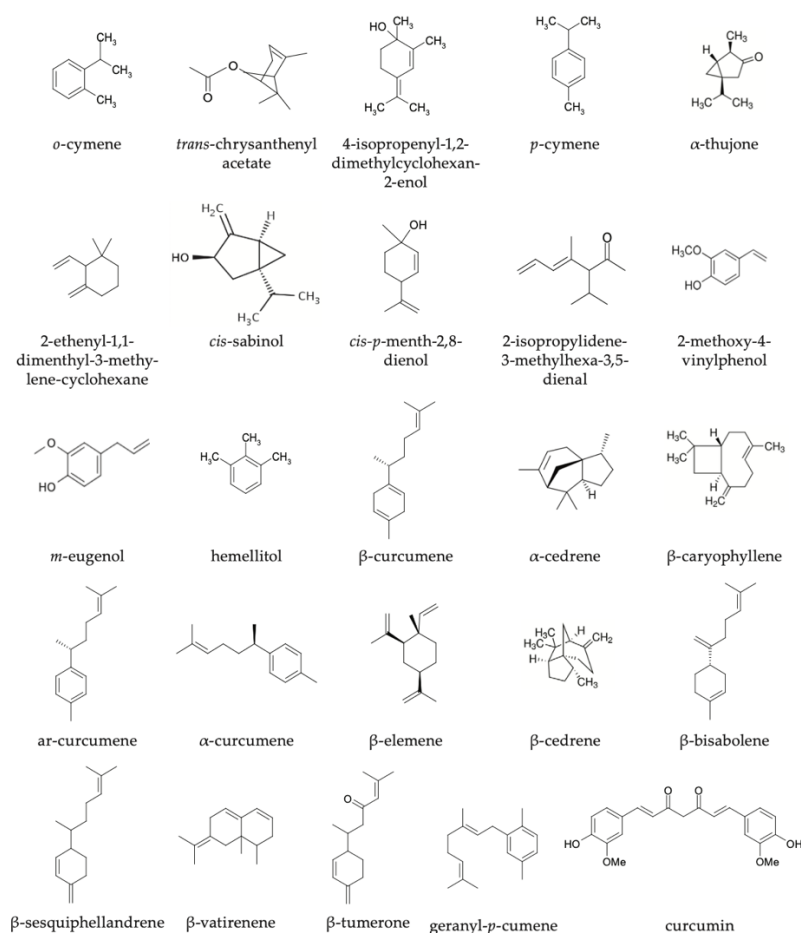
2.1.5. Descripción fitoquímica

Los análisis fitoquímicos realizados específicamente en los rizomas de *Cúrcuma longa* L. muestran que su composición está dominada por un alto contenido de polifenoles, considerados la clase de metabolitos secundarios más abundante en esta especie. Dentro de ellos, los compuestos de mayor relevancia son los curcuminoides, un grupo de diarilheptanoides caracterizados por su estructura dicetónica. Los tres curcuminoides principales presentes en los extractos son la curcumina (CUR), la demetoxicurcumina (DMC) y la bisdemetoxicurcumina (BDM). Estas moléculas comparten el sistema 1,3-dicetona responsable de buena parte de su actividad biológica, aunque difieren en la cantidad de

grupos metoxi: dos en la curcumina, uno en la demetoxicurcumina y ninguno en la bisdemetoxicurcumina²⁴.

Complementariamente, mediante un análisis detallado del perfil polifenólico utilizando UPLC-QTOF-ESI MS, se identificaron 33 compuestos polifenólicos distribuidos en ocho tipos estructurales distintos dentro de los extractos de rizomas. En cuanto al contenido total de curcuminoides (TC), los valores cuantificados en las muestras evaluadas se ajustan a los criterios de calidad establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), lo que confirma la conformidad de los rizomas analizados con los estándares oficiales²⁴.

Figura 2. Estructuras químicas de los principales compuestos detectados en el extracto metanólico de rizomas de *Cúrcuma longa* L.



Fuente: Tomado de la referencia ²⁴.

2.1.6. Usos y propiedades farmacológicas

El rizoma de *Cúrcuma longa* es un recurso natural ampliamente valorado por sus propiedades medicinales, nutricionales y por sus diversas aplicaciones en las industrias farmacéutica, alimentaria y cosmética. Su uso culinario y colorante es particularmente antiguo; en la India se conoce como “azafrán indio” debido a su intenso color amarillo y desde el siglo XVI se incorporó en otras culturas, como la turca, donde se utilizaba como agente colorante en preparaciones tradicionales. En la actualidad el extracto del rizoma y su principal compuesto activo, la curcumina, se emplean como aditivos alimentarios regulados con límites de uso establecidos en diversos países, incluidos productos como bebidas congeladas, confitería y derivados del cacao³⁰.

Además de su importancia en la alimentación, la cúrcuma ha sido utilizada históricamente como tinte natural. Un ejemplo destacado es su empleo en el sudeste asiático para teñir las túnicas de los monjes budistas, generando tonalidades amarillo-azafrán características. Esta capacidad colorante, junto con sus propiedades bioactivas, ha consolidado el valor cultural e industrial de la cúrcuma desde la antigüedad hasta la actualidad³⁰.

El rizoma de *Cúrcuma longa* se ha utilizado históricamente como remedio en varios sistemas de medicina asiáticos como la Ayurveda y la Medicina Tradicional China (MTC). En la India se emplea para tratar el resfriado común, dolor estomacal, flatulencia, indigestión, trastornos hepáticos y cálculos biliares. También se usa para aliviar reumatismo, artritis y diversas afecciones cutáneas como espinillas y úlceras fétidas, además de lesiones externas como heridas y esguinces. En Hawái se administraba para úlceras gastrointestinales e infecciones de los senos paranasales. En la MTC forma parte de preparaciones destinadas a artralgia reumática, anorexia, dolor abdominal y distensión intestinal³⁰.

La investigación farmacológica moderna respalda muchos de estos usos tradicionales. Se ha demostrado que *C. longa* y sus metabolitos bioactivos, en especial los curcuminoides, presentan una amplia variedad de propiedades terapéuticas. Entre las más destacadas figuran efectos antiinflamatorios, antioxidantes, antimicrobianos, anticoagulantes y antidiabéticos.

Los curcuminoides, conocidos como fenoles naturales, muestran actividad anticancerígena y antitumoral. Este potencial se asocia tanto a estos compuestos como a diferentes sesquiterpenos del rizoma. También se han descrito efectos neuroprotectores, hepatoprotectores, antibacterianos, anti-fúngicos y antivirales, así como actividades anti-nematodos y anti-envejecimiento, lo que refuerza su relevancia en la fitoterapia contemporánea³⁰.

Figura 3. Actividades farmacológicas de la cúrcuma.



Fuente: tomado de la referencia³⁰

2.2 *Matricaria Chamomilla*

2.2.1. Clasificación taxonómica

La clasificación taxonómica de *Matricaria chamomilla* L., según el Sistema Integrado de Información Taxonómica (ITIS), se detalla a continuación:²⁶

Reino: Plantae

Subreino: Viridiplantae

Infrarreino: Streptophyta

Superdivisión: Embryophyta

División: Tracheophyta

Subdivisión: Spermatophytina

Clase: Magnoliopsida

Orden: Asterales

Familia: Asteraceae

Género: *Matricaria*

Especie: *Matricaria chamomilla* L.

2.2.2. Sinonimia

2.2.2.1. Sinonimia científica

La planta conocida comúnmente como manzanilla pertenece a la familia Asteraceae. En la nomenclatura botánica, el nombre científico aceptado es *Matricaria chamomilla* L.; sin embargo, en la literatura científica también se reportan algunos sinónimos, entre los que destacan:

- *Matricaria recutita* L. Rauschert.
- *Chamomilla recutita*.

Es importante señalar que la manzanilla verdadera puede confundirse con especies del género *Anthemis*, especialmente con *Anthemis cotula* L., la cual no es apta para uso medicinal debido a su toxicidad. Esta confusión resalta la importancia de una correcta identificación botánica de la especie.²⁰

2.2.2.2. Sinonimia vulgar

Debido a su amplia distribución mundial, esta planta recibe numerosos nombres comunes que varían según la región y el idioma. Las fuentes destacan los siguientes:

Nombres internacionales (principalmente en inglés):

Chamomile.

German chamomile (manzanilla alemana).

Roman chamomile (manzanilla romana).

Hungarian chamomile (manzanilla húngara).

English chamomile (manzanilla inglesa).

Nombres en español y lenguas regionales de España:

Camamilla o Camamilla de jardí (en la región de Cataluña).

Nombres en el mundo árabe (Marruecos):

Babonj o Babounj.

Otros nombres regionales:

Portugal: Camomila.

Turquía: *Babuneç y Papatya.*

Italia: *Cammumilla y Hammamilla.*

Serbia: *Kamilica, Bela rada y podrumce.*

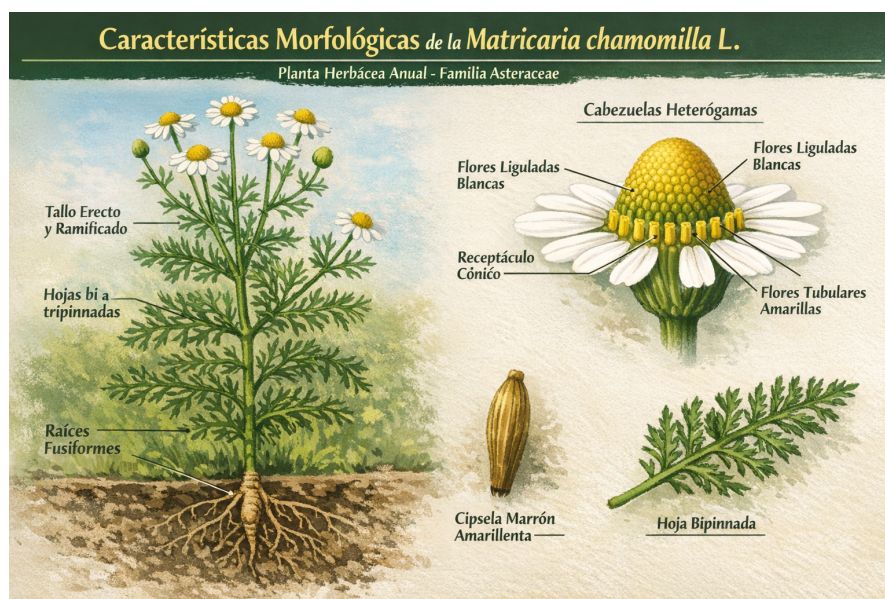
Albania: *Kamilica y Koromil.*

Grecia: *Hamomili.*²⁰

2.2.3. Descripción botánica

Matricaria chamomilla L. es una planta herbácea anual perteneciente a la familia Asteraceae, ampliamente reconocida por sus características morfológicas bien definidas y su uso medicinal tradicional.²⁰

Figura 4. Características morfológicas de la *Matricaria chamomilla* L.



Fuente: Elaboración propia con base en la referencia¹⁷

2.2.4. Características morfológicas

La manzanilla presenta un hábito de crecimiento herbáceo anual. Su sistema radicular está constituido por raíces delgadas de tipo fusiforme, lo que le permite una adecuada fijación al suelo. El tallo es erecto, ramificado y puede alcanzar una altura aproximada de entre 10 y 80 cm. Las hojas son estrechas y alargadas con una división característica bi- a tripinnada, lo que les confiere un aspecto fino y delicado.²⁰

2.2.5. Estructura floral (inflorescencia)

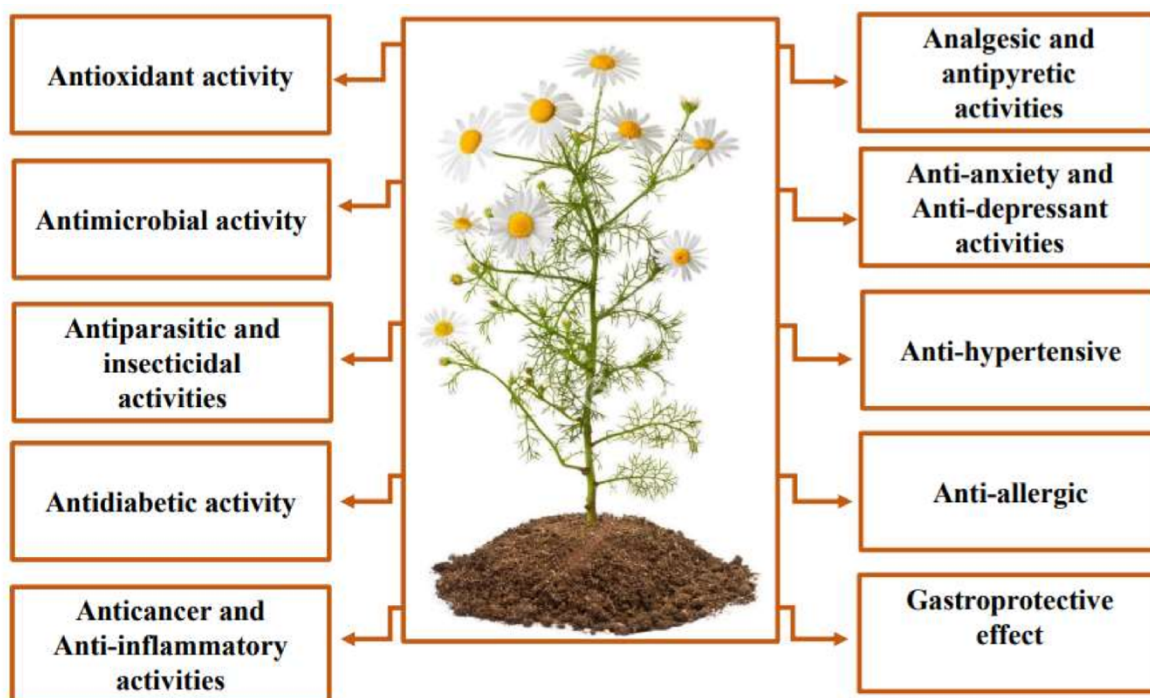
La inflorescencia se presenta en forma de cabezuelas pedunculadas, heterógamas, con un diámetro que oscila entre 10 y 30 mm. En el centro se localizan las flores tubulares, de color amarillo dorado, con cinco dientes bien definidos y una longitud aproximada de 1.5 a 2.5 mm, las cuales finalizan en un tubo glanduloso. En la periferia se disponen entre 11 y 27 flores liguladas de color blanco, organizadas de manera concéntrica, con dimensiones de 6 a 11 mm de largo y alrededor de 3.5 mm de ancho.²⁰

El receptáculo constituye una de las características más distintivas de esta especie. Inicialmente es plano, con un ancho de 6 a 8 mm, pero a medida que avanza el desarrollo de la inflorescencia adopta una forma cónica, rasgo clave para su correcta identificación botánica.²⁰

2.2.6. Aspectos genéticos

El fruto es una cipsela de color marrón amarillento que presenta entre tres y cinco costillas poco marcadas. Desde el punto de vista citogenético, la especie es diploide, con un número cromosómico de $2n = 18$. En cuanto a su biología reproductiva, *M. chamomilla* es una planta alógama, cuyo período de floración suele iniciar a partir de la segunda semana de marzo.²⁰

Figura 5. Propiedades biológicas de Matricaria chamomilla.



Fuente: tomado de la referencia ²⁰

2.2.7. Origen y distribución geográfica

Es una especie originaria del sur y este de Europa, así como del norte y oeste de Asia. Desde estas regiones, y debido a su reconocido valor medicinal, fue introducida por el ser humano en diversas partes del mundo, donde logró naturalizarse en zonas como Gran Bretaña, Australia y América del Norte. En la actualidad, la manzanilla presenta una distribución ampliamente extendida y se cultiva en numerosos países. En Europa es frecuente en Alemania, Hungría, Francia, Rusia y en países de la antigua Yugoslavia; en América se encuentra tanto en América del Norte como en Brasil; además, se cultiva en regiones como Nueva Zelanda y el norte de África.²⁰

Algunas fuentes describen con mayor detalle su presencia en Marruecos, donde se localiza principalmente en dos áreas: la región entre Tánger, Ouezzane, Souk Larbaa, Moulay Bouselham y Azilah, y la zona comprendida entre Kenitra, Sidi Slimane, Khemisset y Rabat.²⁰

2.2.8. Descripción fitoquímica

Presenta una composición fitoquímica compleja y ampliamente estudiada. De acuerdo con la literatura científica, en esta especie se han identificado más de 120 constituyentes químicos los cuales varían según la parte de la planta, el método de extracción y las condiciones de cultivo. De manera general, los compuestos pueden agruparse en aquellos presentes en el aceite esencial y los predominantes en los extractos acuosos o hidroalcohólicos.²⁰

2.2.8.1. Composición del aceite esencial

El aceite esencial de *M. chamomilla* está dominado principalmente por compuestos terpénicos, especialmente sesquiterpenos. Entre los constituyentes mayoritarios se encuentran el α -bisabolol y sus óxidos (óxidos A y B), así como el óxido de bisabolona A, considerados responsables de gran parte de la actividad farmacológica de la planta. Otro componente característico es el camazuleno, derivado de la matricina durante el proceso de destilación, el cual confiere el color azul intenso a algunos aceites esenciales de manzanilla. Asimismo, se han identificado otros terpenoides como β -farneseno, eucaliptol, transcariofileno, germacreno D y galaxólida, entre otros.²⁰

2.2.8.2. Composición de los compuestos fenólicos

A diferencia del aceite esencial, los extractos acuosos y alcohólicos de *M. chamomilla* se caracterizan por un alto contenido de compuestos fenólicos, los cuales se asocian estrechamente con sus propiedades biológicas. Dentro de este grupo destacan los flavonoides, siendo la apigenina uno de los compuestos más relevantes y estudiados, junto con luteolina, quercetina, rutina, kaempferol y derivados como la apigenina-7-O-glucósido.²⁰

2.2.9. Usos y propiedades farmacológicas

Ha sido ampliamente estudiada debido a la diversidad de compuestos bioactivos presentes en su aceite esencial y en sus extractos, los cuales le confieren múltiples propiedades farmacológicas. Estas actividades han sido demostradas mediante estudios *in vitro*, *in vivo* y, en algunos casos, ensayos clínicos, lo que respalda su uso tradicional y potencial terapéutico.²⁰

2.2.9.1. Actividades farmacológicas principales

Diversos estudios han demostrado que *M. chamomilla* posee una marcada actividad antioxidante, ya que tanto sus aceites esenciales como sus extractos son capaces de inhibir la peroxidación lipídica y neutralizar radicales libres, como DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico). Asimismo, se ha observado un aumento en la actividad de enzimas antioxidantes endógenas, entre ellas la catalasa y el glutatión, contribuyendo a la protección celular frente al estrés oxidativo.²⁰

En cuanto a su actividad antimicrobiana, la manzanilla presenta efectos antibacterianos frente a microorganismos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, y Gram-negativos, como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, se han reportado propiedades antifúngicas relevantes, particularmente contra especies de *Candida* y *Aspergillus*. La actividad antiinflamatoria de la manzanilla se asocia a la inhibición de mediadores proinflamatorios, como el óxido nítrico y las prostaglandinas, lo cual se traduce en una disminución del edema y la respuesta inflamatoria en modelos experimentales.²⁰

Asimismo, se ha descrito una actividad antitumoral, evidenciada por la capacidad de los extractos y aceites esenciales para inhibir la proliferación de diversas líneas celulares cancerígenas, incluyendo cáncer de mama (MCF-7 y MDA-MB-468), leucemia y melanoma. Por otra parte, la manzanilla ha mostrado actividad antidiabética, atribuida a la inhibición de enzimas digestivas como la α -amilasa y la maltasa, lo que contribuye al control de los niveles de glucosa en sangre y a la mejora de la sensibilidad a la insulina.²⁰

2.2.9.2. Aplicaciones fitoterapéuticas

Las propiedades farmacológicas descritas sustentan múltiples aplicaciones terapéuticas de *M. chamomilla* en distintos sistemas del organismo. A nivel del sistema nervioso, se emplea como agente sedante suave, con evidencia clínica que respalda su uso en el manejo de trastornos del sueño, ansiedad y depresión leve.²⁰

En relación con su efecto analgésico, la manzanilla ha demostrado eficacia en el alivio del dolor postoperatorio, el dolor asociado a la osteoartritis, las migrañas y los dolores durante el trabajo de parto. En el sistema gastrointestinal, se utiliza tradicionalmente para el tratamiento de la diarrea, úlceras gástricas y otros trastornos digestivos, ejerciendo un efecto gastroprotector. En el ámbito de la salud dermatológica y bucal, se emplea para favorecer la cicatrización de heridas, el tratamiento de la dermatitis atópica y diversas afecciones de la cavidad oral, como gingivitis y aftas. Además en el sistema reproductor femenino, se utiliza para aliviar los síntomas del síndrome premenstrual y la dismenorrea primaria.²⁰

2.2.9.3. Usos etnotradicionales

El uso tradicional de la manzanilla varía según la región geográfica. En Marruecos, se emplea principalmente para el tratamiento de la diabetes, trastornos nerviosos y dolores menstruales. En España, se utiliza contra la gastralgia, la conjuntivitis, infecciones genitales y cálculos renales. En otros países europeos, como Italia y Serbia, se emplea comúnmente para fortalecer el sistema inmunológico y tratar procesos inflamatorios musculares y cutáneos. En conjunto estas evidencias posicionan a *Matricaria chamomilla* como una planta medicinal de amplio espectro terapéutico, cuyas propiedades farmacológicas respaldan tanto su uso tradicional como su potencial aplicación en el desarrollo de formulaciones fitoterapéuticas modernas.²⁰

2.3. Inflamación

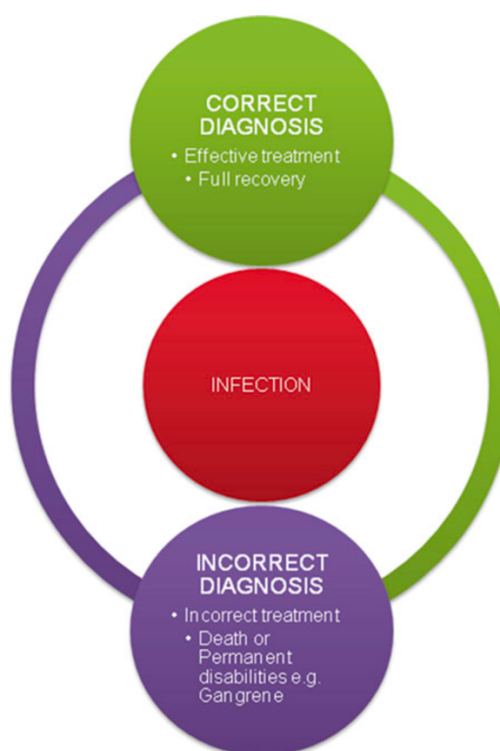
2.3.1. Concepto

La inflamación, cuyo término proviene del latín *inflammatio* que significa “arder” o “prenderse fuego”, ha sido históricamente asociada con signos clásicos como dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de la función. Sin embargo, en la actualidad se reconoce como una respuesta biológica compleja y protectora que se activa frente a estímulos nocivos, ya sean agentes infecciosos, químicos o lesiones físicas. Este proceso involucra la participación coordinada de células del sistema inmune, vasos sanguíneos y numerosos mediadores moleculares. Su finalidad principal es eliminar la causa inicial del daño celular, retirar las células necróticas y el tejido lesionado, y promover los mecanismos necesarios para iniciar la reparación tisular³¹.

2.3.2. Diagnóstico

La inflamación en cualquier parte del cuerpo provoca una liberación adicional de proteína que circula en el torrente sanguíneo. Para detectar este aumento en la proteína comúnmente se utiliza análisis, como la tasa de sedimentación eritrocítica, la proteína C-reactiva y la viscosidad del plasma; por lo tanto, estos son marcadores de la inflamación. Solo el correcto diagnóstico aliviará la inflamación, mientras que la evasión o el diagnóstico incorrecto pueden provocar condiciones más graves como la gangrena³².

Figura 6. Proceso de inflamación y diagnóstico.



Fuente: tomado de la referencia³²

2.3.3. Causas y asociaciones

Las principales causas de la inflamación pueden ser agentes patógenos, estímulos físicos y agentes químicos. La inflamación está presente en pacientes con infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias; anafilaxia; enfermedades ambientales relacionadas con la inhalación de humo y la exposición al asbesto; artritis reumatoide; enfermedades autoinmunes y enfermedades intestinales; enfermedades endocrinológicas o autoinmunes; enfermedades crónicas como la diabetes³².

En las últimas décadas, la inflamación ha pasado de considerarse un proceso exclusivamente asociado a infecciones o lesiones agudas, a reconocerse como un eje central en la patogénesis y progresión de numerosas enfermedades crónicas. La evidencia científica reciente demuestra que una amplia variedad de afecciones presenta un componente inflamatorio sostenido, tanto como causa subyacente como modulador del avance de la enfermedad³².

Dentro de estas enfermedades se incluyen las cardiovasculares y cerebrovasculares, donde la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular comparten mecanismos inflamatorios bien definidos. En estos casos, la inflamación interviene en el daño endotelial, la formación de placas ateromatosas y la respuesta reparadora tras la muerte celular. De forma similar las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, así como diversas alteraciones neurológicas y psiquiátricas asociadas a estrés crónico y depresión muestran marcadores elevados de inflamación sistémica, lo que refleja su papel en el deterioro cognitivo y en la disfunción neuronal progresiva³².

La inflamación ha sido ampliamente estudiada en relación con diversas condiciones metabólicas y ambientales. En particular, múltiples investigaciones señalan que la obesidad se asocia con un estado de inflamación crónica de bajo grado, dado que el tejido adiposo actúa como un órgano endocrino capaz de secretar citoquinas y mediadores proinflamatorios, tales como IL-6, IL-8, TNF- α y leptina. Este desequilibrio contribuye de forma significativa a la disfunción metabólica³³.

También se destaca que la actividad física desempeña un papel modulador en este proceso, el ejercicio regular y de intensidad moderada reduce la masa grasa visceral principal fuente de citoquinas inflamatorias, favorece el aumento de mediadores antiinflamatorios como IL-10 y disminuye marcadores inflamatorios sistémicos, incluidos los niveles de proteína C-reactiva ultrasensible (hs-CRP)³³.

Por otro lado, la inflamación no se limita al ámbito metabólico, sino que también puede desencadenarse por una amplia variedad de estímulos nocivos. Entre estos se incluyen quemaduras, lesiones físicas, exposición a irritantes y compuestos químicos, congelación, toxinas, reacciones de hipersensibilidad, estrés físico o psicológico, consumo de alcohol y exposición a radiación ionizante, la cual activa vías moleculares asociadas a la respuesta inflamatoria³³.

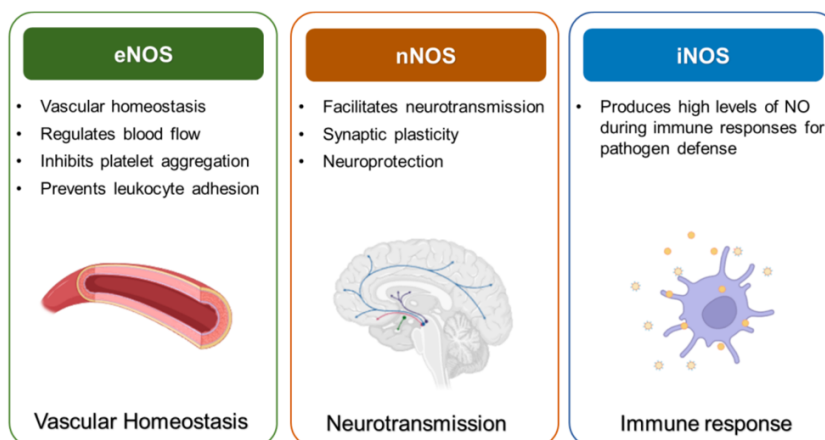
2.3.4. Mecanismo de acción

2.3.4.1. Inicio de la respuesta inflamatoria

2.3.4.1.1. Vasodilatación

La vasodilatación es un proceso fisiológico crítico mediado principalmente por el óxido nítrico (NO), una molécula de señalización esencial para la regulación del tono vascular. El NO se sintetiza a partir de L-arginina mediante la acción de las enzimas óxido nítrico sintasas (NOS). De las tres isoformas identificadas (eNOS, nNOS e iNOS), la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) desempeña el papel central en el mantenimiento de la homeostasis vascular. La eNOS se expresa predominantemente en las células endoteliales, y el NO que produce activa el guanilato ciclasa soluble en el músculo liso vascular, promoviendo la relajación y facilitando el flujo sanguíneo. Este mecanismo es esencial para asegurar la perfusión tisular, modular la respuesta inflamatoria inicial y prevenir la adhesión e infiltración de leucocitos inflamatorios³⁴.

Figura 7. Diagrama simplificado de las isoformas de NOS y sus funciones.

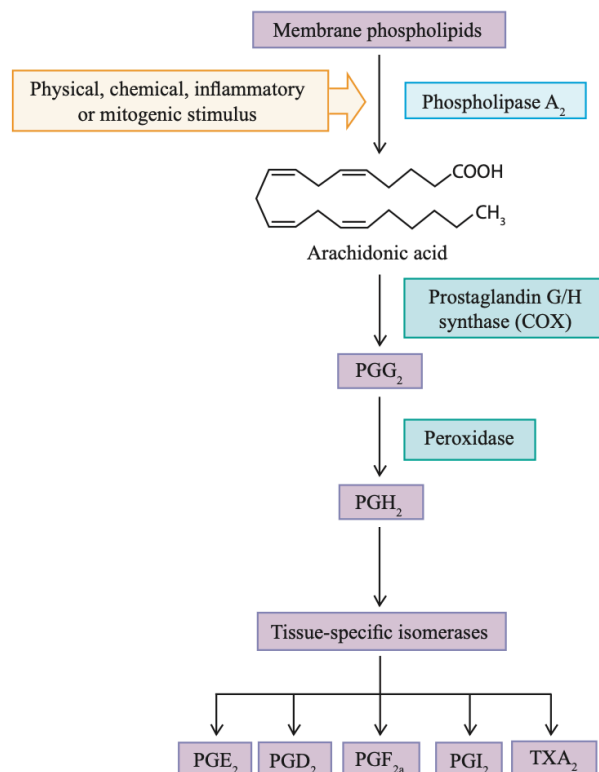


Fuente: tomado de la referencia³⁴

Además del NO, la vasodilatación durante la inflamación también es regulada por prostaglandinas vasodilatadoras, entre ellas la prostaciclina (PGI_2), PGD_2 , PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$. Estas moléculas lipídicas derivan del ácido araquidónico mediante la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX-1/COX-2), proceso que se resume en la Figura 6. Las prostaglandinas actúan sinérgicamente con el NO para amplificar la vasodilatación, aumentar la permeabilidad vascular y contribuir al reclutamiento de células inmunes hacia el sitio inflamado³⁴.

Aunque el NO derivado de la eNOS ejerce efectos protectores, la desregulación de la actividad de las NOS está implicada en la patogénesis de múltiples enfermedades. Un mecanismo patológico relevante involucra la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), cuya expresión es estimulada por citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) y la interleucina-1 beta ($IL-1\beta$). Estas citoquinas activan el factor de transcripción $NF-\kappa B$, lo que induce una producción masiva de NO en células inmunes como los macrófagos. En estados de inflamación crónica, esta sobreproducción puede generar daño tisular y estrés oxidativo, mientras que en condiciones clínicas graves como la sepsis, la activación excesiva de iNOS provoca vasodilatación sistémica, hipotensión y disfunción orgánica³⁴.

Figura 8. Producción de prostaglandinas vasodilatadoras a través de las acciones de las fosfolipasas y ciclooxigenasas.



Fuente: tomado de la referencia³⁵

2.3.4.1.2. Formación del edema

La formación del edema constituye un signo temprano característico de la inflamación aguda. Este proceso se origina por la salida transvascular de un fluido rico en proteínas hacia el intersticio, inducida por mediadores como la histamina, la bradicinina, los leucotrienos, los componentes del complemento, la sustancia P y el factor activador de plaquetas, tales mediadores generan un incremento de la permeabilidad de capilares y vénulas al modificar la integridad de la barrera endotelial, permitiendo el paso de agua y proteínas plasmáticas. De manera simultánea la presión hidrostática capilar aumenta en el sitio de la lesión debido a la vasodilatación local, potenciando la acumulación de líquido intersticial que caracteriza al edema inflamatorio³⁶.

2.3.4.1.3. Migración de leucocitos

Los neutrófilos son los primeros y más abundantes en responder durante la inflamación aguda. La migración de neutrófilos desde la luz vascular hacia el tejido inflamado ocurre predominantemente en las vénulas postcapilares, donde las condiciones hemodinámicas y la estructura endotelial favorecen la extravasación. Este proceso no es aleatorio, sino que sigue una serie de eventos altamente regulados que incluyen marginación, rodamiento, adhesión firme, diapédesis y quimiotaxis, los cuales son esenciales para dirigir a los neutrófilos hacia el foco inflamatorio de manera eficiente y controlada³⁷.

La marginación es el primer paso en la extravasación neutrofilica y ocurre cuando, debido a la disminución de la velocidad del flujo sanguíneo por la exudación de líquidos, los neutrófilos se desplazan desde el centro del vaso hacia la periferia, acercándose al endotelio. Una vez posicionados, inicia el rodamiento, un proceso mediado principalmente por las selectinas. Las células endoteliales expresan E-selectina y P-selectina, mientras que los neutrófilos expresan L-selectina y ligandos ricos en carbohidratos sialilados que permiten un contacto transitorio. Esta interacción débil pero repetitiva, hace que los neutrófilos “rueden” sobre la superficie endotelial, preparando su transición hacia una adhesión más estable³⁷.

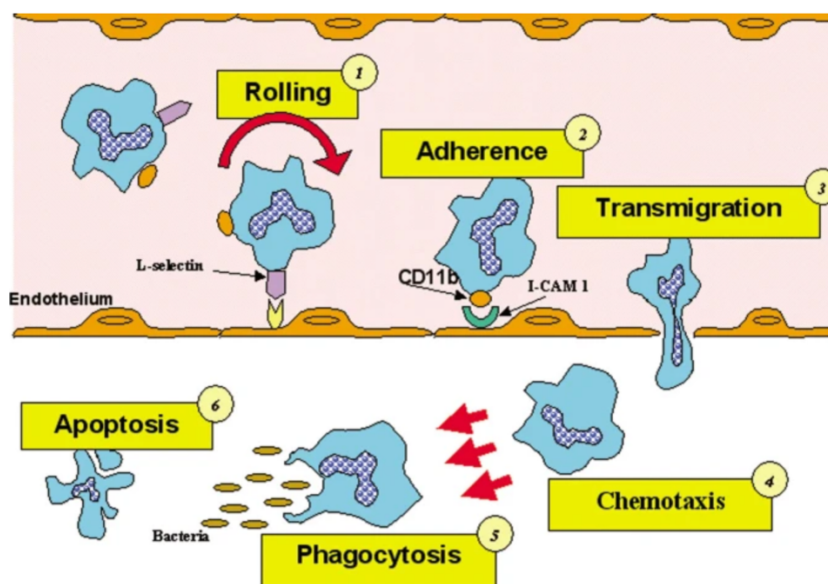
Después del rodamiento, los neutrófilos requieren una adhesión firme para detenerse completamente y poder iniciar su paso a través del endotelio. Este proceso depende de la activación de integrinas $\beta 2$ en la superficie neutrofilica, como LFA-1 (CD11a/CD18) y Mac-1 (CD11b/CD18). Las quimiocinas presentadas en la superficie endotelial inducen un cambio conformacional en estas integrinas, aumentando drásticamente su afinidad. Las integrinas activadas se unen fuertemente a moléculas de adhesión intercelular, especialmente ICAM-1 y ICAM-2, expresadas en las células endoteliales. Esta interacción permite que el neutrófilo quede firmemente adherido al endotelio y marca el paso previo a la migración transendotelial³⁷.

Una vez firmemente adherido, el neutrófilo inicia la diapédesis, es decir, su paso desde la luz vascular hacia el espacio extravascular. La diapédesis ocurre mayormente por la vía paracelular, atravesando las uniones entre células endoteliales, aunque también puede darse por la vía transcelular. Este proceso está mediado por moléculas como PECAM-1

(CD31), JAM-A, JAM-C, CD99 y ESAM, presentes tanto en neutrófilos como en endotelio. Estas interacciones coordinadas permiten la separación transitoria de las uniones endoteliales y facilitan el paso del neutrófilo a través de la membrana basal, completando así su extravasación³⁷.

Tras atravesar la barrera endotelial, los neutrófilos deben desplazarse a través del tejido intersticial hasta el sitio de infección o lesión. Este movimiento dirigido se denomina quimiotaxis y depende de la detección de gradientes de moléculas quimioatrayentes. Entre las señales quimiotácticas más relevantes se encuentran los péptidos N-formilados de origen bacteriano, el componente C5a del complemento, los leucotrienos (como LTB₄) y diversas quimiocinas, especialmente CXCL8/IL-8. Los receptores de quimiocinas en neutrófilos, que son proteínas acopladas a proteínas G, permiten la activación de vías de señalización intracelular que dirigen su movimiento polarizado. De esta manera, los neutrófilos localizan y alcanzan eficazmente el tejido dañado para desempeñar sus funciones efectoras^{36,37}.

Figura 9. Mecanismo de migración de los neutrófilos en el proceso de inflamación.



Fuente: tomado de la referencia³⁸

2.3.4.1.4. Activación de la cascada de coagulación durante la inflamación

El sistema de coagulación constituye una red altamente regulada cuyo objetivo principal es mantener la hemostasis mediante la formación de un coágulo cuando ocurre daño

vascular. Aunque tradicionalmente se describe como dos vías separadas intrínseca y extrínseca que convergen en una fase común, la evidencia reciente demuestra que los factores de coagulación participan también en la modulación de procesos inflamatorios. En particular, moléculas como el factor tisular (TF), la trombina y el fibrinógeno actúan como mediadores capaces de amplificar respuestas inflamatorias en diferentes contextos patológicos, incluyendo sepsis y otras condiciones de inflamación sistémica³⁹.

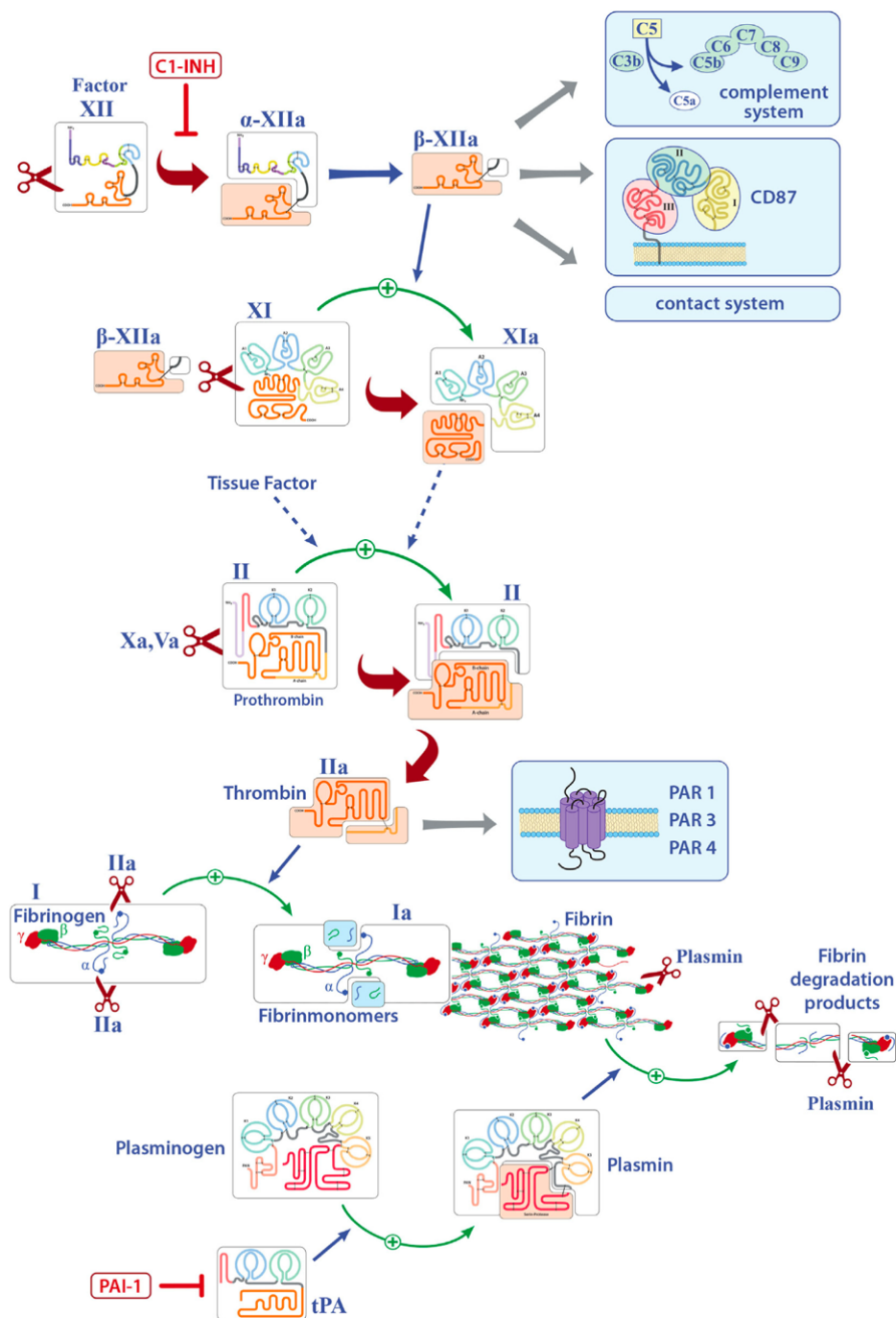
La vía intrínseca, también conocida como sistema de contacto, está compuesta por los zimógenos Factor XII (FXII), precalicreína (PK) y cininógeno de alto peso molecular (HMWK). El FXII, sintetizado en el hígado, puede activarse *in vitro* al contacto con superficies cargadas, dando lugar al FXIIa, capaz de iniciar la coagulación intrínseca y activar el sistema de contacto. Aunque el mecanismo exacto de activación del FXII *in vivo* continúa bajo debate, se reconoce que la vía del sistema de contacto participa en inflamación mediante la producción de bradicinina y la activación cruzada de otros sistemas como el complemento y la fibrinólisis³⁹.

En contraste con la vía intrínseca, se ha establecido que el factor tisular (TF), una glicoproteína transmembrana expresada en células perivasculares, es el principal iniciador de la coagulación *in vivo*. Tras una lesión tisular, el TF se expone al torrente sanguíneo y forma un complejo con el Factor VII (FVII), lo que desencadena la activación del Factor X (FX). Este punto constituye el puente entre las vías extrínseca e intrínseca, permitiendo la convergencia en la generación de trombina. Además, la expresión aberrante de TF durante inflamación severa contribuye a fenómenos trombóticos y a la exacerbación de la respuesta inflamatoria³⁹.

La activación del FX culmina en la conversión de protrombina a trombina (FIIa), una proteasa clave que escinde el fibrinógeno para generar fibrina, formando el coágulo estable. Sin embargo, más allá de su papel estructural, tanto el fibrinógeno como la fibrina funcionan como potentes mediadores inflamatorios. Su unión a la integrina CD11b/CD18 (Mac-1) en macrófagos y otras células inmunes induce la activación del factor nuclear NF- κ B,

promoviendo la liberación de citoquinas proinflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$, lo que amplifica la inflamación local y sistémica³⁹.

Figura 10. Resumen de las vías conocidas activadas por el factor XII (FXII) y el sistema de coagulación extrínseco.



Fuente: tomado de la referencia³⁹

2.3.4.1.5. Sistema del complemento

El sistema del complemento es un mecanismo de defensa ancestral, fundamental en la inmunidad innata y en la respuesta frente a patógenos. Está formado por más de 50 proteínas que actúan en cascada y participan en la inflamación y la defensa antimicrobiana. Su activación ocurre de manera intensa tras lesiones agudas, como trauma, quemaduras o sepsis, contribuyendo a la regeneración, aunque una activación descontrolada puede agravar la enfermedad⁴⁰.

El complemento se activa por tres vías principales: la vía clásica, mediante el reconocimiento de anticuerpos IgM o IgG por C1q; la vía de la lectina, iniciada por lectinas como MBL que detectan patrones moleculares microbianos; y la vía alternativa, que mantiene una activación basal continua de C3. Todas convergen en la escisión de C3, generando C3a y C3b, esenciales para inflamación y opsonización. Además de reconocer microbios (MAMPs), el complemento puede activarse por patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) liberados por células lesionadas, pudiendo inducir inflamación sistémica y disfunción orgánica si su activación es excesiva⁴⁰.

2.3.4.2. Amplificación de la respuesta inflamatoria

2.3.4.2.1. Sistema inmunitario innato

El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa del organismo, desempeñando un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, la integridad celular y la supervivencia del organismo. Conocida también como inmunidad natural o no específica, esta respuesta se caracteriza por ser rápida y general, en contraste con la inmunidad adaptativa que requiere varios días para desarrollarse ante un nuevo patógeno. La inmunidad innata cumple tres funciones esenciales: reconocer diferentes agresiones, controlarlas o neutralizarlas, y mantener la autotolerancia frente a los tejidos propios y los microorganismos comensales⁴¹.

Este reconocimiento se lleva a cabo mediante la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), moléculas conservadas evolutivamente presentes en los

microbios, que son identificadas por receptores innatos denominados PRRs, siendo los receptores tipo Toll (TLRs) el ejemplo más estudiado. Además, el sistema innato puede detectar patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), liberados por tejidos lesionados y que actúan como señales de peligro. La activación de este sistema es crucial, ya que también dirige y potencia la respuesta inmunitaria adaptativa en los vertebrados⁴¹.

2.3.4.2.2. Componentes celulares y mediadores de la inmunidad innata

El sistema innato puede conceptualizarse en dos componentes: un brazo sensor y un brazo efector, que incluye mecanismos celulares y humorales encargados de eliminar o tolerar la agresión. Entre los elementos celulares más importantes se encuentran los fagocitos, como neutrófilos y macrófagos, que responden a señales de infección activándose para fagocitar y destruir microorganismos. Las células NK (natural killers) reconocen y eliminan células infectadas por virus; los eosinófilos son esenciales en la defensa frente a parásitos grandes; y los mastocitos y basófilos liberan histamina como mediador inflamatorio ante daño tisular. Por otro lado, el sistema del complemento representa la respuesta humoral de la inmunidad innata, formado por proteínas que interactúan con patógenos mediante las vías clásica, alternativa y de lectinas⁴¹.

2.3.4.2.3. Sistema inmunitario adquirido

La inmunidad adaptativa se caracteriza por desarrollar respuestas específicas y duraderas frente a infecciones, gracias a la memoria inmunológica. Esta respuesta se inicia tras la activación del sistema innato y depende principalmente de los linfocitos T y B, originados en la médula ósea y que maduran en el timo (células T) o en la médula ósea (células B). La especificidad se asegura mediante los receptores TCR y BCR, que permiten reconocer de manera precisa antígenos particulares. La inmunidad adaptativa comprende dos ramas: la respuesta celular y la humoral⁴¹.

La respuesta celular involucra a los linfocitos T citotóxicos (CD8⁺), que inducen apoptosis en células infectadas o transformadas malignamente, siendo vital en la defensa contra patógenos intracelulares. La respuesta humoral, mediada por células B diferenciadas en plasmáticas, genera anticuerpos capaces de neutralizar patógenos, promover la fagocitosis

y activar el complemento. Finalmente, las células T helper (CD4⁺) coordinan y modulan la respuesta adaptativa mediante la liberación de citocinas, actuando como reguladores clave del sistema inmunitario⁴¹.

2.3.5. Mediadores de la inflamación

El proceso inflamatorio constituye una respuesta organizada y dinámica que integra una serie de eventos celulares, vasculares y humorales específicos. Las células leucocitarias, como macrófagos, neutrófilos y linfocitos, liberan sustancias especializadas que median la inflamación, con el objetivo de limitar el daño tisular y favorecer la reparación. Los mediadores químicos que regulan y modulan esta respuesta provienen del plasma, de las células inflamatorias y del propio tejido lesionado. Estos mediadores se clasifican principalmente en aminas y péptidos vasoactivos, eicosanoides, citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda⁴².

Dentro de las aminas vasoactivas, la histamina es un mediador clave liberado por los basófilos, contribuyendo a la fase aguda de la inflamación. La serotonina, otra amina vasoactiva, se produce mediante la descarboxilación del triptófano y se encuentra tanto en las plaquetas humanas como en los gránulos basofílicos de los modelos murinos. La bradicinina, un nanopeptídico generado a partir del sistema cinina-caliceína del plasma, incrementa la síntesis de prostaglandinas y provoca dolor local, amplificando así la señal inflamatoria⁴².

2.3.5.1. Mediadores derivados de células

2.3.5.1.1. Histamina

La histamina es una amina vasoactiva sintetizada y almacenada en los gránulos citoplasmáticos de mastocitos y basófilos, reconocida por su participación en reacciones alérgicas e inflamatorias. Sus efectos son mediados a través de receptores acoplados a proteínas G (H1–H4), siendo los receptores H1 fundamentales en células endoteliales, de músculo liso, neuronales y mastocitos. A través de estos receptores, la histamina regula la

vasodilatación, la permeabilidad vascular, la broncoconstricción y la actividad de diversas células inmunes⁴³.

En la inflamación vascular la activación del receptor H1 puede inducir la expresión de IL-6, IL-8 y COX2 en células endoteliales, potenciando la respuesta inflamatoria. Además, la histamina y las proteasas de mastocitos pueden amplificar la inflamación endotelial en presencia de toxinas bacterianas, y sus niveles elevados se han asociado con angina variante. En el sistema nervioso, la histamina modula la neuroinflamación, provocando respuestas proinflamatorias mediante H1 en microglía quiescente y antiinflamatorias mediante H4 en microglía activada⁴³.

2.3.5.1.2. Serotonina

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es una molécula multifuncional que actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central y como modulador vascular y periférico. Aproximadamente el 90 % de la serotonina se encuentra fuera del SNC, principalmente en las plaquetas, donde se almacena tras ser sintetizada a partir del triptófano por la enzima triptófano hidroxilasa 1 en células enterocromafines del tracto gastrointestinal. Las plaquetas liberan serotonina en respuesta a activación o inflamación, focalizando su acción en los tejidos lesionados. La serotonina ejerce sus efectos mediante receptores 5-HT (5-HT₁–5-HT₇) presentes en células inmunitarias y vasos sanguíneos, regulando la constricción o dilatación vascular, la contracción del músculo liso y modulando la respuesta de diversas células inmunes⁴⁴

2.3.5.1.3. Adenosina

La adenosina es un nucleósido de purina endógeno formado por adenina y ribosa, que actúa como intermediario metabólico y precursor de ATP, ADP y AMP. En condiciones normales se encuentra en bajas concentraciones extracelulares, pero aumenta significativamente durante estrés metabólico, inflamación o hipoxia. Su síntesis extracelular depende de las enzimas CD39 y CD73, y puede ser recaptada por transportadores específicos (ENT y CNT) para ser metabolizada por adenosina desaminasa o adenosina quinasa. La adenosina modula procesos fisiológicos y patológicos, incluida la inflamación, mediante la

activación de receptores acoplados a proteína G (A1, A2a, A2b y A3), que regulan la actividad de la adenilil ciclasa y los niveles intracelulares de cAMP⁴⁵.

2.3.5.1.4. Prostanoides

Los prostanoides son moléculas lipídicas biológicamente activas derivadas del ácido araquidónico, producidas de novo por la mayoría de los tipos celulares humanos en respuesta a distintos estímulos, y que actúan como mediadores autocrinos, paracrinos y endocrinos. Su síntesis comienza con la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular mediante la acción de la fosfolipasa A₂ (PLA₂). Una vez liberado, el ácido araquidónico se somete a ciclación oxidativa en el retículo endoplasmático y la membrana nuclear por la acción de la ciclooxigenasa (COX), que posee dos isoformas principales: COX-1, constitutiva, y COX-2, inducible por estímulos inflamatorios. Los productos finales de esta ruta incluyen prostaglandinas (PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂ o prostaciclina) y tromboxano A₂ (TXA₂)⁴⁶.

Los prostanoides ejercen sus efectos a través de receptores específicos, la mayoría acoplados a proteínas G, identificados según su ligando preferido: DP, EP, FP, IP o TP. Su papel en la inflamación es complejo y puede ser proinflamatorio o antiinflamatorio, dependiendo del perfil de expresión de receptores, la afinidad del ligando y la vía de señalización activada. Por ejemplo, PGE₂ y PGI₂ son potentes vasodilatadores presentes en sitios de inflamación, que actúan en sinergia con otros mediadores, como la histamina, para aumentar la permeabilidad vascular y promover edema. Además, derivados más tardíos de COX, como PGJ₂ y 15-deoxy-PGJ₂ (15d-PGJ₂), pueden activar el receptor nuclear PPAR-γ, contribuyendo a la resolución de la inflamación^{46,47}.

2.3.5.1.5. Leucotrienos

Los leucotrienos (LTs) son mediadores lipídicos proinflamatorios derivados del ácido araquidónico mediante la 5-lipoxigenasa (5-LO). Se clasifican en LTB₄, involucrado en quimiotaxis y activación de leucocitos, y los leucotrienos de cisteinilo (CysLTs: LTC₄, LTD₄ y LTE₄), que inducen inflamación y broncoconstricción. Aunque originalmente se descubrieron en leucocitos, hoy se sabe que otras células, como las epiteliales tuft, también

los producen. Los CysLTs actúan a través de los receptores CysLT₁, CysLT₂ y OXGR1/GPR99, regulando procesos inflamatorios y respiratorios. Su producción excesiva contribuye a enfermedades alérgicas como asma, rinitis y conjuntivitis alérgica, y por ello, la inhibición de 5-LO o el bloqueo de sus receptores constituye una estrategia terapéutica eficaz⁴⁷.

2.3.5.1.6. Factor activador de plaquetas

El Factor Activador de Plaquetas (PAF) es un mediador lipídico bioactivo implicado en la inflamación aguda y crónica. Es producido por mastocitos, basófilos, eosinófilos, linfocitos y células endoteliales tras estímulos como TNF o IL-1 α . Su síntesis se regula principalmente por la vía de remodelación, en la que la fosfolipasa A₂ (PLA₂) actúa sobre precursores lipídicos para formar liso-PAF, que luego se acetila para generar PAF. Este mediador ejerce sus efectos a través del receptor PAF-R, un receptor acoplado a proteína G presente en células inmunitarias y otros tejidos⁴⁸.

El PAF promueve la quimiotaxis de leucocitos, la desgranulación de mastocitos y basófilos, y la liberación de citoquinas e histamina, amplificando la respuesta inflamatoria. También activa plaquetas, participando en la coagulación y la hemostasis, y contribuye a la activación de células Th2 mediante la inducción de IL-4. Estos efectos explican su papel central en procesos inflamatorios y alérgicos, así como su implicación en patologías como asma, rinitis alérgica y shock mediado por PAF⁴⁸.

2.3.5.1.7. Endotelinas

El sistema de endotelinas (ETs) comprende una familia de péptidos de 21 aminoácidos, incluyendo tres isoformas: ET-1, ET-2 y ET-3, siendo ET-1 la más abundante y mejor caracterizada. Esta molécula actúa como un potente vasoconstrictor endógeno, secretado principalmente por células endoteliales en respuesta a estímulos físicos y químicos que inducen la expresión del gen ET-1. La activación génica requiere la unión de factores de transcripción como NF- κ B, Smad, HIF-1, GATA-2 y AP-1. Además de regular el tono vascular, ET-1 influye en la función de órganos vitales como corazón, riñones, pulmones e hígado. En condiciones patológicas, como la endotoxemia o el sepsis, los niveles plasmáticos

de ET-1 se elevan significativamente, correlacionándose con la gravedad clínica y la mortalidad⁴⁹.

Las acciones biológicas de las endotelinas son mediadas a través de receptores acoplados a proteína G: ETA y ETB. Los receptores ETA se expresan principalmente en células del músculo liso vascular (VSMC), promoviendo contracción, proliferación celular y efectos proinflamatorios. Los receptores ETB presentan dos subtipos: ETB1 en células endoteliales, que inducen vasodilatación mediada por NO y liberación de prostaciclina (PGI₂), y ETB2 en VSMC, que generan contracción. ET-1 contribuye a la inflamación activando NF- κ B y aumentando la expresión de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6), generando un ciclo de retroalimentación positiva. Asimismo, ET-1 incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), induce ciclooxigenasa (COX-2) y PGE₂, y potencia la adhesión y agregación de neutrófilos mediante la regulación de moléculas como VCAM-1, amplificando así la respuesta inflamatoria vascular⁴⁹.

2.3.5.2. Mediadores derivados del plasma

2.3.5.2.1. Bradicinina

La bradicinina (BK) es un nonapéptido activo generado a partir de la escisión proteolítica del cininógeno de alto peso molecular (HMWK), principalmente mediante la calicreína plasmática. Su producción forma parte de la activación de la vía intrínseca de la coagulación, involucrando la interacción del Factor XII, la precalicreína y el Factor XI con el HMWK, lo que produce efectos tanto protrombóticos como proinflamatorios. De manera alternativa, la calidina (Lys-BK), un decapeptido, se genera a partir del cininógeno de bajo peso molecular (LMWK) por acción de la calicreína tisular. Tanto BK como Lys-BK son mediadores de corta vida, rápidamente degradados por la cininasa 2 o enzima convertidora de angiotensina (ACE), cuya isoforma ACE2 también participa en diversos procesos fisiopatológicos⁵⁰.

Las kininas ejercen sus efectos a través de los receptores acoplados a proteína G B1 y B2. En contextos inflamatorios, la cininasa 1 convierte a BK y Lys-BK en las formas activas des-Arg9-BK y Lys-des-Arg9-BK, amplificando sus efectos proinflamatorios y

allogénicos. Estas moléculas participan en la respuesta a infecciones por bacterias, virus, hongos y protozoos; por ejemplo, la endotoxina bacteriana aumenta la señalización mediada por des-Arg9-BK, y en la enfermedad de Chagas, la invasión de células huésped por *Trypanosoma cruzi* se ve potenciada por la activación de receptores B2 en células dendríticas, esenciales para la inducción de respuestas inmunes protectoras de tipo 1. Por ello, la regulación de la producción o acción de las kininas se considera una estrategia potencial para manejar complicaciones inflamatorias e infecciosas⁵⁰.

2.3.5.2.2. Citocinas

Las citocinas son un grupo fundamental de proteínas y glicoproteínas producidas por diversos tipos celulares, cuya función principal es regular las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Además de su rol en la inmunidad, actúan como factores de crecimiento, especialmente en células hematopoyéticas. Tras el descubrimiento de mediadores como los interferones, los factores estimuladores de colonias (CSF) y las linfocinas/monocinas, el término genérico “citocinas” fue propuesto en 1974 para englobar a este conjunto de moléculas⁵¹.

Se clasifican en subgrupos como interleucinas (IL), factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN), CSF y quimocinas. Actúan a concentraciones muy bajas, generalmente en el rango de nano o picomoles, y su efecto se ejerce mediante la interacción con receptores específicos en células diana, desencadenando cascadas intracelulares. Las citocinas forman una red compleja de interacciones que les permite actuar de forma pleiotrópica y redundante, garantizando flexibilidad y capacidad de compensación ante la ausencia de componentes. Su regulación es dinámica, pudiendo inducir o inhibir su propia producción, la de otras citocinas o la de sus receptores. Funcionalmente, ejercen efectos locales mediante mecanismos autocrinos, paracrinos, yuxtacrinos o retrocrinos, lo que asegura una acción precisa y modulada⁵¹.

2.3.6. Células inflamatorias

2.3.6.1. Mastocitos

Los mastocitos son células centinela clave en la inflamación, localizadas principalmente en regiones perivasculares y en superficies de barrera donde pueden responder de forma inmediata a estímulos nocivos. Tras su activación, liberan mediadores preformados como histamina, proteasas y diversas citocinas que regulan la vasodilatación, la permeabilidad vascular y el reclutamiento de otras células inmunes. Su papel temprano en la respuesta inflamatoria permite amplificar o modular la intensidad del proceso, participando tanto en la defensa frente a patógenos como en procesos de reparación tisular y, en ocasiones, en la exacerbación de respuestas inflamatorias crónicas⁴³.

2.3.6.2. Leucocitos polimorfonucleares

Los leucocitos polimorfonucleares (PMN) son básicamente los “primeros en llegar” al sitio donde se produce una inflamación. Dentro de este grupo se incluyen los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Estas células contienen una gran variedad de sustancias en sus gránulos, como proteasas, mieloperoxidasa, lisozima y fosfatasa alcalina, que utilizan para defender al organismo. Los neutrófilos son los más abundantes y se encargan de engullir y destruir microorganismos mediante la producción de compuestos tóxicos de oxígeno y enzimas digestivas. Una vez que cumplen su función y liberan estos productos, entran en apoptosis y luego son eliminados por los macrófagos⁵².

2.3.6.3. Monocitos y Macrófagos

Los monocitos son los precursores circulantes de los macrófagos, y suelen llegar al sitio inflamado varias horas después de los PMN. Una vez que migran a los tejidos, pueden activarse y liberar diferentes sustancias como colagenasa, elastasa, IL-1, TNF, radicales libres, factores de coagulación y componentes del complemento, los cuales actúan sobre el endotelio vascular y contribuyen a la respuesta inflamatoria. Además, los macrófagos atraen a más leucocitos y participan en las manifestaciones sistémicas como la fiebre. Su función principal es fagocitar restos celulares, tejidos dañados y microorganismos, completando así la limpieza del área inflamada⁵².

2.3.6.4. Linfocitos

Los linfocitos forman parte esencial tanto de la inmunidad innata como de la adquirida. Una de sus funciones más importantes es generar una respuesta inmune específica y desarrollar memoria inmunológica para responder de forma más rápida en futuras exposiciones al mismo antígeno. Los linfocitos innatos actúan como células centinelas en los tejidos epiteliales, liberando citocinas que ayudan a iniciar la respuesta adaptativa. Dentro de este grupo participan distintos tipos celulares, como linfocitos T, linfocitos B y células NK los cuales también pueden intervenir en procesos inflamatorios, especialmente en reacciones alérgicas y frente a patógenos⁵².

2.3.6.5. Células endoteliales vasculares

Las células endoteliales vasculares cumplen un papel clave en la inflamación. Son capaces de liberar óxido nítrico, que produce relajación del músculo liso, vasodilatación y un mayor aporte de plasma y células sanguíneas al área afectada. Además, regulan la salida de proteínas plasmáticas y la llegada de mediadores derivados del plasma. También expresan múltiples receptores como los de histamina, acetilcolina e IL-1 que les permiten responder a los diferentes estímulos inflamatorios⁵².

2.3.6.6. Plaquetas

Las plaquetas son conocidas principalmente por su papel en la coagulación y en los procesos trombóticos, pero también participan activamente en la respuesta inflamatoria. Además de intervenir en la formación del coágulo, pueden producir radicales libres, proteínas catiónicas proinflamatorias, tromboxano A₂ y el factor activador de plaquetas, los cuales contribuyen a amplificar la inflamación. Estas células también poseen receptores de baja afinidad para la IgE por lo que se considera que podrían participar en las etapas iniciales del asma, especialmente en la fase temprana de la respuesta alérgica³².

2.3.6.7. Neuronas

Algunas neuronas sensoriales participan en los procesos inflamatorios mediante la liberación de neuropéptidos y la expresión de receptores específicos en sus terminaciones periféricas. Durante la inflamación, mediadores químicos como las quininas y la 5-hidroxitriptamina actúan sobre estos receptores y desencadenan la liberación de

neuropéptidos como la sustancia P, la neuroquinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y estos neuropéptidos contribuyen a amplificar la respuesta inflamatoria³².

2.3.7. Tipos de inflamación

En términos generales, la inflamación puede clasificarse en dos tipos: aguda y crónica. La inflamación aguda es un proceso de corta duración, que suele mantenerse por horas o pocos días, y es desencadenada principalmente por células como macrófagos, células dendríticas, histiocitos, células de Kupffer y mastocitos. Por otro lado, la inflamación crónica se caracteriza por mantenerse durante periodos prolongados y además suele acompañarse de formación de tejido de granulación y fibrosis lo que puede reflejar un intento continuo del organismo por reparar el daño mientras persiste el estímulo inflamatorio³².

2.3.7.1. Inflamación aguda

La inflamación aguda es la primera respuesta del sistema inmunitario frente a infecciones o lesiones en los tejidos, especialmente cuando hay isquemia o daño celular. Es un proceso rápido y autolimitado, mediado por eicosanoides y aminas vasoactivas que desencadenan cambios vasculares y celulares para facilitar la llegada de plasma y leucocitos al sitio en donde esta la afección. Luego se desarrolla una fase proliferativa que forma tejido de granulación y por ultimo ocurre la cicatrización donde disminuye la actividad celular y se reorganiza la matriz extracelular³².

2.3.7.2. Inflamación crónica

La inflamación crónica es un proceso de larga duración, que puede mantenerse por meses o incluso años. Suele aparecer por infecciones persistentes causadas por microorganismos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, ciertos virus y hongos que desencadenan una respuesta inmune mediada por linfocitos T conocida como hipersensibilidad retardada. También puede desarrollarse por mecanismos autoinmunes, como ocurre en artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o psoriasis. Además la inflamación crónica se asocia con enfermedades como Alzheimer, aterosclerosis, síndrome

metabólico, diabetes tipo 2 y algunos tipos de cáncer. La exposición prolongada a agentes como la sílice puede generar silicosis, un ejemplo clásico de inflamación crónica⁵³.

2.3.8. Tratamiento

2.3.8.1. Fármacos antiinflamatorios

Los fármacos antiinflamatorios comprenden tanto los esteroideos como los no esteroideos (AINEs). En general, se utilizan para aliviar síntomas como la inflamación, la hinchazón, la rigidez y el dolor, ya sea en procesos agudos o crónicos⁵³.

2.3.8.1.1. Antiinflamatorios esteroideos

Los antiinflamatorios esteroideos o glucocorticoides, son hormonas producidas naturalmente por la glándula suprarrenal y cumplen funciones importantes en el control del estrés, el metabolismo y la inflamación. En el cuerpo humano el glucocorticoide principal es el cortisol, que puede formarse nuevamente a partir de su forma inactiva, la cortisona por acción de la enzima 11β -HSD1. Desde hace décadas los glucocorticoides se utilizan como medicamentos para tratar una amplia variedad de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como el asma, la artritis, las alergias, la enfermedad inflamatoria intestinal y también en situaciones como el rechazo de trasplantes. Además del cortisol natural, existen glucocorticoides sintéticos como la prednisona, la dexametasona y la betametasona, que son más potentes y ofrecen mejores resultados terapéuticos⁵⁴.

Los glucocorticoides actúan uniéndose a su receptor específico, el receptor de glucocorticoides (GR), presente en casi todas las células del organismo. Una vez activado, este receptor entra al núcleo y regula la expresión de varios genes, disminuyendo la producción de citocinas, quimiocinas y otras proteínas involucradas en la inflamación. Gracias a esto, los glucocorticoides reducen la vasodilatación, la permeabilidad vascular y la llegada de leucocitos al sitio inflamado. También pueden favorecer la resolución del proceso inflamatorio estimulando la síntesis de proteínas antiinflamatorias como la IL-10 y la anexina A1. Sin embargo, el uso prolongado o en dosis altas puede generar efectos secundarios importantes tales como hiperglucemia, hipertensión, aumento de peso, debilidad muscular,

alteraciones del ánimo y mayor riesgo de infecciones. Por eso su uso debe manejarse con precaución y bajo supervisión médica⁵⁴.

2.3.8.1.2. Antiinflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comparten propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, a pesar de que sus estructuras químicas son distintas. Se dividen en dos grandes grupos: los AINE clásicos como aspirina, ibuprofeno, naproxeno y ketorolaco, y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), como celecoxib, rofecoxib y meloxicam. Los AINE tradicionales actúan inhibiendo de forma no selectiva a las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, aunque su efecto es mayor sobre COX-1. Por otro lado los inhibidores de COX-2 se unen específicamente a esta isoforma. Ambas enzimas participan en la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG), como PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , prostaciclina y tromboxano, moléculas que intervienen en procesos inflamatorios y en funciones fisiológicas como la protección de la mucosa gastrointestinal⁵³.

Los AINE reducen el dolor y la inflamación al bloquear la producción de prostaglandinas, lo que disminuye la respuesta inflamatoria y la sensación dolorosa. Sin embargo su uso puede generar efectos adversos importantes especialmente en el sistema gastrointestinal, debido a la inhibición de las prostaglandinas protectoras. También pueden afectar otros órganos como el riñón, el hígado, la médula ósea y el sistema hematológico. Aunque los inhibidores selectivos de COX-2 tienden a causar menos daño gastrointestinal que los AINE clásicos, no están completamente libres de efectos secundarios y deben utilizarse con precaución⁵³.

2.3.8.2. Plantas medicinales antiinflamatorias

Como se mencionó en la sección anterior, los fármacos antiinflamatorios pueden causar distintos efectos adversos, sobre todo cuando se usan por periodos prolongados. Por esta razón, se ha vuelto importante buscar sustancias que ayuden a regular y resolver la inflamación de una forma más natural y equilibrada, que sean efectivas y al mismo tiempo bien toleradas por el organismo.

El uso de plantas medicinales y de sus metabolitos secundarios ha ido aumentando de forma progresiva como una opción complementaria en el tratamiento de distintas enfermedades. Debido a que los tratamientos convencionales para controlar la inflamación como los esteroides, los AINE y los inmunosupresores pueden generar efectos adversos importantes se busca utilizar la menor dosis posible con la mayor eficacia y seguridad. Por eso surge el interés en incorporar agentes antiinflamatorios de origen natural que puedan apoyar la terapia y mejorar la respuesta farmacológica. Sin embargo, es fundamental que la medicina moderna evalúe estas alternativas mediante métodos científicos rigurosos antes de implementarlas ampliamente en la práctica clínica⁵⁵.

Las plantas medicinales representan una fuente valiosa de compuestos biológicamente activos. Se ha propuesto que el efecto terapéutico de cada hierba depende de la combinación de muchos metabolitos y de su acción sinérgica. Estos compuestos pueden actuar en distintas vías relacionadas con la inflamación, como la inhibición de enzimas (por ejemplo, fosfolipasa A2), la reducción de mediadores inflamatorios, la disminución de la extravasación de fluidos, la vasodilatación y, sobre todo, la modulación de citocinas proinflamatorias. Entre los principios activos más estudiados se encuentran la curcumina (*Cúrcuma longa*), el ácido gamma-linolénico (GLA) de *Borago officinalis* y el harpagósido de *Harpagophytum procumbens*, que se han identificado como responsables de gran parte de los efectos antiinflamatorios observados⁵⁵.

2.3.9. Modelos experimentales para el estudio de la inflamación

Los estudios realizados con modelos experimentales, tanto *in vivo* como *in vitro* son esenciales para evaluar el efecto de nuevos principios activos. Estos modelos permiten medir con precisión los niveles de exposición y ayudan a controlar variables externas que podrían alterar la respuesta biológica del compuesto en estudio³².

Entre los modelos *in vitro* más utilizados para estudiar procesos inflamatorios se encuentran la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares, el análisis del metabolismo del ácido araquidónico, la liberación inducida de citocinas por glóbulos blancos humanos, la

citometría de flujo para identificar citocinas intracelulares y la detección de antagonistas de IL-1, entre otros. Por otro lado, los modelos in vivo incluyen pruebas como el eritema inducido por radiación UV, la pleuritis inducida por carragenina, la inhibición de la adhesión de leucocitos en las vénulas mesentéricas, el edema auricular inducido por oxazolona o por aceite de Croton, y el edema plantar provocado también por carragenina³².

2.3.9.1. Edema plantar inducido por carragenina

El edema plantar inducido por carragenina es uno de los modelos más utilizados para evaluar la actividad antiinflamatoria de un principio activo. Este método es considerado una prueba predictiva confiable, ya que permite determinar si una sustancia como un extracto vegetal o un fármaco de referencia puede reducir la inflamación generada en la pata de ratas tras la aplicación de carragenina⁵⁶.

El procedimiento consiste en inducir la inflamación mediante la inyección de 0.1 mL de una solución de carragenina al 1 % en la región subplantar de la pata trasera derecha. Esta sustancia desencadena una respuesta inflamatoria aguda que ocurre en dos fases. La primera fase, que aparece entre la primera y la segunda hora, se relaciona con la acción de mediadores como la histamina, la serotonina y las primeras prostaglandinas. La segunda fase es más tardía y está mediada por bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas liberadas por macrófagos y la infiltración de células polimorfonucleares⁵⁶.

Para medir el efecto antiinflamatorio se registra el volumen de la pata antes de la inyección y luego a las 1, 2 y 3 horas. Con estos datos se calcula el porcentaje de inhibición del edema comparando el grupo tratado con el grupo control. Cuando el extracto o fármaco logra reducir de forma significativa la hinchazón, se considera que presenta actividad antiinflamatoria, lo que también respalda su uso tradicional en lesiones inflamadas, golpes o edemas⁵⁶.

2.4. Extracción e identificación de compuestos bioactivos de plantas

2.4.1. Preparación de muestras de plantas antes de la extracción

El primer paso en el estudio de plantas medicinales consiste en preparar adecuadamente las muestras para preservar sus biomoléculas antes de la extracción. Estas pueden procesarse frescas o secas, aunque en la mayoría de los casos se prefiere trabajar con material seco, ya que facilita su conservación y manejo. Posteriormente, se realiza la pulverización de la muestra, un paso clave porque reducir el tamaño de partícula aumenta el área de contacto con el disolvente. Esto mejora significativamente la eficiencia del proceso de extracción⁵⁷.

2.4.2. Extracción

La extracción es una etapa fundamental en el análisis de plantas medicinales, pues permite obtener los compuestos químicos de interés a partir del material vegetal. Durante este proceso, es importante tomar precauciones para evitar la pérdida o degradación de los posibles compuestos bioactivos. La elección del disolvente depende directamente de la naturaleza del metabolito que se desea extraer. Por ejemplo, los compuestos hidrofílicos suelen extraerse con disolventes polares como metanol, etanol o acetato de etilo, mientras que para metabolitos más lipofílicos se emplean disolventes menos polares como diclorometano o hexano⁵⁷.

Existen diversos métodos de extracción utilizados en estudios fitoquímicos como lo son la maceración, percolación, infusión, decocción, sonicación, extracción por reflujo y extracción Soxhlet entre otros. Cada técnica ofrece ventajas específicas dependiendo del tipo de compuesto y del objetivo del estudio⁵⁷.

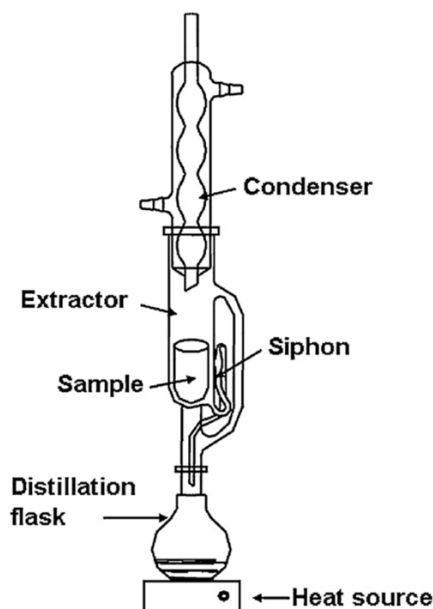
2.4.2.1. Extracción por Soxhlet

La extracción Soxhlet es uno de los métodos convencionales más utilizados para extraer compuestos de una matriz sólida usando un solvente caliente de manera continua. Este procedimiento se emplea con frecuencia en laboratorios de investigación y en pequeñas industrias por su eficiencia y simplicidad. En este método el material vegetal previamente seco y pulverizado se coloca dentro de un dedal o cartucho poroso. El solvente contenido en el matraz inferior se calienta, se evapora y luego se condensa en la parte superior del aparato,

goteando de forma constante sobre la muestra. A medida que el nivel del solvente con el extracto aumenta dentro de la cámara, el líquido se sifona nuevamente al matraz, iniciando un nuevo ciclo⁵⁸.

La principal ventaja de este sistema es que permite un contacto repetido de solvente fresco con la muestra, lo que favorece una extracción más completa sin necesidad de grandes volúmenes de solvente. Además, el proceso no requiere filtración al final, ya que el extracto queda directamente en el matraz de recolección. Sin embargo, el método tiene limitaciones importantes: requiere tiempos prolongados de operación y no es adecuado para compuestos termolábiles, ya que la muestra permanece expuesta al calor durante varias horas, lo que puede degradar ciertos metabolitos sensibles⁵⁸.

Figura 11. Extractor Soxhlet convencional.



Fuente: tomado de la referencia⁵⁹

2.4.3. Identificación de los metabolitos

Para estudiar los metabolitos presentes en extractos vegetales es necesario utilizar diferentes métodos analíticos, ya que estos extractos contienen mezclas complejas de compuestos con distintas propiedades químicas. En general los métodos más usados se

dividen en tres grupos: ensayos espectrofotométricos, técnicas cromatográficas y espectrometría de masas⁶⁰.

Los ensayos espectrofotométricos se emplean como una primera aproximación para conocer el contenido total de ciertas familias de compuestos. Son métodos rápidos y sencillos que funcionan a través de reacciones colorimétricas. Por ejemplo, el reactivo Folin–Ciocalteu se usa para estimar los polifenoles totales, y el método con cloruro de aluminio sirve para medir flavonoides totales. Aunque son útiles para un “cribado” inicial no permiten identificar ni cuantificar moléculas individuales y pueden verse afectados por interferencias⁶⁰.

Cuando se necesita separar y analizar compuestos específicos se utilizan técnicas cromatográficas. La cromatografía líquida (HPLC y UHPLC) es la más empleada para metabolitos no volátiles, como polifenoles o ácidos orgánicos, ya que ofrece buena resolución y tiempos de análisis cortos. Por otro lado, la cromatografía de gases (GC) se utiliza para compuestos volátiles como terpenos o ácidos grasos⁶⁰.

La herramienta más precisa para identificar moléculas individuales es la espectrometría de masas, especialmente cuando se combina con cromatografía (LC–MS o GC–MS). Esta técnica permite obtener información detallada de cada metabolito gracias a sus patrones de fragmentación, lo que facilita su identificación y cuantificación, incluso cuando se encuentran en bajas concentraciones⁶⁰.

2.4.3.1. Cromatografía de capa fina

La cromatografía en capa fina (TLC) y la cromatografía en capa fina de alto rendimiento (HPTLC) se usan muchísimo en el control de calidad y en la caracterización de material vegetal y productos herbales. La TLC tradicional destaca por ser simple, económica y por no requerir equipos complejos, mientras que la HPTLC brinda mejor resolución, mayor sensibilidad y resultados más precisos y repetibles. Además, ambas técnicas son muy versátiles para hacer análisis preliminares y generar perfiles químicos o “huellas” de los extractos, lo que ayuda a confirmar la autenticidad de las materias primas y descubrir adulteraciones⁶¹.

Aunque la TLC se usa sobre todo para análisis cualitativos, también puede emplearse de forma cuantitativa si se combina con densitometría. Para una identificación estructural más exacta, es habitual acoplar la TLC o la HPTLC con técnicas más avanzadas como espectrometría de masas (MS), resonancia magnética nuclear (NMR) o espectroscopía Raman mejorada por superficie (SERS)⁶¹.

2.5. Formas farmacéuticas semisólidas

Las formas farmacéuticas semisólidas tienen una consistencia intermedia entre sólida y líquida y están pensadas para aplicarse sobre la piel o sobre distintas membranas mucosas. Funcionan como vehículos para transportar principios activos con fines terapéuticos, protectores o incluso cosméticos. Además de usarse sobre la piel, también pueden administrarse en cavidades como la nasal, vaginal o rectal⁶².

Entre las formas semisólidas más comunes se encuentran los ungüentos, cremas, geles, lociones, pastas, supositorios y los parches transdérmicos. Todas estas preparaciones combinan uno o más principios activos con excipientes que ayudan a dar estabilidad y funcionalidad al producto. En las formulaciones semisólidas, el o los principios activos se encuentran disueltos o dispersos de manera uniforme en una base adecuada. Por ejemplo, los ungüentos suelen contener menos del 20% de agua y más del 50% de hidrocarburos, mientras que las cremas son emulsiones con mayor contenido de agua. Además se suelen agregar excipientes como antioxidantes, emulsificantes o estabilizantes para mejorar su conservación, seguridad y rendimiento⁶².

2.5.1. Geles

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) define los geles como sistemas semisólidos formados por una dispersión de pequeñas partículas inorgánicas o grandes moléculas orgánicas que quedan atrapadas dentro de un líquido. En estos sistemas ocurren interacciones físicas o covalentes entre las partículas coloidales, lo que crea una estructura

tridimensional que limita el movimiento del líquido y le da al gel su consistencia semisólida⁶³.

Los geles pueden clasificarse según la naturaleza del agente gelificante. Los hidrogeles están formados por polímeros hidrofílicos que utilizan agua como medio de dispersión. En cambio los organogeles están compuestos por una fase líquida orgánica como aceite vegetal, aceite mineral o un solvente orgánico atrapada dentro de una red tridimensional⁶³.

Para su preparación se emplean diferentes tipos de agentes gelificantes, entre los polímeros naturales se encuentran la goma tragacanto, el carragenano, la pectina, el agar y el ácido algínico. También se suelen usar materiales semisintéticos como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa. Dentro de los polímeros sintéticos uno de los más comunes es el Carbopol o los carbómeros, estos se utilizan frecuentemente en formulaciones tópicas como lociones, pomadas y geles dermatológicos debido a su buena estabilidad y facilidad de aplicación⁶³.

2.5.2. Cremas

Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas constituidas por sistemas emulsionados, los cuales pueden presentarse como emulsiones de tipo aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O). En el contexto de la cicatrización de heridas superficiales, las cremas de tipo O/W son las más utilizadas, debido a su adecuada extensibilidad, rápida absorción cutánea y sensación cosmética agradable, características que favorecen la adherencia al tratamiento.⁶⁴

Estas formulaciones permiten la incorporación simultánea de principios activos hidrosolubles y liposolubles, lo que representa una ventaja importante cuando se emplean extractos vegetales que contienen metabolitos de diferente polaridad. Asimismo, las cremas contribuyen a mantener un balance adecuado entre hidratación y protección de la piel, favoreciendo un entorno óptimo para el proceso de reparación tisular.⁶⁴

Entre las principales ventajas de las cremas se encuentran su buena extensibilidad sobre la superficie cutánea, su capacidad para vehiculizar diversos tipos de principios activos y su alta aceptabilidad por parte del paciente. No obstante, presentan algunas desventajas, como un menor efecto oclusivo en comparación con los ungüentos y la posibilidad de inestabilidad física de la emulsión si no se seleccionan adecuadamente los componentes de la formulación.⁶⁴

2.5.3. Ungüentos

Los ungüentos son preparaciones farmacéuticas semisólidas elaboradas a partir de bases oleosas, las cuales proporcionan un efecto altamente oclusivo sobre la piel. Esta característica favorece la retención de la humedad y crea una barrera protectora que contribuye a aislar la herida de agentes externos, lo que resulta especialmente beneficioso en lesiones secas o en fases avanzadas del proceso de cicatrización.⁶⁵

No obstante, la naturaleza lipídica de estas formulaciones puede limitar su aceptabilidad cosmética, ya que generan una sensación grasosa y pueden dificultar su aplicación y remoción. Además, su uso no es el más adecuado en heridas con abundante exudado, donde se requieren formulaciones con mayor capacidad de absorción.⁶⁵

Entre las ventajas de los ungüentos se incluyen su alto poder oclusivo, la protección prolongada que ofrecen sobre la zona lesionada y su idoneidad para el tratamiento de heridas secas. Por el contrario, dentro de sus desventajas destacan la sensación grasosa que producen, la dificultad para su eliminación y una menor aceptación por parte del paciente.⁶⁵

La selección de la forma farmacéutica tópica debe basarse en el tipo de herida, el estado del proceso de cicatrización y las características del principio activo. Mientras que los geles resultan ideales para fases inflamatorias y heridas exudativas, las cremas ofrecen versatilidad y mejor aceptación cosmética, y los ungüentos proporcionan una protección oclusiva superior en heridas secas.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO

3.1. Enfoque de la investigación

Una investigación con enfoque cuantitativo es aquella que se caracteriza por la recolección y el análisis de datos numéricos o medibles, con el propósito de describir, analizar o comparar fenómenos mediante procedimientos sistemáticos, objetivos y reproducibles. Este enfoque se apoya en la medición de variables previamente definidas y en el uso de información verificable, lo que permite obtener resultados que pueden ser analizados de manera objetiva y contrastados con la literatura científica.⁶⁶

La presente investigación se desarrolló bajo un enfoque cuantitativo según Hernández Sampieri, et al, debido a que se basa en la recopilación, análisis y comparación de datos medibles provenientes de fuentes científicas, con el objetivo de sustentar el diseño experimental de un prototipo de forma farmacéutica tópica destinada a la cicatrización de heridas superficiales.⁶⁶

En este contexto, el enfoque cuantitativo permitió analizar de forma objetiva las características fisicoquímicas, farmacológicas y tecnológicas de los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, así como su potencial aplicación en el diseño de un prototipo de forma farmacéutica tópica. Dicho análisis se fundamentó en información científica previamente validada y reportada en la literatura especializada, lo cual permitió sustentar el diseño experimental del prototipo sin recurrir a evaluaciones clínicas directas.⁶⁶

3.2. Tipo de investigación

El presente estudio corresponde a una investigación de tipo aplicada, la cual, según Hernández Sampieri, et al, se caracteriza por estar orientada a la utilización del conocimiento científico para la solución de problemas prácticos o al desarrollo de aplicaciones concretas, más que a la generación de teoría pura. En este sentido, la investigación se enfocó en el diseño de un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica, a partir del análisis de información científica previamente validada.⁶⁶

Asimismo, el estudio tiene un alcance descriptivo–analítico, ya que se centra en describir y analizar las propiedades de los extractos vegetales y sus metabolitos bioactivos,

así como su relación con el proceso de cicatrización de heridas superficiales, sin llegar a establecer relaciones causales de tipo clínico. Además, se utilizó la revisión documental como una técnica de apoyo, con el propósito de respaldar teóricamente las decisiones metodológicas relacionadas con la selección de los extractos, la forma farmacéutica propuesta y los parámetros de pre-formulación considerados en la investigación.⁶⁶

3.3 Diseño de la investigación

La investigación se desarrolló bajo un diseño experimental con un alcance limitado, enfocado en el diseño y pre-formulación de una forma farmacéutica tópica. Este tipo de diseño se utiliza comúnmente en estudios farmacéuticos cuando el interés principal es analizar y fundamentar el desarrollo de una formulación, sin llegar a realizar evaluaciones clínicas o pruebas directas de eficacia terapéutica.⁶⁶

El componente experimental del estudio se centró en la identificación y análisis de la presencia de metabolitos bioactivos reportados en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, a partir de información obtenida de estudios analíticos previamente publicados. A partir de este análisis, se establecieron los criterios necesarios para la integración racional de los extractos vegetales dentro de una formulación tópica.⁶⁶

No se realizaron evaluaciones clínicas ni estudios *in vivo*. El diseño experimental se orientó al desarrollo y evaluación preliminar de un prototipo farmacéutico a nivel de laboratorio, considerando parámetros farmacotécnicos, fisicoquímicos y aspectos generales de estabilidad propios de la etapa de pre-formulación. Asimismo, se realizaron pruebas experimentales preliminares para observar el comportamiento antimicrobiano de las formulaciones desarrolladas, utilizando placas de agar sangre como medio de cultivo. Este enfoque permite clasificar el estudio como experimental de laboratorio en etapa de pre-formulación, sin intervención directa en sujetos humanos o animales.

3.4 Técnica de revisión documental

La revisión documental se utilizó como una técnica de apoyo para la recopilación, análisis e interpretación de información científica relevante, con el objetivo de sustentar teóricamente el desarrollo del presente estudio. De acuerdo con Hernández-Sampieri et al. (2014), la revisión documental consiste en un proceso sistemático de búsqueda, selección y análisis de fuentes escritas, tales como artículos científicos, libros y documentos académicos, que permiten comprender el estado del conocimiento sobre un tema específico y respaldar metodológicamente una investigación.⁶⁶

Esta técnica permitió identificar antecedentes y fundamentos teóricos relacionados con el proceso de cicatrización de heridas superficiales, las propiedades farmacológicas de *Cúrcuma longa* L. y *Matricaria chamomilla* L., las características de las diferentes formas farmacéuticas tópicas empleadas en el tratamiento de heridas, así como los principios básicos de la pre-formulación farmacéutica. De esta manera, la revisión documental contribuyó a contextualizar el estudio, fortalecer su base teórica y orientar el diseño metodológico del prototipo de forma farmacéutica tópica.⁶⁶

La información fue obtenida exclusivamente a partir de artículos científicos de libre acceso, libros académicos y documentos técnicos reconocidos, publicados principalmente en bases de datos especializadas como PubMed, ScienceDirect, SciELO y MDPI. La aplicación de esta técnica permitió sustentar de manera objetiva y fundamentada las decisiones adoptadas durante el diseño del prototipo farmacéutico, garantizando la coherencia científica del estudio.

3.5 Fuentes de información y criterios de selección

Las fuentes de información utilizadas en el presente estudio fueron seleccionadas de manera ordenada y sistemática, con el propósito de asegurar la calidad, validez y relevancia científica de los datos analizados. Para ello, se definieron previamente criterios de inclusión y exclusión, los cuales constituyen una estrategia metodológica común en investigaciones que incorporan revisión documental, ya que permiten disminuir posibles sesgos, mejorar la

reproducibilidad del estudio y garantizar la coherencia entre las fuentes consultadas y los objetivos planteados.⁶⁷

La calidad de una revisión depende en gran medida de cómo se identifican, seleccionan y delimitan las fuentes de información, por lo que este proceso debe ser claro y sustentado en criterios explícitos. De igual manera, la selección de la literatura se realizó mediante un protocolo definido previamente, orientado a asegurar un abordaje objetivo y verificable del objeto de estudio.^{67,68}

Criterios

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión para la selección de fuentes documentales

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos científicos de acceso abierto (open access).	Fuentes de carácter divulgativo o no científico.
Estudios experimentales <i>in vitro</i> o <i>in vivo</i> relacionados con procesos de cicatrización de heridas.	Publicaciones que carecieran de respaldo metodológico o rigor científico.
Revisiones científicas enfocadas en <i>Cúrcuma longa</i> L. y <i>Matricaria chamomilla</i>	Estudios sin relación directa con aplicaciones tópicas.
Publicaciones redactadas en idioma español o inglés.	Estudios sin relación directa con el proceso de cicatrización de heridas.
Artículos publicados en el período comprendido entre los años 2005 y 2025.	Publicaciones duplicadas o con información insuficiente para el análisis del estudio.

Fuente: Elaboración propia.

3.6 Variables de estudio

En la investigación científica, se entiende por variable a cualquier rasgo, propiedad o elemento que tiene la capacidad de cambiar y puede ser analizado, observado o medido dentro de un estudio. El propósito es determinar las relaciones entre los distintos componentes del fenómeno bajo análisis. Las variables posibilitan la estructuración del diseño metodológico y guían el análisis de los resultados adquiridos.⁶⁶

3.6.1.Variable independiente

La variable independiente es aquella que actúa como factor explicativo o causal dentro de una investigación. Se considera el elemento que puede influir, condicionar o generar cambios sobre otra variable, sin verse afectada por esta. Su identificación es esencial, ya que permite delimitar el fenómeno que se analiza y orientar el planteamiento metodológico del estudio.⁶⁹

En términos generales, la variable independiente suele corresponder a una característica, condición, sustancia o conjunto de elementos cuya presencia o variación se asocia con determinados efectos observables. En estudios de tipo experimental o teórico, esta variable representa el punto de partida del análisis, ya que sobre ella se construyen las hipótesis y se estructura la lógica del diseño investigativo.⁶⁹

3.6.2.Variable dependiente

La variable dependiente corresponde al resultado o efecto que se obtiene dentro del proceso de investigación. Es decir, representa aquello que se espera medir o analizar como consecuencia de la influencia de otra variable. Por su parte, la variable independiente es el elemento que se estudia y se manipula o evalúa, ya que es la que puede generar cambios en la variable dependiente y permite analizar si existe una relación entre ambas.⁶⁶

Desde el punto de vista metodológico, la variable dependiente permite observar y evaluar las variaciones que se producen a partir de la acción de la variable independiente. Por esta razón, es fundamental definirla de manera clara y precisa, de modo que los objetivos del estudio se comprendan adecuadamente y exista coherencia entre la metodología empleada, el marco teórico y los resultados que se esperan obtener.⁶⁶

3.6.3. Variable interviniente

Las variables intervinientes son aquellos factores que se presentan entre la variable independiente y la variable dependiente, sin ser el foco principal de la investigación. Aunque

no siempre se analizan de manera directa, su presencia puede influir en la relación entre ambas variables, ya sea reforzando, modificando o disminuyendo el efecto que la variable independiente ejerce sobre la variable dependiente.⁶⁹

Tabla 2. Variables del estudio: independiente, dependiente e intervinientes

Tipo de variable	Variable	Descripción
Independiente	Metabolitos bioactivos presentes en <i>Cúrcuma longa</i> y <i>Matricaria chamomilla</i> con afinidad por proteínas plasmáticas	Se consideran los metabolitos bioactivos identificados en la literatura para ambas especies, con potencial de unión a proteínas plasmáticas, los cuales guían la selección y justificación del diseño del prototipo.
Dependiente	Diseño experimental del prototipo de una forma farmacéutica tópica con efecto cicatrizante	Corresponde a la propuesta final del prototipo (forma farmacéutica, composición general y criterios técnicos), construida a partir del análisis documental y pre-formulativo.
Interviniente	Tipo de extracto vegetal empleado	Condiciona la concentración y el perfil de metabolitos disponibles para la formulación y, por tanto, puede influir en el diseño del prototipo.

Interviniente	Características fisicoquímicas de los metabolitos bioactivos	Propiedades como polaridad, solubilidad y estabilidad pueden influir en la elección de solventes, excipientes y tipo de forma farmacéutica.
Interviniente	Forma farmacéutica seleccionada para la formulación tópica	Influye en la liberación, estabilidad y aceptabilidad del prototipo, así como en su aplicabilidad en heridas superficiales.

Fuente: Elaboración propia.

En el presente estudio, la variable independiente principal corresponde a los metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, ya que estos compuestos constituyen el punto de partida para el análisis fitoquímico y farmacológico desarrollado en la investigación. A partir de la identificación y análisis de dichos metabolitos, tanto reportados en la literatura científica como presentes en los extractos vegetales obtenidos experimentalmente, se establecieron los criterios necesarios para la selección de los extractos y su posterior incorporación en una formulación tópica.

Por su parte, la variable dependiente se relaciona con el diseño experimental del prototipo de una forma farmacéutica tópica con potencial cicatrizante, el cual se construyó considerando las propiedades fisicoquímicas y farmacológicas de los metabolitos identificados. Finalmente, las variables intervinientes, como el tipo de extracto vegetal, las características fisicoquímicas de los metabolitos y la forma farmacéutica seleccionada, se consideran factores que pueden influir en las decisiones farmacotécnicas adoptadas durante el proceso de preformulación, aunque no constituyen el objeto central del análisis del estudio.

De esta manera, la identificación de estas variables permitió estructurar el análisis metodológico del estudio y orientar el proceso de diseño del prototipo farmacéutico propuesto, manteniendo coherencia con el objetivo general de la investigación.

3.7 Procedimiento metodológico

El procedimiento metodológico se desarrolló de forma secuencial a través de las siguientes etapas:

Etapas 1. Búsqueda y selección de literatura científica

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica utilizando palabras clave relacionadas con cicatrización, metabolitos vegetales, *Cúrcuma longa*, *Matricaria chamomilla* y formas farmacéuticas tópicas.

Etapas 2. Análisis de la composición fitoquímica

Se analizó la composición fitoquímica reportada para ambas especies, con énfasis en la identificación de metabolitos bioactivos con relevancia farmacológica.

Etapas 3. Análisis de la interacción con proteínas plasmáticas

Se revisaron estudios que describen mecanismos de interacción de los metabolitos con proteínas plasmáticas.

Etapas 4. Evaluación de formas farmacéuticas tópicas

Se analizaron diferentes formas farmacéuticas tópicas reportadas en la literatura, comparando sus ventajas, limitaciones y aplicabilidad en el tratamiento de heridas superficiales.

Etapas 5. Diseño del prototipo farmacéutico

Se desarrolló el prototipo farmacéutico experimental, integrando los extractos vegetales seleccionados en una formulación tópica adecuada, considerando criterios farmacotécnicos y las propiedades fisicoquímicas de los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*.

Etapa 6. Análisis técnico del prototipo

Se evaluaron aspectos farmacotécnicos del prototipo desarrollado, considerando parámetros de estabilidad preliminar y aplicabilidad tópica, así como su comportamiento frente al crecimiento microbiano en condiciones experimentales de laboratorio.

3.8 Consideraciones éticas

La presente investigación no involucró la participación directa de seres humanos ni de animales, por lo que no requirió la aprobación de un comité de ética. Toda la información utilizada fue obtenida a partir de fuentes científicas debidamente citadas, respetando en todo momento los principios de honestidad académica, integridad científica y propiedad intelectual.

CAPÍTULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS

En esta sección se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo del proceso investigativo, en concordancia con los objetivos específicos planteados en la presente investigación el contenido de este capítulo se fundamenta en el análisis de información científica recopilada sobre los metabolitos bioactivos presentes en la *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* así como en su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas superficiales.

De la misma forma se examinan los mecanismos de acción mediante los cuales dichos metabolitos pueden interactuar con proteínas plasmáticas y contribuir al proceso de reparación tisular y finalmente se exponen los resultados asociados a la propuesta de un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de ambas especies vegetales orientada al tratamiento y cicatrización de heridas superficiales.

Los hallazgos se organizan en tres subtemas permitiendo una presentación estructurada, clara y coherente de los resultados obtenidos.

4.1. Describir los metabolitos con propiedades coagulantes o astringentes presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* reconociendo su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas superficiales.

Con el fin de comprender el aporte terapéutico de estas especies vegetales en el proceso de reparación cutánea, resulta necesario analizar los principales metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*. La caracterización de estos compuestos permite establecer una relación entre su estructura química, sus mecanismos de acción biológica y su posible aplicación como coadyuvantes en la cicatrización de heridas superficiales, especialmente en formulaciones tópicas orientadas al cuidado dermatológico.

4.1.1. Metabolitos con propiedades coagulantes y astringentes en *Cúrcuma longa*

La curcumina es un componente polifenólico de bajo peso molecular de origen natural presente en el rizoma de *Cúrcuma longa*. Este compuesto representa aproximadamente el 77% de los metabolitos bioactivos de los rizomas de la cúrcuma, seguido de la

demetoxicurcumina 17%, la bisdemetoxicurcumina 3% y la ciclocurcumina (3%), los cuales conforman el grupo de los curcuminoides, considerados los principales responsables de sus propiedades farmacológicas.²

Curcumina

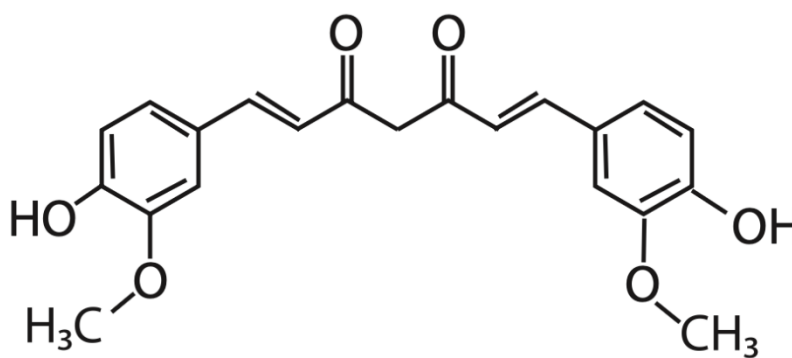
Según lo descrito por Akbik et al. en su artículo de revisión sobre la curcumina como agente cicatrizante, la curcumina es el principal curcuminóide presente en la cúrcuma y el compuesto responsable de su característico color amarillo. Se trata de un compuesto polifenólico perteneciente al grupo de los curcuminoides, con fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$. Su estructura química está conformada por dos anillos aromáticos fenólicos sustituidos por grupos hidroxilo ($-OH$) y metoxi ($-OCH_3$), unidos por una cadena central que contiene un sistema β -dicetona y dobles enlaces conjugados como se aprecia en la Figura 12. Esta configuración estructural le confiere una elevada reactividad biológica, así como propiedades antioxidantes, capacidad de quelación de metales y estabilidad electrónica, lo que permite explicar gran parte de sus efectos farmacológicos.⁷⁰

De acuerdo con la literatura recopilada por los mismos autores, la curcumina posee importantes actividades antiinflamatorias, antioxidantes, antimutagénicas, anticoagulantes, antiinfecciosas y potencialmente anticancerígenas, lo que ha motivado un amplio interés científico en su estudio. Asimismo, ha sido utilizada tradicionalmente en el tratamiento de procesos inflamatorios y en la cicatrización de heridas, y se ha documentado que su aplicación tópica desempeña un papel relevante en los procesos de reparación tisular.⁷⁰

La evidencia científica analizada por Akbik et al. indica que la curcumina presenta propiedades cicatrizantes significativas al actuar en distintas etapas del proceso de cicatrización de heridas cutáneas. Reportaron su capacidad para reducir la inflamación y el estrés oxidativo, así como también para favorecer la formación de tejido de granulación, la deposición de colágeno, la remodelación tisular y la contracción de las heridas, contribuyendo de manera integral al proceso de curación.⁷⁰

Los curcuminoides presentes en *Cúrcuma longa* evidencian un potencial terapéutico relevante en la fase inicial de la cicatrización, particularmente en el control del sangrado leve y la protección del lecho de la herida, ayudando a generar un entorno más estable para la recuperación de heridas superficiales. Asimismo, se podría señalar que optimizar la formulación tópica de la curcumina resulta clave para potenciar sus efectos terapéuticos, debido a sus características fisicoquímicas y a la necesidad de mejorar su estabilidad y biodisponibilidad en una aplicación cutánea.⁷⁰

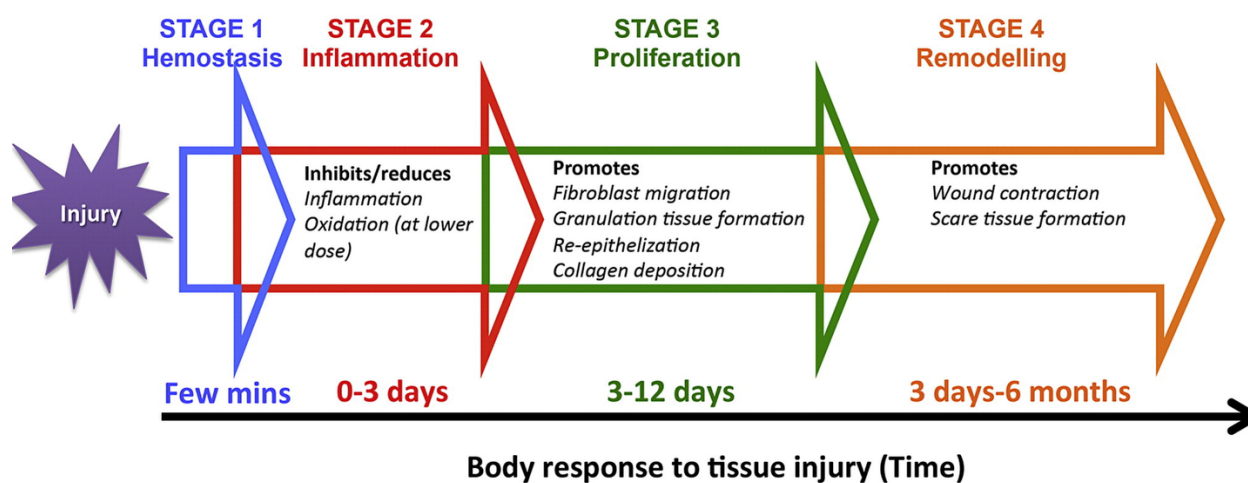
Figura 12. Molécula de la Curcumina



Fuente: tomado de la referencia.⁷¹

En la Figura 13 se esquematizan los efectos del tratamiento con curcumina a lo largo de las diferentes etapas del proceso de cicatrización de heridas. Como se logra apreciar la curcumina ejerce efectos beneficiosos desde las fases iniciales hasta las etapas finales del proceso reparativo. Durante la fase de hemostasia e inflamación contribuye a disminuir la respuesta inflamatoria excesiva y el estrés oxidativo, de esta manera favoreciendo un entorno tisular más controlado y adecuado para la reparación. En la fase proliferativa la curcumina promueve la migración de fibroblastos, la formación de tejido de granulación, la reepitelización y la deposición de colágeno, procesos clave para la reconstrucción del tejido dañado. Y finalmente en la fase de remodelación, favorece la contracción de la herida y la maduración del tejido cicatricial, lo que se traduce en una cicatriz más estable y con mayor resistencia mecánica del tejido reparado.

Figura 13. Efectos del tratamiento con curcumina en cada etapa de cicatrización de heridas



Fuente: tomado de la referencia.⁷⁰

A partir de la evidencia presentada puede analizarse que la eficacia cicatrizante de la curcumina no depende de un único mecanismo, sino de la interacción entre su estructura química y los procesos biológicos propios de la reparación tisular. La presencia de anillos fenólicos, grupos hidroxilo y el sistema β -dicetona conjugado le confiere una alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria lo cual le resulta especialmente relevante en las fases iniciales de la cicatrización, donde el control del estrés oxidativo y de la inflamación excesiva es determinante para una adecuada evolución de la herida.

Asimismo, el hecho de que la curcumina actúe de manera simultánea en varias etapas del proceso cicatricial refiriéndonos desde la modulación de la inflamación hasta la estimulación de la proliferación celular y la remodelación del tejido sugiere un efecto terapéutico integral más que puntual. Esta característica resulta ventajosa en el manejo de heridas superficiales ya que permite no solo acelerar el cierre de la herida, sino también favorecer una reparación más funcional del tejido.

Demetoxicurcumina

La demetoxicurcumina es otro compuesto perteneciente al grupo de los curcuminoides, considerado un análogo estructural de la curcumina. Su principal diferencia química consiste en la pérdida de un grupo metoxilo (-OCH₃) en uno de los anillos aromáticos (Figura 14). Esta modificación altera el patrón de sustitución del anillo fenólico, lo que genera variaciones en sus propiedades fisicoquímicas en comparación con la curcumina.⁷¹

A pesar de esta diferencia la demetoxicurcumina conserva el esqueleto central característico de los curcuminoides, incluyendo la cadena conjugada con el sistema β-dicetona y los dobles enlaces, lo que explica que mantenga propiedades funcionales similares a la curcumina. No obstante, la ausencia del grupo metoxilo puede influir en su polaridad, reactividad química y estabilidad, generando diferencias en su comportamiento frente a procesos de degradación.⁷¹

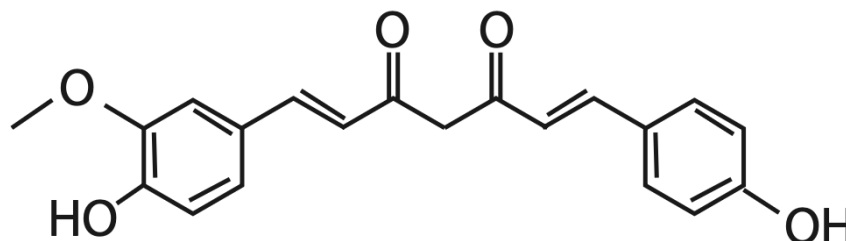
A pesar de esta variación estructural conserva características funcionales similares a la curcumina, incluyendo propiedades antioxidantes y antiinflamatorias reportadas en la literatura. Su estructura le permite contribuir al perfil farmacológico general de los curcuminoides, actuando como un compuesto bioactivo secundario dentro de la fracción curcuminoide.⁷²

Se ha demostrado que la demetoxicurcumina presenta una mayor resistencia a la degradación en condiciones alcalinas, lo que podría representar una ventaja en términos de estabilidad química. Esto sugiere que la demetoxicurcumina podría mantener su integridad estructural por más tiempo en ciertos entornos, favoreciendo su permanencia como componente activo en formulaciones farmacéuticas o cosméticas.⁷²

La demetoxicurcumina se reconoce como un análogo importante de la curcumina que aunque se encuentra en menor cantidad y ha sido menos estudiado llega a presentar características que enriquecen el conjunto de curcuminoides. Su mayor resistencia a la

degradación en condiciones alcalinas sugiere que tiene una ventaja en términos de estabilidad química, lo que podría permitir que el compuesto se mantenga activo por más tiempo en ciertas formulaciones. Si se ve desde un punto de vista práctico, esta mayor estabilidad resulta relevante en aplicaciones tópicas donde las condiciones del entorno cutáneo pueden afectar la integridad de algunos de los compuestos activos. Por esto no debería de considerarse únicamente como un componente secundario, sino como un elemento que contribuye de manera complementaria a los efectos antioxidantes, antiinflamatorios y cicatrizantes asociados a los curcuminoides presentes en *Cúrcuma longa*.

Figura 14. Molécula de la Demetoxicurcumina



Fuente: tomado de la referencia⁷¹

Bisdemetoxicurcumina

Por otra parte la bisdemetoxicurcumina es el tercer integrante de la familia de los curcuminoides presentes en *Cúrcuma longa*. Desde el punto de vista estructural, esta molécula se caracteriza por la pérdida de sus dos grupos metoxilo (-OCH₃) en los anillos aromáticos, los cuales son sustituidos por átomos de hidrógeno (Figura 15). Esta modificación representa un cambio más marcado en comparación con la curcumina y la demetoxicurcumina.⁷³

A pesar de esta diferencia la bisdemetoxicurcumina conserva la estructura central típica de los curcuminoides, incluyendo la cadena conjugada con el sistema β-dicetona y los dobles enlaces, lo que le permite mantener propiedades químicas y funcionales

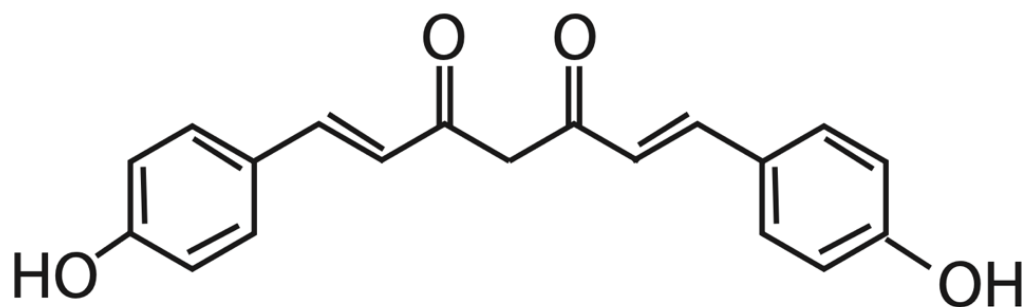
relacionadas con otros compuestos de esta familia. No obstante, la ausencia de ambos grupos metoxilo puede influir en su polaridad, solubilidad, estabilidad química y reactividad, generando diferencias en su comportamiento frente a factores ambientales y procesos de degradación.⁷¹

Aunque la bisdemetoxicurcumina ha sido menos estudiada que la curcumina, se reconoce como un derivado estructural relevante, cuya composición contribuye al perfil fitoquímico global de los curcuminoides. La pérdida de dos grupos metoxilo explica las variaciones observadas en sus propiedades fisicoquímicas, aportando diversidad estructural y valor complementario al conjunto de metabolitos bioactivos presentes en la cúrcuma.⁷¹

La bisdemetoxicurcumina, aunque es menos abundante y menos estudiada que la curcumina aporta un valor relevante al conjunto de los curcuminoides presentes en la *Cúrcuma longa*. La ausencia de los dos grupos metoxilo representa una modificación estructural importante que influye directamente en sus propiedades fisicoquímicas, como se puede mencionar la polaridad, la solubilidad y la estabilidad química. Estas diferencias permiten comprender que no todos los curcuminoides se comportan de la misma manera frente a factores ambientales o procesos de degradación lo cual resulta especialmente relevante en el diseño de formulaciones farmacéuticas o cosméticas.

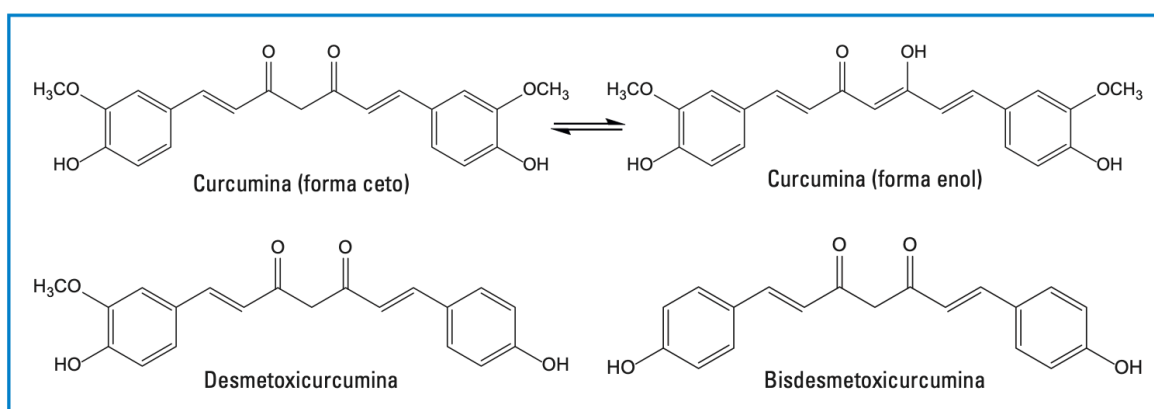
Desde un punto de vista práctico la presencia de bisdemetoxicurcumina contribuye a la diversidad estructural del extracto de cúrcuma, lo que puede favorecer un efecto biológico más amplio. En lugar de depender exclusivamente de un solo compuesto mayoritario, el efecto terapéutico global puede verse reforzado por la acción complementaria de varios curcuminoides con características químicas distintas.

Figura 15. Molécula de la Bisdemetoxicurcumina



Fuente: tomado de la referencia⁷¹

Figura 16. Estructuras químicas de los principales curcuminoides.



Fuente: tomado de la referencia⁷⁴

La figura 16. muestra las estructuras químicas de los principales curcuminoides presentes en la *Cúrcuma longa* incluyendo la curcumina, la desmetoxicurcumina y la bisdesmetoxicurcumina, así como las formas ceto y enol de la curcumina. Estos compuestos comparten una estructura central caracterizada por un sistema β -dicetona conjugado con dobles enlaces y anillos aromáticos fenólicos lo que les confiere propiedades antioxidantes y una elevada reactividad biológica.

En el caso de la curcumina, la coexistencia de las formas ceto y enol refleja un equilibrio tautómero que influye directamente en su estabilidad química, su capacidad para

neutralizar radicales libres y su afinidad por diferentes blancos moleculares. La forma enol, en particular, se asocia con una mayor capacidad antioxidante y con la quelación de metales implicados en la generación de especies reactivas de oxígeno, aspectos relevantes en procesos de cicatrización donde el estrés oxidativo desempeña un papel central.

Por su parte, la desmetoxicurcumina y la bisdesmetoxicurcumina difieren de la curcumina principalmente por la ausencia parcial o total de grupos metoxi en los anillos aromáticos. Estas modificaciones estructurales pueden influir en su estabilidad, lipofilia y resistencia a la degradación, lo que sugiere diferencias en su comportamiento farmacológico. A pesar de encontrarse en menor proporción, estos curcuminoides contribuyen de manera complementaria a la actividad biológica total del extracto de *Cúrcuma longa* participando en la modulación de procesos inflamatorios, antioxidantes y de reparación tisular.

Por lo que también conocer la diversidad estructural de los curcuminoides explica la amplia gama de efectos farmacológicos atribuidos a la cúrcuma y respalda su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas, donde la reducción del estrés oxidativo, la modulación de la inflamación y la protección del tejido son procesos clave.

Ciclocurcumina

La ciclocurcumina es un curcuminóide natural aislado del rizoma de la *Cúrcuma longa*, estructuralmente distinto de la curcumina debido a la presencia de un anillo dihidropirano α,β -insaturado, en lugar del sistema β -dicetona característico de otros curcuminoides. Esta diferencia estructural le confiere un comportamiento químico particular, destacando su capacidad de isomerización trans-cis y una reactividad distinta frente a estímulos ambientales y biológicos.⁷⁵

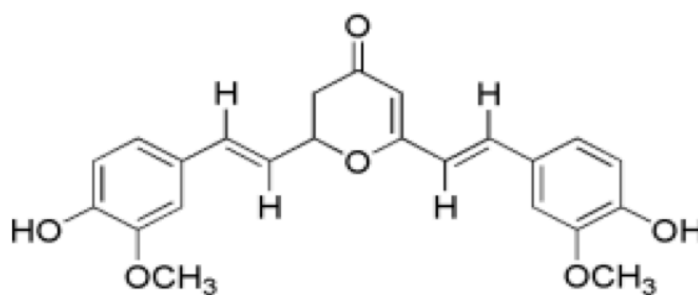
De acuerdo con Kim et al., la ciclocurcumina fue identificada como el curcuminóide con mayor actividad antivasoconstrictora dentro de los compuestos evaluados en *Cúrcuma longa*. Mediante estudios *ex vivo* en anillos aórticos aislados de rata, los autores demostraron que la ciclocurcumina inhibe de manera significativa la contracción del músculo liso vascular inducida por agonistas como la fenilefrina y la serotonina, presentando una potencia superior

a la de la curcumina. Este efecto se encuentra mediado por la inhibición de la fosforilación de la cadena ligera de miosina y la reducción de la entrada de calcio a través de canales tipo L, sin evidenciar citotoxicidad ni daño tisular, lo que respalda su potencial como compuesto bioactivo con efecto modulador del tono vascular.⁷⁶

Si se ve desde un punto de vista analítico, la ciclocurcumina representa un ejemplo claro de cómo pequeñas variaciones estructurales dentro del grupo de los curcuminoides pueden generar perfiles biológicos bastante diferenciados. La sustitución del sistema β -dicetona por un anillo dihidropirano modifica su reactividad química y le confiere mecanismos de acción distintos a los de la curcumina, lo que explicaría su efecto específico sobre el músculo liso vascular y la modulación de la entrada de calcio.

Aunque la ciclocurcumina no ha sido evaluada de forma directa en modelos de cicatrización cutánea, su efecto antivasoconstrictor podría contribuir de manera indirecta al proceso de reparación tisular, ya que la modulación del tono vascular favorece una mejor perfusión local, facilitando el aporte de oxígeno y nutrientes al lecho de la herida, siendo estos factores esenciales para el adecuado desarrollo de las fases inflamatoria y proliferativa de la cicatrización. En este sentido la ciclocurcumina podría desempeñar un papel complementario dentro del conjunto de curcuminoides, contribuyendo a crear un entorno vascular más favorable para la cicatrización de heridas superficiales.

Figura 17. Molécula de la Ciclocurcumina



Fuente: tomado de la referencia.⁷⁷

Puede establecerse que ninguno de los curcuminoides descritos ejerce su efecto cicatrizante mediante una acción directa sobre proteínas plasmáticas implicadas en el proceso hemostático o en la cascada de reparación tisular. Aunque estos compuestos poseen la capacidad de interactuar con proteínas séricas, principalmente albúmina, dicha interacción cumple una función farmacocinética relacionada con el transporte, la estabilidad y la modulación de la fracción libre activa, mas no constituye el mecanismo responsable de la cicatrización.

La capacidad antioxidante derivada de su estructura fenólica y su sistema conjugado permite neutralizar especies reactivas de oxígeno, reduciendo el daño oxidativo presente en la fase inflamatoria. Asimismo, la inhibición de mediadores proinflamatorios como TNF- α e IL-6 contribuye a evitar la prolongación excesiva de la inflamación, favoreciendo una transición más eficiente hacia la fase proliferativa. De esta manera, los curcuminoides no actúan como agentes hemostáticos directos ni modifican proteínas plasmáticas de coagulación, sino que generan un entorno biológico más controlado y favorable para la actividad de fibroblastos, la deposición de colágeno y la organización del tejido de granulación.

En consecuencia, su contribución a la cicatrización debe entenderse como un efecto modulador del microambiente de la herida, donde la regulación del estrés oxidativo, la inflamación y la perfusión tisular desempeñan un papel determinante en la calidad y velocidad de la reparación.

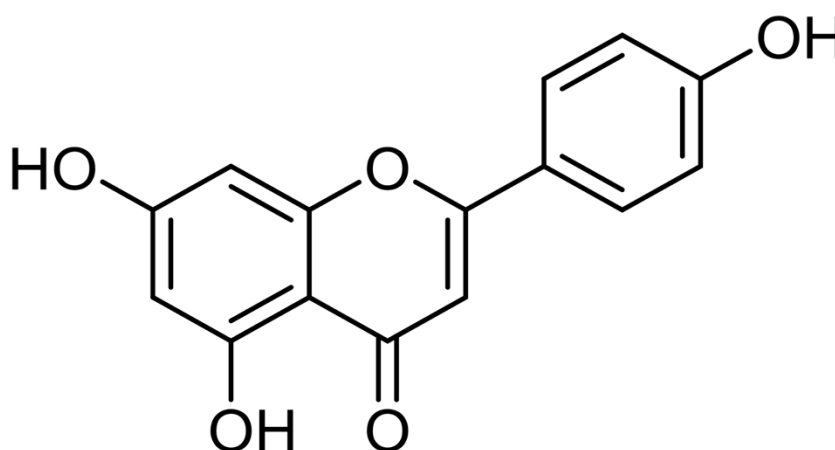
4.1.2. Metabolitos con propiedades coagulantes y astringentes en la *Matricaria chamomilla*

Matricaria chamomilla contiene diversos metabolitos secundarios que contribuyen al proceso de cicatrización cutánea mediante efectos protectores, antiinflamatorios y astringentes. Estos compuestos participan en la regulación del microambiente de la herida, favoreciendo la protección del tejido lesionado y apoyando las etapas iniciales de la reparación tisular.

Apigenina

La apigenina (4',5,7-trihidroxi-flavona) es un flavonoide perteneciente a la clase de las flavonas y uno de los constituyentes más representativos de *Matricaria chamomilla*. Este compuesto se encuentra principalmente en las flores secas de la planta, generalmente en forma de glucósidos, siendo la apigenina su aglicona más relevante. Si se analiza desde el punto de vista químico, cuenta con un peso molecular de 270,24 g/mol y una estructura fenólica caracterizada por la presencia de grupos hidroxilo como se aprecia en la figura 18, lo que le brinda una amplia diversidad de actividades biológicas.⁷⁸

Figura 18. Molécula de la Apigenina

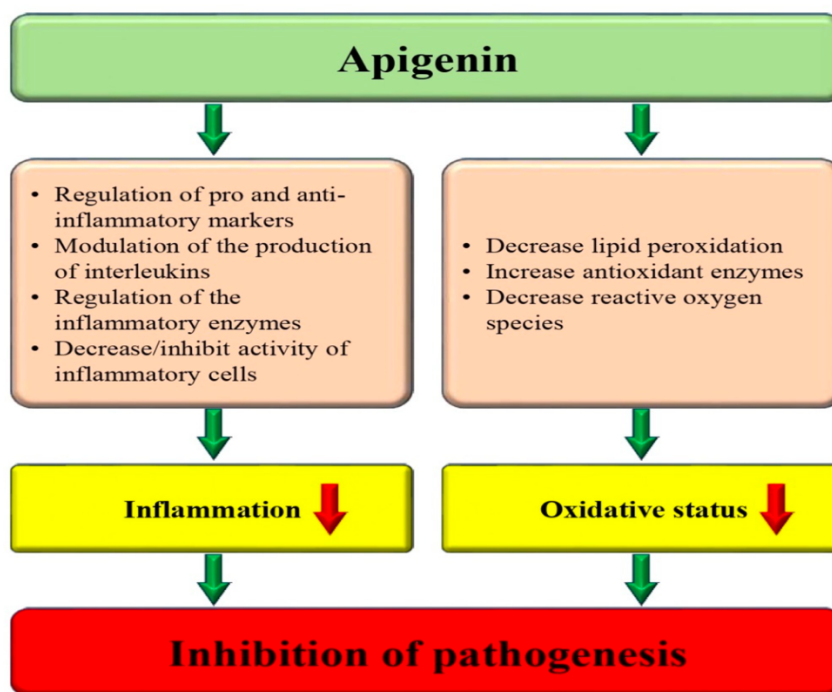


Fuente: tomado de la referencia.⁷⁸

De acuerdo con los estudios experimentales y clínicos recopilados por Allemaillem et al., la apigenina ha sido ampliamente estudiada por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes; sin embargo, también se ha evidenciado su participación en procesos relacionados con la cicatrización cutánea y la recuperación de la integridad tisular. En modelos experimentales, la aplicación tópica de formulaciones que contienen apigenina ha mostrado favorecer la contracción de la herida y la reducción del área lesionada, lo que sugiere un efecto positivo en la reparación de heridas superficiales.⁷⁸

En este contexto, estudios *in vivo* han evaluado formulaciones tópicas de apigenina en modelos animales. Se ha reportado que un hidrogel cargado con apigenina, elaborado a partir de goma gellan y quitosano con polietilenglicol como agente reticulante, presentó efectos mejorados en la cicatrización tanto en tejidos de heridas normales como diabéticas, mostrando propiedades adecuadas para su aplicación en procesos de curación de heridas. Asimismo, en modelos de ratones diabéticos, se observó que el tratamiento con apigenina aceleró significativamente la cicatrización de las heridas en comparación con animales no tratados, pese a que estos presentan un retraso fisiológico en la reparación tisular. De manera complementaria, estudios realizados en conejos demostraron que la aplicación tópica de una crema con apigenina al 2% incrementó de forma significativa la contracción de la herida y redujo su tamaño, en comparación con los grupos control.⁷⁸

Figura 19. Efectos antiinflamatorios y antioxidantes de la apigenina y su contribución a la inhibición de procesos patológicos.



Fuente: tomado de la referencia.⁷⁸

Como se puede observar en la figura 19, se ilustran los principales mecanismos de acción de la apigenina y su efecto modulador sobre los procesos inflamatorios y oxidativos implicados en la patogénesis de diversas alteraciones cutáneas. Por un lado la apigenina ejerce un efecto regulador sobre la respuesta inflamatoria mediante la modulación de

marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios, la regulación en la producción de interleucinas, inhibición de la actividad de enzimas y células inflamatorias. Estas acciones contribuyen a una disminución global del proceso inflamatorio, favoreciendo un entorno tisular más adecuado para la reparación.

De manera complementaria la apigenina actúa sobre el estado oxidativo celular al reducir la peroxidación lipídica, disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno y aumentar la actividad de enzimas antioxidantes endógenas. Esta acción antioxidante limita el daño oxidativo sobre las membranas celulares y otros componentes estructurales del tejido lo cual resulta especialmente relevante en contextos de lesiones cutáneas.

La acción conjunta de la reducción de la inflamación y del estrés oxidativo conduce a la inhibición de procesos patogénicos asociados al daño tisular y a la alteración de la cicatrización. En este sentido la apigenina contribuye a crear un microambiente favorable para la reparación cutánea, lo que respalda su potencial terapéutico como compuesto bioactivo en el manejo de heridas superficiales y afecciones inflamatorias de la piel.

Taninos

Los taninos son compuestos fenólicos que se encuentran en *Matricaria chamomilla* y son conocidos principalmente por su efecto astringente. Estos compuestos tienen la capacidad de unirse a proteínas de la piel lo que provoca una ligera contracción del tejido y la formación de una capa protectora sobre la superficie de la herida.⁷⁹

Durante la cicatrización de heridas superficiales, esta acción astringente es especialmente importante en las primeras etapas del proceso. Al interactuar con el tejido dañado, los taninos ayudan a reducir el exudado, disminuir pequeños sangrados y proteger el lecho de la herida, creando un ambiente más estable que favorece el inicio de la reparación de la piel.⁷⁹

Además, la capa protectora que forman los taninos contribuye a limitar la entrada de microorganismos y a reducir la irritación local, lo que permite que la herida evolucione de forma más ordenada. Este efecto resulta especialmente útil en cortes leves, raspaduras y otras lesiones superficiales, donde se busca proteger el tejido sin recurrir a tratamientos más invasivos.^{80,81}

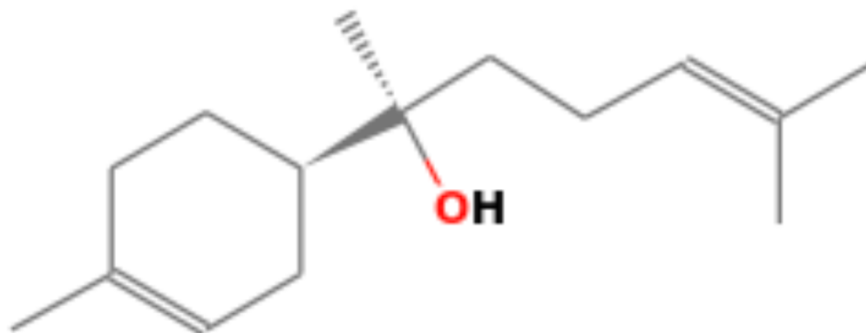
Por otro lado, los taninos también presentan propiedades antioxidantes y antimicrobianas, las cuales complementan su acción cicatrizante. Al ayudar a disminuir el daño causado por el estrés oxidativo y a controlar el crecimiento de microorganismos en la zona afectada, estos compuestos contribuyen a prevenir infecciones y a evitar retrasos en el proceso de cicatrización de la piel.⁸⁰

A partir de lo descrito puede entenderse que la acción de los taninos en la cicatrización va más allá de su efecto astringente, ya que estos al formar una capa protectora sobre la herida y ayuda a estabilizar el tejido dañado en las etapas iniciales del proceso, lo que resulta importante para evitar la pérdida excesiva de líquidos y que se genere una irritación local. Este efecto permite que la piel inicie su proceso de reparación en un ambiente más controlado.

Si se ve desde un punto de vista práctico los taninos contribuyen a proteger la herida frente a factores externos, como la entrada de microorganismos o la fricción, facilitando que la cicatrización avance de forma más ordenada. Además, sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas apoyan este proceso al ayudar a reducir el daño oxidativo y el riesgo de infección, siendo estos factores que pueden retrasar la curación.

α -Bisabolol

El α -bisabolol es un sesquiterpeno monocíclico de origen natural como se puede observar en la figura 20, presente principalmente en el aceite esencial de las flores de la *Matricaria chamomilla*. Es uno de los compuestos más estudiados de la manzanilla debido a su buena tolerancia cutánea y a sus efectos calmantes y reparadores sobre la piel.⁸²

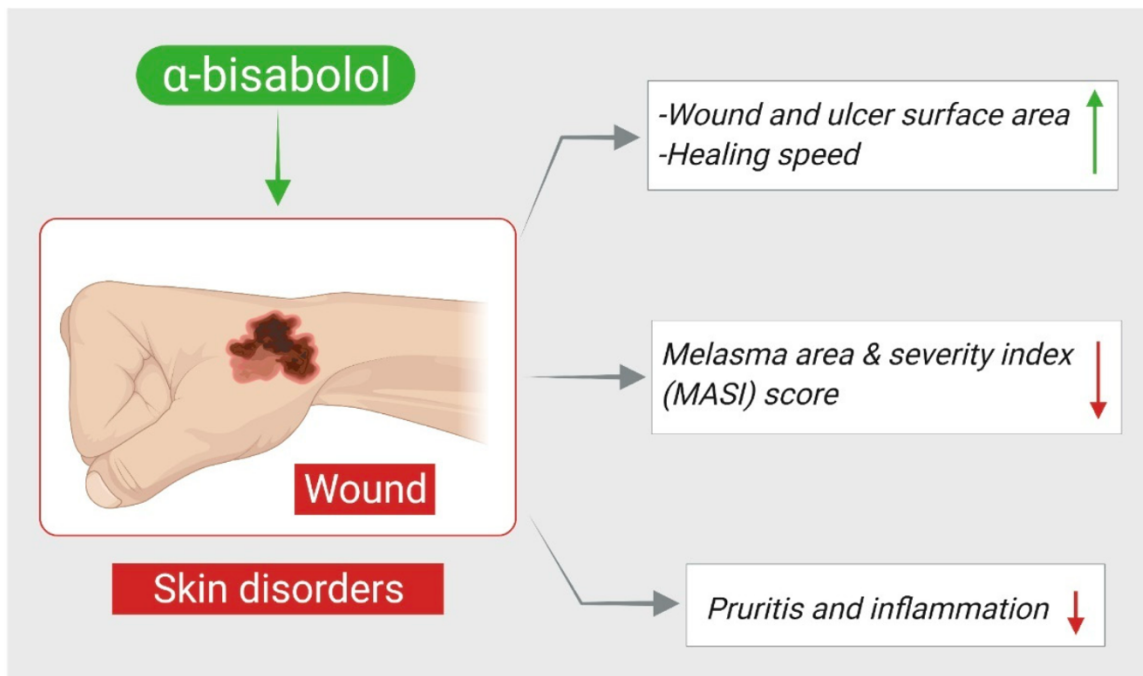
Figura 20. Molécula del α -bisabolol

Fuente: tomado de la referencia.⁸³

Si se ve desde el punto de vista de la cicatrización, el α -bisabolol destaca por sus propiedades antiinflamatorias, calmantes y protectoras del tejido, las cuales contribuyen de una manera indirecta al proceso de reparación de heridas superficiales. Su acción antiinflamatoria ayuda a reducir el enrojecimiento, la irritación y la respuesta inflamatoria excesiva en el área lesionada, favoreciendo un entorno más estable para la cicatrización.⁸²

No actúa como un agente coagulante directo, sí contribuye a la estabilización del tejido dañado ya que al disminuir la inflamación local y la permeabilidad vascular puede ayudar a reducir el exudado y el sangrado leve lo cual termina resultando beneficioso en heridas superficiales y pequeñas lesiones cutáneas.⁸²

Figura 21. Efectos del α -Bisabolol sobre los trastornos de la piel



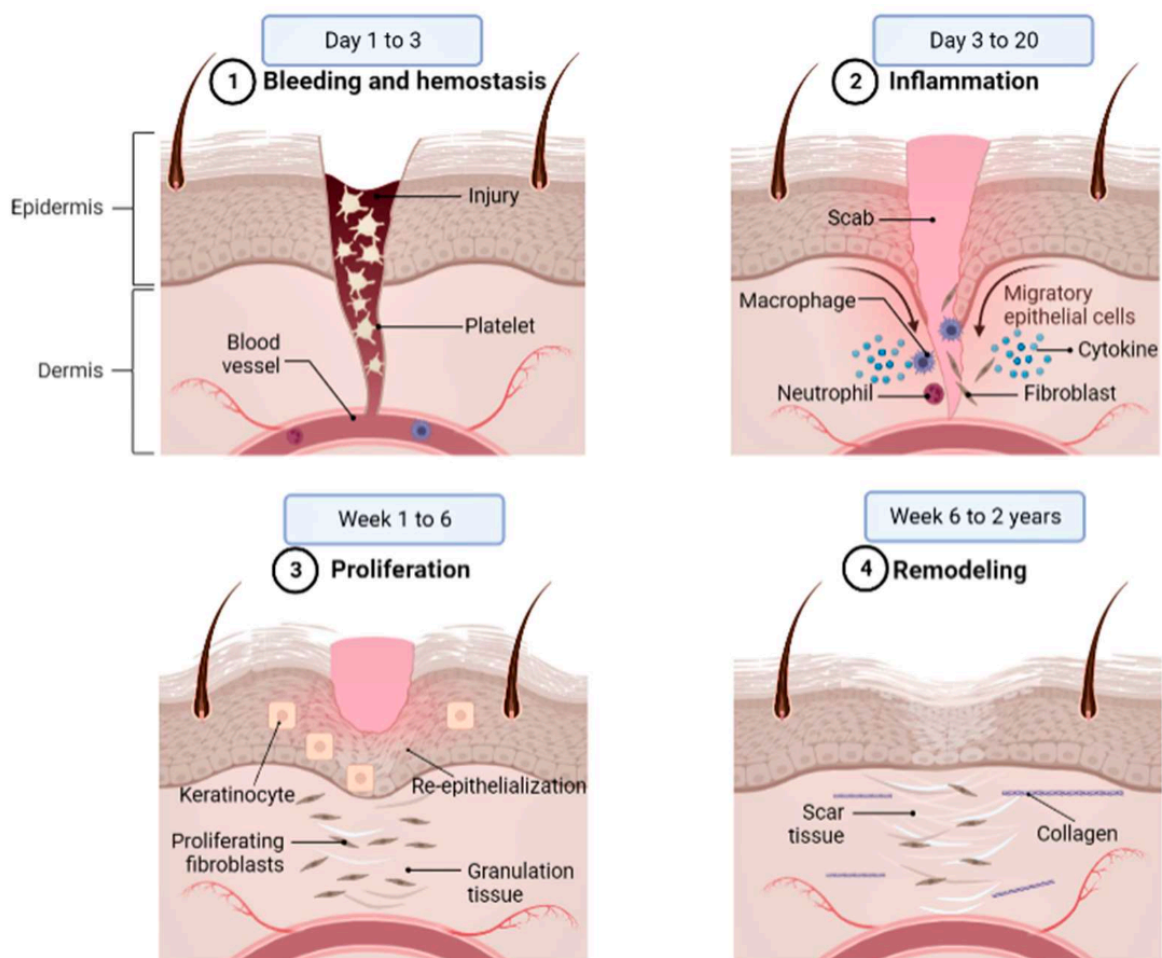
Fuente: tomado de la referencia.⁸²

De acuerdo con la revisión publicada por Bader Eddin et al., el α -bisabolol contribuye a la protección de la herida al favorecer el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea y disminuir la irritación provocada por factores externos, lo cual resulta especialmente relevante durante las etapas iniciales del proceso de cicatrización, cuando la piel se encuentra más vulnerable.⁸²

Asimismo este compuesto presenta actividad antimicrobiana, lo que complementa su efecto reparador al limitar el crecimiento de microorganismos en la zona afectada y con esto contribuye a reducir el riesgo de infección, favoreciendo así una evolución más favorable de la cicatrización.⁸²

En este contexto, el α -bisabolol ha sido utilizado en formulaciones tópicas dermatológicas como cremas y ungüentos, destinadas al cuidado de piel sensible, irritada o lesionada. En *Matricaria chamomilla*, este compuesto contribuye a sus efectos calmantes y protectores sobre el tejido cutáneo, reforzando el potencial terapéutico de la planta en el tratamiento de heridas superficiales.⁸²

Figura 22. Fases del proceso de cicatrización de heridas cutáneas.



Fuente: tomado de la referencia⁷⁹

Se conoce que el proceso de cicatrización de una herida es un mecanismo biológico complejo y dinámico que se desarrolla de manera ordenada a través de cuatro fases interdependientes: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Como se puede observar en la figura 22. Cada una de estas etapas cumple una función específica y esencial para lograr la reparación adecuada del tejido dañado.⁷⁹

La fase de hemostasia constituye la respuesta inmediata del organismo ante una lesión. En esta etapa inicial se produce la vasoconstricción de los vasos sanguíneos afectados con el fin de limitar la pérdida de sangre. De manera simultánea, las plaquetas se agregan en

el sitio de la herida y forman un coágulo que actúa como una barrera protectora temporal. El coágulo no solo detiene el sangrado, sino que también sirve como soporte inicial para la liberación de factores de crecimiento que darán inicio a las fases posteriores del proceso cicatricial.⁷⁹

Posteriormente tiene lugar la fase inflamatoria, cuya función principal es preparar el sitio de la lesión para las etapas posteriores del proceso de cicatrización. Durante esta fase células del sistema inmunológico como los neutrófilos y los macrófagos migran hacia la herida, donde eliminan microorganismos, restos celulares y tejido no viable mediante procesos de fagocitosis y degradación enzimática. Este proceso puede considerarse como la etapa de la “limpieza” del área lesionada, no implica un cierre inmediato de la herida, sino la depuración del microambiente tisular necesaria para favorecer la formación de nuevo tejido. De manera simultánea se liberan citoquinas y factores de crecimiento que regulan la respuesta inflamatoria y permiten la transición hacia la fase proliferativa.⁷⁹

Una vez controlada la inflamación se inicia la fase proliferativa, caracterizada por la reconstrucción activa del tejido. En esta etapa, los fibroblastos proliferan y sintetizan componentes de la matriz extracelular, principalmente colágeno, lo que da lugar a la formación del tejido de granulación. De manera paralela se estimula la angiogénesis para asegurar un adecuado aporte sanguíneo, mientras que los queratinocitos migran desde los bordes del sitio de la herida permitiendo la reepitelización progresiva de la superficie cutánea. Como resultado de esta etapa la herida comienza a cerrarse y a recuperar su integridad estructural.⁷⁹

Finalmente, el proceso va concluyendo con la fase de remodelación que puede extenderse desde varios días a semanas. Durante esta etapa el tejido recién formado se reorganiza y se fortalece.⁷⁹

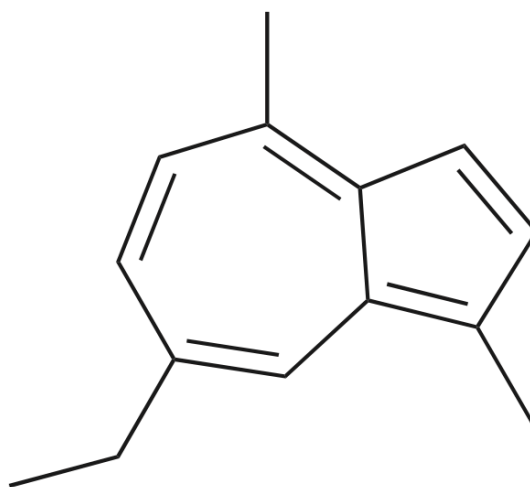
Durante el proceso de cicatrización cutánea, el colágeno tipo III predomina en las fases tempranas, ya que es una forma inmadura y flexible que actúa como una estructura de soporte temporal facilitando la migración celular, la angiogénesis y la rápida formación del tejido de granulación. Conforme avanza la reparación tisular y se entra en la fase de

remodelación, este colágeno inicial es reemplazado de manera progresiva por colágeno tipo I, una forma más madura, gruesa y resistente que aporta mayor estabilidad y resistencia al tejido reparado. Asimismo, se reduce la vascularización excesiva y las fibras de colágeno se alinean de acuerdo con las tensiones mecánicas del tejido y como resultado se obtiene una cicatriz más estable, con mayor resistencia mecánica y una apariencia más cercana al tejido original.

Camazuleno

El camazuleno es un sesquiterpeno presente en el aceite esencial de *Matricaria chamomilla*, el cual no se encuentra originalmente en la planta, sino que se forma durante el proceso de hidrodestilación a partir de la degradación térmica de la matricina, su compuesto precursor. Este proceso implica una hidrólisis del grupo lactona de la matricina, seguida de una deshidratación y posterior descarboxilación, dando lugar a la formación del camazuleno, responsable del característico color azul del aceite esencial de manzanilla, tal como lo describe Espinoza. en su revisión sobre los compuestos químicos de *Matricaria chamomilla*.⁸⁴

Figura 23. Molécula del Camazuleno.



Fuente: tomado de la referencia. ⁸⁴

De acuerdo con lo reportado por Espinoza., el camazuleno forma parte de los principales compuestos del aceite esencial de manzanilla y ha sido ampliamente asociado con sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. El autor indica que los sesquiterpenos aromáticos, entre ellos el camazuleno, contribuyen de manera significativa a la actividad biológica del aceite esencial, especialmente en el control de procesos inflamatorios a nivel cutáneo.⁸⁴

Desde el punto de vista de la cicatrización de heridas superficiales, la actividad antiinflamatoria del camazuleno resulta particularmente relevante, ya que una respuesta inflamatoria prolongada puede retrasar la reparación tisular. Al disminuir mediadores inflamatorios locales, este compuesto favorece un entorno más controlado en el lecho de la herida, permitiendo una transición más ordenada hacia las fases proliferativa y de remodelación del proceso cicatrizante.

Asimismo Espinoza indica que el camazuleno presenta una elevada capacidad antioxidante dentro del conjunto de metabolitos del aceite esencial de manzanilla, al contribuir a la neutralización de especies reactivas de oxígeno generadas en procesos inflamatorios.⁸⁴

Desde un punto de vista funcional esta acción antioxidante resulta beneficiosa durante la cicatrización ya que ayuda a proteger las células del tejido dañado frente al estrés oxidativo y esto favoreciendo una evolución más estable y adecuada del proceso de reparación cutánea.

En conjunto, aunque el camazuleno no actúa directamente como un agente cicatrizante estructural sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes explican su papel complementario en la estabilización del tejido lesionado. Estas características respaldan el uso tradicional de la manzanilla como agente calmante y protector en el tratamiento tópico de lesiones cutáneas leves y heridas superficiales.

4.2. Explicar el mecanismo de acción de los metabolitos por el cual pueden llegar a interactuar con las proteínas plasmática y de esta manera contribuir al proceso de cicatrización.

En el presente apartado se describen los principales mecanismos de acción de los metabolitos bioactivos provenientes de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, con el fin de comprender cómo estos compuestos participan en el proceso de cicatrización. Asimismo, se analiza su capacidad de interacción con proteínas plasmáticas y cuál es el papel que juegan en dicha interacción.

4.2.1. Curcumina y su modulación de la inflamación

La curcumina actúa como un modulador en la fase inflamatoria de la cicatrización, ya que bloquea la producción de citocinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), las cuales son liberadas principalmente por monocitos y macrófagos. Esta acción está relacionada con la habilidad de la curcumina para prevenir que se active el factor nuclear kappa B (NF- κ B), una proteína reguladora clave en la respuesta inflamatoria.²

Además, la curcumina bloquea la activación del factor NF- κ B, una proteína que controla la expresión de genes relacionados con procesos inflamatorios. También influye en otras vías de señalización celular, como PPAR- γ y el complejo TLR4-MD2, lo que contribuye a reducir la respuesta inflamatoria excesiva provocada por los lipopolisacáridos (LPS) y otros estímulos del sistema inmunológico.²

4.2.2. Curcumina y regulación del estrés oxidativo (ROS, Nrf2, GSH)

Durante el proceso de cicatrización las especies reactivas de oxígeno (ROS) cumplen una función importante en la defensa inmunitaria y en la señalización celular. No obstante, cuando se producen en exceso, generan estrés oxidativo, lo que puede dañar proteínas, lípidos y ADN celular retrasando de esta manera la regeneración tisular y prolongando la inflamación, especialmente en heridas de lenta cicatrización.²

La curcumina actúa como un antioxidante natural capaz de reducir el daño oxidativo mediante su estructura química rica en grupos fenólicos, β -dicetona y electrones π , lo que le permite neutralizar radicales libres y limitar las reacciones de oxidación en cadena. Además, puede quelar metales involucrados en la generación de ROS, contribuyendo a disminuir la amplificación del estrés oxidativo en el sitio de la herida. Adicionalmente, activa la vía Nrf2-Keap1, un mecanismo celular clave en la respuesta antioxidante. Esta activación promueve la expresión de genes citoprotectores y aumenta la producción de enzimas antioxidantes, incluyendo el glutatión (GSH), fortaleciendo la capacidad de las células para contrarrestar el daño oxidativo.²

Al reducir las ROS y reforzar los sistemas antioxidantes endógenos, la curcumina contribuye a proteger la viabilidad de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, favoreciendo un entorno adecuado para la regeneración tisular. Este control del estrés oxidativo permite una transición más eficiente entre las fases inflamatoria y proliferativa, promoviendo una cicatrización más rápida y una mejor calidad del tejido reparado.²

4.2.3. Curcumina y la formación de tejido de granulación

El tejido de granulación es una estructura fundamental durante la fase proliferativa de la cicatrización ya que constituye el tejido nuevo que rellena la herida y sirve como base para la regeneración de la piel. Este tejido está compuesto principalmente por fibroblastos, matriz extracelular, nuevos vasos sanguíneos (más conocidos como capilares) y va cumpliendo la función de restaurar progresivamente la integridad estructural del área lesionada.²

La formación de tejido de granulación es un proceso que depende de la proliferación celular, la síntesis de colágeno, la angiogénesis y la adecuada regulación de la inflamación. Un tejido de granulación bien desarrollado permite que los queratinocitos migren sobre su superficie, facilitando la reepitelización y el cierre efectivo de la herida. En este aspecto la curcumina contribuye a la formación de tejido de granulación al estimular la actividad de los fibroblastos, promoviendo su proliferación y migración hacia el sitio de la herida. Estos

fibroblastos producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular los cuales actúan como un soporte estructural para el nuevo tejido. Al momento que fortalece esta matriz ayuda en la creación de un tejido más organizado, estable y funcional.²

Además, la curcumina ha demostrado favorecer la angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos dentro del tejido de granulación y esta es esencial para el proceso de cicatrización, ya que permite un mayor aporte de oxígeno, nutrientes y factores de crecimiento a las células involucradas en la reparación tisular.²

4.2.4. Curcumina y deposición de colágeno

El colágeno es la principal proteína estructural de la piel y uno de los componentes más importantes de la matriz extracelular, ya que proporciona firmeza, resistencia y elasticidad al tejido. Representa la mayor parte de la estructura de la dermis, por lo que juega un papel clave en la calidad, fortaleza y apariencia de la cicatriz después de una herida. Durante la cicatrización, la producción y depósito de colágeno es fundamental para reemplazar el tejido dañado y restaurar la integridad de la piel. En las etapas iniciales del proceso, se produce principalmente colágeno tipo III, que luego es reemplazado por colágeno tipo I, el cual aporta mayor resistencia y estabilidad al tejido cicatricial maduro.²

La curcumina ha demostrado estimular la producción de colágeno al aumentar la actividad de los fibroblastos, que son las células responsables de sintetizar esta proteína. Al promover una mayor producción de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, la curcumina contribuye a la formación de un tejido cicatricial más firme, organizado y funcional. Cuando las fibras colágenas se organizan de forma adecuada, la cicatriz suele ser más resistente, más estable y con una mejor apariencia además de reducir el riesgo de que se formen cicatrices débiles o hipertróficas.²

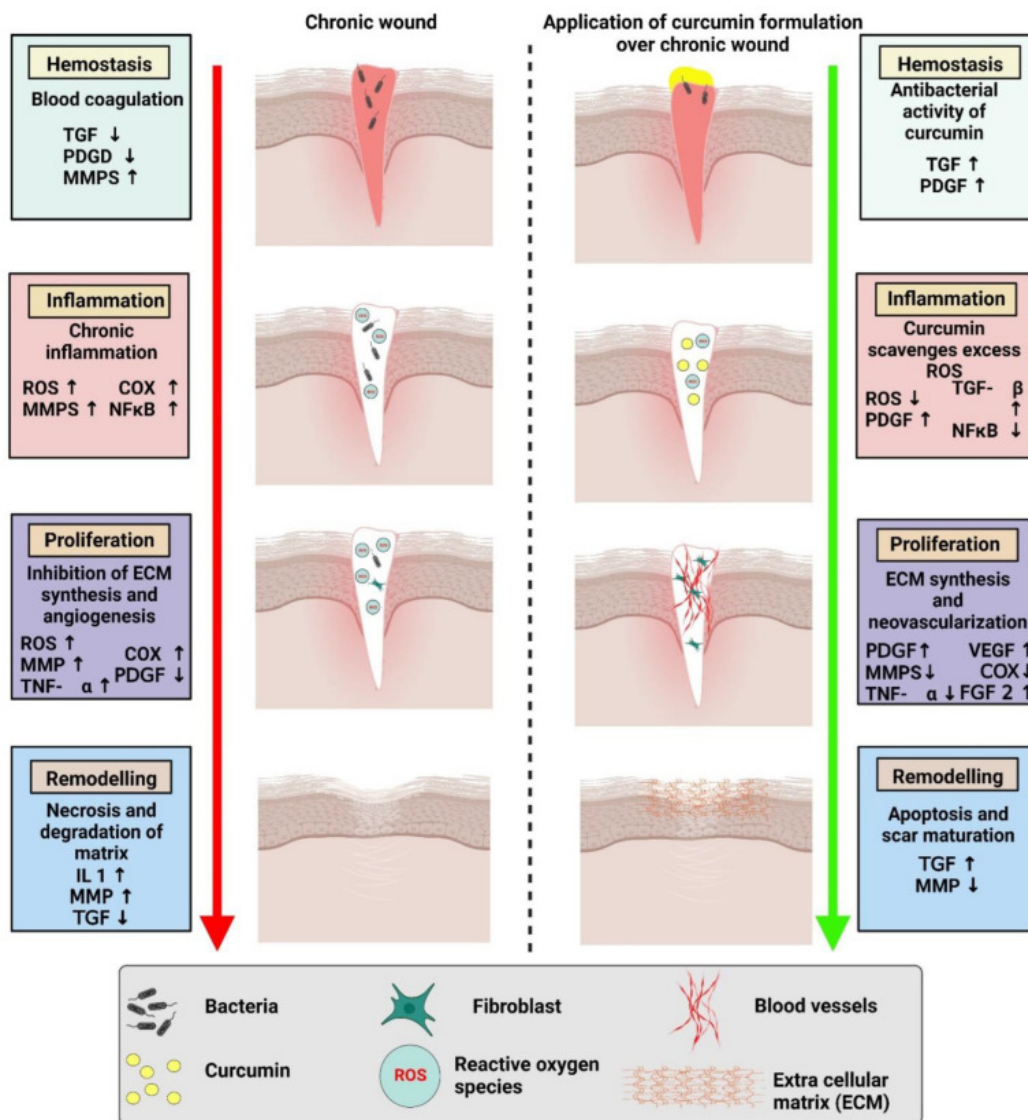
A partir de los mecanismos descritos puede analizarse que la curcumina no actúa únicamente como un agente antiinflamatorio o antioxidante aislado, sino como un modulador integral del microambiente tisular, capaz de sincronizar las distintas fases del proceso de

cicatrización. Su capacidad para regular simultáneamente la inflamación, el estrés oxidativo y la actividad celular permite favorecer una transición ordenada hacia la fase proliferativa.

Además al disminuir la activación de NF- κ B y reducir el exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS), la curcumina protege a células importantes como los fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales. Estas células son esenciales para la formación del tejido de granulación, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y la producción de colágeno. Al controlar la inflamación y el estrés oxidativo, la curcumina no solo acelera el cierre de la herida, sino que también contribuye a que el tejido reparado sea más organizado, resistente y funcional.

En conjunto estos mecanismos sugieren que la curcumina podría considerarse un coadyuvante bioactivo estratégico en formulaciones tópicas cicatrizantes, especialmente en heridas crónicas o de lenta resolución, donde el desequilibrio inflamatorio y oxidativo limita la reparación tisular. Este análisis respalda su potencial uso no solo por su actividad biológica directa, sino también por su comportamiento farmacocinético y su interacción con proteínas plasmáticas, aspectos clave para el diseño racional de un prototipo farmacéutico con efecto cicatrizante.

Figura 24. Comparación de la cicatrización de heridas crónicas y la cicatrización acelerada de heridas con la aplicación de una formulación a base de curcumina.



Fuente: tomado de la referencia²

En la figura 24. Se logra observar la notoria diferencia del uso de la curcumina en el proceso de cicatrización en comparación con la cicatrización sin intervenciones en una herida crónica. Lo cual podemos distribuirlas en 4 fases mencionando sus diferencias:

Tabla 3. Comparación del proceso de cicatrización en herida crónica y con intervención de curcumina

Fase de cicatrización	Herida crónica	Con curcumina
Hemostasia	<p>Respuesta hemostática deficiente. Disminución del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), esenciales para iniciar la reparación tisular. Aumento de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que favorecen la degradación de la matriz extracelular (ECM).</p>	<p>Actividad antibacteriana que reduce la carga microbiana. Favorece el restablecimiento de la hemostasia, promoviendo el aumento del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), permitiendo una mejor activación de las fases posteriores.</p>
Inflamatoria	<p>La inflamación persistente caracterizada por aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de las metaloproteinasas de matriz (MMPs). Esto perpetúa el daño tisular y retrasa la cicatrización.</p>	<p>Potente efecto antioxidante y antiinflamatorio. Neutraliza las especies reactivas de oxígeno (ROS) y reduce la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB) y de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Disminuye la inflamación crónica y favorece el aumento del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).</p>
Proliferación	<p>Existe una inhibición de la síntesis de la matriz</p>	<p>Estimula la proliferación de fibroblastos, la síntesis de</p>

	<p>extracelular (ECM) y de la angiogénesis.</p> <p>Asociada a la elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), junto con una disminución del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).</p>	<p>matriz extracelular (ECM) y la neovascularización.</p> <p>Mediante el aumento del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento fibroblástico 2 (FGF-2). Y se da una reducción de mediadores proinflamatorios como es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), favoreciendo la formación de tejido sano.</p>
Remodelación	<p>Predomina la degradación tisular y la necrosis, con aumento de la interleucina-1 (IL-1) y de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), junto con disminución del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), lo que genera cicatriz débil o cronificación de la herida.</p>	<p>Se promueve la maduración de la cicatriz mediante regulación de la apoptosis celular, aumento del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y disminución de las metaloproteinasas de matriz (MMPs), permitiendo una remodelación más organizada y una</p>

		restauración más eficiente de la integridad tisular.
--	--	--

Fuente: Elaboración propia en base a la información de la referencia ²

4.2.5. Demetoxicurcumina

La demetoxicurcumina es un curcuminoide con estructura polifenólica cuya actividad antioxidante ha sido evaluada experimentalmente. En el estudio titulado “*Characterization, Antioxidant and Cytotoxic Evaluation of Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin from *Cúrcuma longa* Cultivated in Costa Rica*”, Araya-Sibaja et al. aislaron y caracterizaron este compuesto, demostrando su capacidad antioxidante mediante ensayos específicos de captura de radicales libres.⁸⁵

En dicho estudio la actividad antioxidante fue determinada mediante el ensayo DPPH, donde la demetoxicurcumina mostró una disminución significativa de la absorbancia característica del radical libre, evidenciando su capacidad para neutralizarlo. Los autores reportaron valores bajos de IC₅₀, lo que indica que se requiere una menor concentración del compuesto para alcanzar una inhibición del 50 % del radical DPPH, confirmando así su elevada eficiencia antioxidante en comparación con la bisdemetoxicurcumina.⁸⁵

En términos de su mecanismo de acción esta capacidad antioxidante puede explicarse por la presencia de grupos hidroxilo fenólicos en la estructura de la demetoxicurcumina. Ellos tienen la capacidad de donar electrones o átomos de hidrógeno a las especies reactivas de oxígeno (ROS) presentes en el entorno biológico. Al recibir este electrón o hidrógeno, la especie reactiva completa su configuración electrónica y pierde su carácter altamente inestable, interrumpiendo así las reacciones oxidativas en cadena que pueden llegar a generar daño celular.

Después de donar un electrón o un átomo de hidrógeno para neutralizar una especie reactiva de oxígeno la demetoxicurcumina se convierte temporalmente en un radical. Sin embargo, a diferencia de los radicales libres dañinos, este nuevo radical es químicamente estable. Esto ocurre porque el electrón que queda sin pareja no se concentra en un solo punto

de la molécula, sino que se distribuye a lo largo de su estructura aromática mediante un fenómeno conocido como resonancia y esta distribución de la carga evita que la demetoxicurcumina genere nuevas reacciones oxidativas, por lo que se podría decir que gracias a esta estabilidad los compuestos polifenólicos pueden actuar como antioxidantes de manera sostenida sin provocar daño adicional en el tejido.

En el proceso de cicatrización, este efecto es especialmente importante, ya que cuando hay un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la herida estas pueden dañar componentes esenciales de las células, como las proteínas estructurales, los lípidos que son los que forman la membrana celular y el material genético.

Este daño puede llegar a afectar la supervivencia y el funcionamiento adecuado de células fundamentales para la reparación, como los fibroblastos (encargados de producir colágeno), los queratinocitos (responsables de regenerar la epidermis) y las células endoteliales (que participan en la formación de nuevos vasos sanguíneos).

Al neutralizar estas especies reactivas, la demetoxicurcumina ayuda a proteger las células del lecho de la herida y favorece un entorno más estable, permitiendo que la herida avance de la fase inflamatoria, donde predominan los mecanismos de defensa, hacia la fase proliferativa que es esta en la que se forma tejido nuevo y se reorganiza la estructura cutánea de manera más adecuada.

4.2.6. Bisdemetoxicurcumina

La bisdemetoxicurcumina es un curcuminóide presente en *Cúrcuma longa*, caracterizado estructuralmente por la ausencia de grupos metoxi en ambos anillos aromáticos. En el estudio titulado “*Characterization, Antioxidant and Cytotoxic Evaluation of Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin from Cúrcuma longa Cultivated in Costa Rica*”, Araya-Sibaja et al. aislaron, purificaron y evaluaron la actividad antioxidante de este compuesto mediante ensayos experimentales específicos.⁸⁵

En dicho estudio, la capacidad antioxidante de la bisdemetoxicurcumina fue determinada mediante el ensayo DPPH, donde el compuesto mostró una reducción significativa de la absorbancia del radical libre, evidenciando su capacidad para neutralizarlo. No obstante, los valores de IC₅₀ reportados fueron ligeramente superiores a los observados para la demetoxicurcumina, lo que indica que se requiere una mayor concentración del compuesto para alcanzar una inhibición del 50 % del radical DPPH.⁸⁵

Estos resultados demuestran que la bisdemetoxicurcumina sí tiene actividad antioxidante importante, sin embargo, su capacidad para neutralizar radicales libres es ligeramente menor en comparación con la demetoxicurcumina, ya que necesita una mayor concentración para producir el mismo efecto.

Si lo vemos a nivel molecular, la acción antioxidante de la bisdemetoxicurcumina se debe a que posee grupos hidroxilo fenólicos en su estructura y estos grupos pueden donar electrones o átomos de hidrógeno a las especies reactivas de oxígeno (ROS) ayudando a neutralizarlas. Después de realizar esta donación, la molécula se convierte temporalmente en un radical, no obstante, este radical es estable porque el electrón que queda sin pareja se distribuye a lo largo de la estructura aromática y esta distribución evita que la molécula inicie nuevas reacciones oxidativas y permite que actúe como antioxidante.

Por otra parte, la ausencia de grupos metoxi en su estructura puede influir en su comportamiento químico. Esta característica puede hacer que la molécula sea más estable en ciertas condiciones, pero también puede modificar la forma en que se distribuyen sus electrones lo que podría explicar por qué su potencia antioxidante es ligeramente diferente a la de otros curcuminoides.

4.2.7. Ciclocurcumina

La ciclocurcumina cuenta con diversos mecanismos de acción que le confieren un amplio potencial biológico en distintas áreas de investigación farmacológica. Según Gasbarri

et al., en el artículo “*Cyclocurcumin as Promising Bioactive Natural Compound*” este curcuminóide presenta propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, neuroprotectoras, antivirales, antitumorales y cardiovasculares, las cuales han sido principalmente demostradas mediante estudios *in silico*, ensayos *in vitro* y modelos experimentales preliminares.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismo antioxidante y captura de radicales libres

El potencial antioxidante de la ciclocurcumina se ejerce principalmente mediante el mecanismo de Transferencia de Átomos de Hidrógeno (HAT). Este proceso implica la ruptura homolítica del enlace hidroxilo fenólico en un solo paso, lo que permite la generación de radicales estables y la neutralización de especies reactivas de oxígeno, mostrando una eficiencia particularmente elevada en la captura de radicales hidroxilo.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismo neuroprotector y modulación del amiloide

A diferencia de otros curcuminóides que suelen interactuar periféricamente con las membranas, la ciclocurcumina posee la capacidad distintiva de penetrar la bicapa fosfolipídica. Una vez en el entorno de la membrana, interactúa directamente con el fragmento del péptido amiloide (25–35), alterando su equilibrio conformacional. El mecanismo fundamental radica en su capacidad para reproducir el patrón de estructuras de bobina enrollada -helicoidal, lo que impide la formación de agregados fibrilares neurotóxicos y protege la integridad de la membrana celular ante condiciones de estrés oxidativo y toxicidad neuronal.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismo antiinflamatorio y regulación de citocinas

En el contexto de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la ciclocurcumina actúa como un potente agente inmunomodulador. Su mecanismo de acción se basa en la afinidad de unión por el sitio activo de la proteína quinasa , una enzima clave que regula la expresión del factor de necrosis tumoral alfa. Al ocupar este sitio activo mediante la formación de múltiples puentes de hidrógeno, la ciclocurcumina inhibe la

liberación de inducida por estímulos inflamatorios, presentando una eficacia comparable a inhibidores específicos utilizados en la práctica farmacológica.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismo antitumoral mediante inhibición de topoisomerasas

La actividad antitumoral de la ciclocurcumina se atribuye a su función como inhibidor dual de las enzimas ADN topoisomerasa I y II. Los estudios de acoplamiento molecular indican que la molécula se une preferencialmente al sitio de escisión del ADN, formando complejos ternarios estables con las topoisomerasas. Estos complejos son convertidos por procesos celulares en rupturas permanentes en las hebras del ADN, lo que interrumpe los procesos de reparación celular y finalmente desencadena la apoptosis o muerte celular programada en células cancerosas.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismo antiviral de amplio espectro

La ciclocurcumina interfiere con la maquinaria de replicación de diversos virus mediante múltiples dianas moleculares. En el caso del virus de la Influenza A, actúa inhibiendo selectivamente la polimerasa PB2, siendo el curcuminoide con mayor afinidad por esta proteína viral. Frente al SARS-CoV-2, su mecanismo es polifacético: presenta afinidad por la proteína no estructural 3 (NSP3), esencial para la replicación viral, así como por la proteína spike, la proteasa principal y la ARN polimerasa dependiente de ARN, bloqueando tanto la entrada del virus como su ciclo reproductivo.⁷⁵

Ciclocurcumina y su mecanismos cardiovasculares y antiagregantes

A nivel cardiovascular la ciclocurcumina ejerce un efecto vasoprotector mediante la inhibición de los canales de calcio de tipo L en las células del músculo liso vascular, lo que resulta en una reducción efectiva de la vasoconstricción inducida por agentes endógenos. Simultáneamente, actúa como un potente agente antitrombótico al inhibir selectivamente la agregación plaquetaria inducida por el estrés de cizallamiento y por agonistas como trombina, colágeno y ADP. En esto es relevante destacar que este mecanismo ocurre sin alterar los

tiempos de coagulación sanguínea normales, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable para el tratamiento de trastornos cardiovasculares.⁷⁵

Aunque la ciclocurcumina presenta varios mecanismos de acción descritos según Gasbarri et al., como efectos antioxidantes, neuroprotectores, antivirales, antitumorales y cardiovasculares, no todos son relevantes para el objetivo de este estudio debido a que la investigación se enfoca específicamente en el proceso de cicatrización de heridas superficiales, el cual está relacionado principalmente con la disminución de la inflamación, la reducción del estrés oxidativo y la estimulación de la regeneración del tejido. Por esta razón, los efectos que actúan sobre otros sistemas del cuerpo, como el sistema nervioso, el sistema cardiovascular o procesos tumorales, aunque importantes en otros contextos, no influyen directamente en la reparación cutánea.

Durante la cicatrización sobre todo cuando la inflamación es prolongada, se producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS), cuando estas moléculas se acumulan en exceso generan daño celular al afectar proteínas, lípidos y ADN, lo que puede retrasar la reparación del tejido. La ciclocurcumina puede neutralizar estos radicales libres mediante la donación de hidrógeno (mecanismo HAT), ayudando a proteger células clave como fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales y de esta manera favorece que la herida avance de forma más ordenada desde la fase inflamatoria hacia la fase proliferativa.

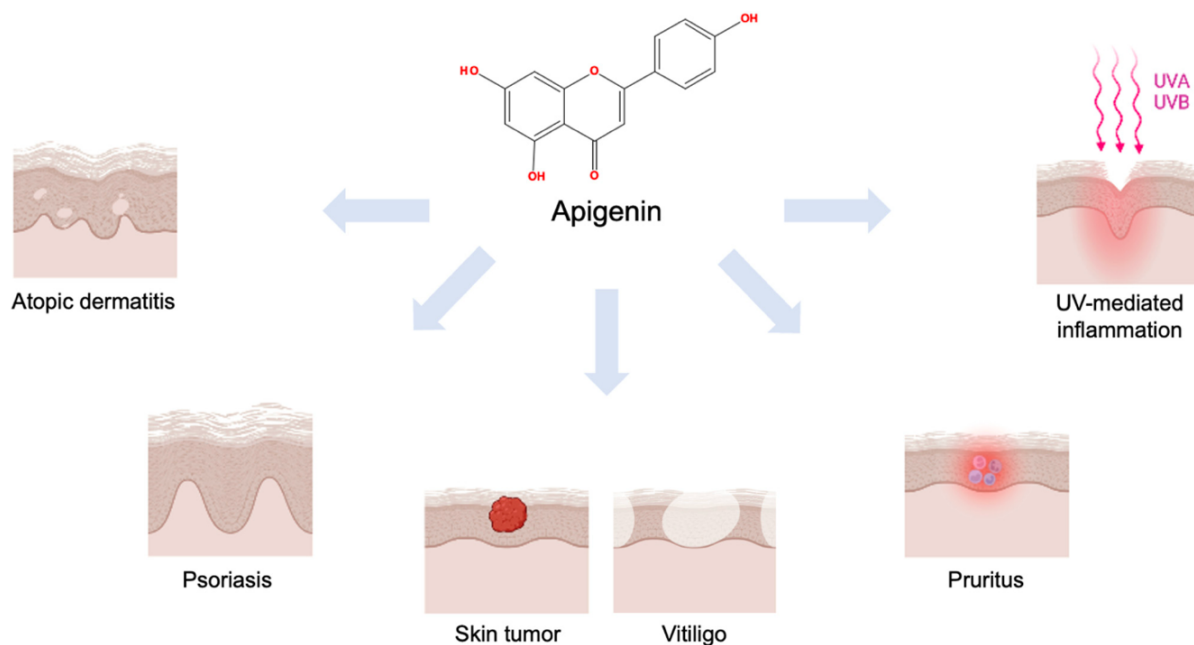
Su efecto antiinflamatorio también es importante. La ciclocurcumina puede disminuir la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α al interferir con proteínas reguladoras del proceso inflamatorio y esto ayuda a controlar la inflamación excesiva y evita que se vuelva crónica, situación que suele retrasar la formación de tejido nuevo y afectar la calidad de la cicatriz.

Aunque los mecanismos antitumorales, antivirales, neuroprotectores y cardiovasculares amplían el perfil farmacológico de la molécula, estos no constituyen el eje central en el contexto de heridas superficiales. Sin embargo, su existencia refuerza la versatilidad estructural de la ciclocurcumina como metabolito bioactivo derivado de

Cúrcuma longa, lo que podría justificar su inclusión dentro del análisis comparativo de curcuminoides con potencial terapéutico.

4.2.8. Apigenina

Figura 25. Eficacia terapéutica de la Apigenina en la piel



Fuente: tomado de la referencia ⁸⁶

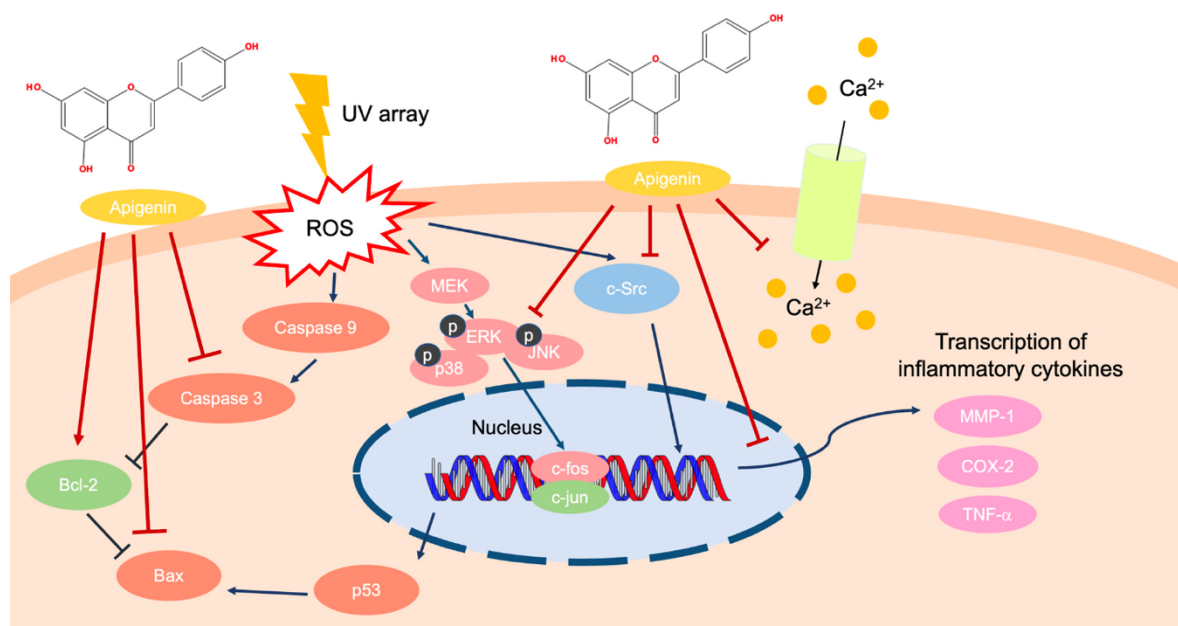
La figura 25. Muestra a la apigenina como compuesto central y su posible aplicación en distintas afecciones cutáneas. A partir de su estructura química se destacan sus propiedades biológicas, principalmente antiinflamatorias y antioxidantes, que le permiten actuar en diversas alteraciones de la piel como dermatitis atópica, inflamación inducida por radiación UV, psoriasis, prurito, vitiligo y tumores cutáneos. Esta resume de forma general el amplio potencial terapéutico de la apigenina en dermatología, cuyo mecanismo específico en cada condición será analizado de manera individual en los apartados siguientes.

Apigenina y su acción en la inflamación mediada por radiación ultravioleta

La radiación UVA activa en las células cutáneas la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la cual incluye proteínas como ERK, JNK y p38. Esta activación favorece la expresión de los factores de transcripción c-Jun y c-Fos, que conforman el complejo proteína activadora 1 (AP-1). La activación de AP-1 incrementa la producción de la metaloproteínasa de matriz 1 (MMP-1), enzima responsable de la degradación del colágeno. La apigenina interviene bloqueando la fosforilación de ERK, JNK y p38, lo que reduce la actividad de AP-1 y en consecuencia disminuye la producción de MMP-1, ayudando a preservar la estructura del colágeno en la piel.⁸⁶

Asimismo, se ha identificado que la apigenina actúa sobre la tirosina quinasa no receptora en queratinocitos. Al inhibir esta proteína se bloquea la señalización que conduce a la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), un mediador importante de la inflamación aguda y de la estabilización del ARN mensajero de citocinas proinflamatorias. La apigenina previene la formación de dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD) inducidos por la radiación ultravioleta y favorece la restauración de proteínas implicadas en la reparación del ADN mediante el mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (NER), contribuyendo a evitar daño genético permanente y apoptosis masiva.⁸⁶

Figura 26. Interacciones moleculares de la apigenina en la irradiación UV.



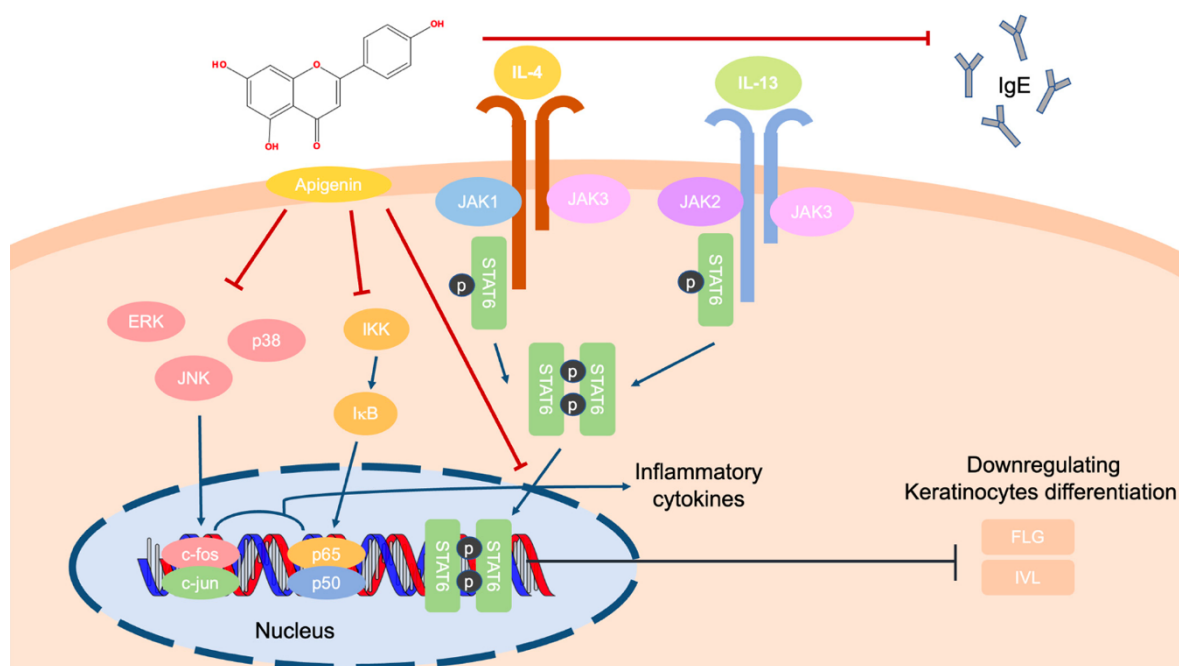
Fuente: tomado de la referencia ⁸⁶

Apigenina y su acción en dermatitis atópica

En la dermatitis atópica la apigenina regula la respuesta inmune exacerbada principalmente mediante la modulación de la vía Janus quinasa / transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT). Específicamente suprime la fosforilación de STAT6 inducida por la interleucina-4 (IL-4), una vía fundamental para la diferenciación de células T helper tipo 2 (Th2) y la producción de inmunoglobulina E (IgE). Al inhibir esta señalización se reducen los niveles séricos de IgE y la infiltración inflamatoria. ⁸⁶

Además, en mastocitos humanos (línea HMC-1), la apigenina regula negativamente la vía del factor nuclear kappa B (NF- κ B). Inhibe el complejo IKK, evita la degradación de I κ B y bloquea la translocación nuclear de la subunidad p65, lo que resulta en una menor producción de citocinas como interferón gamma (IFN- γ) y otros mediadores asociados al prurito. ⁸⁶

Figura 27. Efecto de la apigenina en la dermatitis atópica.



Fuente: tomado de la referencia ⁸⁶

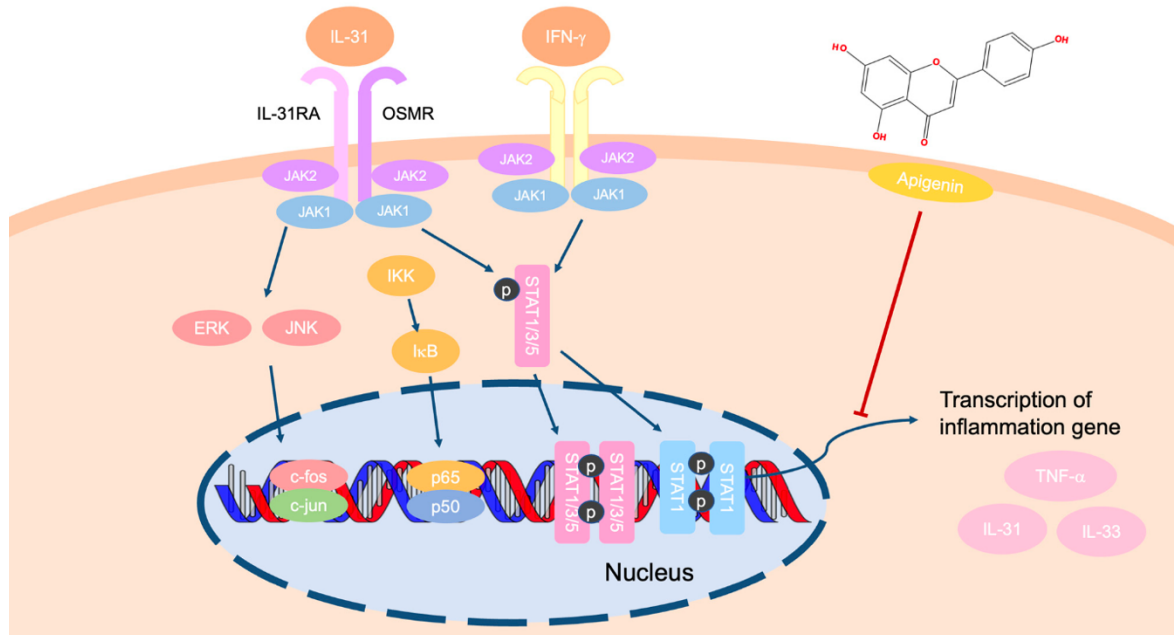
Apigenina y su acción en el prurito

El efecto antipruriginoso de la apigenina está relacionado con la regulación de citocinas neuroinmunes, la apigenina reduce la expresión de interleucina-31 (IL-31) e interleucina-33 (IL-33), conocidas como citocinas asociadas al picor, en mastocitos, microglía y astrocitos. Este efecto se logra mediante la inhibición de las vías ERK y JNK.⁸⁶

La apigenina contribuye al equilibrio entre las respuestas inmunológicas Th1 y Th2, el cual suele estar alterado en enfermedades inflamatorias de la piel. Este equilibrio es importante porque una respuesta desproporcionada favorece la inflamación persistente y la aparición de síntomas como el prurito. Por lo cual, disminuye la expresión de la proteína T-bet, un factor regulador asociado a la diferenciación y actividad de células Th1, lo que ayuda a modular la intensidad de la respuesta inmune.⁸⁶

Reduce la liberación de histamina y la activación de STAT1, moléculas que participan en la señalización inflamatoria y que pueden estimular directamente las neuronas sensoriales responsables de la sensación de picazón. Por lo que, al disminuir estos mediadores, la apigenina atenúa la activación neuronal asociada al prurito contribuyendo así a reducir la sensación de picazón y la respuesta inflamatoria cutánea asociada.⁸⁶

Figura 28. Efecto de la apigenina en la afección del prurito.



Fuente: tomado de la referencia ⁸⁶

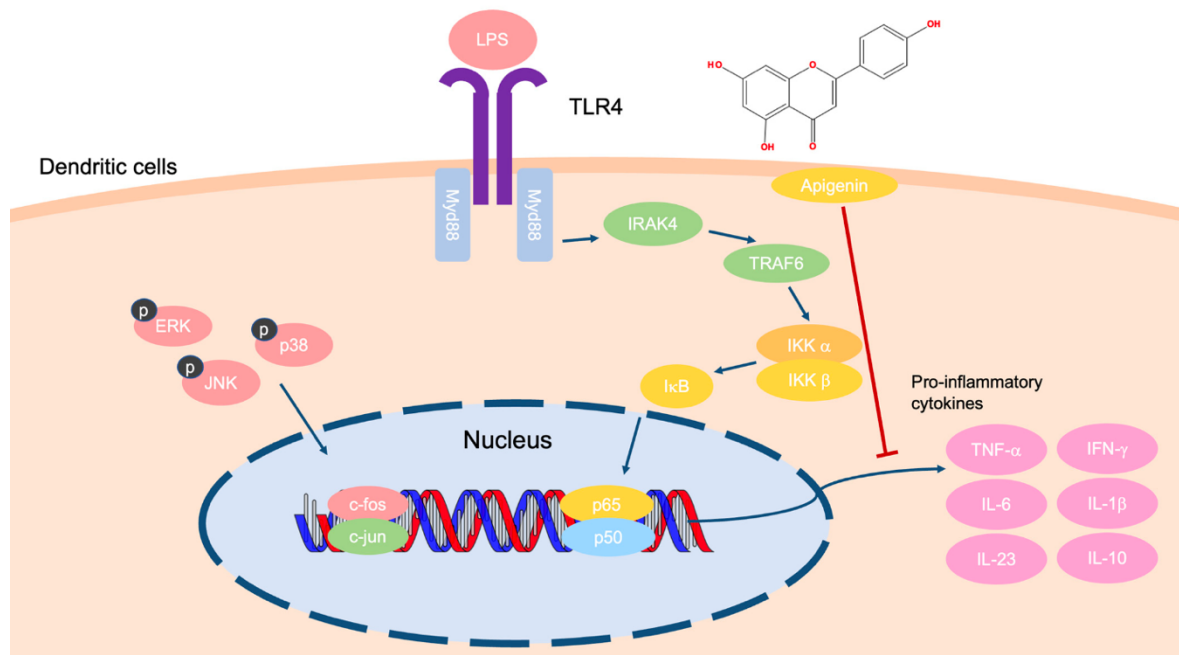
Apigenina y su acción en psoriasis

En la psoriasis la apigenina ejerce su efecto principalmente mediante la modulación de la respuesta inflamatoria y la restauración de la función de la barrera cutánea. Esta enfermedad es caracterizada por una activación inmunológica persistente y una producción elevada de citocinas proinflamatorias. En presencia de lipopolisacáridos (LPS), que actúan como estímulos inflamatorios, la apigenina inhibe la señalización del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en células dendríticas. Al bloquear esta vía, se reduce la transcripción de citocinas clave implicadas en la fisiopatología de la psoriasis, como interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-23 (IL-23), interleucina-10 (IL-10) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta disminución contribuye a limitar la activación del proceso inflamatorio cutáneo. ⁸⁶

Además de su efecto inmunomodulador, favorece la diferenciación adecuada de los queratinocitos, que suelen estar alterados en la psoriasis debido a la hiperproliferación celular y a la formación de una barrera cutánea disfuncional. La apigenina promueve la síntesis de

proteínas estructurales esenciales como filagrina (FLG), involucrina (IVL) y lorricrina que participan en la organización del estrato córneo. Como resultado se mejora la hidratación de la piel y se restablece la integridad de la barrera cutánea, contribuyendo de esta manera a una mejor función protectora.⁸⁶

Figura 29. Apigenina y su efecto en la psoriasis.



Fuente: tomado de la referencia⁸⁶

Apigenina y su acción en cáncer de piel

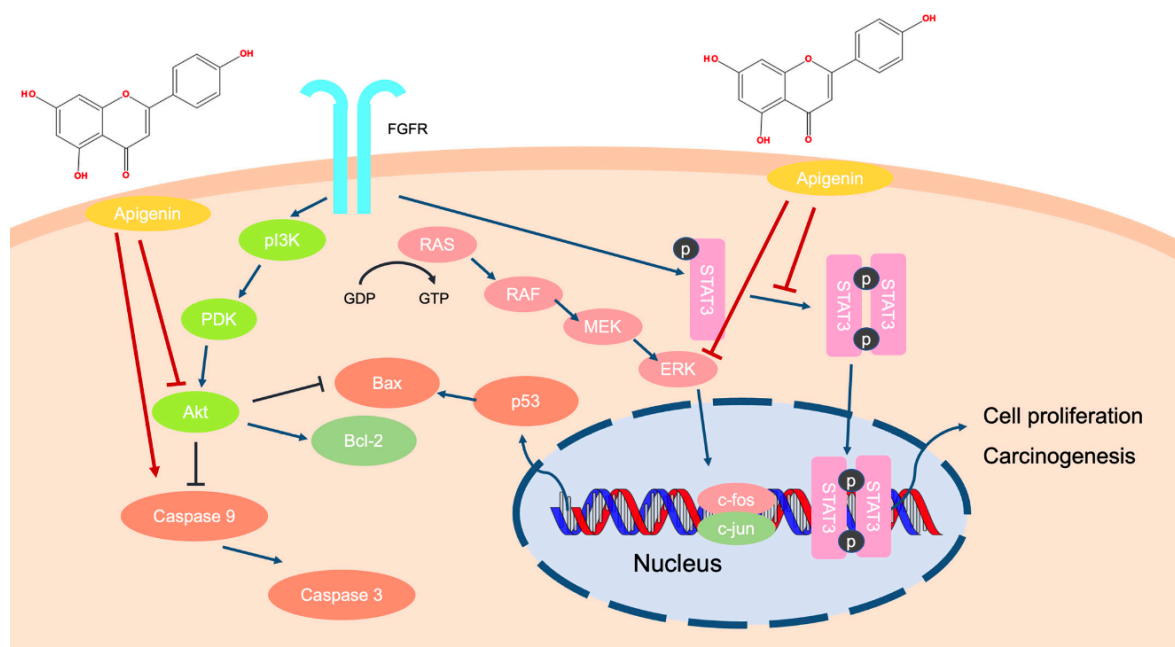
Según Yoon et al., la apigenina presenta mecanismos de acción distintos según el tipo de tumor cutáneo, lo que demuestra su capacidad de actuar sobre diferentes vías de señalización celular involucradas en la proliferación y supervivencia tumoral.⁸⁶

En el carcinoma de células escamosas, que corresponde a un tipo de cáncer de piel no melanoma, la apigenina bloquea la activación de la vía Akt/mTOR. Esta vía es fundamental para el crecimiento y la proliferación celular, ya que regula procesos relacionados con el ciclo celular y la síntesis proteica. Al inhibir Akt y mTOR, la apigenina detiene la progresión del ciclo celular y limita la proliferación de queratinocitos transformados. Además, induce

autofagia mediante la inhibición de mTOR y la modulación de la proteína LC3, mecanismo que contribuye a frenar el desarrollo tumoral en etapas tempranas. También reduce la actividad de la proteína quinasa C (PKC), lo que bloquea procesos asociados con la promoción tumoral.⁸⁶

En el melanoma la apigenina actúa principalmente promoviendo la apoptosis o muerte celular programada. Este efecto se logra mediante el aumento de la actividad de caspasa-9 y caspasa-3, proteínas clave en la ejecución del proceso apoptótico. Asimismo, incrementa la expresión de proteínas reguladoras como p53 y Bax, y favorece la degradación de PARP, lo que indica activación de la maquinaria celular de muerte programada. De manera simultánea disminuye la actividad de proteínas asociadas con la supervivencia celular y la metástasis, como STAT3, Akt y componentes de la vía MAPK, reduciendo de esta manera la capacidad de crecimiento y diseminación tumoral.⁸⁶

Figura 30. Proceso molecular de la apigenina en células de melanoma.



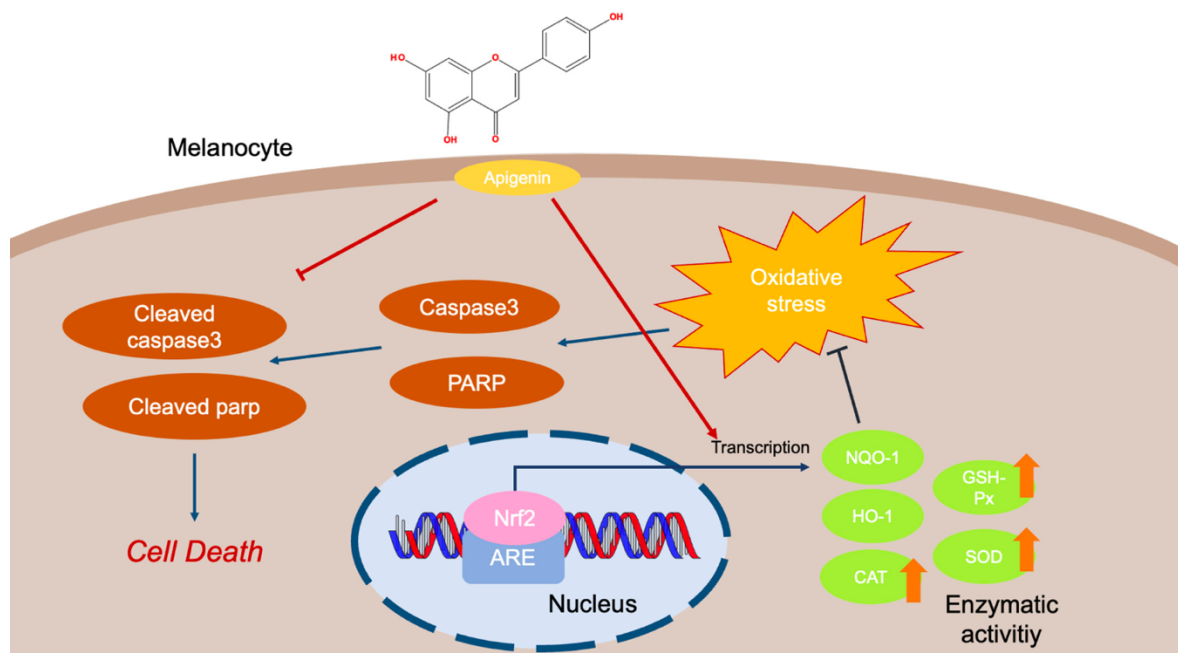
Fuente: tomado de la referencia⁸⁶

Apigenina y su acción en vitiligo

Cuando se refiere al vitíligo la apigenina contribuye en la supervivencia de los melanocitos principalmente a través de la activación de la vía del factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Nrf2). Esta vía es fundamental en la regulación de la respuesta antioxidante celular. Cuando Nrf2 se activa, aumenta la expresión y actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px). Estas enzimas participan en la neutralización de especies reactivas de oxígeno, reduciendo el estrés oxidativo que puede provocar daño celular. De esta manera, la apigenina ayuda a proteger a los melanocitos frente al daño oxidativo que contribuye a su destrucción en el vitíligo.⁸⁶

Asimismo, la apigenina ejerce un efecto protector frente a la apoptosis inducida por dopamina. Este efecto se relaciona con la inhibición de la fosforilación de proteínas como Akt, p38 y JNK, las cuales participan en vías de señalización asociadas al estrés celular y a la activación de procesos apoptóticos. Al bloquear esta activación, se reducen los niveles de caspasa-3 activada, una enzima clave en la ejecución de la muerte celular programada. En conjunto, estos mecanismos favorecen la viabilidad y estabilidad funcional de los melanocitos.⁸⁶

Figura 31. Mecanismo de la apigenina en el vitíligo.



Fuente: tomado de la referencia ⁸⁶

En general, la apigenina demuestra tener un efecto amplio en la piel ya que no actúa únicamente sobre una vía específica, sino que interviene en distintos mecanismos relacionados con inflamación, estrés oxidativo, daño celular y regulación del crecimiento celular. Esto es de suma importancia ya que porque muchas enfermedades cutáneas e incluso problemas en la cicatrización, están asociados con inflamación persistente y alteraciones en la respuesta inmune.

En la inflamación causada por radiación ultravioleta la apigenina inhibe la vía MAPK (ERK, JNK y p38), lo que disminuye la activación de AP-1 y reduce la producción de MMP-1, enzima que participa en la degradación del colágeno y de esta manera ayuda a proteger la estructura de la piel. Además, al inhibir tirosina quinasa no receptora y disminuir ciclooxigenasa-2 (COX-2) contribuye a controlar la inflamación aguda.

En patologías como la dermatitis atópica y el prurito la apigenina regula vías importantes como JAK/STAT y NF- κ B, reduciendo la producción de citocinas inflamatorias y de IgE. Asimismo, disminuye moléculas relacionadas con la picazón como IL-31 e IL-33, y reduce la liberación de histamina y esto permite controlar tanto la inflamación como los síntomas asociados, como lo es el prurito.

En la psoriasis, la apigenina actúa reduciendo citocinas inflamatorias mediante la inhibición de TLR4 y al mismo tiempo, favorece la producción de proteínas estructurales como filagrina, involucrina y loricrina, esto contribuye a mejorar la función de la barrera cutánea y la hidratación de la piel. En cuanto al cáncer de piel, la apigenina muestra efectos distintos según el tipo de tumor, en el carcinoma escamoso inhibe la vía Akt/mTOR y reduce la proliferación celular, mientras que en el melanoma promueve la apoptosis y disminuye vías asociadas con la supervivencia tumoral.

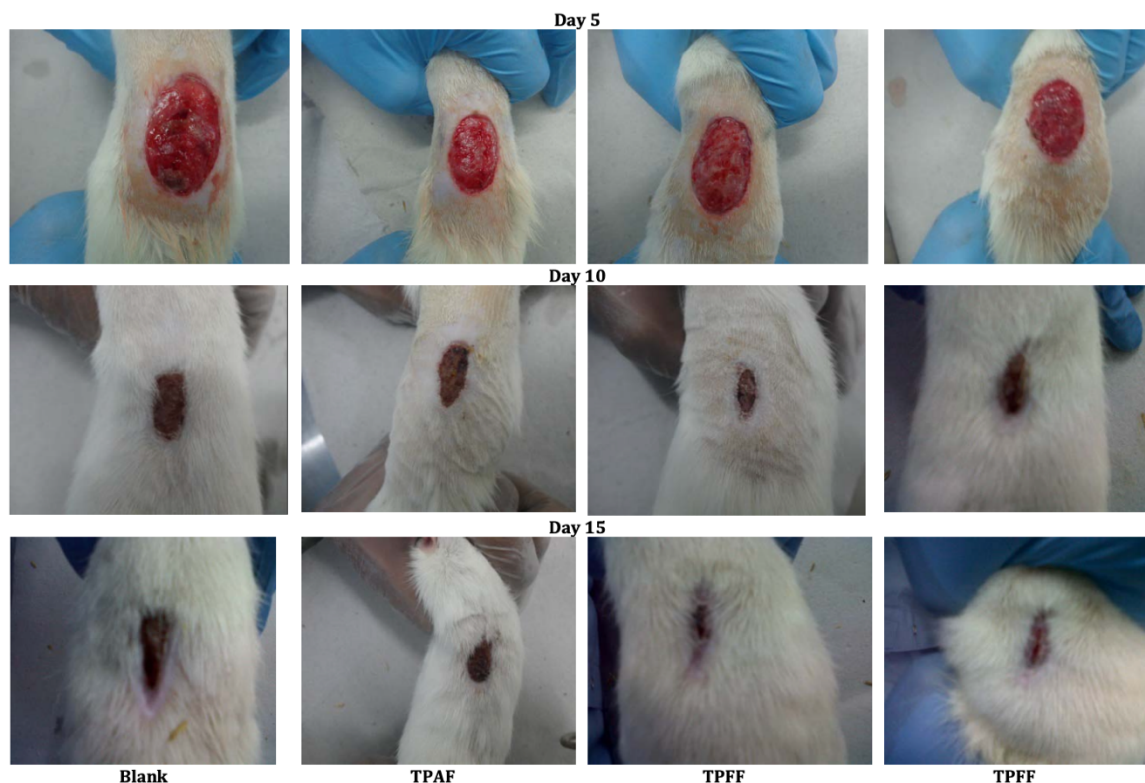
Finalmente en el vitíligo la apigenina activa la vía Nrf2, aumentando enzimas antioxidantes como SOD, CAT y GSH-Px, lo que ayuda a proteger a los melanocitos del estrés oxidativo y también reduce la activación de proteínas relacionadas con apoptosis.

4.2.9. Taninos

Desde el punto de vista celular se ha descrito que los taninos promueven la cicatrización a través de varios mecanismos, entre ellos la quelación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que contribuye a la disminución del estrés oxidativo en el microambiente de la herida. Asimismo, se ha reportado que favorecen la contracción de la herida y estimulan la formación de capilares y fibroblastos, células fundamentales en la fase proliferativa del proceso de reparación tisular.⁸¹

En el estudio experimental “*Wound healing potential of transdermal patches containing bioactive fraction from the bark of ficus racemosa*” con fracciones bioactivas de *Ficus racemosa*, la fracción rica en taninos incorporada en parches transdérmicos mostró una reducción significativa del área de la herida y un aumento significativo en la fuerza de ruptura en modelos de herida por excisión e incisión como se observa en la figura 32. Estos hallazgos evidencian no solo un efecto clínicamente observable en la contracción y epitelización de la herida, sino también una mejora en la resistencia del tejido reparado.⁸¹

Figura 32. Tasa de contracción en distintos días del grupo tratado, mostrando mayor efecto del parche rico en taninos.



Fuente: tomado de la referencia.⁸¹

En conjunto, estos resultados sugieren que los taninos pueden influir positivamente tanto en la fase inflamatoria, mediante la modulación del estrés oxidativo y el control microbiano, como en la fase proliferativa, al favorecer la angiogénesis y la actividad fibroblástica. En este contexto, la inclusión de taninos en formulaciones tópicas puede considerarse desde una perspectiva farmacológica como una alternativa con respaldo experimental, en virtud de los mecanismos biológicos descritos para el control de la inflamación y la protección del tejido lesionado.

Si bien el estudio citado no se encuentra enfocado específicamente en *Matricaria chamomilla*, sino en fracciones bioactivas obtenidas de *Ficus racemosa*, los resultados aportan evidencia relevante sobre el papel de los taninos en el proceso de cicatrización. En esta investigación se evaluó de manera experimental una fracción rica en taninos,

demostrando efectos significativos en la contracción de la herida, aumento de la epitelización y mejora de la resistencia del tejido reparado.

4.2.10. α -bisabolol

El α -bisabolol es uno de los principales compuestos presentes en *Matricaria chamomilla*. Su importancia en el proceso de cicatrización se relaciona con su capacidad para disminuir la inflamación, interactuar con proteínas involucradas en la respuesta inflamatoria, proteger el tejido frente al daño oxidativo y presentar un adecuado perfil de seguridad para su uso tópico.

Bisabolol y su inhibición de mediadores proinflamatorios

El mecanismo central por el cual el bisabolol trata la inflamación cutánea es la inhibición significativa de citoquinas proinflamatorias. El estudio “ *α -(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation*” demuestra que este compuesto reduce drásticamente la producción de proteínas clave como el TNF- (Factor de Necrosis Tumoral alfa) y la IL-6 (Interleucina-6) en las células de macrófagos y queratinocitos. Esta reducción ocurre de manera dependiente de la dosis, logrando controlar la sobreproducción de mediadores que normalmente desencadenan respuestas patológicas como el enrojecimiento, el picor y el dolor asociados a enfermedades de la piel.⁸⁷

Estudio de su afinidad en la unión molecular (in-silico)

Mediante técnicas de modelado computacional o *docking* molecular se ha comprobado que el bisabolol posee una fuerte afinidad de unión por los sitios activos de las proteínas proinflamatorias. Al interactuar directamente con los receptores de IL-6 y TNF-, el bisabolol presenta puntuaciones de energía de unión muy favorables, lo que sugiere que actúa bloqueando o modulando eficazmente estas dianas terapéuticas. Esta interacción a nivel molecular confirma su alta eficacia biológica, comparable en algunos aspectos a fármacos de referencia como la dexametasona.⁸⁷

Bisabolol y su acción antioxidante y protección tisular

El bisabolol ejerce una acción protectora al reducir el estrés oxidativo en el tejido dañado. Esto se logra mediante la inhibición de la peroxidación lipídica, medida a través de la disminución de los niveles de malondialdehído (MDA), siendo este un marcador de daño celular y de esta manera al restablecer el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes el bisabolol previene la disrupción del tejido conectivo y limita la infiltración de leucocitos en la dermis, lo que resulta en una reducción visible del grosor y peso del edema cutáneo.⁸⁷

El perfil de seguridad y citotoxicidad

El mecanismo de acción del bisabolol presenta un excelente perfil de seguridad cutánea. A diferencia de otros tratamientos que pueden causar efectos secundarios sistémicos, el bisabolol no muestra signos de toxicidad celular en concentraciones terapéuticas. Pruebas de irritación primaria en modelos animales han confirmado que no es irritante, no produce pigmentación ni daños en la barrera cutánea, lo que valida su idoneidad para aplicaciones tópicas prolongadas en seres humanos.⁸⁷

Desde una perspectiva farmacológica, el α -bisabolol actúa principalmente como un modulador del proceso inflamatorio, lo cual resulta especialmente relevante en el contexto de la cicatrización cutánea. La disminución de citoquinas como TNF- α e IL-6 sugiere que este compuesto tiene la capacidad de controlar la fase inflamatoria, evitando que esta se prolongue de forma excesiva y genere daño adicional en el tejido.

Es importante considerar que la inflamación es una fase necesaria dentro del proceso de reparación, por lo tanto, el beneficio del bisabolol no radica en suprimirla completamente, sino en regularla y esta modulación permitiría que la transición hacia la fase proliferativa ocurra de manera más ordenada, favoreciendo la formación de tejido de granulación y reduciendo el riesgo de inflamación crónica.

4.2.11. Camazuleno

En el contexto de la cicatrización, el camazuleno participa principalmente en la modulación de la fase inflamatoria. Se ha descrito su influencia en la regulación de moléculas de adhesión como ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1), cuya expresión aumenta en respuesta a citocinas proinflamatorias como TNF- α e interferón- γ . La reducción de ICAM-1 limita la migración excesiva de leucocitos hacia el tejido lesionado, contribuyendo a evitar una respuesta inflamatoria prolongada que podría retrasar la reparación tisular.⁸⁸

Asimismo, el camazuleno ha mostrado actividad antioxidante al contribuir a la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS) y a la inhibición de enzimas proinflamatorias como ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX). Esta acción es relevante durante las primeras etapas de la cicatrización, donde el exceso de ROS puede generar daño celular secundario y prolongar el proceso inflamatorio.⁸⁸

Se le atribuyen propiedades antimicrobianas y antialérgicas, relacionadas con la disminución de la liberación de histamina por mastocitos y la limitación de la proliferación microbiana, favoreciendo un entorno más estable en el lecho de la herida.⁸⁸

Su carácter lipofílico podría representar una ventaja farmacotécnica en formulaciones tópicas, ya que facilita su incorporación en cremas, ungüentos o sistemas diseñados para permanecer en la superficie cutánea, permitiendo una acción localizada en heridas superficiales. Además, su contribución dentro del proceso de cicatrización no debe analizarse de forma aislada ya que actúa en sinergia con otros componentes del aceite esencial, como el α -bisabolol y flavonoides como la apigenina, lo que sugiere que el efecto reparador global de *Matricaria chamomilla* es el resultado de una interacción fitoquímica compleja más que de un único compuesto dominante.

Por lo que aunque el camazuleno puede no ser el principal modulador molecular en términos de potencia antiinflamatoria específica, su papel dentro del conjunto fitoquímico

contribuye a generar un microambiente menos oxidativo y menos inflamatorio, favoreciendo la transición adecuada hacia la fase proliferativa de la cicatrización.

En el caso de la apigenina, su efecto cicatrizante se relaciona con su capacidad para disminuir la inflamación y reducir el estrés oxidativo. Ya que al regular la producción de citoquinas y limitar el daño celular, favorece un ambiente más adecuado para que las células responsables de la reparación puedan actuar de manera eficiente. Los taninos por su parte, ejercen una acción principalmente local, su efecto astringente les permite interactuar con proteínas del tejido lesionado, formando una capa protectora sobre la herida. Esta acción no involucra proteínas plasmáticas sistémicas, sino que ayuda a estabilizar el lecho de la herida, reducir el exudado y proteger frente a microorganismos.

En cuanto al α -bisabolol y al camazuleno, ambos contribuyen al proceso de cicatrización mediante la disminución de la respuesta inflamatoria y la reducción del daño oxidativo. Al controlar estos factores estos ayudan a crear un microambiente más estable que facilita el paso hacia las fases de proliferación y remodelación del tejido. En conjunto el aporte de estos metabolitos al proceso cicatrizante no depende de una acción directa sobre proteínas plasmáticas, sino de su capacidad para mejorar el entorno biológico local de la herida.

4.2.12. Proteínas plasmáticas

Albumina

La albúmina es la proteína más abundante del plasma sanguíneo y es sintetizada principalmente en el hígado. Su función principal es mantener la presión osmótica del plasma, contribuyendo al equilibrio de líquidos entre el espacio vascular y los tejidos.⁸⁹

Además, actúa como una proteína transportadora, ya que puede unirse a diversas moléculas endógenas como ácidos grasos, bilirrubina y hormonas, así como a fármacos y otros compuestos exógenos presentes en la circulación sanguínea. Debido a esta capacidad

de unión y transporte, la albúmina desempeña un papel fundamental en la distribución sistémica de múltiples sustancias en el organismo.⁸⁹

Globulinas

Las globulinas representan una fracción importante de las proteínas plasmáticas y generalmente se obtienen mediante el cálculo de la diferencia entre las proteínas totales y la albúmina sérica. Este grupo está compuesto por diversas proteínas que cumplen funciones esenciales en el organismo.⁹⁰

Según su comportamiento durante estudios de electroforesis sérica, las globulinas se clasifican en α_1 , α_2 , β y γ globulinas, las cuales participan en procesos como la respuesta inmunológica, el transporte de sustancias y los mecanismos inflamatorios. Dentro de esta fracción destacan las inmunoglobulinas o anticuerpos, producidos por los linfocitos B, que cumplen un papel fundamental en la defensa del organismo. La evaluación de las globulinas permite obtener información general sobre el estado inmunológico e inflamatorio del organismo, por lo que su análisis es ampliamente utilizado en la valoración clínica.⁹⁰

Lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos formados por proteínas y lípidos cuya función principal es transportar grasas, como el colesterol y los triglicéridos, a través del torrente sanguíneo. Su estructura permite que estas sustancias lipídicas, que no son solubles en agua, puedan desplazarse de manera adecuada en el plasma. Estas participan en el transporte de lípidos desde el hígado y el intestino hacia los tejidos para su utilización energética o almacenamiento, así como en la eliminación del exceso de colesterol mediante su retorno al hígado para su metabolismo.⁹¹

De acuerdo con sus características físicas, las lipoproteínas se clasifican en varios tipos, sin embargo, de manera general destacan las lipoproteínas de baja densidad (LDL), encargadas de transportar colesterol hacia los tejidos, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que

participan en el transporte inverso del colesterol hacia el hígado. El equilibrio entre estas fracciones es importante para mantener la homeostasis lipídica y el adecuado funcionamiento del organismo.⁹¹

De acuerdo con Xue et al. (2020), la interacción de compuestos como los curcuminoides (la curcumina) y flavonoides como la apigenina con las proteínas plasmáticas ocurre principalmente mediante una unión reversible y no covalente con la albúmina sérica. Esta interacción es importante porque la albúmina es la proteína transportadora más abundante en la sangre y participa en el traslado de muchas sustancias dentro del organismo. Por esta unión se ve favorecida la absorción, distribución y permanencia de estos compuestos en el cuerpo. Y debido a que moléculas como la curcumina y la apigenina presentan naturalmente una baja biodisponibilidad, su asociación con la albúmina permite que puedan circular de forma más estable por el torrente sanguíneo y llegar con mayor eficacia a los tejidos.⁹²

En el caso de la apigenina, la estabilidad de su unión con la albúmina sérica humana (HSA) depende principalmente de su estructura química. Los grupos hidroxilo presentes en su estructura favorecen la interacción con la proteína, especialmente mediante interacciones hidrofóbicas. Diversos estudios indican que la apigenina se une con alta afinidad a regiones específicas de la albúmina, generalmente cercanas al residuo de triptófano, lo que contribuye a mantener al compuesto estable en el plasma y facilita que ejerza sus efectos antioxidantes y protectores.⁹²

Por su parte la curcumina utiliza la albúmina como su principal medio de transporte en la sangre, lo cual resulta fundamental debido a su carácter hidrofóbico. Esta unión reversible protege a la molécula durante su circulación y favorece su distribución hacia las células. En consecuencia, la interacción con la albúmina influye directamente en la eficacia biológica de los curcuminoides, ya que permite que una mayor cantidad del compuesto alcance sus sitios de acción antes de ser metabolizado o eliminado.⁹²

Puede interpretarse que la interacción entre compuestos bioactivos como la curcumina y la apigenina con la albúmina sérica cumple principalmente una función de transporte plasmático. La formación de complejos reversibles y no covalentes con esta proteína facilita la movilización de moléculas con carácter hidrofóbico dentro del medio acuoso del torrente sanguíneo, permitiendo su circulación sistémica de manera más estable.

Desde el punto de vista farmacocinético, esta interacción puede influir directamente en los procesos de distribución, metabolismo y excreción (DME). La unión a la albúmina contribuye a prolongar la permanencia de estos compuestos en el plasma, disminuir su eliminación rápida y favorecer su distribución hacia distintos tejidos.

4.3. Proponer un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* orientando su aplicación hacia la cicatrización y tratamiento de heridas superficiales.

Los estudios de preformulación constituyen la etapa inicial del desarrollo farmacéutico, en la cual se analizan las propiedades físicas, químicas y biofarmacéuticas del principio activo, así como su comportamiento frente a distintos factores y su interacción con los excipientes. Esta fase permite comprender mejor el compuesto y definir la forma más adecuada de incorporarlo en una formulación, garantizando que el producto final sea estable, seguro y eficaz.⁹³

Con base en la información recopilada sobre los metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, así como en los mecanismos por los cuales estos compuestos pueden contribuir a los procesos de cicatrización, se plantea el desarrollo de un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica.

El diseño de esta formulación busca aprovechar las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas reportadas para diversos metabolitos presentes en estas especies vegetales, como los curcuminoides, flavonoides y compuestos terpénicos. Dichos compuestos han demostrado potencial para favorecer la reparación tisular, reducir la

inflamación y limitar el crecimiento de microorganismos que pueden interferir con el proceso de cicatrización.

Se procedió a desarrollar formulaciones tópicas experimentales utilizando extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, con el fin de proponer un prototipo que pueda orientarse hacia el tratamiento de heridas superficiales y procesos de cicatrización cutánea.

Preparación del material vegetal y obtención de extractos

Inicialmente se realizó la selección manual de las flores de *Matricaria chamomilla*. Para ello se tomaron cuidadosamente las inflorescencias una a una con el fin de retirar impurezas y restos vegetales no deseados como se observa en el Anexo B. Posteriormente, se procedió a eliminar las partes más gruesas, conservando únicamente las florecillas, ya que, en estas estructuras se concentra la mayor cantidad de metabolitos bioactivos presentes en la planta.

En el caso de *Cúrcuma longa*, los rizomas fueron lavados con abundante agua para eliminar restos de tierra y otras impurezas presentes en la superficie. Posteriormente, se dejaron secar (ver Anexo C) y se cortaron en rodajas de tamaño uniforme. Estas rodajas fueron colocadas en un horno a 50 °C durante 3 horas y 25 minutos, con el fin de favorecer el proceso de deshidratación sin degradar los compuestos activos de la planta. La selección de esta temperatura se realizó tomando como referencia lo reportado por Hardi et al. (2023), quienes emplearon el secado de rizomas de cúrcuma a 50 °C, considerando que la curcumina presenta inestabilidad frente a temperaturas elevadas. Una vez secas, las rodajas fueron trituradas hasta obtener un polvo fino de cúrcuma, el cual presentó una coloración amarillo-naranja intensa característica de los curcuminoides (ver Anexo E).⁹⁴

Para la obtención de los extractos vegetales de ambas especies se utilizó el método de extracción Soxhlet, empleando etanol como solvente. El etanol se seleccionó debido a su capacidad para extraer una amplia variedad de compuestos bioactivos presentes en las plantas medicinales. Esto se relaciona con su polaridad intermedia, lo que le permite solubilizar tanto compuestos polares como algunos de carácter menos polar. Además, se ha reportado que el

etanol y las mezclas hidroalcohólicas presentan un mayor rendimiento en la extracción de metabolitos como alcaloides, saponinas, taninos y flavonoides, en comparación con otros solventes como el cloroformo, el éter de petróleo o el agua. La extracción se llevó a cabo a una temperatura aproximada de 79 °C, correspondiente al punto de ebullición del etanol (~78 °C), según lo indicado en su ficha técnica de Sintorang de reactivos analíticos (2019).^{57, 95 96}

Este método corresponde a una técnica de extracción caliente continua, en la cual el solvente se evapora, se condensa y circula repetidamente a través del material vegetal, permitiendo una extracción eficiente de los metabolitos presentes en la matriz vegetal. Este proceso favorece la recuperación de compuestos bioactivos debido a que el solvente entra en contacto de manera constante con la muestra vegetal, lo que mejora el rendimiento de extracción. Además, esta técnica permite extraer una mayor cantidad de compuestos utilizando menores volúmenes de solvente. Por esta razón el método resultó adecuado para la obtención de los extractos a partir de las flores de *Matricaria chamomilla* y del polvo obtenido de *Cúrcuma longa*, obteniéndose extractos concentrados que posteriormente fueron los utilizados para la elaboración de las formulaciones.⁹⁵

En cuanto a su apariencia, los extractos presentaron características organolépticas típicas, como una coloración amarillo-naranja intensa en el caso de *Cúrcuma longa* y tonalidades más claras en *Matricaria chamomilla*, además de una consistencia líquida. Asimismo, los curcuminoides presentes en los extractos son compuestos fotosensibles, por lo que deben ser protegidos de la luz para evitar su degradación. Y en cuanto a su caracterización, estos extractos podrían ser analizados mediante técnicas cromatográficas como TLC o HPLC para confirmar la presencia de metabolitos bioactivos, evaluar su pureza y analizar la posible presencia de impurezas o compuestos no deseados que puedan afectar la calidad de la formulación.⁹⁷

Por esta razón, el método resultó adecuado para la obtención de los extractos a partir de las flores de *Matricaria chamomilla* y del polvo obtenido de *Cúrcuma longa*, considerando que ha sido ampliamente utilizado en la literatura para la obtención de metabolitos bioactivos. Si bien este tipo de extracción no es completamente selectivo y puede incluir otros compuestos presentes en la matriz vegetal, su validez se sustenta en estudios previos, como

el de Slaček et al. (2023), en los cuales tras la extracción de *Curcuma longa*, se identificaron y cuantificaron compuestos bioactivos como los curcuminoides mediante técnicas cromatográficas como el HPLC, confirmando que este tipo de procedimientos permite la obtención de metabolitos activos.⁹⁷

Preparación de las formulaciones

Posteriormente se elaboró una base de crema neutra, con un pH de 5.2 la cuál sirvió como vehículo para incorporar los extractos vegetales obtenidos. Este rango de pH fue ideal debido a que es similar al pH fisiológico del estrato córneo de la piel, el cual se mantiene ligeramente ácido y normalmente oscila entre 4.5 y 5.5. Esta acidez es importante para conservar la función de barrera cutánea y mantener el equilibrio del microambiente de la piel.⁹⁸

En esta base se integraron los extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* en diferentes concentraciones, específicamente al 2 %, 5 % y 7 % (Ver Anexo J) con el objetivo de evaluar el comportamiento de las formulaciones a distintas proporciones de extracto vegetal. Los porcentajes seleccionados (2%, 5% y 7%) corresponden a la concentración total de los extractos combinados de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* dentro de la formulación. La elección de estos niveles se fundamenta en estudios previos donde se han evaluado los extractos de manera individual en concentraciones similares. Por ejemplo, Kaban, et al. utilizaron concentraciones de 1%, 5% y 10%, mientras que Nikman, et al. emplearon concentraciones de 2.5%, 5% y 10% para evaluar el efecto cicatrizante.

Con base en estos antecedentes, se seleccionaron concentraciones intermedias, considerando que en el presente estudio se emplea una combinación de ambos extractos, lo que podría generar un efecto de sinérgismo de potenciación. Por esta razón, se consideró que no era necesario utilizar concentraciones más elevadas.

En cuanto a la proporción, los extractos se incorporaron en relación 1:1 (*Cúrcuma longa* : *Matricaria chamomilla*) dentro de cada concentración evaluada.

Tabla 4. Formulación de crema tópica experimental (15g) con extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*

Ingrediente	Función	Crema 2 % (g)	Crema 5 % (g)	Crema 7 % (g)
Agua mineral	Vehículo / fase acuosa de la emulsión	11.10	10.65	10.35
Aceite de oliva virgen extra	Fase oleosa / emoliente que ayuda a hidratar la piel	1.50	1.50	1.50
Cera protelan	Agente emulsionante y estabilizante de la crema	1.20	1.20	1.20
Glicerina vegetal	Humectante que ayuda a retener la humedad en la piel	0.60	0.60	0.60
Extracto vegetal (<i>Cúrcuma longa</i> + <i>Matricaria chamomilla</i>)	Principio activo con propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas y cicatrizantes	0.30	0.75	1.05
Cosgard	Conservante antimicrobiano que evita contaminación del producto	0.15	0.15	0.15
Vitamina E	Antioxidante que protege la formulación de la oxidación	0.15	0.15	0.15
Total		15 g	15 g	15 g

La fórmula se definió utilizando tres concentraciones del extracto vegetal combinado (2%, 5% y 7%), mientras que el resto de los excipientes se mantuvieron constante en todas las formulaciones. Esta estrategia permitió que la variable principal de comparación fuera exclusivamente la cantidad de extracto incorporado, de manera que cualquier cambio observado en la actividad antimicrobiana pudiera asociarse principalmente a la concentración del principio activo.

En cuanto al comportamiento fisicoquímico de los componentes, el agua mineral constituyó la fase acuosa de la emulsión. La glicerina vegetal, por su carácter hidrofílico y su función humectante, también se incorporó en la fase acuosa. El aceite de oliva virgen extra, por ser insoluble en agua y actuar como emoliente, se incorporó en la fase oleosa. La cera protelan se utilizó como agente autoemulsionante O/W y se integró en la fase oleosa, donde además requiere calentamiento para fundirse y facilitar la formación de la emulsión. La vitamina E, por su naturaleza lipofílica y función antioxidante, se incorporó durante la fase de enfriamiento para evitar su degradación. El conservante Cosgard se añadió en la etapa final, cuando la emulsión ya había descendido de temperatura, para no comprometer su estabilidad. El extracto vegetal se incorporó una vez que la emulsión disminuyó su temperatura, con el fin de favorecer la conservación de los compuestos bioactivos y su adecuada dispersión dentro de la formulación.

Características de los excipientes

Cera protelan: La ficha técnica de Protelan ENS la describe como una cera autoemulsionante tipo O/W y reporta un rango de punto de fusión de 52 a 62 °C, con uso en emulsiones de viscosidad media a alta.⁹⁹

Cosgard: Se usa como conservante de amplio espectro y varios proveedores técnicos reportan un nivel de uso de 0.2–1.1%, con mejor desempeño en formulaciones con pH menor a 7.¹⁰⁰

Vitamina E: La vitamina se utilizó tanto por su efecto antioxidante sobre la fórmula como por su papel protector frente a la oxidación; se suele manejar entre un 1–5%. En la formulación se utilizó 0.15 g en 15 g, equivalente a 1%, por lo que se ubica dentro de ese intervalo.¹⁰¹

Aceite de oliva: El Handbook of Pharmaceutical Excipients incluye el aceite de oliva como excipiente aceptado en preparaciones tópicas y lo describe como un vehículo/emoliente de uso farmacéutico.¹⁰²

Glicerina: La glicerina se justifica por su función humectante y por su compatibilidad con sistemas acuosos. En la fórmula está al 4% (0.60 g/15 g), lo cual es una cantidad razonable para aportar humectación sin volver excesivamente pegajosa la crema.¹⁰³

Materiales y equipos

Para la preparación del prototipo se requirieron materiales y equipos básicos de laboratorio, entre ellos balanza analítica, tubos de ensayo, jeringas de 10ml, espátulas metálicas, varillas de agitación, termómetros, calentadores con agitación, beacker para mezcla, así como el equipo Soxhlet utilizado previamente para la obtención de los extractos. Para la evaluación microbiológica se utilizaron además placas Petri y el material vegetal, correspondiente a esta etapa experimental.

Método de elaboración paso a paso

La formulación se elaboró como una emulsión tipo aceite en agua (O/W). En primer lugar, se preparó la fase acuosa, integrada por el agua mineral y la glicerina vegetal, la cual se calentó a una temperatura promedio de 45°C. De manera paralela, se preparó la fase oleosa, compuesta por el aceite de oliva y la cera protelan, calentándose a una temperatura promedio de 60°C regulada por termostato, con el fin de asegurar la fusión completa de la cera protelan, considerando su punto de fusión tiene un rango de (52–62 °C).

Posteriormente, se bajó lentamente la temperatura de la fase oleosa manteniendo en constante agitación para evitar su compactación hasta que ambas fases se mantuvieran a una temperatura de 45 °C y se procedió a incorporar gradualmente la fase acuosa sobre la fase oleosa bajo agitación constante, favoreciendo la formación de la emulsión. La mezcla se mantuvo bajo agitación mientras se iniciaba el proceso de enfriamiento.

Una vez que la temperatura descendió a 35 °C, se incorporó el extracto vegetal y la vitamina E, con el fin de evitar la degradación de compuestos sensibles al calor, como los curcuminoides. Finalmente, a esa misma temperatura, se añadió el conservante Cosgard, continuando la agitación hasta obtener una formulación homogénea y posteriormente ir bajando hasta temperatura ambiente, vigilando que no se produjera una separación de fases.

Tipo de crema: La formulación propuesta corresponde a una emulsión aceite en agua (O/W), ya que contiene una fase acuosa predominante y un sistema emulsionante compatible con este tipo de crema.

La compatibilidad del extracto con la base se consideró adecuada desde el punto de vista formulativo, ya que el extracto pudo incorporarse a la emulsión sin evidenciar separación de fases ni formación de grumos. Su adición se planteó en la etapa de enfriamiento, lo que favorece la conservación de los metabolitos bioactivos y reduce el riesgo de degradación térmica. Asimismo, la permanencia del extracto dentro de la emulsión sugiere una dispersión adecuada en la base propuesta.

El aceite de oliva se seleccionó por su función emoliente y su afinidad con formulaciones tópicas orientadas a la piel. La cera protelan se eligió por su capacidad autoemulsionante y estabilizante en sistemas O/W. La glicerina vegetal se incorporó por su efecto humectante, ya que favorece la retención de agua en la piel. El Cosgard se seleccionó como conservante de amplio espectro para prevenir contaminación microbiana y la vitamina E como antioxidante para disminuir el riesgo de oxidación de la formulación. En conjunto, estos excipientes permitieron proponer una base funcional, estable en apariencia y compatible con la incorporación de extractos vegetales.

Como criterios preliminares de calidad, la crema presentó un pH de 5.2, valor cercano al pH fisiológico de la piel. La viscosidad fue adecuada para permitir una aplicación cómoda, mientras que la aplicabilidad cutánea fue favorable con una leve coloración de la piel. En cuanto a la homogeneidad, no se observaron grumos ni irregularidades visibles. La apariencia fue de color amarillo-naranja, acorde con la presencia de los extractos y el olor fue perceptible, asociado a los componentes vegetales. No se evidenció separación de fases y la permanencia del extracto dentro de la emulsión fue adecuada y no presentó precipitación durante la observación realizada.

Considerando que los curcuminoides son compuestos sensibles a la luz, se recomienda que el prototipo sea almacenado en un envase ámbar o un envase plástico con

protección UV o negro, preferiblemente colapsable para evitar la contaminación, para reducir la exposición a la luz y así preservar mejor la estabilidad de la formulación.

Adicionalmente, se preparó una formulación en solución hidroalcohólica empleando una proporción de 20 % de alcohol etílico al 90 % y 80 % de agua destilada. A partir de esta base, se incorporaron los extractos vegetales de Curcuma longay Matricaria chamomilla en concentraciones del 2 %, 5 % y 7 %, con el fin de comparar el comportamiento de ambas formas farmacéuticas.

Se utilizó una proporción 20:80 de alcohol:agua para favorecer la solubilización de compuestos de polaridad intermedia y mantener compatibilidad con la aplicación tópica.

Tabla 5. Composición de la solución hidroalcohólica con extractos vegetales

Componente	2 % (20 mL)	5 % (20 mL)	7 % (20 mL)
Extracto vegetal (Curcuma + Matricaria)	0.2 mL	0.5 mL	0.7 mL
Alcohol etílico (90 %)	2 mL	2 mL	2 mL
Agua destilada	8 mL	8 mL	8 mL
Volumen total	10.2 mL	10.5 mL	10.7 mL

Fuente: Elaboración propia

Evaluación preliminar de la actividad antimicrobiana

La evaluación preliminar de la actividad antimicrobiana se llevó a cabo utilizando placas de agar sangre como medio de cultivo enriquecido, con el fin de simular condiciones de contaminación microbiana similares a las que pueden presentarse en una herida abierta expuesta al ambiente. El agar sangre constituye un medio de cultivo enriquecido, no selectivo

y diferencial que permite el crecimiento de la gran mayoría de bacterias, así como de algunos hongos como mohos y levaduras, gracias a su base nutritiva rica y complementada. A diferencia del agar Sabouraud, que es específico para hongos y levaduras, y del agar MacConkey, que es selectivo para bacterias Gram negativas. Esta composición proporciona nutrientes esenciales que favorecen el desarrollo de microorganismos no fastidiosos, permitiendo observar el crecimiento microbiano sobre la superficie del agar y facilitar su evaluación en condiciones experimentales.¹⁰⁴¹⁰⁵

Para el ensayo se utilizaron ocho placas de agar sangre, todas las placas fueron expuestas a condiciones que permitieran el crecimiento de microorganismos, con el fin de evaluar posteriormente la posible acción antimicrobiana de las formulaciones desarrolladas.

De las ocho placas utilizadas, dos placas se mantuvieron como control, es decir, no se les aplicó ningún producto. Las seis placas restantes fueron tratadas con las formulaciones preparadas en diferentes concentraciones. En cada concentración se evaluaron dos tipos de preparación: una correspondiente a la crema (Anexo M), y otra a la solución hidroalcohólica (Anexo N). De esta manera, una placa recibió la crema al 2 % y otra la solución hidroalcohólica al 2 %, repitiéndose el mismo procedimiento para las concentraciones de 5 % y 7 %.


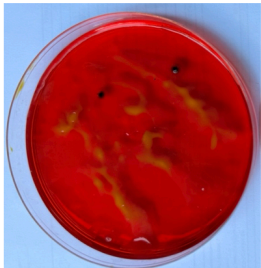

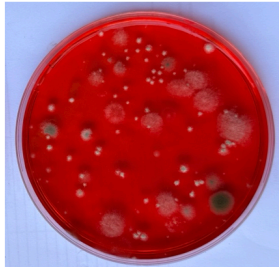
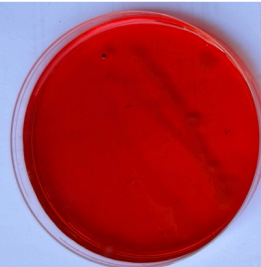



Posteriormente, las placas fueron colocadas en una cámara a temperatura ambiente durante 72 horas, con el fin de permitir el desarrollo de los microorganismos presentes (ver Anexo O). Transcurrido este periodo de incubación, las placas fueron retiradas para realizar la observación macroscópica del crecimiento microbiano.

La evaluación se llevó a cabo mediante la observación visual de las placas, registrando la presencia o ausencia de colonias, así como el nivel de crecimiento microbiano

en cada una de las placas tratadas en comparación con las placas control. Este análisis permitió identificar posibles efectos de inhibición del crecimiento microbiano asociados a las formulaciones elaboradas a base de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*.

Tabla 6. Resultados obtenidos en las placas Agar sangre tras 72h

Presentación	2%	5%	7%
Crema			
Solución hidroalcohólica			

Análisis de los resultados

En las placas correspondientes a la solución hidroalcohólica al 2 % (Anexo R), se observa un crecimiento abundante de colonias, evidenciado por múltiples puntos blancos y oscuros distribuidos sobre la superficie del agar. Este comportamiento indica que a esta concentración la formulación no presenta una inhibición significativa del crecimiento microbiano.

En el caso de la crema al 2 % (Anexo Q), también se aprecia crecimiento microbiano en la superficie del agar; sin embargo, las colonias se presentan de forma dispersa en el medio. Esto sugiere que, aunque la concentración es baja, la formulación comienza a mostrar un efecto inicial frente al desarrollo de microorganismos.

Para las placas tratadas con solución hidroalcohólica al 5 % (Anexo T), se observa una disminución notable del crecimiento microbiano, presentándose únicamente pequeñas manchas o colonias mínimas dispersas sobre el medio. Aunque todavía es posible identificar algunos puntos de crecimiento, estos son considerablemente menores en comparación con la concentración del 2 %, lo que sugiere un mayor efecto inhibidor asociado al aumento de la concentración del extracto.

De manera similar, en las placas correspondientes a la crema al 5 % (Anexo S), se observa una reducción importante del crecimiento microbiano, evidenciándose únicamente algunas manchas leves o colonias mínimas sobre la superficie del agar. Este comportamiento sugiere que el incremento en la concentración de los extractos vegetales favorece un mayor efecto inhibidor sobre los microorganismos presentes en el medio.

Por otra parte, en las placas correspondientes a la solución hidroalcohólica al 7 % (Anexo V), el crecimiento microbiano es prácticamente imperceptible a simple vista, presentándose una superficie del agar mayormente limpia y sin presencia evidente de colonias. Este comportamiento sugiere que a concentraciones más elevadas la formulación podría ejercer un efecto inhibidor más marcado sobre los microorganismos presentes en el medio.

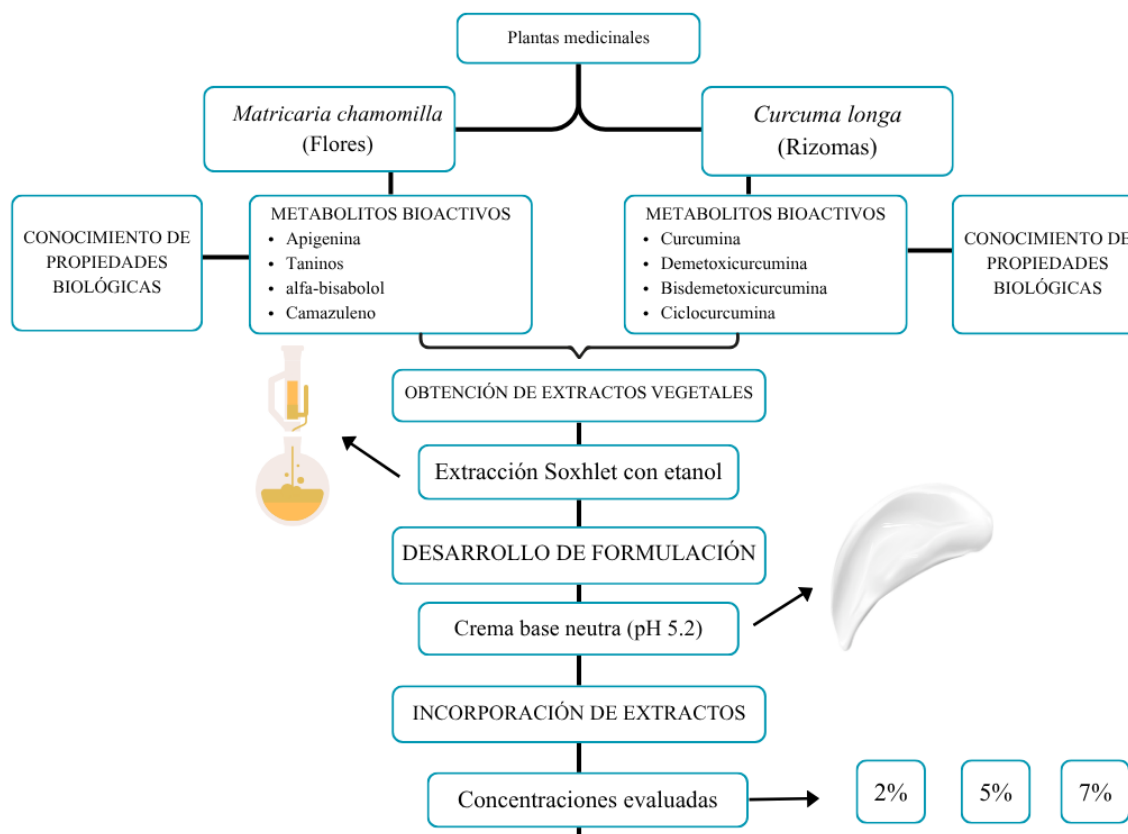
Finalmente, en las placas tratadas con crema al 7 % (Anexo U), el crecimiento microbiano también resulta prácticamente imperceptible al ojo humano, observándose una superficie del agar mayormente limpia. Estos resultados sugieren que la formulación en crema a mayor concentración presenta una mayor capacidad para limitar el desarrollo microbiano.

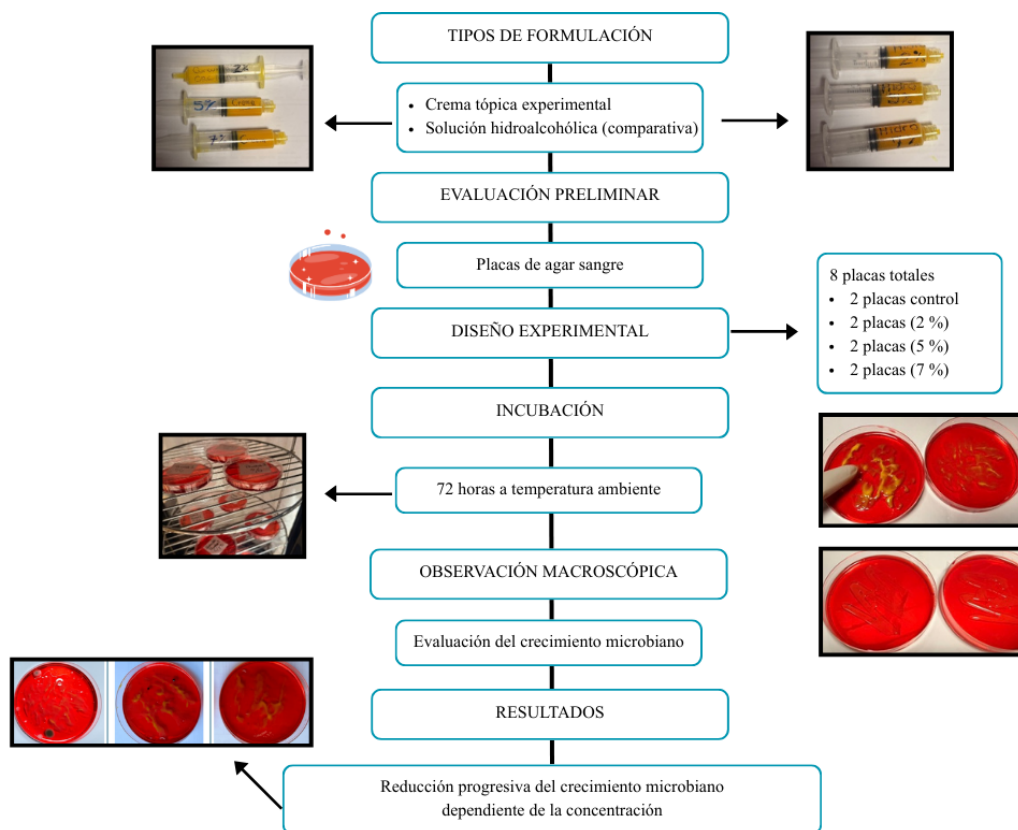
Tabla 7. Interpretación del crecimiento microbiano observado en placas de agar sangre tratadas con las formulaciones experimentales.

Presentación	2 %	5 %	7 %
Crema			

	Se observa crecimiento microbiano visible con presencia de colonias dispersas en el medio.	Se aprecia una reducción del crecimiento microbiano, observándose únicamente manchas o colonias mínimas.	El crecimiento microbiano es muy reducido, siendo casi imperceptible a simple vista.
Solución hidroalcohólica	Se evidencia un crecimiento abundante de colonias bacterianas y fúngicas distribuidas en la superficie del agar.	Se observa una disminución importante del crecimiento microbiano, con presencia de pequeñas manchas o colonias aisladas.	La superficie del agar se mantiene prácticamente limpia, con crecimiento microbiano imperceptible o muy mínimo.

Figura 33. Diagrama conceptual del desarrollo del prototipo experimental de formulación tópica a base de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*.





Fuente: Elaboración propia 2026

A partir del análisis de la información científica recopilada, fue posible identificar diversos metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* con potencial relevancia terapéutica en procesos de cicatrización cutánea. Entre estos compuestos destacan los curcuminoides, flavonoides como la apigenina y compuestos terpénicos como el α -bisabolol, los cuales han sido ampliamente reportados en la literatura por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas, características que pueden favorecer los procesos de reparación tisular y contribuir a la protección de heridas superficiales frente a infecciones.

Con base en esta información, se procedió al desarrollo de un prototipo experimental de formulación tópica, mediante la elaboración de una crema base neutra a la cual se incorporaron extractos vegetales de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* en diferentes concentraciones (2 %, 5 % y 7 %). Estas formulaciones fueron diseñadas con el propósito de evaluar preliminarmente su comportamiento frente al crecimiento microbiano.

Posteriormente, las formulaciones fueron sometidas a una evaluación preliminar de actividad antimicrobiana utilizando placas de agar sangre, lo que permitió observar el desarrollo de microorganismos en presencia de las diferentes concentraciones de extractos vegetales. Los resultados evidenciaron una disminución progresiva del crecimiento microbiano conforme aumentó la concentración de los extractos, observándose un crecimiento mínimo o prácticamente imperceptible en las concentraciones más altas evaluadas.

En conjunto, los resultados obtenidos permiten considerar que las formulaciones desarrolladas presentan un potencial para limitar el crecimiento de microorganismos asociados a infecciones superficiales lo que respalda la propuesta de un prototipo experimental de formulación tópica orientada al tratamiento de heridas superficiales y al apoyo en los procesos de cicatrización cutánea.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

INTRODUCCIÓN

En este apartado se presentan las conclusiones y recomendaciones derivadas del análisis de los resultados obtenidos en la presente investigación en relación con los objetivos planteados. Las conclusiones sintetizan los principales hallazgos sobre los metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* y su papel en el proceso de cicatrización de heridas superficiales.

Con el fin de facilitar la comprensión y coherencia del contenido, este apartado se organiza en función de los objetivos específicos del estudio, de manera que cada conclusión y su respectiva recomendación se vinculan directamente con el objetivo correspondiente. Asimismo, las recomendaciones se orientan tanto a la práctica profesional como a futuras líneas de investigación, a partir de la evidencia científica analizada y de la propuesta de un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de ambas especies vegetales.

5.1.CONCLUSIONES

5.1.1. Describir los metabolitos con propiedades coagulantes o astringentes presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* reconociendo su potencial terapéutico en la cicatrización de heridas superficiales.

La curcumina se consolida como el principal metabolito bioactivo de *Cúrcuma longa* con mayor relevancia terapéutica en la cicatrización de heridas superficiales. Su estructura química le confiere propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y protectoras del tejido lo que le permite actuar en diferentes etapas del proceso de cicatrización. Su contribución se orienta al control del sangrado leve, la protección del sitio de la herida y la creación de un entorno más estable para la reparación cutánea. No obstante, debido a sus limitaciones fisicoquímicas, es importante destacar la importancia de optimizar su formulación tópica para potenciar su estabilidad y biodisponibilidad, reforzando así su valor como agente terapéutico en aplicaciones dermatológicas.

La demetoxicurcumina se reconoce como un análogo estructural relevante de la curcumina que a pesar de su menor abundancia, contribuye de manera complementaria al perfil bioactivo de los curcuminoides presentes en la *Cúrcuma longa*. La pérdida de un grupo metoxilo modifica sus propiedades fisicoquímicas, otorgándole una mayor resistencia a la degradación en condiciones alcalinas, lo cual representa una ventaja en términos de estabilidad química, estas características sugieren que puede desempeñar un papel importante como componente auxiliar en formulaciones tópicas, aportando estabilidad y apoyando el potencial terapéutico global de la cúrcuma en la cicatrización de heridas superficiales.

La bisdemetoxicurcumina aunque es mucho menos estudiada que otros curcuminoides, constituye un derivado estructural significativo dentro de la composición fitoquímica de *Cúrcuma longa*. La ausencia de ambos grupos metoxilo le genera variaciones en su polaridad y estabilidad, lo que aporta diversidad estructural al conjunto de curcuminoides. Si bien su papel específico en la cicatrización no ha sido ampliamente caracterizado o estudiado, su presencia contribuye de forma complementaria al perfil bioactivo total de la cúrcuma, respaldando la importancia de considerar el estudio de la acción conjunta de los curcuminoides en el potencial terapéutico.

Cuando se habla de la ciclocurcumina, esta se distingue como un curcuminoide estructuralmente diferente a la curcumina, y cuenta con un perfil bioactivo independiente. Aunque su aplicación directa en la cicatrización de heridas superficiales no ha sido ampliamente documentada, sus propiedades biológicas reportadas, como su efecto sobre la regulación vascular y su reactividad química particular, la posicionan como un compuesto de gran interés científico. Por ello, la ciclocurcumina representa un metabolito con potencial para futuras investigaciones, especialmente orientadas a explorar nuevas aplicaciones terapéuticas y su con una posible contribución indirecta en contextos relacionados con la reparación tisular.

La apigenina se reconoce como uno de los flavonoides más relevantes de *Matricaria chamomilla* con participación directa en la cicatrización de heridas superficiales. Sus

propiedades antiinflamatorias y antioxidantes junto con su capacidad para fortalecer la barrera cutánea y mejorar la estabilidad del tejido favorecen una reparación más ordenada de la piel lesionada. Además, su efecto sobre la microvasculatura superficial contribuye de manera indirecta al control de pequeños sangrados, reforzando su valor terapéutico como metabolito con acción astringente y protectora en lesiones cutáneas en estados leves.

Los taninos presentes en la *Matricaria chamomilla* desempeñan un papel fundamental en la cicatrización de heridas superficiales debido a su gran acción astringente. Su capacidad para formar una capa protectora sobre el tejido dañado contribuye a reducir el exudado, controlar sangrados leves y proteger la superficie de la herida frente a agentes externos. Sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas favorecen la prevención de infecciones y una evolución más adecuada del proceso cicatricial.

En el caso del α -bisabolol, se reconoce como un metabolito clave del aceite esencial de *Matricaria chamomilla*, cuyo aporte a la cicatrización de heridas superficiales se asocia principalmente con su acción calmante, antiinflamatoria y protectora del tejido cutáneo. Aunque no actúa como un agente coagulante directo, su capacidad para disminuir la inflamación local, reducir el exudado y preservar la integridad de la barrera cutánea favorece la estabilización del área lesionada y crea condiciones adecuadas para la reparación tisular.

En conclusión, el camazuleno se reconoce como un metabolito relevante dentro del perfil fitoquímico de *Matricaria chamomilla*, cuyo principal aporte en la cicatrización de heridas superficiales se asocia a su acción antiinflamatoria, antioxidante y calmante. Estas propiedades favorecen la protección del tejido dañado, reducen la irritación local y contribuyen a crear un entorno cutáneo más estable durante las etapas iniciales del proceso de reparación.

Adicionalmente, la capacidad para disminuir la inflamación y el estrés oxidativo contribuye de manera indirecta al mantenimiento de condiciones asépticas en la herida lo cual resulta fundamental para prevenir la proliferación microbiana y evitar complicaciones

infecciosas. En este sentido, su aporte se orienta principalmente al control local del entorno tisular, más que a una acción coagulante directa.

5.1.2. Explicar el mecanismo de acción de los metabolitos por el cual pueden llegar a interactuar con las proteínas plasmática y de esta manera contribuir al proceso de cicatrización.

Curcumina y su modulación de la inflamación

La curcumina contribuye a la cicatrización de heridas mediante la modulación de proteínas plasmáticas y celulares involucradas en la respuesta inflamatoria, particularmente a través del bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) directamente relacionada con la prevención de la activación del NF- κ B.

Curcumina y regulación del estrés oxidativo (ROS, Nrf2, GSH)

El equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos antioxidantes endógenos es fundamental para un proceso de cicatrización adecuado. Cuando las ROS se producen en exceso generan estrés oxidativo, daño a proteínas, lípidos, ADN y como resultado prolongan la respuesta inflamatoria, lo que por ende retrasa la regeneración tisular.

En este aspecto la curcumina se posiciona como un compuesto bioactivo con alto potencial terapéutico debido a su capacidad para modular el estrés oxidativo. Gracias a su estructura química esta le permite neutralizar radicales libres, limitar las reacciones de oxidación en cadena, quelar metales involucrados en la generación de ROS y activar la vía Nrf2-Keap1, fortaleciendo las enzimas antioxidantes y mecanismos citoprotectores. Dando paso a los efectos que contribuyen a preservar la viabilidad de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, siendo estas células clave en el proceso de reparación tisular.

Curcumina y la formación de tejido de granulación

El tejido de granulación cumple un papel esencial en la fase proliferativa de la cicatrización, al actuar como una base estructural para la regeneración de la piel y el cierre

de la herida. La curcumina contribuye de manera significativa a este proceso al estimular la proliferación y migración de fibroblastos, fortalecer la matriz extracelular y promover la angiogénesis, lo que favorece un mayor aporte de oxígeno, nutrientes y factores de crecimiento, permitiendo una reparación tisular más organizada, estable y eficiente.

Curcumina y deposición de colágeno

El colágeno cumple un papel fundamental en la cicatrización de heridas, ya que aporta resistencia, estabilidad y calidad estructural al tejido reparado. La curcumina contribuye de manera positiva a este proceso al estimular la actividad de los fibroblastos y aumentar la producción y organización del colágeno, lo que favorece la formación de cicatrices más firmes, mejor estructuradas y con una apariencia más adecuada, además de reducir el riesgo de cicatrices débiles o hipertróficas.

La demetoxicurcumina es un curcuminoide con una actividad antioxidante elevada demostrada experimentalmente, evidenciada por sus bajos valores de IC50 en ensayos de captura de radicales libres. Su mecanismo de acción se fundamenta en la capacidad de sus grupos hidroxilo fenólicos para donar electrones o átomos de hidrógeno a las especies reactivas de oxígeno, interrumpiendo así las reacciones oxidativas en cadena que pueden comprometer la integridad celular.

La estabilidad del radical formado tras la donación, gracias a la resonancia en su estructura aromática, permite que actúe como antioxidante de manera eficiente sin generar daño adicional. En el contexto de la cicatrización, esta capacidad antioxidante adquiere especial relevancia ya que contribuye a proteger fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales del daño oxidativo, favoreciendo la transición adecuada de la fase inflamatoria hacia la fase proliferativa.

La demetoxicurcumina se posiciona como un metabolito bioactivo con potencial significativo dentro de estrategias tópicas orientadas a la reparación tisular, especialmente en condiciones donde el estrés oxidativo constituye un factor limitante en la regeneración cutánea.

La bisdemetoxicurcumina es un curcuminoide con actividad antioxidante demostrada experimentalmente, capaz de neutralizar radicales libres mediante la donación de hidrógeno desde sus grupos hidroxilo fenólicos. Aunque su potencia antioxidante es ligeramente menor en comparación con la demetoxicurcumina según los valores de IC₅₀ reportados, mantiene una capacidad significativa para reducir especies reactivas de oxígeno.

Desde el punto de vista estructural, la ausencia de grupos metoxi en su estructura podría no solo explicar su ligera diferencia en potencia antioxidante, sino también conferirle posibles ventajas en términos de estabilidad molecular bajo determinadas condiciones, como variaciones de pH, exposición a luz, procesos oxidativos ambientales o cambios de temperatura durante la fabricación. Estas características podrían influir en su degradación, perfil de liberación y permanencia en el sitio de aplicación.

La ciclocurcumina es un curcuminoide con un perfil farmacológico amplio y estructuralmente diferenciado, lo que le confiere múltiples mecanismos de acción descritos en la literatura. Sin embargo, dentro del contexto de la presente investigación, su relevancia radica principalmente en sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias las cuales intervienen directamente en la fisiopatología del proceso de cicatrización.

La apigenina presenta un perfil farmacológico cutáneo integral, caracterizado por la modulación simultánea de vías asociadas a inflamación, respuesta inmune, estrés oxidativo, función de barrera y control de supervivencia celular. En afecciones inflamatorias (dermatitis atópica, prurito y psoriasis), su acción se orienta a disminuir mediadores y rutas clave (JAK/STAT, NF- κ B, TLR4, ERK/JNK), mientras que en condiciones asociadas a daño oxidativo y celular (radiación UV y vitíligo) destaca por protección del ADN y activación de defensa antioxidante (Nrf2 y enzimas). Además en cáncer cutáneo, muestra mecanismos diferenciados que incluyen inhibición de rutas proliferativas (Akt/mTOR) e inducción de apoptosis, lo cual sustenta su interés como compuesto bioactivo con potencial terapéutico y coadyuvante.

Los taninos representan compuestos con un papel relevante en la cicatrización cutánea debido a su capacidad antioxidante, astringente y moduladora del microambiente tisular. Su acción quelante sobre radicales libres contribuye a la disminución del estrés oxidativo en la fase inflamatoria, mientras que su efecto sobre la contracción de la herida, la angiogénesis y la actividad fibroblástica favorece la progresión hacia la fase proliferativa.

La evidencia experimental no siempre derivada específicamente de *Matricaria chamomilla*, respalda el potencial cicatrizante de fracciones ricas en taninos al demostrar mejoras en la epitelización y en la resistencia mecánica del tejido reparado. Por tanto, los taninos pueden considerarse coadyuvantes funcionales dentro de formulaciones tópicas destinadas al manejo de heridas superficiales

Más que suprimir la inflamación, el α -bisabolol contribuye a regularla, favoreciendo una transición más ordenada hacia la fase proliferativa y disminuyendo el riesgo de inflamación crónica o daño tisular como efecto secundario. Su excelente perfil de seguridad cutánea refuerza su aplicabilidad en formulaciones tópicas de uso prolongado. Y en el contexto de *Matricaria chamomilla*, el α -bisabolol puede considerarse uno de los componentes con mayor peso terapéutico directo en la modulación del proceso cicatricial.

El camazuleno tiene un papel de apoyo en el proceso de cicatrización, principalmente porque ayuda a controlar la inflamación y a disminuir el estrés oxidativo en la herida al regular moléculas como ICAM-1, contribuye a evitar que lleguen demasiadas células inflamatorias al sitio de la lesión, lo que previene que la fase inflamatoria se prolongue más de lo necesario. Además, su acción antioxidante y antimicrobiana ayuda a mantener un ambiente más estable y protegido en la herida.

Aunque por sí solo puede no ser tan potente como otros compuestos como la matricina o el α -bisabolol, el camazuleno es importante dentro del conjunto de sustancias presentes en *Matricaria chamomilla*. Su efecto no depende de una acción aislada, sino del trabajo conjunto

con otros compuestos de la planta, lo que favorece que la herida avance correctamente hacia la fase proliferativa y logre una reparación adecuada del tejido.

Las proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina sérica, desempeñan un papel fundamental en el comportamiento farmacocinético de los metabolitos bioactivos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*. La evidencia científica indica que compuestos como la curcumina y la apigenina presentan afinidad por esta proteína, formando complejos reversibles que facilitan su transporte en el torrente sanguíneo.

Esta interacción resulta especialmente relevante debido a la naturaleza hidrofóbica y la baja biodisponibilidad característica de estos metabolitos, ya que la unión a la albúmina contribuye a mejorar su estabilidad plasmática, prolongar su permanencia en circulación y favorecer su distribución hacia los tejidos.

5.1.3. Proponer un prototipo experimental de una forma farmacéutica tópica a base de extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* orientando su aplicación hacia la cicatrización y tratamiento de heridas superficiales.

Los resultados obtenidos indican que tanto la formulación en crema como la solución hidroalcohólica presentan un comportamiento dependiente de la concentración, observándose una disminución progresiva del crecimiento microbiano conforme aumenta la proporción de los extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* en las formulaciones evaluadas. Este comportamiento sugiere que los metabolitos presentes en estas especies vegetales podrían ejercer un efecto inhibitorio frente al desarrollo de microorganismos que comúnmente dan paso a infecciones cutáneas superficiales.

Asimismo, la elaboración del prototipo farmacéutico permitió relacionar los conocimientos obtenidos en los objetivos anteriores sobre la composición fitoquímica de ambas plantas y el posible papel de sus metabolitos en procesos biológicos relevantes para la cicatrización. En este sentido, compuestos como curcuminoides, flavonoides y taninos han sido descritos por su capacidad de participar en procesos antiinflamatorios, antioxidantes y

de protección tisular, lo que podría contribuir a favorecer un ambiente adecuado para la reparación del tejido lesionado. Adicionalmente, la formulación en crema fue ajustada a un pH de 5.2, rango cercano al pH fisiológico de la superficie cutánea que es de 4.5-5.5, lo que favorece la compatibilidad con la piel y contribuye a mantener la integridad de la barrera cutánea durante su aplicación en heridas superficiales. De igual manera, la crema constituye una forma farmacéutica tópica de fácil aplicación, lo que permite su uso directo sobre la zona afectada; además, esta característica representa una ventaja frente a otras presentaciones, como las soluciones hidroalcohólicas, ya que facilita su manejo, mejora la permanencia del producto en la piel y reduce el riesgo de irritación o evaporación rápida. Finalmente, al emplearse en un envase adecuado, se puede contribuir a disminuir el riesgo de contaminación de la formulación durante su uso.

En conjunto, estos hallazgos permiten sustentar la propuesta de las formulaciones desarrolladas como prototipos experimentales de productos tópicos a base de extractos de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*, orientados al manejo de heridas superficiales. De esta manera, el desarrollo del protocolo experimental y la evaluación preliminar de las formulaciones contribuyen a responder al objetivo general de la investigación, al integrar el estudio de los metabolitos presentes en ambas especies vegetales con el diseño de una forma farmacéutica tópica con potencial aplicación en el proceso de cicatrización.

Entre los principales retos que podrían presentarse durante la formulación se encuentran la separación de fases pasado un lapso de tiempo, cambios de viscosidad, variaciones en el color u olor con el tiempo y la posible degradación de metabolitos fotosensibles.

Por todo lo anteriormente expuesto, surge la necesidad de retomar la pregunta de investigación planteada al inicio de este estudio: ¿Cómo contribuyen los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* con afinidad por proteínas plasmáticas al diseño experimental de un prototipo de una forma farmacéutica tópica cicatrizante para heridas superficiales? A partir del análisis realizado, se puede concluir que los metabolitos identificados en ambas especies vegetales, particularmente compuestos fenólicos como

curcuminoides, flavonoides y taninos, poseen propiedades biológicas que pueden favorecer procesos relevantes para la cicatrización, tales como la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y antioxidante.

La incorporación experimental de estos extractos en la formulación tópica permitió desarrollar un prototipo farmacéutico que demostró un comportamiento dependiente de la concentración frente al crecimiento microbiano, lo cual sugiere su potencial aplicación en el manejo de heridas superficiales. De esta manera, el experimento evidencia que los metabolitos presentes en *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla* constituyen una base científica relevante para el diseño de formulaciones tópicas orientadas al apoyo de los procesos de cicatrización cutánea.

5.2. RECOMENDACIONES

Los resultados analizados a lo largo de la presente investigación permiten proponer una serie de recomendaciones orientadas tanto a la práctica clínica como al desarrollo de futuras líneas de investigación. Estas sugerencias se fundamentan en la evidencia científica disponible sobre los compuestos bioactivos estudiados y su posible contribución dentro del proceso de cicatrización cutánea, con el propósito de promover estrategias terapéuticas complementarias, seguras y basadas en productos de origen natural.

5.2.1. A profesionales de salud

Puede considerarse el uso de formulaciones tópicas que contengan apigenina como coadyuvantes en el manejo de heridas superficiales, irritaciones cutáneas y lesiones pequeñas, especialmente en pacientes con piel sensible, ya que, contribuyen al fortalecimiento de la barrera cutánea y favorecen una cicatrización más ordenada. Esto respalda su aplicación dentro de protocolos de cuidado dermatológico no invasivo.

Se recomienda el uso de preparaciones tópicas ricas en taninos para el control del exudado, la protección de la superficie de la herida y la prevención de infecciones en lesiones cutáneas leves ya que su acción astringente y antimicrobiana los posiciona como una

alternativa terapéutica útil en el manejo inicial de heridas superficiales, especialmente en contextos ambulatorios o de atención primaria.

En cuando a el α -bisabolol que este sea considerado como un ingrediente clave en formulaciones tópicas destinadas al tratamiento de piel irritada, inflamada o con heridas superficiales, debido a su efecto calmante y protector ya que su uso resulta especialmente adecuado en etapas tempranas de la cicatrización, donde la reducción de la inflamación y la protección de la barrera cutánea son determinantes para una adecuada reparación tisular.

Si bien la evidencia científica sobre el papel específico de la ciclocurcumina en la cicatrización de heridas es aún limitada, su estructura única y su actividad biológica demostrada sugieren que podría representar un compuesto de interés para futuras investigaciones, particularmente en el estudio de sus efectos sobre procesos celulares asociados a la reparación tisular y la regeneración de tejidos.

Es recomendable considerar el potencial antiinflamatorio de la curcumina como un complemento terapéutico en el manejo de heridas superficiales, especialmente en pacientes con inflamación prolongada.

Considerar el potencial de la curcumina como un coadyuvante en el manejo de heridas en pacientes con antecedentes de mala cicatrización o tendencia a desarrollar cicatrices hipertróficas, debido a su capacidad para estimular la producción y organización del colágeno, lo que podría contribuir a mejorar la calidad estructural y estética de la cicatriz.

Se sugiere que profesionales del área dermatológica y oncológica consideren la evidencia existente sobre los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores de la apigenina como base para futuras estrategias complementarias en el manejo de afecciones cutáneas. Aunque se requiere mayor evidencia clínica, los mecanismos descritos respaldan su potencial como coadyuvante en patologías caracterizadas por inflamación persistente, alteración de la barrera cutánea o proliferación celular descontrolada.

5.2.2 A futuras investigaciones

Se sugiere que estudios posteriores se enfoquen en el desarrollo y evaluación de sistemas de liberación tópica avanzados para la curcumina, tales como nanoemulsiones, liposomas o hidrogeles, ya que estos sistemas permiten mejorar su estabilidad y biodisponibilidad al proteger los compuestos activos de la degradación, aumentar su solubilidad y favorecer su penetración a través de la piel en comparación con formulaciones convencionales como las cremas. Asimismo, resulta importante realizar estudios comparativos que evalúen la eficacia clínica de estas formulaciones optimizadas en heridas superficiales, permitiendo establecer protocolos terapéuticos más eficaces y seguros.

Ampliar los estudios experimentales y preclínicos sobre la demetoxicurcumina, particularmente aquellos orientados a evaluar su estabilidad química, comportamiento en formulaciones tópicas y posible sinergia con la curcumina. El análisis de su contribución como componente auxiliar podría aportar información relevante para el diseño de formulaciones más estables y con mayor eficacia terapéutica en la cicatrización de heridas superficiales. Esta modificación estructural le otorga una mayor resistencia a la degradación en condiciones alcalinas, lo cual representa una ventaja significativa desde el punto de vista de la estabilidad química.

Posicionarla como un metabolito de interés para futuras investigaciones, orientadas a evaluar su comportamiento en diferentes sistemas de formulación y condiciones ambientales y el aprovechamiento de su mayor estabilidad en situaciones donde la curcumina presenta limitaciones, permitiendo optimizar el potencial terapéutico global de los curcuminoides en aplicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas superficiales.

Fomentar investigaciones específicas que permitan caracterizar el papel de la bisdemetoxicurcumina en el proceso de cicatrización, considerando realizar estudios *in vitro* como *in vivo* para brindar mejores conclusiones de sus usos. Un análisis de su acción individual y en combinación con otros curcuminoides podría contribuir a una mejor comprensión del efecto conjunto de los metabolitos de *Cúrcuma longa*, fortaleciendo la evidencia científica sobre su potencial terapéutico.

Estudios orientados a explorar la posible participación indirecta de la ciclocurcumina en la reparación tisular, especialmente en relación con su efecto sobre la regulación vascular y el entorno microcirculatorio.

Profundizar en estudios que evalúen el papel del camazuleno en el mantenimiento de condiciones asépticas locales durante la cicatrización de heridas superficiales. Además optar por investigaciones orientadas a su actividad antioxidante y calmante podrían aportar evidencia adicional sobre su utilidad en formulaciones tópicas enfocadas en la prevención de infecciones y el control del entorno tisular en etapas iniciales de la reparación cutánea.

Se recomienda que futuras investigaciones profundicen en la evaluación del efecto de la curcumina sobre la vía Nrf2 y los niveles de glutatión en modelos clínicos de cicatrización, con el fin de optimizar su aplicación terapéutica en heridas superficiales.

Se recomienda profundizar en el estudio del efecto de la curcumina sobre la formación de tejido de granulación mediante análisis experimentales y ensayos clínicos, con el fin de evaluar su impacto en la calidad del tejido regenerado y establecer un posible estándar en los tiempos de cicatrización de heridas superficiales.

Se recomienda evaluar comparativamente la estabilidad fisicoquímica de la demetoxicurcumina frente a la curcumina en diferentes condiciones de pH, exposición a la luz, oxidación ambiental y temperatura, con el fin de determinar si la ausencia de un grupo metoxi en su estructura la hace ligeramente menos susceptible a ciertas reacciones de degradación. Con base en los resultados obtenidos, se podría establecer si estas diferencias estructurales se traducen en ventajas farmacotécnicas relevantes para el desarrollo de formulaciones tópicas.

Se sugiere realizar estudios de estabilidad acelerada a la bisdemetoxicurcumina, análisis de degradación comparativa y evaluaciones en modelos celulares sometidos a estrés

oxidativo, con el fin de determinar si las diferencias estructurales observadas se traducen en ventajas fármacotécnicas o terapéuticas relevantes en el contexto de la cicatrización cutánea.

Se recomienda el desarrollo de estudios comparativos que permitan evaluar de manera sistemática en cuál de sus diferentes mecanismos de acción la ciclocurcumina presenta mayor potencia biológica y relevancia terapéutica. Ya que dicho análisis podría realizarse mediante modelos experimentales dirigidos a cada una de sus principales áreas de acción (antioxidante, antiinflamatoria, antiviral, antitumoral, neuroprotectora y cardiovascular), esto con el fin de determinar en cuál de estas ramas se manifiesta su mayor efecto farmacológico.

Este enfoque permitiría no solo profundizar en su papel dentro del proceso de cicatrización, sino también identificar la aplicación clínica donde su potencial pueda ser explotado de manera más eficiente. De esta manera se lograría ampliar la comprensión del perfil farmacodinámico de la molécula y facilitaría su direccionamiento estratégico hacia desarrollos farmacéuticos específicos.

En relación con el cáncer de piel, se recomienda impulsar estudios que evalúen a la apigenina como posible tratamiento complementario o coadyuvante, considerando los mecanismos descritos tanto en carcinoma escamoso (inhibición de Akt/mTOR, inducción de autofagia y disminución de PKC) como en melanoma (inducción de apoptosis y disminución de vías de supervivencia como STAT3, Akt y MAPK). Estos estudios permitirían analizar su posible uso en combinación con terapias existentes y definir en qué tipo de tumor podría aportar mayor beneficio.

Se recomienda explorar el desarrollo de formulaciones tópicas ricas en taninos orientadas al uso veterinario, considerando la evidencia preclínica existente en modelos murinos. Esta línea podría representar una alternativa fitoterapéutica para el manejo de heridas superficiales en animales domésticos y de producción.

Se recomienda ampliar la investigación del α -bisabolol hacia modelos de heridas crónicas asociadas a diabetes, debido a que este tipo de lesiones se caracterizan por una inflamación prolongada, exceso de citoquinas proinflamatorias (como TNF- α e IL-6), aumento de estrés oxidativo, menor angiogénesis y un ambiente que dificulta la formación de tejido de granulación y el cierre adecuado de la herida.

Sería pertinente profundizar en la comparación entre extractos no destilados ricos en matricina y aceite esencial destilado rico en camazuleno, con el fin de explorar si el proceso de destilación influye en la recuperación o posible degradación de metabolitos activos relevantes para la cicatrización, particularmente en función de la temperatura empleada. Asimismo, se recomienda realizar estudios fisicoquímicos y farmacológicos que permitan determinar cómo estas variaciones en el perfil de metabolitos impactan la actividad biológica del extracto.

Debido a que compuestos como la curcumina y la apigenina pueden unirse a la albúmina sérica y utilizarla como medio de transporte en la sangre, resulta conveniente explorar la posibilidad de emplear estos metabolitos en combinación con otros fármacos o compuestos bioactivos. Esta interacción podría contribuir a mejorar el transporte y la estabilidad de moléculas con baja solubilidad dentro del organismo, representando una posible estrategia para optimizar su distribución sistémica.

A partir de los resultados obtenidos en este estudio, se recomienda profundizar en la evaluación del potencial terapéutico de las formulaciones desarrolladas a base de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*. Y en particular sería pertinente realizar estudios microbiológicos más específicos que permitan identificar con mayor precisión los microorganismos susceptibles a la acción de los extractos vegetales.

Se sugiere la realización de estudios in vivo del efecto cicatrizante del prototipo desarrollado, iniciando con modelos animales como ratas, que permitan analizar de manera integral el proceso de cicatrización. En estos estudios se podrían evaluar parámetros como el porcentaje de cierre de la herida y la formación de tejido de granulación. Asimismo, sería

importante complementar estos ensayos con pruebas de seguridad cutánea, incluyendo estudios de irritación dérmica, citotoxicidad en células de la piel y tolerancia dérmica, con el fin de garantizar la viabilidad y seguridad del prototipo como alternativa terapéutica.

Se sugiere que al prototipo se le apliquen pruebas de estabilidad acelerada tales como almacenamiento en cámara climática a diferentes condiciones de temperatura y humedad, ciclos de calentamiento-enfriamiento, exposición controlada a la luz y evaluación periódica de pH, viscosidad, color, olor, homogeneidad y separación de fases.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS

1. PAHO/OPS. <https://hia.paho.org/es/perfiles-de-pais/costa-rica>. 2024. Salud en las Américas. 2024.
2. Kumari A, Raina N, Wahi A, Goh KW, Sharma P, Nagpal R, et al. Wound-Healing Effects of Curcumin and Its Nanoformulations: A Comprehensive Review. *Pharmaceutics*. MDPI; 2022. doi:10.3390/pharmaceutics14112288
3. Niknam S, Tofighi Z, Faramarzi MA, Amin Abdollahifar M, Sajadi E, Dinarvand R, et al. Polyherbal combination for wound healing: *Matricaria chamomilla* L. and *Punica granatum* L. [Internet]. 2021. doi:10.1007/s40199-021-00392-x/Published
4. Dasari N, Jiang A, Skochdopole A, Chung J, Reece EM, Vorstenbosch J, et al. Updates in Diabetic Wound Healing, Inflammation, and Scarring. *Semin Plast Surg*. 2021 Aug 1;35(3):153–8. doi:10.1055/s-0041-1731460
5. Guo S, DiPietro LA. Critical review in oral biology & medicine: Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219–29. doi:10.1177/0022034509359125 PubMed PMID: 20139336.
6. Celik C, Lee STT, Tanoto FR, Veleba M, Kline K, Thibault G. Decoding the complexity of delayed wound healing following *Enterococcus faecalis* infection. *Elife*. 2024 May 20;13. doi:10.7554/elife.95113
7. Hunt M, Torres M, Bachar-Wikstrom E, Wikstrom JD. Cellular and molecular roles of reactive oxygen species in wound healing. *Communications Biology*. Nature Research; 2024. doi:10.1038/s42003-024-07219-w PubMed PMID: 39562800.
8. Hajialyani M, Tewari D, Sobarzo-Sánchez E, Nabavi SM, Farzaei MH, Abdollahi M. Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: Therapeutic targets and drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 5023–43. doi:10.2147/IJN.S174072 PubMed PMID: 30214204.
9. Akram W, Ahmed S, Rihan M, Arora S, Khalid M, Ahmad S, et al. An updated comprehensive review of the therapeutic properties of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *International Journal of Food Properties*. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 133–64. doi:10.1080/10942912.2023.2293661
10. Sivamani RK, Ma BR, Wehrli LN, Maverakis E. Phytochemicals and Naturally Derived Substances for Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2012 Oct;1(5):213–7. doi:10.1089/wound.2011.0330
11. Gonzalez ACDO, Andrade ZDA, Costa TF, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2016. p. 614–20. doi:10.1590/abd1806-4841.20164741 PubMed PMID: 27828635.
12. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with a bright future (review). *Molecular Medicine Reports*. 2010. p. 895–901. doi:10.3892/mmr.2010.377
13. López RS. Tratamiento de las heridas a través del tiempo Treatment of wounds through time. *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva* • [Internet]. 2022;28(1):56–60. Available from: <http://www.ciplastica.com>•
14. López Cordero JA. Tratamientos médico-quirúrgicos medievales según los libros de montería Medico-surgical treatments in medieval books of hunting. 2012;3.

15. Kaban VE, Nasri N, Rani Z, Suci N, Swandi E, Sekali K, et al. Journal of Pharmaceutical and Sciences The effect of turmeric parent extract gel (*Curcuma longa* Linn) on incision wound healing in male white rats (*Rattus norvegicus*) Pengaruh gel ekstrak induk kunyit (*Curcuma longa* linn) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*). JPS. 2020;2024(4):616–27. doi:10.36490/journal-jps.com
16. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY, et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of *Curcuma longa* Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2022. doi:10.3389/fphar.2022.820806 PubMed PMID: 35401176.
17. Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals*. MDPI; 2022. doi:10.3390/ph15101284
18. Sorg H, Sorg CGG. Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. *European Surgical Research*. S. Karger AG; 2023. p. 141–57. doi:10.1159/000528271 PubMed PMID: 36417847.
19. Alberts A, Lungescu IA, Niculescu AG, Grumezescu AM. Natural Products for Improving Soft Tissue Healing: Mechanisms, Innovations, and Clinical Potential. *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/pharmaceutics17060758
20. Mihaoui A El, Esteves Da Silva JCG, Charfi S, Castillo MEC, Lamarti A, Arnao MB. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. 2022 Apr 1;12(4). doi:10.3390/life12040479
21. Velarde Negrete J, Moya Pucho V, Escobar Hinojosa M, Tames Teran J, Orellana Soliz J. Actividad cicatrizante de geles con extractos vegetales versus el cicatricure gel en heridas de conejos. *Revista de Investigación e Información en Salud*. 2022 Dec 29;17(43):35–46. doi:10.52428/20756208.v17i43.402
22. Campos Elizondo SCRVS LTUMSVMR y WHSofia. UCR [Internet]. 2020 [cited 2025 Sep 24]. Jóvenes de la UCR idean una espuma natural para ayudar a sanar los “piquetes” después del parto. Available from: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2020/12/10/jovenes-de-la-ucr-idean-una-espuma-natural-para-ayudar-a-sanar-los-piquetes-despues-del-parto/imprimir.html?empotrar=true&ruta=https%3A%2F%2Fwww.ucr.ac.cr%2Fnoticias%2F2020%2F12%2F10%2Fjovenes-de-la-ucr-idean-una-espuma-natural-para-ayudar-a-sanar-los-piquetes-despues-del-parto>
23. Vindas Segura M. UCR. 2023. Investigación científica de la UCR genera producto natural que coadyuva al cuidado de la salud.
24. Quirós-Fallas MI, Vargas-Huertas F, Quesada-Mora S, Azofeifa-Cordero G, Wilhelm-Romero K, Vásquez-Castro F, et al. Polyphenolic HRMS Characterization, Contents and Antioxidant Activity of *Curcuma longa* Rhizomes from Costa Rica. *Antioxidants*. 2022 Apr 1;11(4). doi:10.3390/antiox11040620
25. Murillo I. UNIVERSIDAD DE COSTA RICA.
26. Integrated Taxonomic Information System - Report. *Curcuma longa* L. [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 3]. Available from: <https://www.itis.gov> doi:<https://www.itis.gov>

27. Lim T. Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. In: Vol. 12. Springer; 2016. p. 241–362.
28. Saiz De Cos P. Cúrcuma I (*Curcuma longa* L.). *Reduca (Biología) Serie Botánica* [Internet]. 2014;7(2):84–99. Available from: www.eol.org
29. Vo TS, Vo TTBC, Vo TTTN, Lai TNH. Turmeric (*Curcuma longa* L.): Chemical components and their effective clinical applications. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*. Turkish Chemical Society; 2021. p. 883–98. doi:10.18596/JOTCSA.913136
30. Tian WW, Liu L, Chen P, Yu DM, Li QM, Hua H, et al. *Curcuma Longa* (turmeric): from traditional applications to modern plant medicine research hotspots. *Chinese Medicine (United Kingdom)*. BioMed Central Ltd; 2025. doi:10.1186/s13020-025-01115-z
31. Liehn EA, Hector A. CF. Inflammation between defense and disease: impact on tissue repair and chronic sickness. *Discoveries*. 2015 Mar 31;3(1):e42. doi:10.15190/d.2015.34
32. Jain P, Pandey R, Shankar Shukla S. *Inflammation: Natural Resources and Its Applications* [Internet]. 2015. Available from: <http://www.springer.com/series/10916>
33. Gkrinia EMM, Belančić A. The Mechanisms of Chronic Inflammation in Obesity and Potential Therapeutic Strategies: A Narrative Review. *Current Issues in Molecular Biology*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/cimb47050357
34. Kim ME, Lee JS. Advances in the Regulation of Inflammatory Mediators in Nitric Oxide Synthase: Implications for Disease Modulation and Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/ijms26031204 PubMed PMID: 39940974.
35. Goetz Moro M, Vargas Sanchez PK, Lupepsa AC, Baller EM, Nobre Franco GC. *Biología de la ciclooxigenasa en la función renal – Revisión de la literatura*. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2017 Feb 7;4(1):27. doi:10.22265/acnef.4.1.263
36. Calhella RC, Haddad H, Ribeiro L, Heleno SA, Carcho M, Barros L. *Inflammation: What's There and What's New?* *Applied Sciences (Switzerland)*. MDPI; 2023. doi:10.3390/app13042312
37. Filippi MD. Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives [Internet]. 2019. Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/20/2149/1557242/blood844605.pdf>
38. Seely AJ; Pascual JL; Christou NV. Science review: Cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance. *Crit Care*. 2003 Aug;7(4):291–307.
39. Göbel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders—a systematic review. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. doi:10.3389/fimmu.2018.01731 PubMed PMID: 30105021.
40. Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, Ekdahl KN, Huber-Lang M. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis [Internet]. doi:10.1007/s00281-021-00872-x/Published
41. Martins YC, Ribeiro-Gomes FL, Daniel-Ribeiro CT. A short history of innate immunity. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. Fundacao Oswaldo Cruz; 2023. doi:10.1590/0074-02760230023 PubMed PMID: 37162063.

42. Abdulkhaleq LA, Assi MA, Abdullah R, Zamri-Saad M, Taufiq-Yap YH, Hezmee MNM. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*. Veterinary World; 2018. p. 627–35. doi:10.14202/vetworld.2018.627-635 PubMed PMID: 29915501.
43. Dileepan KN, Raveendran V V., Sharma R, Abraham H, Barua R, Singh V, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2023. doi:10.3389/fmed.2023.1213320
44. Imamdin A, van der Vorst EPC. Exploring the Role of Serotonin as an Immune Modulatory Component in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023. doi:10.3390/ijms24021549 PubMed PMID: 36675065.
45. Garcia-Garcia L, Olle L, Martin M, Roca-Ferrer J, Muñoz-Cano R. Adenosine signaling in mast cells and allergic diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. doi:10.3390/ijms22105203 PubMed PMID: 34068999.
46. Gye YP, Christman JW. Involvement of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in the molecular pathogenesis of inflammatory lung diseases. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006. doi:10.1152/ajplung.00513.2005 PubMed PMID: 16603593.
47. Lee M, Boyce JA, Barrett NA. Cysteinyl Leukotrienes in Allergic Inflammation AA: arachidonic acid PGE 2 : prostaglandin E 2 LTB 4 : leukotriene B 4 LTC 4 : leukotriene C 4 LTD 4 : leukotriene D 4 LTE 4 : leukotriene E 4 cPLA 2 : cytosolic phospholipase A 2 LTA 4 : leukotriene A 4 LTA 4 H: LTA 4 hydrolase LTC 4 S: LTC 4 synthase. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease Annu Rev Pathol Mech Dis* 2025. 2025;39:115–56. doi:10.1146/annurev-pathmechdis
48. Choi BY, Ye YM. Role of Platelet-Activating Factor in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/ijms252212143 PubMed PMID: 39596211.
49. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Birkhauser Verlag AG; 2015. p. 41–52. doi:10.1007/s00005-014-0310-1 PubMed PMID: 25288367.
50. Dagnino APA, Campos MM, Silva RBM. Kinins and their receptors in infectious diseases. *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2020. p. 1–28. doi:10.3390/ph13090215
51. X. Filellaa RMAMB. Funciones de las citocinas.
52. Leung DYM., Akdis CA., Sampson HA., Szeffler SJ., Bonilla FA. *Pediatric allergy : principles and practice*. Elsevier; 2016.
53. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 1;21(7). doi:10.3390/ijms21072605 PubMed PMID: 32283655.
54. Novale K. *Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics Anti-and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids: One Hormone, Two Actions*. *Clin Pharmacol Biopharm* 2023. 2023;12:1. doi:10.4172/2167-065X.1000310
55. Ghasemian M, Owlia S, Owlia MB. Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines. *Advances in Pharmacological Sciences*. Hindawi Limited; 2016. doi:10.1155/2016/9130979

56. Afolayan AJ, Aboyade OM, Adedapo AA, Sofidiya MO. Anti-inflammatory and analgesic activity of the methanol extract of *Malva parviflora* Linn (Malvaceae) in rats. *Afr J Biotechnol* [Internet]. 2010;9(8):1225–9. Available from: <http://www.academicjournals.org/AJB>
57. Azwanida N. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Med Aromat Plants (Los Angel)*. 2015;04(03). doi:10.4172/2167-0412.1000196
58. Rasul MG. Conventional Extraction Methods Use in Medicinal Plants, their Advantages and Disadvantages. *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing*. 2018.
59. Luque de Castro MD, Priego-Capote F. Soxhlet extraction: Past and present panacea. *Journal of Chromatography A*. 2010. p. 2383–9. doi:10.1016/j.chroma.2009.11.027 PubMed PMID: 19945707.
60. Acquavia MA, Pascale R, Foti L, Carlucci G, Scrano L, Martelli G, et al. Analytical methods for extraction and identification of primary and secondary metabolites of apple (*Malus domestica*) fruits: A review. *Separations*. MDPI AG; 2021. doi:10.3390/separations8070091
61. Zych M, Pyka-Pająk A. TLC in the Analysis of Plant Material. *Processes*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/pr13113497
62. Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: Current status and future directions. *Molecules*. MDPI; 2021. doi:10.3390/molecules26195905 PubMed PMID: 34641447.
63. Samyuktha M, Mohammed Amir K, Sai Lakshmi M, Shruthi K. A Review: Pharmaceutical Gels and Its Types with Prominence Role of Its Drug Delivery Systems Author (S) Affiliation. *International Journal of Research and Analytical Reviews* [Internet]. 2023;686. Available from: www.ijrar.org
64. Sethi A, Kaur T, Malhotra SK, Gambhir ML. *Moisturizers: The slippery road*. Indian Journal of Dermatology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2016. p. 279–87. doi:10.4103/0019-5154.182427
65. López García B, Ortonobes Roig S, Rebollar CAG. PUNTOS CLAVE Pequeñeces y rarezas Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? [Internet]. Available from: www.fapap.es
66. [metodologia_de_la_investigacion_-_roberto_hernandez_sampieri](#).
67. Snyder H. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *J Bus Res*. 2019 Nov 1;104:333–9. doi:10.1016/j.jbusres.2019.07.039
68. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Nov 19;18(1). doi:10.1186/s12874-018-0611-x PubMed PMID: 30453902.
69. La EN, De M, Rodríguez C, Jorge R, Breña L, Doris O, et al. LAS VARIABLES.
70. Akbik DaniaGMalihehCWojciechRR. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci*. 2014 Oct 22;116(1):1–7.
71. José Carlos SA, López Lilia T, Meza María Guadalupe G, Erik OS, Instituto politecnico nacional T. Compuestos Curcuminoides Una Posible Solució Natural Para tratar el Natural Para tratar el Cancer. *Frontera Biotecnológica* [Internet]. 2022 May. Available from: <https://www>.

72. Adeluola AdeoluwaMZAHasanatBDanielAR. Perspectives for synthetic curcumins in chemoprevention and treatment of cancer: An update with promising analogues. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021 Sep 5 [cited 2026 Jan 28];906. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/didemethoxycurcumin>
73. Jiang T, Ghosh R, Charcosset C. Extraction, purification and applications of curcumin from plant materials-A comprehensive review. *Food Science and Technology*. 2021;112:419–30. doi:10.1016/j.tifs.2021.04.015
74. Magdalena Rafecas Martínez (Coordinadora) MCHÁDRMGPFJMN del PPBCRAMJRL y PTO. CURCUMINA-2.
75. Gasbarri C, Angelini G. Cyclocurcumin as Promising Bioactive Natural Compound: An Overview. *Molecules*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/molecules29071451 PubMed PMID: 38611731.
76. Kim K, Kim JJ, Jung Y, Noh JY, Shah Syed A, Kim CY, et al. Supporting Information: Cyclocurcumin, a Anti-Vasoconstrictive Constituent of *Curcuma longa* (Turmeric).
77. Varela Rojas Lic Bernardo Soto Oviedo I. Instituto Tecnológico de Costa Rica.
78. Allemailem KS, Almatroudi A, Alharbi HOA, AlSuhaymi N, Alsugoor MH, Aldakheel FM, et al. Apigenin: A Bioflavonoid with a Promising Role in Disease Prevention and Treatment. *Biomedicines*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/biomedicines12061353
79. Cedillo-Cortezano M, Martinez-Cuevas LR, López JAM, Barrera López IL, Escutia-Perez S, Petricevich VL. Use of Medicinal Plants in the Process of Wound Healing: A Literature Review. *Pharmaceuticals*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/ph17030303
80. Zulkefli N, Che Zahari CNM, Sayuti NH, Kamarudin AA, Saad N, Hamezah HS, et al. Flavonoids as Potential Wound-Healing Molecules: Emphasis on Pathways Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/ijms24054607 PubMed PMID: 36902038.
81. Ravichandiran V, Manivannan S. WOUND HEALING POTENTIAL OF TRANSDERMAL PATCHES CONTAINING BIOACTIVE FRACTION FROM THE BARK OF *FICUS RACEMOSA*.
82. Eddin LB, Jha NK, Goyal SN, Agrawal YO, Subramanya SB, Bastaki SMA, et al. Health Benefits, Pharmacological Effects, Molecular Mechanisms, and Therapeutic Potential of α -Bisabolol. *Nutrients*. MDPI; 2022. doi:10.3390/nu14071370 PubMed PMID: 35405982.
83. Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). Libro del Web de Química del NIST, SRD 69. 2025. α -Bisabolol.
84. Espinoza SM. Compuestos químicos y aplicaciones cosméticas de la manzanilla (*Matricaria chamomilla* L.).
85. Araya-Sibaja AM, Vargas-Huertas F, Quesada S, Azofeifa G, Vega-Baudrit JR, Navarro-Hoyos M. Characterization, Antioxidant and Cytotoxic Evaluation of Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin from *Curcuma longa* Cultivated in Costa Rica. *Separations*. 2024 Jan 1;11(1). doi:10.3390/separations11010023

86. Yoon JH, Kim MY, Cho JY. Apigenin: A Therapeutic Agent for Treatment of Skin Inflammatory Diseases and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023. doi:10.3390/ijms24021498 PubMed PMID: 36675015.
87. Maurya AK, Singh M, Dubey V, Srivastava S, Luqman S, Bawankule DU. Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net α -(-)-bisabolol Reduces Pro-inflammatory Cytokine Production and Ameliorates Skin Inflammation. *Current Pharmaceutical Biotechnology* [Internet]. 2014. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
88. Sah A, Naseef PP, Kuruniyan MS, Jain GK, Zakir F, Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals*. MDPI; 2022. doi:10.3390/ph15101284
89. Belinskaia DA, Jenkins RO, Goncharov N V. Albumin Is an Integrative Protein of Blood Plasma and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/ijms252312627 PubMed PMID: 39684339.
90. Duvall LE, Shipman AR, Shipman KE. Investigative algorithms for disorders affecting plasma proteins with a focus on albumin and the calculated globulin fraction: A narrative review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. AME Publishing Company; 2023. doi:10.21037/jlpm-23-15
91. Das P, Ingole N. Lipoproteins and Their Effects on the Cardiovascular System. *Cureus*. 2023 Nov 16. doi:10.7759/cureus.48865 PubMed PMID: 38106760.
92. Xue P, Zhang G, Zhang J, Ren L. Interaction of Flavonoids with Serum Albumin: A Review. *Curr Protein Pept Sci*. 2020 Nov 10;22(3):217–27. doi:10.2174/1389203721666201109112220 PubMed PMID: 33167830.
93. Bhusare K. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES. *Int J of Pharm Sci*. 2024;2:984. doi:10.5281/zenodo.12739436
94. Hardi J, Ruslan L. Kinetics Degradation and Shelf Life of Curcumin from Turmeric (*Curcuma domestica* Val) with Ethanol Extract Coated by Maltodextrin at Room Temperature Storage [Internet]. Vol. 06. 2023;06(1):83–8. Available from: <https://jurnal.unimed.ac.id/2012/index.php/aromatika>
95. Abubakar AR, Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020. p. 1–10. doi:10.4103/jpbs.JPBS_175_19 PubMed PMID: 32801594.
96. Sintorgan-REACTIVOS ANALITICOS-Ficha de datos de seguridad (2019).
97. Slaček G, Kotnik P, Osmić A, Postružnik V, Knez Ž, Finšgar M, et al. The Extraction Process, Separation, and Identification of Curcuminoids from Turmeric *Curcuma longa*. *Foods*. 2023 Nov 1;12(21). doi:10.3390/foods12214000
98. Choi EH, Kang H. Importance of Stratum Corneum Acidification to Restore Skin Barrier Function in Eczematous Diseases. *Annals of Dermatology*. Korean Dermatological Association; 2024. p. 1–8. doi:10.5021/ad.23.078
99. Stearate G, Cetearyl /, Stearic A/, Sodium A/, Glutamate L, Natura C, et al. Linea 3 FICHA TÉCNICA NOMBRE DEL PRODUCTO: CERA PROTELAN ENS REFERENCIA DEL PRODUCTO: EM051 INCI [Internet]. Available from: www.cremas-caseras.es

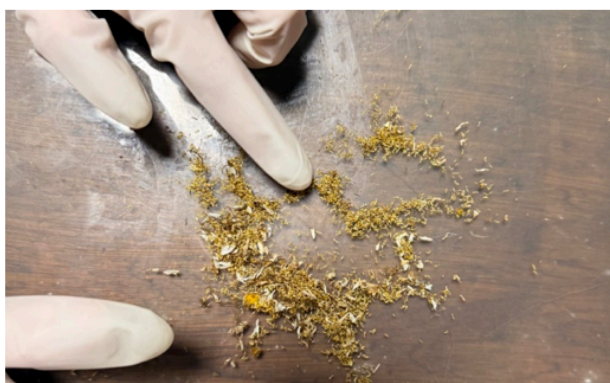
100. Acid D, Benzyl /. Linea 3 FICHA TÉCNICA NOMBRE DEL PRODUCTO: Cosgard REFERENCIA DEL PRODUCTO: Co005 INCI [Internet]. Available from: www.cremas-caseras.es
101. Aparecida Sales de Oliveira Pinto C, Elyan Azevedo Martins T, Miliani Martinez R, Batello Freire T, Valéria Robles Velasco M, Rolim Baby A. Vitamin E in Human Skin: Functionality and Topical Products. In. 2021. doi:10.5772/intechopen.98336
102. Handbook of Pharmaceutical Excipients.
103. Ospina ID. DISTRIBUIDORA DE QUÍMICOS INDUSTRIALES S.A [Internet]. Medellín, Colombia; 2020 May. Available from: www.dqisa.com
104. Interlab. AGAR SANGRE [Internet]. 2019 Dec. Available from: www.laborclin.com.br
105. Clínica Universidad de Navarra 2025. La Clínica Universidad de Navarra [Internet]. 2025 [cited 2026 Mar 25]. Agar. Available from: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/agar>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

Anexo A. *Matricaria Chamomilla*



Anexo B. Selección de las flores de la *Matricaria Chamomilla*



Anexo C. Selección de la *Cúrcuma longa*



Anexo D. Colocación de *Cúrcuma longa* a secado



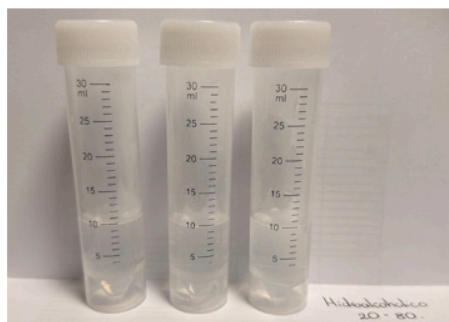
Anexo E. Polvo obtenido de la trituración de la Cúrcuma



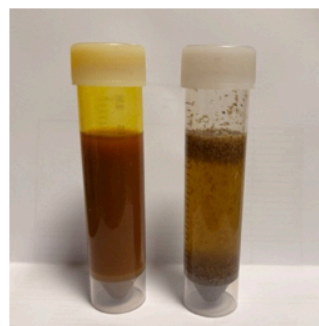
Anexo D. Flores seleccionadas posterior a la recolección



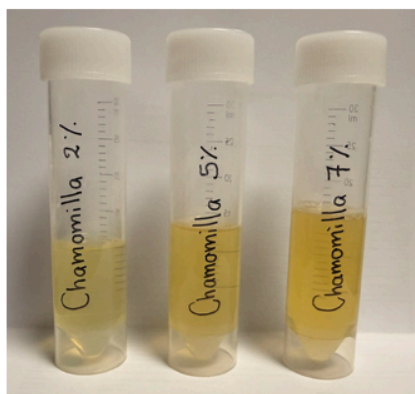
Anexo F. Preparación de mezclas hidroalcohólicas base



Anexo G. Soluciones madre de *Cúrcuma longa* y *Matricaria chamomilla*

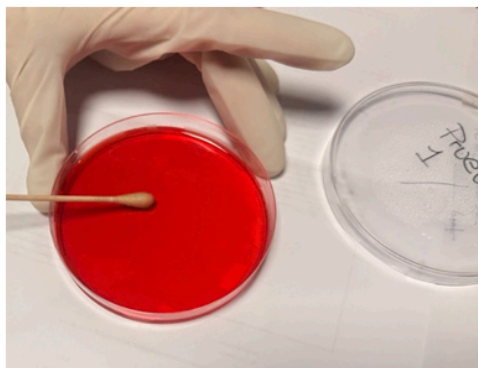
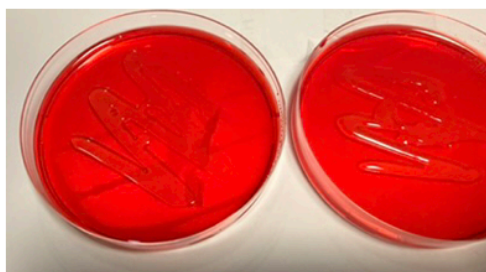


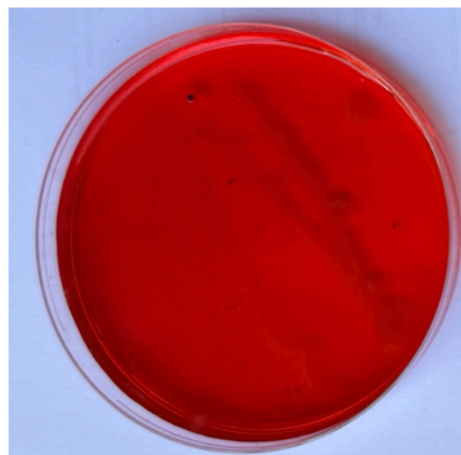
Anexo H. Soluciones hidroalcohólicas de *Matricaria chamomilla* a concentraciones de 2%, 5% y 7%.



Anexo I. Integración de la solución de *Cúrcuma longa* a la solución hidroalcohólica de *Matricaria chamomilla*



Anexo J. Cremas al 2%, 5%, 7%**Anexo K. Mezcla hidroalcohólica al 2%, 5% y 7%****Anexo L. Contaminación microbiológica de las placas.****Anexo M. Colocación de la crema****Anexo N. Colocación del spray****Anexo O. Cámara seca de incubación**

Anexo P. Resultado de placa con solo contaminación**Anexo Q. Resultado de placa con crema al 2%****Anexo R. Resultado de placa con solución hidroalcohólica al 2%****Anexo S. Resultado de placas con crema al 5%****Anexo T. Resultado de placa con solución hidroalcohólica al 5%**

**Anexo U. Resultado de placa con crema
al 7%**



**Anexo V. Resultado de placa con
solución hidroalcohólica al 7%**

