

Desarrollo de un gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* L. (Ericaceae) con actividad regeneradora de tejido dérmico

Development of a gel of *Vaccinium corymbosum* L. (Ericaceae) fruits with regenerative activity of dermal tissue

María Elena Luján Domínguez, Carmen Isolina Ayala-Jara, Ericson Félix Castillo Saavedra, César Pinedo Torres & Claudia Durand Luján

Universidad Nacional de Trujillo, PERÚ.



Resumen

El estudio tuvo como propósito desarrollar un gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* L. (Ericaceae) con actividad regeneradora de tejido dérmico. La formulación del gel se inició con la obtención del concentrado, que se realizó a partir de una mezcla de etanol y ácido cítrico al 1 %, proporción materia prima/solvente 1:3 kg/kg, temperatura 36 ± 1 °C, tiempo de extracción 2 horas, y luego se concentró en rotavapor. Posteriormente, al concentrado de *Vaccinium corymbosum* 10 % se añadieron excipientes de uso generalizado para esta forma farmacéutica. El diseño de contrastación se realizó con 24 ratas machos cepa albina Lewis distribuidas en tres grupos de contraste: control, gel del concentrado de *Vaccinium corymbosum* 10 % (problema) y Cicatricure® (patrón). Los resultados evaluaron la evolución de cicatrización en el área lesionada de 0 a 21 días (nivel macroscópico) y en el estudio histológico de cicatrización (nivel microscópico). Se concluye que el gel del concentrado de *Vaccinium corymbosum* 10 % presentó mejor capacidad regeneradora de tejido dérmico desde los 7 días de tratamiento, e incrementó la promoción de los procesos de epitelización, neovascularización, y proliferación de fibroblastos y colágeno.

Palabras clave: *Vaccinium corymbosum* L., gel, regeneración, tejido dérmico.

Abstract

The purpose of the study was to develop a gel of fruit of *Vaccinium corymbosum* L. (Ericaceae) with regenerative activity of dermal tissue. The gel formulation began with the preparation of the concentrate, which was made from a mixture of ethanol and citric acid at 1 %, raw material/solvent ratio 1:3 kg/kg, temperature 36 ± 1 °C, extraction time 2 hours, and then concentrated in rotary evaporator. Subsequently, excipients widely used for this pharmaceutical form were added to the concentrate of *Vaccinium corymbosum* 10 %. The contrast design was carried out with 24 Lewis albino strain male rats distributed in three contrast groups: control, gel of *Vaccinium corymbosum* 10 % concentrate (problem) and Cicatricure® (standard). The results evaluated the evolution of healing in the injured area from 0 to 21 days (macroscopic level) and in the histological study of cicatrization (microscopic level). It is concluded that the gel of the concentrate of *Vaccinium corymbosum* 10 % presented better regenerative capacity of dermal tissue after 7 days of treatment, and increased the promotion of the processes of epithelization, neovascularization, and proliferation of fibroblasts and collagen.

Keywords: *Vaccinium corymbosum* L., gel, regeneration, dermal tissue.

Citación: Luján, M.; C. Ayala; E. Castillo; C. Pinedo & C. Durand. 2018. Desarrollo de un gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* L. (Ericaceae) con actividad regeneradora de tejido dérmico. *Arnaldoa* 25 (2): 529-538. doi: <http://doi.org/10.22497/arnaldoa.252.25212>

Introducción

La piel es considerada una membrana fibroelástica, que interviene en el reconocimiento inmunitario, y representa una barrera de protección contra microorganismos patógenos (Guarín *et al.*, 2013).

Una herida representa la pérdida de continuidad anatómica y fisiológica de la piel, y puede clasificarse como aguda o crónica; y según el tiempo en que se produce su curación podría afectar

considerablemente la calidad de vida de las personas (Lanau *et al.*, 2017).

La curación de heridas mediante el uso de plantas medicinales es un tema tan antiguo como la historia del hombre, es así que, en el antiguo Egipto ya se usaban como tratamientos, los apósitos de barro, gomas, resinas, miel, mirra y sustancias oleosas (Andrade *et al.*, 2004).

El género *Vaccinium* de la familia Ericaceae, subfamilia Vaccinioideae, tribu Vaccinieae; posee 36 secciones y alcanza las

450 especies. Es prácticamente cosmopolita, con mayor representación en el Hemisferio Norte; en los trópicos se hace orófilo, fundamentalmente en Centroamérica y Norte de Suramérica (Abreu *et al.*, 2008).

El fruto de *Vaccinium corymbosum* es una baya esférica que debe cumplir con ciertos atributos de calidad como: color de azul claro a negro azulado, epidermis provista de secreción cerosa llamada pruina, calibre mínimo de 0.7 a 1.5 cm y una adecuada firmeza, además de presentar una cicatriz pequeña y seca después de desprender el pedúnculo al cosechar (Stückrath y Petzold, 2007).

En los últimos años, se asume cada vez más la idea del efecto protector del consumo de frutos ricos en compuestos bioactivos para la salud y se han identificado componentes con un gran potencial en la prevención de determinados desórdenes. Bajo este contexto, la composición y capacidad antioxidante del género *Vaccinium*, respaldan su papel en la reducción de la inflamación y del estrés oxidativo. De esta manera, tanto este fruto, como sus compuestos en formulaciones farmacológicas, se han ido incorporando en la dieta a través de diferentes suplementos dietarios (Menéndez *et al.*, 2015).

La caracterización bioquímica de los arándanos evidencia una amplia variedad de fenoles, especialmente los flavonoides, que consisten principalmente en antocianidinas, flavonoles, proantocianidinas (taninos condensados), flavonas y sus glicósidos, que comparten el mismo esqueleto básico, el núcleo flavan, que consta de dos anillos aromáticos (anillo A y B) con seis átomos de carbono interconectados por un heterociclo incluyendo tres átomos de carbono (anillo C), responsables de su color y a las que se les atribuye actividad antioxidante,

debido a que son excelentes portadores de electrones o hidrógeno, razón por la cual se pretende formular un gel a partir del fruto de *Vaccinium corymbosum* que presente actividad regeneradora de tejido dérmico, de fácil acceso a la población y con la misma eficacia que un medicamento utilizado para este tipo de patología (Lillo *et al.*, 2016; Menéndez *et al.*, 2015).

Material y métodos

Material

Se utilizó 1 Kg de frutos de *Vaccinium corymbosum* L. procedente del distrito de Virú ubicado a 82°26'00" latitud sur, 78°48'00" longitud oeste, a 68 m.s.n.m. de Perú. Dpto La Libertad, Prov. Trujillo.

Método

La identificación taxonómica se realizó en el Herbarium Truxillensis de la Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú, donde se le asignó el N° 58861. La muestra fue seleccionada de acuerdo a la ausencia de frutos maduros, verdes o con algún daño; esta limpieza permitió desechar totalmente cualquier sustancia extraña. Los frutos seleccionados se procedieron a lavar cuidadosamente bajo chorro de agua potable, luego fueron lavados con agua destilada, y se secaron mediante escurrido (Rodríguez y Morales, 2015).

En la preparación del concentrado del fruto de *Vaccinium corymbosum* L., se pesó 1 kg del fruto de *Vaccinium corymbosum* L. y se procedió a licuar en una proporción 1: 3 p/v de una solución etanólica de ácido cítrico al 1%, el licuado obtenido fue transferido en frascos de vidrio color ámbar previamente esterilizados, luego se realizó la extracción de las antocianinas en bandejas de acero inoxidable con agitación constante a una temperatura de 36°C durante dos horas, después se procedió a filtrar; posteriormen-

te el extracto obtenido se llevó a concentrar en rotavapor marca HEIDOLPH HB 4003 a una temperatura de 60°C hasta la obtención de un concentrado de 500 mL (0,5g/mL), se guardaron en frascos color ámbar a -15°C para su posterior uso (Figueiredo y Lima, 2015; Guerrero *et al.*, 2010).

La formulación del gel consistió en agregar 500 mL del concentrado de *Vaccinium corymbosum*, carbopol ultrex 21, propilenglicol, glicerina, agua y conservantes. Los excipientes utilizados son de uso generalizado para esta forma farmacéutica. El gel de *Vaccinium corymbosum* obtenido se preservó de la luz debido a la fotosensibilidad del extracto de *Vaccinium corymbosum*.

En el estudio de preformulación, se colocó el extracto en proporciones de 5% y 10% con cada uno de los excipientes de la formulación, procediendo a la elaboración del gel. Se envasaron las muestras en frascos de polietileno blanco y se colocaron a temperatura ambiente por un mes, valorando aspectos organolépticos y pH. Las determinaciones se realizaron a tiempo 0, 7 y 15 días.

El diseño de contrastación se realizó con 24 ratas machos cepa albina Lewis certificadas, con un promedio de peso de 300 g. cada una, considerando condiciones óptimas de alimentación, humedad relativa y temperatura. Se dividieron en tres grupos de contraste: control, constituido por 8 ratas, no recibieron tratamiento, sólo se limpió con yodo povidona solución 10% el área afectada; patrón, constituido por 8 ratas y se les aplicó CICATRICURE®; y, problema, constituido por 8 ratas y se le aplicó el gel de *Vaccinium corymbosum* 10%.

Los protocolos de trabajo aplicados a los especímenes de experimentación, se basaron en estudios relacionados con efecto ci-

catrizante (Gallardo y Barboza, 2015, Mancebo *et al.*, 2011; Martínez *et al.*, 2014).

Las muestras obtenidas para los estudios macroscópico (histología) y microscópico (coloración hematoxilina - eosina y tricrómica de Masson) fueron conservadas en óptimas condiciones hasta el día de su análisis.

Se evidenció respuesta regeneradora de tejido epidérmico en función de la migración epitelial desde el borde de la herida y número de vasos neoformados (método cuantitativo) y formación de fibras colágenas (método cualitativo).

Las medidas estadísticas como la media aritmética, análisis de varianza para un diseño completamente al azar y su correspondiente prueba de Duncan fueron utilizadas en el estudio, considerando un nivel de significancia de 0,05.

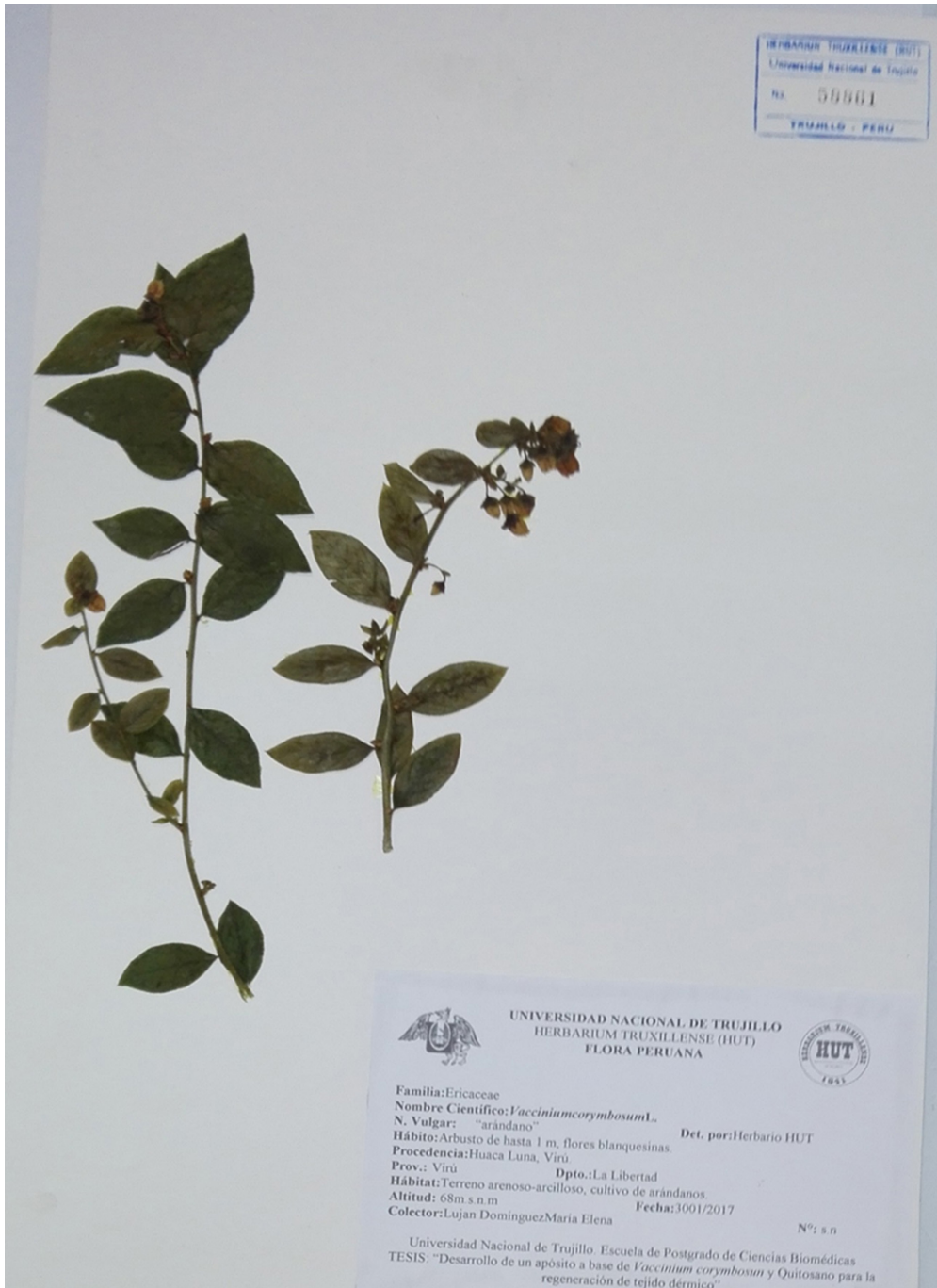


Fig. 1. Descripción taxonómica de *Vaccinium corymbosum* L. realizado por el Herbarium Truxillensis (HUT) de la Universidad Nacional de Trujillo, Perú.

Resultados y discusión

En la tabla 1 se describen las características organolépticas del gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* 10%, presentando un color rojizo claro, olor suigéneris, suave al tacto y homogéneo

libre de partículas. Estas características brindarán a la formulación aspectos de estabilidad en el tiempo, por lo que se asegurará un óptimo efecto regenerador de tejido dérmico.

Tabla 1. Características organolépticas del gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* 10%.

Característica	Resultado
Color	Rojizo claro
Olor	Suigéneris
Sensación al tacto	Suave al tacto
Homogeneidad	Homogéneo libre de partículas

En la tabla 2 se observan los valores de pH de tres muestras realizadas en el momento de la elaboración del gel, obteniendo valores muy similares entre sí, con un promedio final de 6,23, lo cual demostraría su elevada compatibilidad e inocuidad al aplicarse sobre la piel.

Tabla 2. Valores de pH del gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* 10%.

Muestra	pH	Promedio
1	6,40	6,33
	6,35	
	6,25	
2	6,10	6,17
	6,25	
	6,18	
3	6,15	6,19
	6,25	
	6,18	
Promedio		6,23

En la tabla 3 se observa el control microbiológico realizado en el gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* 10%, encontrando que la formulación en estudio se encuentra dentro de las especificaciones establecidas por Secretaría General de la Comunidad Andina, según Resolución 1482.

Tabla 3. Control microbiológico del gel de fruto de *Vaccinium corymbosum* 10%.

Ensayo de límite microbiano	Especificaciones	Resultados
Recuento total de microorganismos aerobios mesófilos viables	< 1000 ufc/mg	< 10 ufc/mg
<i>Salmonella</i> spp.	Ausente/ mg	Ausente/ mg
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ausente/ mg	Ausente/ mg
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/ mg	Ausente/ mg
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/ mg	Ausente/ mg
Recuento total de hongos y levaduras	< 100 ufc/mg	< 10 ufc/mg

La tabla 4 describe la evaluación de la capacidad regeneradora de tejido dérmico entre los grupos control, gel de *Vaccinium corymbosum* 10% y CICATRICURE®, que analizado mediante el análisis de varianza (ANOVA) se encontró diferencia significativa entre los grupos de tratamiento. La composición del gel permite mantener un ambiente húmedo después de la absorción de los exudados de la herida, además de protegerla de infecciones secundarias, reducir la necrosis del lecho de la herida, proporcionar el intercambio gaseoso adecuado, regular y/o mediar en la liberación de ciertos factores de crecimiento y citoquinas, y también ser elástico, biocompatible con los tejidos y la sangre, no tóxico y no antigénico (Valencia *et al.*, 2016).

Tabla 4. Evaluación promedio de la capacidad regeneradora de tejido dérmico, en base a la superficie lesionada (mm), según grupo de contraste.

Grupos	ni	0 días	7 días	14 días	21 días
Control	8	1,91	1,36	0,94	0,21
Gel de <i>Vaccinium corymbosum</i> 10%	8	1,89	1,01	0,51	0,00
CICATRICURE®	8	1,90	0,02	0,00	0,00

En las tablas 5 y 6 se evidencia que la formulación del gel de *Vaccinium corymbosum* 10% al sétimo y décimo día estaría promoviendo significativamente ($p < 0,05$) la cicatrización del tejido epidérmico, que consiste en la superposición de eventos que involucran la respuesta inflamatoria, regeneración de la epidermis, contracción de la herida y, finalmente, formación del tejido conectivo y remodelación (Mancebo *et al.*, 2011).

Tabla 5. Evaluación macroscópica en área lesionada, de 0 a 21 días según grupo de tratamiento.

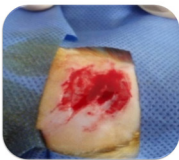

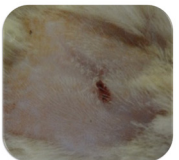



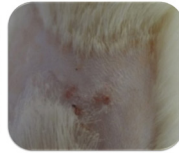



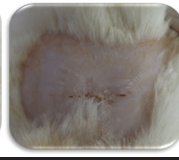

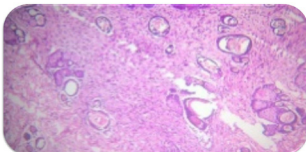
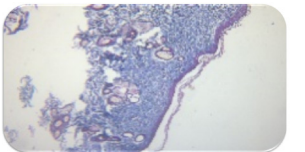
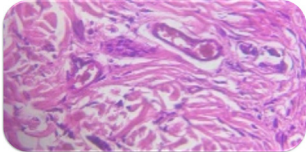
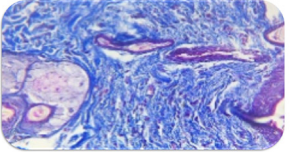
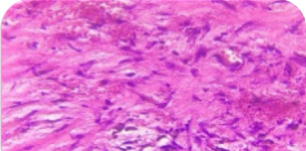
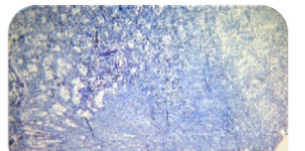
Grupos	Tinciones			
	Hematoxilina eosina	Tricrómica de Masson	Hematoxilina eosina	Tricrómica de Masson
Control				
Gel <i>Vaccinium corymbosum</i> 10%				
CICATRICURE®				

Tabla 6. Estudio histológico de cicatrización según grupo de tratamiento.

Grupos	Tinciones	
	Hematoxilina eosina	Tricrómica de Masson
Control		
Gel <i>Vaccinium corymbosum</i> 10%		
CICATRICURE®		

El proceso de cicatrización promovido por el gel de *Vaccinium corymbosum* 10% estimularía la formación de un tejido de un tejido de granulación inicial, luego, una fase inflamatoria tardía, caracterizada por neovascularización y dependiente de factores regulatorios como: el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), diferentes neurotrofinas que estimulan la proliferación, la actividad quimiotáctica y la supervivencia de diferentes poblaciones celulares en piel, encargados de generar una nueva matriz de colágeno. Finalmente se forma una escara y se produce el remodelamiento del tejido de granulación, con la generación de nuevas fibras de colágeno y la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, que aumentan la fuerza tensil y permiten la aproximación de los bordes de la lesión (Valencia, 2010).

Conclusiones

Se formuló un gel con calidad farmacéutica a partir del fruto de *Vaccinium corymbosum* L. 10% que presenta actividad regeneradora de tejido dérmico a nivel macroscópico y microscópico.

Contribución de los autores

M. E. L. D., C. I. A. J. y E. F. C. S.: Concepción, revisión crítica del proyecto y aprobación de la versión final, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos, revisión crítica del texto.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Literatura citada

Abreu, O.; A. Cuéllar & S. Prieto. 2008. Fitoquímica del género *Vaccinium* (Ericaceae). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 13(3), 1-11.

Andrade, P.; S. Sepúlveda & J. Gonzales. 2004. Curación avanzada de heridas. *Revista Chilena de Cirugía* 56(4), 396-403.

Figueiredo, F. & V. Lima. 2015. Antioxidant activity of anthocyanins from quixabeira (*Sideroxylon obtusifolium*) fruits. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 17(3), 473-79.

Gallardo, G. & L. Barboza. 2015. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* "Sangre de Drago". *Revista Científica Ciencia Médica*, 18(1), 10-6.

Guarín, C.; P. Quiroga & N. Landínez. 2013. Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Revista de la Facultad de Medicina*, 61(4), 441-48.

Guerrero, J.; L. Ciampi; A. Castilla; F. Medel; S. Schalchli; E. Hormazabal; E. Bensch & M. Alberdi. 2010. Antioxidant capacity, anthocyanins, and total phenols of wild and cultivated berries in Chile. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 70, 4, 538-43.

Lanau, A.; N. Fabrellas; G. Sáez & W. Kate. 2017. Tiempo de cicatrización de las heridas crónicas, a propósito de un estudio de prevalencia e incidencia. *Enfermería Global*, 16(46), 445-463.

Lillo, A.; F. Carvajal; D. Nuñez; N. Balboa & M. Alvear. 2016. Cuantificación espectrofotométrica de compuestos fenólicos y actividad antioxidante en distintos berries nativos del Cono Sur de América. *Revista de investigaciones agropecuarias* 42(2), 168-174.

Mancebo, B.; L. Sánchez; S. Díaz; C. Bulnes; A. Ivis; A. Escobar & E. Cordero. 2011. Efecto cicatrizante de la pasta de clorofila-caroteno de *Pinus caribaea* var. *caribaea* sobre heridas abiertas asépticas. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 16(1), 24-33.

Martínez, H.; A. Escobedo; E. Méndez; A. Vásquez; M. Sol & A. Osuna. 2014. Evaluación *in vivo* del efecto cicatrizante de un gel a base de quitosano obtenido de exoesqueleto de camarón blanco *Litopenaeus vannamei*. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 15(1): 45-50.

Menéndez, M.; E. Córdoba, M. Contardi & A. Güerci. 2015. Evaluación de los arándanos como radioprotectores potenciales. *Perspectivas en Nutrición Humana* 17(1), 11-19.

Rodríguez, M. & D. Morales. 2015. Efecto de mallas sombreadoras sobre la producción y calidad de frutos de arándano (*Vaccinium corymbosum* L.)

cv. Brigitta. Scientia Agropecuaria, 6 (1), 41 – 50.

Stückrath, R. & G. Petzold. 2007. Formulación de una pasta gelificada a partir del descarte de Arándanos (*Vaccinium corymbosum*). Información tecnológica 18(2), 53-60.

Valencia, C. 2010. Cicatrización: proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. Investigaciones Andinas, 20(12), 88-98.

Valencia, L.; S. Martel; C. Vargas; C. Rodríguez & I. Olivas. 2016. Apósitos de polímeros naturales para regeneración de piel. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, 37(3), 235-49.