



UNIVERSIDAD INTERSERRANA DEL ESTADO DE PUEBLA  
CHILCHOTLA

---

Organismo Público Descentralizado del Gobierno del Estado

**“Extracción y purificación de la enzima ficina, del látex de higo (*Ficus carica*), para implementación de un gel cicatrizante de uso veterinario”**

**Tesis**

Para obtener el título de

**Ingeniero en Desarrollo Sustentable en Veterinaria y Zootecnia**

Presenta:

**Carlos Rene Guzmán López**

Generación 2015 – 2020

Asesor de Tesis

**Dra. María Liliana Hernández Pérez**

Chilchotla Puebla, enero de 2020

## **Agradecimientos y dedicatorias.**

Agradezco a mis padres por el apoyo incondicional para poder cumplir con la carrera e investigación, al estar pendiente con lo que se requiera. Las enseñanzas y por guiarme en el camino de la vida, valorando cada esfuerzo.

A mis tíos por el apoyo que me brindaron por sus consejos, por la motivación de seguir adelante con mi camino universitario.

A la universidad, por ser mi casa de estudios, a todos los profesores que me acompañaron en el transcurso de la carrera, aportando sus conocimientos y enseñanzas día a día. A todo el personal que labora en la universidad.

Mi especial agradecimiento a mi asesora la Dra. María Liliana Hernández Pérez, por guiarme, enseñarme y aportarme grandes conocimientos, el brindarme la confianza para llevar a cabo esta investigación, así como su tiempo y paciencia.

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS Y TABLA DE SÍMBOLOS .....	1	
RESUMEN .....	2	
I. INTRODUCCIÓN .....	<del>4</del>	Eliminó: 5
II. OBJETIVO .....	<del>6</del>	Eliminó: 7
III. REVISIÓN DE LITERATURA.....	<del>7</del>	Eliminó: 8
3.1. Problemática.....	<del>7</del>	Eliminó: 8
3.2. Referencia histórica del higo .....	<del>7</del>	Eliminó: 8
Referencias históricas del higo en México.....	<del>8</del>	Eliminó: 9
3.3. Distribución y producción .....	<del>8</del>	Eliminó: 9
Producción mundial.....	<del>8</del>	Eliminó: 9
Producción en México.....	<del>9</del>	Eliminó: 10
3.4. Características y taxonomía de <i>Ficus carica</i> .....	<del>10</del>	Eliminó: 11
Taxonomía.....	<del>10</del>	Eliminó: 11
<i>Ficus carica</i> .....	<del>11</del>	Eliminó: 12
Copa.....	<del>11</del>	Eliminó: 12
Tronco y ramas.....	<del>11</del>	Eliminó: 12
Hojas.....	<del>12</del>	Eliminó: 13
Flores.....	<del>12</del>	Eliminó: 13
Propagación.....	<del>12</del>	Eliminó: 13
Producción.....	<del>13</del>	Eliminó: 14
3.5. Características y propiedades del Higo.....	<del>13</del>	Eliminó: 14
Propiedades nutritivas.....	<del>13</del>	Eliminó: 14
Propiedades para la salud.....	<del>14</del>	Eliminó: 15
3.6. Usos tradicionales de <i>Ficus carica</i> .....	<del>15</del>	Eliminó: 16
Uso tradicional como expectorante .....	<del>15</del>	Eliminó: 16
Uso tradicional como laxante .....	<del>15</del>	Eliminó: 16
Uso tradicional en piel.....	<del>15</del>	Eliminó: 16
Usos tradicionales como antiinflamatorio.....	<del>15</del>	Eliminó: 16

3.7. Actividades biológicas de <i>Ficus carica</i> .....	17	Eliminó: 18
Actividad antioxidante.....	17	Eliminó: 18
Actividad antipirética.....	17	Eliminó: 18
Actividad antiinflamatoria.....	18	Eliminó: 19
Actividad antiespasmódico y anti plaquetario.....	18	Eliminó: 19
Actividad antihelmíntica.....	18	Eliminó: 19
Actividad nematocida.....	18	Eliminó: 19
Actividad hepatoprotectora.....	19	Eliminó: 20
Actividad anticonstipación.....	19	Eliminó: 20
Actividad hemostática.....	19	Eliminó: 20
Actividad antimicrobiana.....	19	Eliminó: 20
3.8. Enzimas.....	20	Eliminó: 21
Estructura de las enzimas.....	20	Eliminó: 21
Mecanismo de acción de las enzimas.....	20	Eliminó: 21
Energía de activación.....	21	Eliminó: 22
Catalizador.....	21	Eliminó: 22
Reacciones enzimáticas.....	21	Eliminó: 22
3.9. Condiciones que influyen en las enzimas.....	22	Eliminó: 23
pH.....	22	Eliminó: 23
Temperatura.....	22	Eliminó: 23
3.10. Origen de las enzimas.....	22	Eliminó: 23
Enzimas proteolíticas.....	22	Eliminó: 23
3.11. Inhibición de enzimas.....	23	Eliminó: 24
3.12. Usos industriales de enzimas.....	23	Eliminó: 24
Aplicación industrial de proteasas vegetales.....	24	Eliminó: 25
3.13. Látex de higo.....	24	Eliminó: 25
Propiedades y función.....	24	Eliminó: 25
3.14. Enzimas presentes en <i>ficus carica</i> .....	25	Eliminó: 26
Proteasa encontrada en el látex de higo.....	25	Eliminó: 26

3.15.	Descripción de Ficina .....	25	Eliminó: 26
3.16.	Usos de ficina .....	26	Eliminó: 27
	Aplicaciones en alimentación .....	26	Eliminó: 27
	Ablandador de carnes .....	27	Eliminó: 28
	Elaboración de cerveza .....	27	Eliminó: 28
	Elaboración de queso .....	27	Eliminó: 28
	Obtención de proteínas modificadas para la industria alimentaria .....	27	Eliminó: 28
	Aplicación en farmacología .....	28	Eliminó: 29
3.17.	Extracción de la enzima .....	28	Eliminó: 29
3.18.	Piel .....	28	Eliminó: 29
	Epidermis .....	29	Eliminó: 30
	Dermis .....	29	Eliminó: 30
	Hipodermis o tejido subcutáneo .....	29	Eliminó: 30
3.19.	Heridas .....	30	Eliminó: 31
3.20.	Cicatrización .....	30	Eliminó: 31
	Fase I- Hemostasia .....	30	Eliminó: 31
	Fase II- Inflamatoria .....	31	Eliminó: 32
	Fase III- Proliferativa o de granulación .....	31	Eliminó: 32
	Fase IV- Epitelización .....	31	Eliminó: 32
	Fase V- Remodelación o de contracción .....	32	Eliminó: 33
3.21.	Geles .....	32	Eliminó: 33
4.	METODOLOGÍA .....	33	Eliminó: 34
4.1.	Localización del lugar .....	33	Eliminó: 34
4.2.	Descripción de actividades .....	34	Eliminó: 35
	Obtención de la ficina .....	34	Eliminó: 35
	4.2.1. Recolección de las brevas .....	34	Eliminó: 35
	4.2.2. Preparación de las brevas .....	35	Eliminó: 36
	4.2.3 Triturado de las brevas .....	35	Eliminó: 36
	4.2.4. Filtrado de la solución obtenida .....	36	Eliminó: 37

4.2.5. Precipitación con alcohol etílico .....	<u>37</u>	Eliminó: 38
4.2.6. Concentración por Centrifugación .....	<u>38</u>	Eliminó: 39
4.3. Prueba de actividad enzimática .....	<u>38</u>	Eliminó: 39
4.3.1. Preparación de la leche.....	<u>38</u>	Eliminó: 39
4.4. Preparación del gel .....	<u>39</u>	Eliminó: 40
4.4.1. Pesar las porciones .....	<u>39</u>	Eliminó: 40
4.4.2. Elaboración de gel hidrocoloide .....	<u>40</u>	Eliminó: 41
4.5. Pruebas en conejo .....	<u>41</u>	Eliminó: 42
4.5.1. Primera prueba .....	<u>41</u>	Eliminó: 42
4.5.2. Segunda prueba de cicatrización en conejos.....	<u>42</u>	Eliminó: 43
V. RESULTADOS.....	<u>43</u>	Eliminó: 44
Resultados de la purificación y aislamiento de la enzima, .....	<u>43</u>	Eliminó: 44
Resultados de cicatrización en conejos .....	<u>43</u>	Eliminó: 44
Primer día de aplicación del gel .....	<u>43</u>	Eliminó: 44
24 hrs post-corte .....	<u>45</u>	Eliminó: 46
48 hrs post-corte .....	<u>46</u>	Eliminó: 47
120 hrs post-corte .....	<u>47</u>	Eliminó: 48
Resultados segunda prueba.....	<u>49</u>	Eliminó: 50
VI. DISCUSIÓN .....	<u>54</u>	Eliminó: 55
VII. CONCLUSIÓN .....	<u>59</u>	Eliminó: 60
VIII. RECOMENDACIONES.....	<u>60</u>	Eliminó: 61

## Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo de acción de las enzimas.....	<u>21</u>	Eliminó: 22
Figura 2: Estructura molecular de ficina. ....	<u>26</u>	Eliminó: 27
Figura 3: Ubicación de Chilchotla en el mapa de Puebla. ....	<u>33</u>	Eliminó: 34
<b>Índice de Fotografías</b> Fotografía 1: Vista satelital de la Universidad Interserrana. ....	<u>34</u>	Eliminó: 35
Fotografía 2: Higos recién recolectados. ....	<u>34</u>	Eliminó: 35
Fotografía 3: Pesado de higos.....	<u>35</u>	Eliminó: 36
Fotografía 4: Lavado de higos. ....	<u>35</u>	Eliminó: 36
Fotografía 5: Corte de los higos.....	<u>36</u>	Eliminó: 37
Fotografía 6: Triturado de los higos. ....	<u>36</u>	Eliminó: 37
Fotografía 7: Filtrado de la solución.....	<u>36</u>	Eliminó: 37
Fotografía 8: Precipitación alcohólica.....	<u>37</u>	Eliminó: 38
Fotografía 9: Separación en pera de decantación.....	<u>37</u>	Eliminó: 38
Fotografía 10: Concentración por centrifugación.....	<u>38</u>	Eliminó: 39
Fotografía 11: Prueba de actividad enzimática.....	<u>39</u>	Eliminó: 40
Fotografía 12: Prueba de actividad enzimática.....	<u>39</u>	Eliminó: 40
Fotografía 13: Ficina purificada. ....	<u>40</u>	Eliminó: 41
Fotografía 15: Mezcla de materiales para elaboración de gel. ....	<u>41</u>	Eliminó: 42
Fotografía 14: Elaboración de Gel.....	<u>41</u>	Eliminó: 42
Fotografía 16: Corte en la pierna del conejo.....	<u>42</u>	Eliminó: 43
Fotografía 17: Aplicación del gel cicatrizante. ....	<u>42</u>	Eliminó: 43
Fotografía 18: Primera prueba sujeto 1. ....	<u>44</u>	Eliminó: 45
Fotografía 19: Primera prueba sujeto 2. ....	<u>44</u>	Eliminó: 45
Fotografía 20: Primera prueba sujeto 3.....	<u>44</u>	Eliminó: 45

Fotografía 21: 24 hrs post-corte sujeto 1.....	<u>45</u>	Eliminó: 46
Fotografía 22: 24 hrs post-corte sujeto 2.....	<u>45</u>	Eliminó: 46
Fotografía 23: 24 hrs post-corte sujeto 3.....	<u>46</u>	Eliminó: 47
Fotografía 24: 48 hrs post-corte sujeto 1.....	<u>46</u>	Eliminó: 47
Fotografía 25: 48 hrs post-corte sujeto 2.....	<u>47</u>	Eliminó: 48
Fotografía 26: 48 hrs post-corte sujeto 3.....	<u>47</u>	Eliminó: 48
Fotografía 27: 120 hrs post-corte sujeto 1.....	<u>48</u>	Eliminó: 49
Fotografía 28: 120 hrs post-corte sujeto2.....	<u>48</u>	Eliminó: 49
Fotografía 29: 120 hrs post-corte sujeto 3.....	<u>49</u>	Eliminó: 50
Fotografía 30: Rasurado de la zona con máquina.....	<u>50</u>	Eliminó: 51
Fotografía 31: Aplicación de lidocaína.....	<u>50</u>	Eliminó: 51
Fotografía 32: Corte con bisturí.....	<u>51</u>	Eliminó: 52
Fotografía 33: Evaluación y medición del corte.....	<u>51</u>	Eliminó: 52
Fotografía 34: Aplicación de PISAN® N.F.. El sangrado aún está presente.....	<u>52</u>	Eliminó: 53
Fotografía 35: Aplicación del gel y control.....	<u>52</u>	Eliminó: 53
Fotografía 36: El sangrado disminuyo con la presencia del gel.....	<u>53</u>	Eliminó: 54

### Índice de Cuadros

Tabla 1: Producción de Higo en el mundo.....	<u>9</u>	Eliminó: 10
Tabla 2: Estados de México con mayor rendimiento de higo en el 2018.....	<u>9</u>	Eliminó: 10
Tabla 3: Taxonomía del higo.....	<u>10</u>	Eliminó: 11
Tabla 4: Composición de higo (100 gr).....	<u>14</u>	Eliminó: 15
Tabla 5: Usos tradicionales de <i>ficus</i> en el mundo.....	<u>16</u>	Eliminó: 17

Tabla 6: Resultados de la primera prueba.....	<u>53</u>	<b>Eliminó:</b> 54
Tabla 7: Resultados de la segunda prueba. ....	<u>54</u>	<b>Eliminó:</b> 55
Tabla 8: Comparación de tratamientos.....	<u>57</u>	<b>Eliminó:</b> 58

## LISTA DE ABREVIATURAS Y TABLA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
%	Porcentaje
°C	Grados Celsius
a.C.	Antes de Cristo
Ca <sup>2+</sup>	Calcio
CCL <sup>4</sup>	Tetracloruro de carbono
cm	Centímetros
E	Enzima
gr.	Gramos
gr/kg.	Gramos sobre kilogramos
ha.	Hectárea
hrs.	Horas
kg.	Kilogramos
mcg.	Microgramos
mg.	Miligramos
mg/kg.	Miligramos sobre kilogramos
mg/ml.	Miligramos sobre mililitros
ml	Mililitros
ml/kg.	Mililitros sobre kilogramos
mm	Milímetros
P	Producto
pH	Potencial de hidrógenos
rpm	Revoluciones por minuto
S	Sustrato
Tx	Tratamiento
µL	Micro litro
t	Tonelada

## RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue aislar y purificar la enzima ficina y evaluar el efecto cicatrizante de la enzima en heridas de conejos (*Oryctolagus cuniculus*). Por lo que se elaboró un gel hidrosoluble con 3 gr de enzima ficina purificada en incisiones de 2 cm realizadas en musculo de la extremidad posterior del conejo (*Oryctolagus cuniculus*), como control se utilizaron conejos en donde se realizaron los cortes y se dejó que cicatrizara la herida de manera natural sin ningún cicatrizante.

Los parámetros que se evaluaron fue tiempo de cicatrización, formación de cicatriz quelante, desarrollo de pelo como indicador de regeneración. Los resultados mostraron que el proceso de aislamiento y purificación de la enzima ficina fue el más adecuado ya que se mantuvieron sus propiedades enzimáticas y que con el gel hidrosoluble con 3 gr de enzima purificada al momento de colocar en la incisión ayudaba a disminuir el sangrado promoviendo la coagulación, disminuyendo el enrojecimiento y el tiempo completo de cicatrización a 5 días. El efecto no se vio afectado por la presencia de anestesia en la zona. Por lo que mantiene características favorables para ser una excelente opción para tratar heridas.

Comparándola con otros tratamientos, como el de (Rubio Quezada, 2014) con la crema cicatrizante a base de la pulpa del aguacate (*Persea americana mil*), (Sudario Arainga, 2018) evaluación del efecto cicatrizante del azúcar comercial (azúcar rubia) en comparación con el ácido fusídico al 2% en piel de conejos, (Custodio Pérez, 2019) efecto cicatrizante de una crema a base de zumo de kiwi (*actinidiana chinensis*) en conejos (*oryctolagus cuniculus*) y (Bell Cortez, 2007) estudio químico analítico de la grasa de iguala verde (*iguana iguana*) efecto cicatrizante y antiinflamatorio sobre lesiones inducidas en ratas. Donde se habla de la cicatrización empleando productos naturales de extractos vegetales y otro de extracto animal. Los cuales se compara el tiempo de cicatrización con los productos empleado, tomando en cuenta la dimensión del corte, el área y la especie en el cual se realizó. Así como las ventajas que aportan los productos, en este caso el gel cicatrizante aventaja con la coagulación de la sangre después del corte.

Palabras clave: cicatrización, ficina, herida, conejos, gel, enzimas proteolíticas.

## ABSTRACT

This research shows how to isolate and purify the ficin enzyme and evaluate the healing effect of the enzyme in rabbit wounds. Therefore a water-soluble gel was developed with 3 g of purified ficin enzyme in 2 cm incisions made in the muscle of the rabbit's hind limb (*Oryctolagus cuniculus*); as a control, rabbits were used where the cuts were made and the wound was left to heal naturally without any healing agent.

The parameters evaluated were healing time, chelating scar formation, and hair development as a regeneration indicator. The results showed that the isolation and purification process of the ficin enzyme was the most adequate since its enzymatic properties were maintained and that the water-soluble gel with 3 g of a purified enzyme at the moment of placing it in the incision helped to reduce bleeding, promoting coagulation, reducing redness and complete healing time to 5 days. The effect was not affected by the presence of anesthesia in the area. Therefore, it maintains favorable characteristics to be an excellent option to treat wounds.

Comparing it with other works, such as that of (Rubio Quezada, 2014) with the healing cream based on avocado pulp (*Persea americana* mil), (Sudario Arainga, 2018) evaluation of the healing effect of commercial sugar (blonde sugar) in comparison with fusidic acid at 2% in rabbit skin, (Custodio Perez, 2019) healing effect of a cream based on kiwi juice (*actinidiana chinensis*) in rabbits (*oryctolagus cuniculus*) and (Bell Cortez, 2007) analytical chemical study of the fat of green iguana (*iguana iguana*) healing and anti-inflammatory effect on lesions induced in donderata work. Where healing is discussed using natural products of plant extracts and other animal extracts. The healing time is compared with the products used, taking into account the cut size, area, and species in which it was implemented. As well as the advantages provided by the products, in this case the healing gel advantages with blood clotting after cutting.

Keywords: healing, ficin, wound, rabbits, gel, proteolytic enzymes.

## I. INTRODUCCIÓN

La piel cumple las funciones de aislar y proteger al organismo del exterior. Al producirse una herida, intervienen muchos procesos de tipo celular ayudando a la cicatrización (Senet, 2007). La reparación correcta de las heridas es gracias a los procesos biológicos que cumple nuestro organismo para poder protegernos de agentes infecciosos del exterior, esto se llevan a cabo por medio de reacciones e interacciones celulares, cuya proliferación y diferenciación esta mediada por citoquinas liberadas al medio celular (Fernández, Muñoz Mañez , & Fornes Puj, 2008). La cicatrización en las heridas es un mecanismo de respuesta natural de restauración tisular, se lleva a cabo en todos los órganos y sistemas del organismo (Beatriz H. Porras-Reyes, 1992).

La fuerza de tensión afecta la capacidad del tejido para poder soportar una lesión. La piel y la fascia (capa de tejido conjuntivo firme que recubre al musculo) son tejidos más fuertes del cuerpo, estos van recuperando lentamente su fuerza de tensión durante la cicatrización. Los factores que afectan la fuerza del tejido incluyen la estatura, edad y peso, espesor del tejido presencia de edema e induración (Ethicon, 2008)

Las fases de la cicatrización están divididas: fase hemostática e inflamación, fase de proliferación y fase de maduración (Fernández, Muñoz Mañez , & Fornes Puj, 2008)

Hace poco no se contaban con agentes farmacológicos que ayudaran en la aceleración para el proceso de cicatrización. Actualmente se puede contar con la disponibilidad de sustancias que aceleren el proceso, lo cual es un gran avance para el sector de salud (Fernández, Muñoz Mañez , & Fornes Puj, 2008). Los cicatrizantes junto con los anti infecciosos son fármacos utilizados para el tratamiento de heridas, pues al contener ingredientes destinados para aliviar dolor, e hidratar la zona, así como para desinfectar y ayudar a la cicatrización. Medicamentos indicados para heridas superficiales ocasionadas por cortes, roces, quemaduras, etc. La gran mayoría de estos fármacos vienen en presentaciones de aplicación tópica, bien sea en spray, gel, crema o pomada. Los cicatrizantes son regeneradores que actúan sobre la piel para que la herida se cure de forma más rápida. A pesar de ello, no deja de ser un fármaco.

Los geles por su composición de no contener aceites grasos pueden emplearse en membranas mucosas, al no ser penetrantes son utilizados en acción tópica (Pacheco, 2013). Aunado a esto son bastante tolerados en piel y mucosas, además de ser productos que generan una frescura, recomendados en zonas de la piel que estén sensibilizadas o inflamadas (Bayer). A diferencia de ungüentos o pomadas que no son recomendadas pues forman una capa impermeable en la piel evitando la evaporación del agua (López García , Ortonobes Roig, & Garía Rebollar, 2015).

La ficina es una enzima, una cisteinilproteínasa, aislada del látex de algunas especies y variedades de higueras e higos, siendo una de las proteasas vegetales mejor conocidas. En la rama de la medicina también se le ha dado uso como antihelmíntico, purgante, y en la rama de la alimentación se ha optado sus usos ablandadores de carne, modificador de proteínas y también se usa como clarificador en la industria cervecera.

En este caso se verificará si funciona como auxiliar o promotor de cicatrización en heridas animales.

## **II. OBJETIVO**

### **General:**

1. Elaboración de un cicatrizante de uso general en veterinaria a partir de ficina.

### **Particular:**

- 1) Extracción y purificación por precipitación en etanol de ficina.
- 2) Realizar la elaboración de un gel con ficina.
- 3) Evaluación del tiempo de cicatrización en piel de conejos.

### III. REVISIÓN DE LITERATURA

#### 3.1. Problemática

En veterinaria es muy común ver heridas en los animales, ya sea por alguna intervención quirúrgica, causada por otro animal o en algún manejo o movimiento. Estas heridas si no son tratadas puede ser perjudiciales para los animales, se generan infecciones, la muerte del tejido o del animal. Es de suma importancia emplear productos que ayuden al proceso de cicatrización y desinfección de la herida. Actualmente se buscan alternativas naturales que promuevan y/o aceleren el proceso de cicatrización.

#### 3.2. Referencia histórica del higo

La higuera hace más de 10.000 años ha sido de gran importancia en la región del mediterráneo (Melgarejo, 1999). Ha sido una fruta que en la antigüedad fue muy importante para la alimentación. Anteriormente los agricultores colocaban ramas de árboles que se les denominaba cabrahigos (producen flores masculinas) enzima de las higueras, esto lo hacían para poder fecundar las higueras, este proceso se le conoce con el nombre de clarificación (Melgarejo, 1999).

*Ficus carica* es el nombre científico y deriva de Caria, que es una región del Asia menor (Prataviera & Godoy, 1985). Se sospecha que se comenzó a cultivar el higo en Arabia meridional (Frutas-Hortalizas, s.f.). en Egipto se le llamaba “teb” (Randi Salas, 2015), en la pirámide de Gizah (año 4.000-5.000 a.C.) se han encontrado representaciones graficas sobre su recolección de este fruto (Eroski consumer, s.f.).

Para los griegos fue un alimento muy esencial, las higueras eran consagradas a “Dionisio” considerado como el dios de la renovación. Al fundar sus ciudades, acostumbraban a sembrar un árbol en el ágora (plazas), con esto señalaban el lugar donde se reunirían los ancianos. También se sabe que fue el manjar predilecto de Platón, con esto se le conoció como la “fruta de los filósofos” (Eroski consumer, s.f.).

Referencias históricas del higo en México.

Se data que en México fue introducido el higo a la llegada de los españoles, mediante los misioneros franciscanos. En 1638 se establecía una planta en los atrios de las iglesias en diferentes Estados como; Hidalgo, Guanajuato, Morelos, San Luis Potosí y Zacatecas. En la actualidad y por las condiciones de la planta la podemos encontrar en distintos Estados de la República Mexicana (Intagri, 2020).

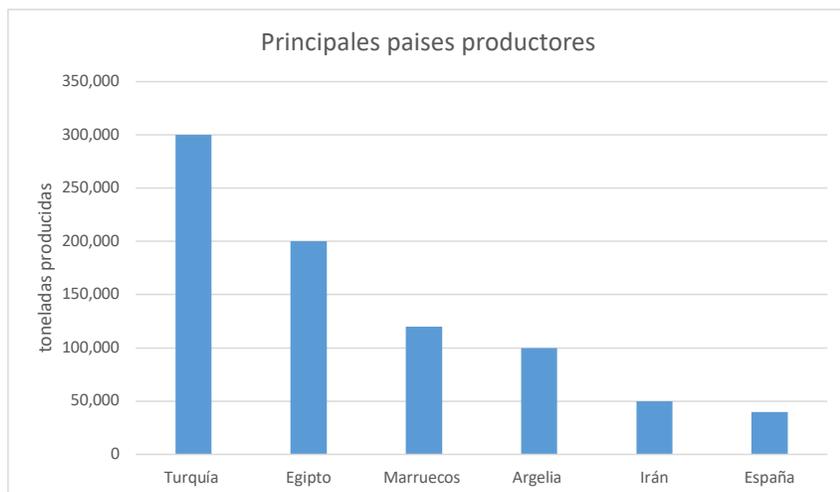
### **3.3. Distribución y producción**

Producción mundial.

A lo largo de los siglos en los países de origen del higo, como en la cuenca del Mediterráneo se han mantenido como los principales productores, su cultivo se ha establecido en Estados Unidos de América, Brasil, China, Japón inclusive en México. En el 2018 se reportaron 54 países alrededor de todo el mundo con una superficie de cosecha de 218,729 hectáreas con un rendimiento de 6.5 toneladas/hectárea. (Faostat, 2020)

En el 2018 se superaron un millón de toneladas. Turquía con un 26.7% de producción mundial quien fue el primero de la lista, Egipto, Marruecos, Argelia e Irán en conjunto produjeron 68.95 toneladas de la producción mundial. Los países con mayor rendimiento: Colombia, Albania, Japón, EE.UU. y Yemen, su producción es de 10 toneladas por hectárea (Intagri, 2020).

**Tabla 1: Producción de Higo en el mundo.**



Elaboración propia con datos de extraídos de (Faostat, 2020).

Producción en México.

En el 2018 el Estado con mayores hectáreas establecidas fue Morelos con 516.5 ha, después Baja California sur, Veracruz, Puebla e Hidalgo. Estos Estados en conjunto se contabilizaron más de mil doscientas hectáreas, representando el 92.8 % de la superficie total en México (Intagri, 2020).

**Tabla 2: Estados de México con mayor rendimiento de higo en el 2018.**

Estados con mayor rendimiento de higo en el 2018

Estado	t/ha
Veracruz	12.14
Zacatecas	8.26
Puebla	7.64

Jalisco	7.35
Hidalgo	6.93
Morelos	6.63

Elaboración propia datos extraídos de (SIAP, 2020).

### 3.4. Características y taxonomía de *Ficus carica*

Comprende un amplio genero de angiospermas con más de 800 especies de árboles, arbustos y enredaderas en los climas trópicos y subtropical del mundo (Mawa, Husain, & Jantan, 2013).

Taxonomía.

**Tabla 3: Taxonomía del higo.**

División	Fanerógamas
Subdivisión	<i>Angiosperma</i>
Subclase	<i>Arquiclemideas</i>
Orden	<i>Urticales</i>
Familia	<i>Moraceas</i>
Genero	<i>Ficus</i>
Especie	<i>carica</i>

Tabla de (Melgarejo, 1999)

### *Ficus carica.*

*Ficus carica* está adaptada a los climas templados, ha sido ampliamente cultivada desde la antigüedad por su fruto (higo) que contiene un gran valor nutricional (Badgujar, Patel, Bandivdekar, & Mahajan, 2014). Las higueras son árboles bastante robustos, se ha registrado que pueden alcanzar los 10 metros de alto cuando estos se encuentran en condiciones favorables, pero cuando sus condiciones son muy desfavorables adoptan una forma arbustiva (Melgarejo, 1999) busca su supervivencia, así mismo no afecta en su producción de fruta. Las raíces son demasiado fuertes y las pequeñas flores que presentan son las que se convierten el fruto conocido como higo (Interempresas Media, S.L., s.f.).

Su madera en su etapa madura presenta un color gris claro, su tronco y ramas son de gran diámetro, con una corteza fina y sin rugosidades. La savia se le conoce vulgarmente como “leche”, este látex es una seña particular del género *ficus* (Melgarejo, 1999) El látex de la planta es de color blanco lechoso con un contenido alto de ficina, que es una enzima hidrolítica (Badgujar, 2011). Sus hojas son caducas, conserva las brevas durante el invierno aun cuando no presenta sus hojas, y estas brevas alcanzan su madurez en verano (Melgarejo, 1999).

### Copa.

La copa de la higuera es globosa, tiende a alcanzar mayor proporción en su diámetro que en su altura, su forma es muy inconfundible (Melgarejo, 1999).

### Tronco y ramas.

A pesar de las condiciones donde se encuentre, el tronco suele ser corto, suele formar varios tallos que nacen desde la inserción del tronco. Las ramas son poco abundantes con un color blanquecino o gris claro, su madera es frágil, aunque es bastante elástica, el sol puede llegar a agrietar la corteza.

Podemos encontrar grumos (protuberancias que se encuentran en la parte baja del tronco y en las raíces) se encuentra principalmente en árboles que están en climas húmedos (Melgarejo, 1999).

Hinchazones nodales, estas protuberancias no aparecen en plantas jóvenes, se van haciendo a los pasos de los años, se forman abajo y a los lados de las cicatrices peciolares, progresivamente van rodeando la circunferencia de la rama.

Protuberancias corticales, se forman sobre o cerca de las hinchazones nodales en higueras con más de 3 años. (García, 1997).

Hojas.

Pueden ser alternas de color verde intenso, brillante por el haz y más claro por el envés. Miden entre 10-20 cm de longitud y anchura, poseen tres lóbulos, están divididas y acorazadas en la base; son escabrosas (ásperas) en el haz, tiene pelos fuertes y rígidos en el envés (Westwood, 1982).

Flores.

Estas flores son pequeñas y están ocultas. Las flores no se pueden ver a simple vista, porque no están en el exterior, se encuentran en un receptáculo carnoso especial, de forma piriforme que se denomina sicono. Se pueden encontrar flores masculinas o femeninas o de los dos tipos. Las masculinas se observan cuando el sicono está maduro, para poder observar las flores femeninas se tiene que seccionar el sicono (Melgarejo, 1999).

Propagación.

Se ha cultivado por muchos años en todo el mundo por su fruto comestible. La propagación de esta morácea puede ser posible por su semilla o por métodos vegetativas. Uno del principal método de propagación es a través de esquejes de maderas duras. Los brotes vigorosos de 1 año o la madera de 2 a 3 años se utilizan con éxito para la propagación. Los esquejes se preparan con mayor anticipación de que broten y los extremos basales deben de formar un callo en periodos de 10 días a una temperatura de 24°C en un ambiente húmedo (Badgujar, Patel, Bandivdekar, & Mahajan, 2014).

Producción.

En unas buenas condiciones las higueras comienzan a producir a los tres años, de 5 o 6 años alcanzan su plena producción. Las cosechas duran varios meses; cuando es la cosecha los arbustos pueden producir 50 a 70 frutos semanales (Chew Aldana , 2016).

### **3.5. Características y propiedades del Higo**

El higo ha sido un elemento de fruta en las dietas del mediterráneo que promueva la salud (Çalışkan & Polat., 2011). Se obtiene de la higuera (*ficus carica*), se considera que no es una fruta sino una infrutescencia, esto quiere decir que es un conjunto de frutos (Origen del Higo, 2012). Llegan a medir 6 o 7 centímetros de largo y 4.5 a 5.5 centímetros de diámetro, son frutas estacionales que las podemos encontrar en los meses de agosto y septiembre. Las brevas son higos que no llegaron a madurar en otoño se conservan en su estado latente sobre las ramas (Origen del Higo, 2012).

Son cubiertos por una lisa capa con diferentes tonalidades esto cambia dependiendo de la variedad se pueden encontrar en una tonalidad verde, morada o negra. Su pulpa contiene un alto nivel energético, esta es carnosa y con un sabor dulce (Origen del Higo, 2012).

La polinización de *ficus* es a través de la avispa *Hymenoptera: Chalcoidea: Agonidea*, la avispa pone sus huevos dentro de la del fruto, solo estas especies pueden polinizar y reproducir a *F. carica* (Mars, 2001).

Propiedades nutritivas.

El higo contiene grandes cantidades de agua y son ricos en hidratos de carbono como sacarosa, glucosa fructosa, por esto el higo tiene un nivel calórico elevado, ayudan a la digestión por su alto contenido de fibra (Eroski consumer), contiene una sustancia llamada cradina (fermento digestivo) gracias a esto el higo ayuda al mejoramiento del tránsito intestinal, por ello se emplea como un laxante natural (Origen del Higo, 2012).

**Tabla 4: Composición de higo (100 gr)**

Composición por 100grs de porción comestible

Calorías	65.7
Hidratos de carbono (gr)	16
Fibra (gr)	2.5
Potasio (mg)	235
Magnesio (mg)	20
Calcio (mg)	38
Provitamina "A" (mcg)	25
Vitamina "C" (mg)	3.5

mcg=microgramos

Elaboración propia con datos extraídos de (Eroski consumer, s.f.)

Propiedades para la salud.

Por su contenido rico en hidratos de carbono (el organismo lo transforma en glucosa) son recomendados para todas las personas y particularmente para los que necesitan un aporte energético extra como; embarazadas, lactantes, niños en crecimiento y personas con un desgaste físico o intelectual. Son digeridos muy bien y actúan como emolientes (suavizantes) de las mucosas del tracto gastrointestinal.

Se emplean como fuente de minerales, vitaminas carbohidrato y fibras dietéticas, no contiene colesterol ni grasas. Contiene grandes cantidades de aminoácidos (Slatnar, Klancar, Stampar, & Veberic, 2011) (Veberic, Jakopic, & Stampar, 2008) (Veberic, Colaric, & Stampar, 2008) (Solomon, y otros, 2006).

### **3.6. Usos tradicionales de *Ficus carica***

Generalmente es utilizado por sus beneficios medicinales en remedios metabólicos, cardiovasculares, respiratorios antiespasmódicos y antiinflamatorios (Hand Book of Medicinal Herbs, 2002) (Werbach, 1993).

Uso tradicional como expectorante

Se cree que los higos poseen propiedades para poder aliviar la tos y eliminar secreciones. Utilizando ocho higos (lavados) hervidos en 1/4 de litro de leche. Antes de dormir se comen los higos y la leche se bebe por separado (Knoblich, 2005).

Uso tradicional como laxante

Los higos son ideales si se comen frescos o secos, pudiendo causar flatulencias (Knoblich, 2005). Esto es gracias a su alto contenido de fibra y su porción elevada de agua.

Uso tradicional en piel

Se pueden emplear cocidos y abiertos, se aplica como un emplastado y esto sirve para madurar abscesos y sanar durezas cutáneas, el látex que se extrae de las hojas, o de las brevas ayuda a la eliminación de verrugas (Knoblich, 2005). También se dice que el jugo mezclado con miel es utilizado para hemorragias (Mawa, Husain, & Jantan, 2013).

Usos tradicionales como antiinflamatorio.

Para problemas de inflamación en las amígdalas se recomienda 100 gramos de higo hervirlos en un litro de agua, después de esto dejar enfriar, tomarlo varias veces al día. (Knoblich, 2005).

**Tabla 5: Usos tradicionales de *ficus* en el mundo.**

Uso	Parte	Localidad
Tos	Hoja	Malasia
Tratamiento de cólico	Fruto, raíz y hoja	Sin especificar
Indigestión	Fruto, raíz y hoja	Sin especificar
Pérdida de apetito	Fruto, raíz y hoja	Sin especificar
Antidiarreico	Higo	Sin especificar
Metabólico	Higo	Sin especificar
Cardiovascular	Higo	Sin especificar
Respiratorio	Higo	Sin especificar
Antiespasmódico	Higo	Sin especificar
Antiinflamatorio	Higo	Sin especificar
Motilidad anti plaquetaria, inflamatoria e intestinal	Higo	Pakistán
Antioxidante	Higo	Sin especificar
Laxante	Higo	Sin especificar
Prevención de la anemia nutricional	Hoja	Sin especificar
Vermífugo	Hoja	Sin especificar
Potencial irritante	Hoja	Sin especificar

Dieta nutritiva	Fruta	Países del Mediterráneo
Varias preparaciones de medicamentos	Higo	Sin especificar
Tuberculosis	Hoja	Malasia
Anticancerígena	Higo	Sin especificar
Laxante, expectorante y diurético suave	Fruta	India

Tabla modificada de (Mawa, Husain, & Jantan, 2013).

### 3.7. Actividades biológicas de *Ficus carica*

Actividad antioxidante.

Por sus compuestos fenólicos *F. carica*, le da un importante papel en desempeñar procesos fisiológicos en plantas y en humanos. Actúa como antioxidante como: agentes reductores, donantes de hidrogeno, captadores de radicales libres, extintores de oxígeno, etc. (Mawa, Husain, & Jantan, 2013). (Çalışkan & Polat, 2011) hizo un estudio para obtener polifenoles totales, flavonoides totales, capacidad antioxidante y perfil de antocianinas. Se determinó las propiedades totales se determinaron por el método de antioxidante reductor férrico.

Actividad antipirética

(Amol, Vikas, Vijay, & Rajesh, 2010) Con un extracto etanólico de *Ficus carica* a una dosis eficaz de 100, 200, 300 mg/ kg, redujeron la actividad corporal normal. Teniendo un efecto por 5 hrs. Después de administrar el fármaco a comparación del paracetamol (150 mg/ kg).

#### Actividad antiinflamatoria.

(Patil, Patil, & Patil, 2011) Informaron que los extractos de éter de petróleo, cloroformo y etanol de hojas de *ficus carica*, presentan actividades antiinflamatorias contra el edema de pata de rata inducido por carragenina: el etanol de hojas exhibe un mayor efecto antiinflamatorio que el éter petróleo y el cloroformo de *Ficus carica* a comparación, de indometacina.

#### Actividad antiespasmódico y anti plaquetario.

(Gilani, Mehmood, Janbaz, Khan, & Saeed, 2008) Estudiaron los efectos antiespasmódicos del extracto de etanol de *Ficus carica* en preparaciones de yeyuno de conejo y su efecto anti plaquetario, utilizaron un modelo ex vivo de plaquetas humanas. En pruebas de extracto de etanol en el yeyuno aislado del conejo, produce relajación de forma espontánea. También inhibe la agregación plaquetaria humana inducida por adenosina 5'-difosfato y adrenalina. Con esto conocemos las propiedades espasmolíticas notable de gran ayuda en la motilidad intestinal y los trastornos inflamatorios.

#### Actividad antihelmíntica.

La OMS estipula que existen pocos medicamentos utilizados con frecuencia en el tratamiento de helmintos en seres humanos. Los antihelmínticos naturales desempeñan un papel clave para el tratamiento de las infecciones parasitarias (Badgujar, Patel, Bandivdekar, & Mahajan, 2014). (Amol, Vikas, Vijay, & Rajesh, 2010) Investigaron la actividad antihelmíntica del extracto acuoso, éter de petróleo, cloroformo y metanol de hojas de *Ficus carica* contra *Pheritima posthuma* en comparación con mebendazol.

(Yancheva, Golubowicz, Yablowicz, Perl, & Flaishman, 2005) Investigaron la actividad antihelmíntica del látex de *ficus carica* en ratones infectados con *Syphacia obvelata*, *Aspiculuris tetráptera* y *Vampirilolepis nana*. La administración del látex fue en dosis de 3 ml/kg/día, durante tres días consecutivos, fue eficaz en la eliminación de *S. obvelata* (41.7%), no produjo una eliminación significativa de *A. tetráptera* (2.6 %) y *V. nana* (8.3%).

#### Actividad nematocida.

(Liu, y otros, 2011) seleccionaron cuarenta especies de plantas diferentes para determinar su actividad nematocida, contra los nematodos *Bursaphelenchus xylophilus*,

*Panagrellus redivivus* y *Caenorhabditis elegans*. Como resultado presento que el extracto de hoja de *Ficus carica* presentó mayor actividad nematocida con 74.4, 96.2 y 98.4 % de mortalidad respectivamente.

Actividad hepatoprotectora.

(Krishna, Pallavi, Ravi, Ramesh, & Venkatesh, 2007) Evaluaron la actividad hepatoprotectora del extracto de etanol de las hojas de *Ficus carica*, en un daño hepático inducido por CCL<sub>4</sub> en una rata. El extracto a 500 mg/kg vía oral presentó un efecto protector significativo reflejado al disminuir los niveles séricos de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina sérica total y equivalente de malondialdehído, un índice de peroxidación lipídica del hígado.

Actividad anticonstipación.

Un estudio realizado por (Lee, y otros, 2012) examinó los efectos de la pasta de higo para el tratamiento del estreñimiento inducido por loperamida, el estudio fue realizado en ratas. Los animales fueron divididos en un grupo control normal y cuatro grupos experimentales (0, 1, 6, y 30 g/kg) se les aplicó loperamida (2 mg/ kg dos veces al día) vía intraperitoneal, con esto logrando un estreñimiento en los cuatro grupos experimentales. Se les administró pasta de higo durante 4 semanas y así poder evaluar sus efectos. El número de gránulos fecales, el peso y contenido de agua aumentaron en los grupos tratados con higos en comparación con los grupos control. El grupo que fueron tratados con higo se pudo observar reducción en el peso corporal y aumento de la longitud del tránsito intestinal. El estreñimiento disminuyó cuando se alimentaban con la fruta del higo.

Actividad hemostática.

(Richter, Schwarz, Dorner, & Turecek, 2002) Demostró que la ficina, presentó un efecto hemostático al acortar el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de protrombina. Demostrando que la potencia hemostática de la proteasa de *ficus* se basa en la actividad del factor X de la coagulación humana.

Actividad antimicrobiana.

(Jeong, Kim, & Cha, 2009) Concluyo que la actividad antibacteriana del extracto metanólico de las hojas de *ficus carica* mostro actividad antibacteriana contra *Streptococcus gordonii*,

*Streptococcus anginosus*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus criceti* fueron menos sensibles, teniendo como resultado que los higos podrían emplearse como un agente antibacteriano natural.

### **3.8. Enzimas**

Las enzimas son biomoléculas con una naturaleza proteica (Cremonesi, 2002), proteínas que se combinan con uno o más compuestos para que estos reaccionen con mucha mayor velocidad (Chew Aldana , 2016) quiere decir que las enzimas funcionan como un catalizador de compuestos y reacciones químicas (Cremonesi, 2002) (Nelson & Cox, 2006). Contiene una estructura primaria y se pliegan en una conformación particular (Chew Aldana , 2016). Estas proteínas se producen en el interior de los organismos vivos y se especializan en favorecer o completar reacciones específicas del metabolismo (Gallardo, 2014).

Estructura de las enzimas.

Son proteínas globulares que están formadas por una o más cadenas polipeptídicas plegadas creando una hondonada y es aquí donde encajan el sustrato. Esta zona se le denomina como centro activo y pocos aminoácidos están implicados. La unión entre la enzima y el sustrato altera la conformación de la enzima, así ajusta el centro activo al sustrato (Dominguez, Heredi, Juni, & Etxezarreta, 1998).

Mecanismo de acción de las enzimas.

Todas las reacciones químicas están catalizadas por enzimas. Esto quiere decir que son catalizadores específicos, cada una cataliza un tipo de reacción y por lo general actúa sobre un único sustrato o sobre un grupo reducido de ellos (Mañas, s.f.) .



**Figura 1: Mecanismo de acción de las enzimas.**

(Mañas, s.f.)

Energía de activación.

La transformación de una molécula inicial que se le denomina como sustrato (S), en unas sustancias finales o productos (P). esta transformación necesita un aporte inicial de energía esto es para aumentar la energía cinética de las moléculas para que estas reaccionen así permitiendo que un gran numero choquen con suficiente fuerza, para su expulsión mutua y debilitando los enlaces químicos (Nelson & Cox, 2006).

Catalizador.

La función del catalizador es disminuir la energía de activación, formando una asociación pasajera con las moléculas con las que reacciona (Nelson & Cox, 2006), esto hace aproximar las moléculas que reacciona y ayuda a la ruptura de enlaces existentes como la formación de otros nuevos. Cuando existe un catalizador en la energía de activación, la reacción actúa rápidamente sin o con poca adición de energía de activación. El catalizador no sufre ninguna alteración y puede volver a utilizarse. Gracias a las enzimas, las células son capaces de desarrollar reacciones químicas a gran velocidad y a temperaturas bajas (Cremonesi, 2002).

Reacciones enzimáticas.

Este tipo de reacciones las enzimas (E) se une al sustrato (S) para formar el complejo enzima-sustrato. Después se tiene la transformación del sustrato (S) en producto, el cual

se libera y queda libre la enzima para una nueva unión con un sustrato (Nelson & Cox, 2006).

### **3.9. Condiciones que influyen en las enzimas**

Para poder medir la eficiencia de la enzima se contempla la velocidad de transformación del sustrato en producto. Las enzimas se afectan con diversos factores como el pH, temperatura y las concentraciones del sustrato (Chew Aldana , 2016)

pH

La actividad enzimática es regulada por el pH de las soluciones (Nelson & Cox, 2006). Los pH óptimos de las enzimas catalizan mejor que en ciertas concentraciones de iones de hidrogeno las reacciones de catálisis acido-base depende de las concentraciones de las formas acidas y base de las enzimas y los sustratos, esto es por el equilibrio entre las formas de concentración de iones de hidrogeno (Chew Aldana , 2016).

Temperatura.

Cada enzima se adapta a una temperatura óptima. Las enzimas realizan la velocidad de la reacción ya sea que se encuentren por debajo o por encima de la temperatura. Se ha observado que las enzimas aumentan su velocidad al doble cuando se aumenta la temperatura 10°C. Esto es posible ya que al existir temperaturas más altas existen más moléculas de sustrato con suficiente energía para reaccionar. Pero al presentarse una temperatura más alta empieza a notarse una disminución de velocidad esto es por la desnaturalización de la enzima esto es notable cuando la temperatura aumenta 60-70°C (Lera Santín, 2011).

### **3.10. Origen de las enzimas**

Las enzimas se pueden encontrar de manera sintética o son producidas por: animales, plantas o microbios (Lera Santín, 2011).

Enzimas proteolíticas.

Estas enzimas pueden ser sintetizadas de diferentes maneras:

Las de origen animal que son: *Tripsina, pepsina, pancreatina, colágenas y proteasa*, son extraídas de diferentes tejidos del organismo como el estómago (pH ácido) o el páncreas.

Las proteasas de origen vegetal como la *papaína* que es obtenida de la papaya, la bromelina extraída de la piña y la ficina que se extrae de *ficus carica*.

Y por último tenemos las enzimas de origen microbiano como las bacillus que es obtenida de una bacteria, o Arpergillus proceden de un hongo. También podemos contar con las levaduras (Lera Santín, 2011).

### **3.11. Inhibición de enzimas**

Las enzimas pueden ser desactivadas o inhibidas con la destrucción de su estructura proteica tridimensional, este proceso se le llama desnaturalización, existen diferentes métodos químicos, térmicos o físicos.

- La mezcla de disolventes como etanol, acetona, etc. O algún ácido y base fuerte;
- Soluciones acuosas elevadas en urea;
- Algunos detergentes;
- Variación del pH;
- Cambios de temperatura, principalmente calor;
- Radiaciones,
- Añadir iones de metales pesados (hierro, cobre, mercurio, plomo, etc.);
- Modificación de grupos funcionales que inactivan la acción catalítica de la enzima;
- Acciones mecánicas como las altas presiones o agitarlas vigorosamente. (Lera Santín, 2011)

### **3.12. Usos industriales de enzimas**

En la actualidad el empleo de las enzimas de las industrias ha sido de gran ayuda. Algunas de las ventajas del uso de las enzimas son:

- Son muy específicas en su manera de actuar y no conllevan a reacciones secundarias indeseables

- Las condiciones de temperatura y pH que necesitan son muy moderadas, no necesitan condiciones extremas que pueden alterar el sustrato.
- La cantidad empleada a utilizar es muy baja, no requieren grandes cantidades.
- Pueden ser controladas a través de su temperatura, pH y la concentración de enzimas.
- Pueden ser inactivadas con gran facilidad.

(Chew Aldana , 2016).

Aplicación industrial de proteasas vegetales.

Estas proteasas de origen vegetal tienen una gran actividad en el tejido conectivo de colágena y elastina, y tiene preferencia hacia las proteínas de las fibras musculares, por ello su principal uso es como ablandador de carne.

### 3.13. Látex de higo

Es un fluido lechoso, que está compuesto por suero líquido, contiene una mezcla compleja de compuestos. Es denominado como citoplasma de los laticíferos (células vivas especializadas que lo contienen), presenta una variedad de organelos celulares (núcleos, mitocondrias, ribosomas, plastidos, vacuolos, aparato de Golgi y retículo endoplasmático) y moléculas orgánicas (enzimas, terpenos, alcaloides, vitaminas, carbohidratos, lípidos y aminoácidos libres). Laticíferos que se encuentran bajo presión positiva, por lo cual una incisión en *ficus carica* permite una expulsión de látex al exterior (Morcella, Caffini, & Priolo, 2004)

Propiedades y función.

Por sus enzimas proteolíticas (ficina) ha tenido un gran valor en la aplicación de la industria. La ficina se activa y alcanza su nivel proteolítico en menos de dos minutos, esto después de realizar una incisión en la superficie del fruto o de alguna rama de la higuera, se hace visible una coagulación de látex, esto nos indica que este elemento es un factor de línea de defensa en la planta, estos coágulos de látex cumplen con la función de sellado de la herida ayudando a su cicatrización evitando la entrada de organismos patógenos (Gómez, 2008).

### 3.14. Enzimas presentes en *ficus carica*

Podemos encontrar una cisteinproteasa como en la papaína. La obtenemos del látex de *Ficus carica*. Presenta un hidrolisis preferencial por aminoácidos aromáticos. El pH varía con el sustrato con un rango de 5-8. Se temperatura optima es de 60°C. esta llega a inactivarse completamente a los 80°C (Barbosa, Morais, Delvivo, Mansur, & Oliveira, 2005).

La ficina se extrae del látex de la higuera, hojas o del fruto inmaduros. Es una enzima proteolítica. Ayuda a hidrolizar péptidos, amidas y esterés. Conocida como “pepsina vegetal”. Una diferencia entre la pepsina y la ficina es el medio en el cual actúa, esta actúa en medio ácido, neutro o un medio alcalino. se ha utilizado en la digestión de proteínas, ablandamiento de carne y fabricación de queso.

Pertenece al grupo tior proteasa (grupo 3, 4, 4) en el sitio activo que se encuentra un grupo sulfhidrilo (-SH). La actividad de la enzima depende de la madurez de la planta, el fruto, época del año. En invierno la extracción es más limitada (Bertoluzzo, Bertoluzzo, & Rigatuso, 2008).

Proteasa encontrada en el látex de higo.

En su desarrollo todas las células recombinan proteínas, por lo tanto, contienen enzimas proteolíticas para cumplir dicha función. Por lo general estas su cantidad es muy baja y difícilmente se detectan, se tiene que hacer empleado sustratos muy sensibles. Algunas especies de plantas poseen grandes cantidades de proteasas como el látex de algunas plantas como el higo, en el cual las enzimas proteolíticas superan el 50 % de sus proteínas totales. Su propiedad proteolítica es superior a la que se presenta en otros tejidos. Por la cantidad de esta proteasa indica que podría actuar como “aleloquímicos” (Kohno, 2004).

### 3.15. Descripción de Ficina.

Es una enzima, cisteinilproteinasas, que esta es aislada del látex de algunas variedades de higuera e higos. Fue estudiada por su empleo en la medicina popular. La primera referencia etnofarmacológica fue por los nativos de América central y Sudamérica que lo empleaban para el tratamiento de ciertos parásitos intestinales (Teruel, 2012).

Su actividad proteolítica es notable al desnaturalizar sus proteínas sustrato mediante la ruptura de sus enlaces disulfuro que son generados por aminoácidos sulfurados (cisteína) (Bertoluzzo, Bertoluzzo, & Rigatuso, 2008).

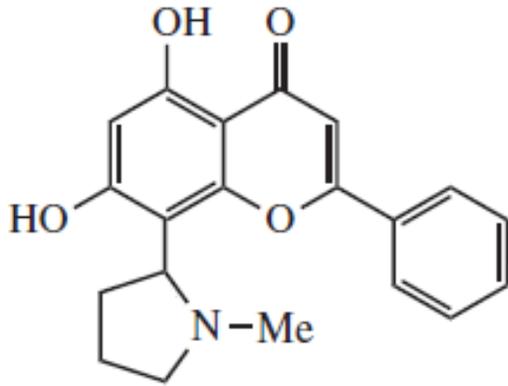


Figura 2: Estructura molecular de ficina.

### 3.16. Usos de ficina

Aplicaciones en alimentación.

La intención de utilizar la ficina en la industria alimenticia es el poder modificar la estructura de las harinas y los cárnicos, los usos más comunes son en productos cárnicos, harinas y productos de panificación, cerveza y queso. Su estructura tridimensional globular y por qué solo presentan actividad cuando tienen una conformación especial que permita establecer una disposición óptima de los aminoácidos de su centro activo o sitio catalítico (Badui, 2013).

Otro uso y empelo en la industria alimenticia, es por su actividad estabilizadora esta es capaz de mantener cierto estado fisicoquímico ideal en los alimentos, dentro de esto hay ingredientes que permiten mantener homogéneo el alimento y otros intensifican algún color (Regulation (EC), 2008).

#### Ablandador de carnes.

Muchas enzimas proteolíticas han sido utilizadas empíricamente, especialmente en alimentación y salud. La proteasa de ficus provoca el ablandamiento de carne por hidrólisis parcial de las proteínas de tejido conectivo (colágena y elastina) y en menor grado las fibras musculares. En la industria de la carne inyecta por vía endovenosa una porción de enzimas antes de ser sacrificado. La proteasa es reactivada por el poder reductor que adquiere el músculo *post mortem* (Kang, 1978) manifiesta su máxima actividad con el incremento de la temperatura durante la cocción (Bernholdt, 1982).

#### Elaboración de cerveza.

Con las enzimas se busca darles una buena estabilidad coloidal a bajas temperaturas, esto quiere decir que a consecuencia del enfriamiento esta mantiene turbiedad o que algunos componentes se sedimenten. Todo esto es posible por un complejo tanoproteico (tanino-proteína) que a una temperatura ambiente o en calor este resulta soluble, pero en un ambiente frío este se precipita. Se debe tener en cuenta que la hidrólisis debe de ser controlada y así mantener la cerveza con una adecuada cantidad de proteína coloidal, necesaria para que tenga firmeza y produzca espuma (Sicard, 1982).

#### Elaboración de queso.

La quimosina, una endopeptidasa que integra los fermentos gástricos de los rumiantes, tradicionalmente es la más utilizada para la coagulación de leche. El proceso ocurre en dos etapas, la primera de naturaleza enzimática es la hidrólisis de la unión peptídica específica de la kappa-caseína (Fox, 1982), la segunda etapa consta de la coagulación de lípidos y proteínas con presencia de  $Ca^{2+}$  y calor. Otras enzimas como: pepsina bovina y porcina, ficina y proteasas fúngicas de *Mucor miehei*, *M. pusillus* y *Endothia parasítica* pueden sustituir a la renina, aunque el uso de estas aún no se ha generalizado (López, 1995).

#### Obtención de proteínas modificadas para la industria alimentaria.

Este uso que se les da a las enzimas es la obtención de proteínas parcialmente hidrolizadas o de hidrolizados proteicos para después emplearlos en la producción de otros alimentos (López, 1995).

La hidrólisis parcial de las proteínas modifica propiedades fisicoquímicas, con esto se ha incrementado la solubilidad de las proteínas de semilla de soja (Puski, 1975) de algodón (Jost & Monti, 1977) y de cacahuate, las cuales han resultado adecuadas, papaína, bromelina y ficina (López, 1995). Los productos resultantes pueden ser empelados para elaborar sopas o salsas (Sekul & Ory, 1977).

Es importante el incremento del poder espumígeno de las proteínas, y fabricar “suffles”, “mousses” merengues, helados y cremas (López, 1995).

Aplicación en farmacología.

(Mantell, Matthews, & McKee, 1985) señala que las enzimas proteolíticas han sido utilizadas en medicina para los tratamientos post-quirúrgicos logrando el desbridamiento de heridas y en clínica médica gastroenterología se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de trastornos digestivos.

(Netti, Bandi, & Pecile, 1972) nos dice que la aplicación más trascendente de enzimas es a sus propiedades antiinflamatorias. Siendo la bromelina, papaína y ficina las más eficientes.

### **3.17. Extracción de la enzima.**

Las proteasas pueden ser estridadas del jugo exprimido de los higos, así como de sus hojas y del tronco de las plantas (Chew Aldana , 2016).

Puede ser precipitadas por la acidificación (llevando a pH 4 con ácido sulfúrico, ácido acético o ácido clorhídrico) o filtrando el jugo, añadiéndole 5 volúmenes de alcohol etílico al 92 %. El precipitado puede ser secado al vacío rápidamente, por acción destructora del alcohol. Otro método de precipitado es adicionan de 2 volúmenes de sulfato de amonio saturado, dejándolo reposar una noche en refrigeración y al día siguiente este tiene que ser filtrado (Chew Aldana , 2016).

### **3.18. Piel**

Podemos decir que la piel es la cubierta externa del cuerpo, considerada como un órgano, con una gran importancia (Merino Perez & Noriega Borge, s.f.). Brinda protección con el medio ambiente externo, minimizando las pérdidas hídricas y de temperatura, protege de

la radiación de los rayos ultravioleta y de agentes infecciosos (Stetikmed, s.f). Es considerada como el órgano de mayor superficie puede alcanzar entre 1.2-2 metros cuadrados, y llega a pesar hasta 4 kg. Podemos encontrar zonas más gruesas como la planta de los pies o las palmas de las manos, otras zonas más sensibles como los párpados, pliegues o superficie de flexión y extensión (UCM, 2014).

Se distinguen tres capas de tejido, cuyo origen es embriológico cada capa embriológica es diferente: epidermis, dermis o corion, tejido subcutáneo o también conocido como hipodermis o subcutis (Merino Perez & Noriega Borge, s.f.)

Epidermis.

Epitelio plano poliestratificado y queratinizado, esta cubre la totalidad de la superficie corporal. Esta capa de la piel contiene mayor número de células, cumple con una dinámica de recambio, puede presentar variabilidad en su espesor, entre 0.1 mm y en algunas zonas del cuerpo tiene un espesor 1 o 2 mm, como en el caso de los pies o de las palmas de las manos (Merino Perez & Noriega Borge, s.f.). Se podría decir que la epidermis es la parte más superficial, se constituye por dos grupos celulares: queratinocitos o células no dendríticas y células dendríticas (Franco, 2003).

Dermis.

Constituida por tejido conjuntivo, presenta fibras de colágeno de tipo I y fibras elásticas. En las células de la dermis podemos encontrar fibroblastos. Macrófagos, mastocitos y adipocitos, en esta sección podemos encontrar los vasos sanguíneos, nervios, glándulas subcutáneas y folículos pilosos. El grosor no se puede medir con una exactitud (Palacios, s.f.).

La dermis le da un soporte a la piel, proporcionando resistencia y elasticidad, por todo lo que posee esta estructura es posible que de soporte y alimento a la epidermis. Constituye la mayor masa de la piel (Merino Perez & Noriega Borge, s.f.).

Hipodermis o tejido subcutáneo.

Localizada por debajo de la dermis reticular, constituida por tejido adiposo (UCM, 2014) y tejido laxo (Palacios, s.f.), la piel queda anclada al tejido subcutáneo por fibras

procedentes de la dermis, la hipodermis se une a los tejidos subcutáneo por fibras procedentes de la dermis (Palacios, s.f.).

### **3.19. Heridas.**

Es una separación de la continuidad del tejido (Taylor, 1988). Pueden ser producidas por una intervención quirúrgica o por algún trauma que afecte al órgano. La separación celular de las cubiertas externas como tegumentos, las capas de revestimiento mucoso o de la superficie o la capsula fibrosa de los organismos, afectando a todo el organismo con pérdida local de fluidos, dolor (estímulos neuronales) y liberación de productos celulares a la circulación (Bradley, y otros, 1999). En todas las heridas se presenta una alteración metabólica, esta puede durar semanas o hasta llegar a prolongarse a años (Hartoch, 2007).

### **3.20. Cicatrización.**

Es un proceso dinámico, en él participan mediadores solubles extracelulares de la matriz tisular y del parénquima. El proceso de cicatrización es dividido en fases (Clark R. A., 1996). Las fases que corresponden al proceso de cicatrización van de manera secuencial: "hemostasia", "inflamatoria", "proliferativa"; "epitelización" y de "remodelación" (Ramírez Hernández, 2010)

#### **Fase I- Hemostasia**

Cuando ocurre la lesión en los vasos sanguíneos se producen daños, como consecuencia la pérdida de plasma, células. La hemostasia y coagulación se activan con los elementos celulares de la sangre, así formando un coagulo o tapón hemostático, en este proceso intervienen la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria (Kirsner & Eaglstein, 1993).

Las plaquetas se adhieren al intersticio, donde la trombina y el colágeno fibrilar expuesto las activa con esto se produce su desgranulación, liberando numerosos mediadores (fibrinógeno, fibronectina y trombospondina) que intervienen en la agregación plaquetaria, el factor VIII de Von Willebrand especifica la adhesión plaquetaria, que actúa

como puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario (Schiro, y otros, 1991).

La formación del coágulo producido por la cascada de coagulación que inician los elementos de la sangre y llevan a la formación de trombina, esta enzima transforma el fibrinógeno en fibrina que promueve la coagulación y activa la coagulación (Ramírez Hernández, 2010).

#### Fase II- Inflamatoria.

En esta fase los neutrófilos migran a la herida son atraídos por factores quimiotácticos específicos (factor estimulador de colonias de granulocitos/ macrófagos, interleucina y fibrinopéptidos) que aumentan la expresión del complejo dimerico, facilitando la marginación vascular y la posterior diapédesis (Clark R. A., 1990) (Larjava, Salo, Haapasalmi, Kramer, & Heimo, 1993). Cuando los neutrófilos llegan al intersticio, se dan las interacciones “células - células” y “células – matriz” favorecidas por la integrina así inicia la función de fagocitosis de bacterias y proteínas de la matriz por la liberación de enzimas específicas (hidrolasas, proteasas, lisozimas) y radicales libres de oxígeno (Hunt, 1980).

#### Fase III- Proliferativa o de granulación

Los fibroblastos (células germinales de tejido fibroso) migran hacia la herida, las enzimas presentes en la sangre y de las células del tejido los fibroblastos forman colágeno y sustancia fundamental (fibrina, fibronectina) ayudando estos a adherir los fibroblastos al sustrato. Los fibroblastos contienen miofibroblastos con características de músculo liso que contribuyen a la contracción de la herida. Las proteínas plasmáticas favorecen las actividades celulares esenciales para la síntesis de tejido fibroso (Fundación Dr. Jordi Mas, 2008).

#### Fase IV- Epitelización.

Los queratinocitos migran desde los bordes de la herida o los anexos remanentes, para restablecer la barrera cutánea, esta migración es posible a los cambios en su fenotipo que consiste en la pérdida del aparato de adhesión por la retracción de los tonofilamentos y disolución de los desmosomas (Gabbiani, Chaponnier, & Huttner, 1978).

Fase V- Remodelación o de contracción.

La última etapa comienza al mismo tiempo que la fibroplastia que produce fibronectina ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno durante la fase de reparación, eso sirve como base para la migración celular y soporte tisular (Toole, 1991). Con el tiempo se reemplaza el colágeno de tipo III a colágeno del tipo I, este es más estable y similar al original (Woodley, Yamauchi, Wynn, Mechanic, & Briggaman, 1991).

### **3.21. Geles.**

Son coloides transparentes, sus dos componentes característicos son ser ricos en agua y un bajo contenido de aceite (Bayer), de naturaleza semisólida, esto es por su estructura continua (Pacheco, 2013). Cuando son aplicados en la piel y por la temperatura de esta, los geles disminuyen su viscosidad y pierden agua rápidamente (López García , Ortonobes Roig, & Garía Rebollar, 2015). Por su acción superficial es indicado para aliviar zonas de la piel que están sensibilizadas o inflamadas, también para zonas húmedas (Bayer).

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Localización del lugar.

Esta investigación se realizó en la localidad de Chilchotla, Puebla, en el laboratorio de microbiología, ubicado en la Universidad Interserrana. Las pruebas realizadas en conejos se llevaron a cabo en el área de cunicola de la universidad Interserrana. El municipio de Chilchotla se localiza en la parte centro del Estado de Puebla, sus coordenadas graficas son paralelos  $19^{\circ} 07'24''$  de latitud norte y los meridianos  $97^{\circ}15'54''$  de longitud occidental. Colinda con Veracruz al norte, Tlachichuca al sur y al este con Saltillo la Fragua.

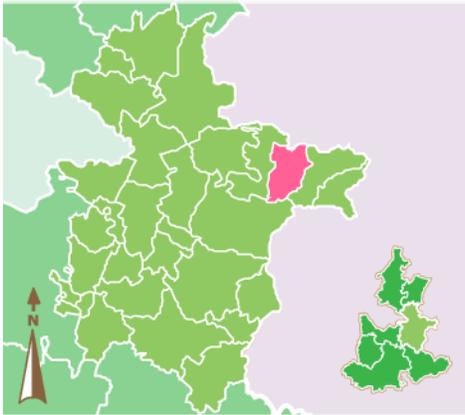


Figura 3: Ubicación de Chilchotla en el mapa de Puebla.



**Fotografía 1: Vista satelital de la Universidad Interserrana.**

#### **4.2. Descripción de actividades**

Obtención de la ficina

##### **4.2.1. Recolección de las brevas.**

Se buscaron las higueras en el municipio de Chilchotla Puebla. Se colectaron 100 gr de brevas verdes.



**Fotografía 2: Higos recién recolectados.**

#### 4.2.2. Preparación de las brevas.

Se pesó la cantidad a utilizar. Se desinfectaron con una solución acuosa de agua y 5 % de cloro, sumergiéndolas por diez segundos. Posteriormente se secan con un papel absorbente.



**Fotografía 3: Pesado de higos.**



**Fotografía 4: Lavado de higos.**

#### 4.2.3 Triturado de las brevas.

En una licuadora se colocaron las brevas con 300 ml de agua desmineralizada, anterior a esto se cortaron las brevas en trozos pequeños.



**Fotografía 5: Corte de los higos.**



**Fotografía 6: Triturado de los higos.**

#### 4.2.4. Filtrado de la solución obtenida.

Se filtra separando todas las partículas sólidas



**Fotografía 7: Filtrado de la solución.**

#### 4.2.5. Precipitación con alcohol etílico.

Se cuantificó lo obtenido y se precipitó con alcohol etílico previamente enfriado a una temperatura de 4 °C, en proporción de 2:1 de lo obtenido de la solución soluble de higo. (250 ml del filtrado de higo, se agregaron 500 ml de alcohol etílico).



**Fotografía 8: Precipitación alcohólica.**



**Fotografía 9: Separación en pera de decantación.**

#### 4.2.6. Concentración por Centrifugación.

Se centrifugó lo precipitado con alcohol a 3,000 rpm por 10 min. Se retiró el sobrenadante por decantación y se almacenó el precipitado a 4 °C.



**Fotografía 10: Concentración por centrifugación.**

#### 4.3. Prueba de actividad enzimática.

Esta prueba se realizó con el objetivo de evaluar si el método de aislamiento y purificación de la enzima no había afectado o perdido la actividad enzimática de la ficina. La actividad de la enzima se evaluó con el método de coagulación de proteínas.

##### 4.3.1. Preparación de la leche.

Dicha prueba se realizó con leche en polvo comercial marca Nido. Se calentó la leche preparada a 35 °C.

Se colocaron 10 ml de leche en tubos de ensayo.

Para evaluar la enzima se agregaron (0.4 mg) de ficina con ácido acético (0.3 ml).

En otro tubo se agregaron (0.3 ml) de ácido acético con alcohol (0.5 ml).

Y como control positivo se utilizaron 0.3 ml de ácido acético.



**Fotografía 11: Prueba de actividad enzimática.**

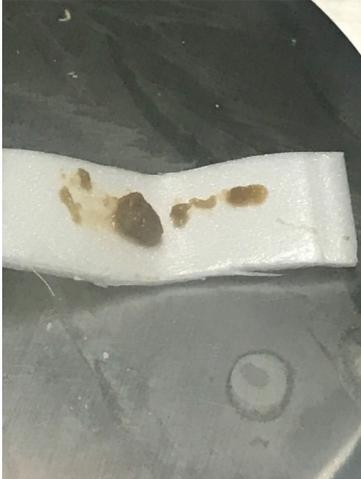


**Fotografía 12: Prueba de actividad enzimática.**

#### **4.4. Preparación del gel**

##### **4.4.1 Pesar las porciones**

Para la elaboración de 3 ml de gel se utilizaron carbopol 940, trietanolamina agua desmineralizada y la ficina. Pesamos el carbopol y la ficina. Para realizar 3 ml de gel, se utilizaron 1.5 gramos de ficina purificada, 0.4 gr de carbopol, 1 ul de trietanolamina y 3 ml de agua desmineralizada.



**Fotografía 13: Ficina purificada.**

#### 4.4.2. Elaboración de gel hidrocoloide

Se agrega el agua, la ficina, disolviéndola el agua hasta obtener una mezcla homogénea, se agregó el carbopol, por último, la trietanolamina como catalizador. Se dejó en refrigeración a 4° C.



Fotografía 15: Elaboración de Gel hidrocoloide.



Fotografía 14: Mezcla de materiales para elaboración de gel.

Eliminó: 15

Eliminó: 14

## 4.5 Pruebas en conejo

### 4.5.1. Primera prueba.

Se utilizaron tres conejos para cada prueba y se realizaron tres repeticiones. Se utilizaron conejos adultos para las pruebas. Las incisiones fueron realizadas en el musculo posterior de dos centímetros de largo, y atravesando las capas de la piel hasta llegar a musculo. Para estas pruebas se rasuro la zona de la incisión.



**Fotografía 16:** Corte en la pierna del conejo



**Fotografía 17:** Aplicación del gel cicatrizante.

Eliminó: 16

#### 4.5.2. Segunda prueba de cicatrización en conejos.

En la segunda prueba de conejos se realizaron los mismos procedimientos de la prueba uno, en esta segunda prueba, se compara con otro cicatrizante comercial, y así observar si existía algún efecto negativo con la aplicación de un anestésico local. En tres conejos se realizaron tres cortes por conejos; el conejo 1 y 2 se le aplicó 1 ml de lidocaína en cada incisión, en el corte uno no se le aplicó ningún producto, en el corte dos se le aplicó gel cicatrizante y el tercer corte se le aplicó PISAN® N.F. en su presentación de aerosol, haciendo una pulverización sobre la herida a tratar. El conejo 3 fue tomado como control, no se le aplicó lidocaína en ninguna de las incisiones, la incisión 1 no se le aplicó nada, la incisión dos se le colocó el gel cicatrizante y en la incisión tres el producto comercial.

## **V. RESULTADOS**

### **Resultados de la purificación y aislamiento de la enzima,**

Para la obtención del enzima purificado se utilizó el procedimiento reportado (Chew Aldana , 2016). Al obtener la ficina se le realizaron pruebas de actividad enzimática. Los resultados de cuajada de la leche se observaron en un lapso menor de 8 horas, con esto pudimos comprobar que la ficina aún mantenía sus propiedades enzimáticas y así poder trabajarla.

### **Resultados de cicatrización en conejos**

Como resultados pudimos observar que se tuvo una cicatrización acelerada, en la herida no se presentó inflamación o irritación con respecto al corte. La cicatrización completa se llevó al cabo de 5 días, donde ya no se presentó ningún signo herida. A lo que con los conejos sin implementar ningún producto pudimos observa que la cicatrización total se llevó al cabo de 10 días.

Se observó las reacciones las primeras horas, después de a ver realizado el corte. Donde a los primeros 30 minutos se notó que había parado de sangrar en los conejos que se les aplico el gel. Después de otros 30 minutos las heridas se veían sin inflamación, sin coloración rojiza y sin sangrado. A las dos horas se notaron avances en la cicatrización.

Primer día de aplicación del gel

Al hacer la incisión en la extremidad de los modelos inmediatamente se les aplico el gel, al hacer contacto con la sangre esta forma una especie de coagulo el cual evito que se presentara alguna hemorragia en la incisión.



**Fotografía 18: Primera prueba sujeto 1.**



**Fotografía 19: Primera prueba sujeto 2.**



**Fotografía 20: Primera prueba sujeto 3**

24 hrs post-corte

El primer día después del corte no se observó la presencia de inflamación, enrojecimiento e infección, siendo esto muy favorable para la cicatrización, pues estos factores disminuyen el progreso. También se observó que la incisión estaba presentando los primeros indicios de una cicatrización.



**Fotografía 21: 24 hrs post-corte sujeto 1.**



**Fotografía 22: 24 hrs post-corte sujeto 2.**



Fotografía 23: 24 hrs post-corte sujeto 3.

48 hrs post-corte

A los 2 días es notable el progreso de cicatrización en la extremidad, siento esto más flexible. No se observa ninguna resequedad, ni alteración en el corte, en el sujeto 2 y 3 se observa una costra, en el sujeto uno no se apreció la costra, pero la cicatrización continuaba de manera progresiva



Fotografía 24: 48 hrs post-corte sujeto 1.



**Fotografía 25: 48 hrs post-corte sujeto 2.**



**Fotografía 26: 48 hrs post-corte sujeto 3.**

120 hrs post-corte

A los 5 días después del corte la herida ya está cicatrizada, se notó un crecimiento de la piel, en el área se promovió el crecimiento del pelaje. La cicatriz ya no es notable se aprecia bastante sana y sin complicaciones. Se observa el cierre de la dermis



**Fotografia 27: 120 hrs post-corte sujeto 1.**



**Fotografia 28: 120 hrs post-corte sujeto2.**



**Fotografía 29: 120 hrs post-corte sujeto 3.**

#### **Resultados segunda prueba.**

Los resultados obtenidos en la segunda prueba, se empleó un anestésico local, para examinar si presentaba algunas alteraciones con el producto cicatrizante. Los cortes se realizaron en la extremidad inferior de en conejos de la raza nueva Zelanda, la longitud del corte fue de 2 centímetros, se cortaron todas las capas de la piel hasta llegar a musculo. Los resultados con el anestésico local no presentaron ningún cambio en la cicatrización, se observó un proceso de coagulación con el cicatrizante, evitando un sangrado excesivo, el gel cicatrizante absorbió la sangre y la coagulo en el área del corte. Se comparó con un producto cicatrizante comercial, y otro sin la aplicación de algún cicatrizante. Se observó el lapso de 30- 40 minutos después del corte. En comparación con el cicatrizante comercial y el gel es la coagulación evitando el sangrado. Se observó que con el anestésico local no presentó ninguna alteración o efecto con el gel, no modificó ningún resultado, con este resultado se puede concluir que si puede ser utilizado para algún tratamiento medicó sin ser afectado su efecto de anestésico o del cicatrizante.

En esta prueba observamos que el carbopol no tenía los mismos resultados de consistencia en el gel, esto fue un factor importante en el estudio pues afecto los resultados pues al no tener las misma consistencia y fuerza de adherencia, el gel no se

fijó en la piel del conejo y esto llevo a que el cicatrizante no cumpliera con su función en la aplicación.



**Fotografía 30: Rasurado de la zona con máquina.**



**Fotografía 31: Aplicación de lidocaína**



**Fotografía 32: Corte con bisturí.**



**Fotografía 33: Evaluación y medición del corte.**



**Fotografía 34: Aplicación de PISAN® N.F.. El sangrado aún está presente.**



**Fotografía 35: Aplicación del gel y control.**



**Fotografía 36: El sangrado disminuyo con la presencia del gel.**

**Tabla 6: Resultados de la primera prueba**

Resultado 1	Cicatrizante utilizado	Cicatrización	Tiempo de cicatrización	Anestesia
Sujeto 1	Ficina	Si	5 días	No
Sujeto 2	Ficina	Si	5 días	No
Sujeto 3	Ficina	Si	5 días	No

Autoría propia

**Tabla 7: Resultados de la segunda prueba.**

Resultado	Tamaño de la herida	Anestesia (lidocaína)	Cicatrizante utilizado	Coagulación	Cicatrización
Sujeto 1	2 cm	Si	Ficina	Si	Si
Sujeto 2	2 cm	No	Ficina	Si	Si
Sujeto 3	2 cm	Si	PISAN® N.F.	No	Si
Sujeto 4	2cm	No	PISAN® N.F.	No	Si
Sujeto 5	2 cm	Si	Ninguno	No	Si
Sujeto 6	2 cm	No	Ninguno	No	Si

Autoría propia

## **VI. DISCUSIÓN**

En la medicina humana y en veterinaria es de suma importancia el acelerar o mejorar el proceso de cicatrización buscando sustancias más naturales como los estudios realizados por

(Rubio Quezada , 2014) en donde realizaron pruebas con el extracto de la pulpa del aguacate *Persea americana mill* y aguacates criollos en conejos. Se les realizó un corte superficial de 5 cm en el área abdominal. Los parámetros que evaluaron fueron el tiempo y porcentaje de cicatrización, así como la cantidad de aplicaciones. En este estudio se separaron los conejos en 4 grupos. Al primer grupo (C1) se le aplicaron 0.5 g de crema 1 vez al día, el segundo grupo (C2) le aplicaron 0.5 gr de crema 2 veces al día, el tercer grupo (C3) 0.5 g de crema 3 veces al día y el cuarto grupo (C4) no aplicaron ningún tratamiento. Los resultados que obtuvieron fueron. El grupo C1 cicatrizo en 13 días con

una sola aplicación al día, con un porcentaje de cicatrización del 86.6% frente al grupo control. C2 cicatrizo la herida en 12 días con dos aplicaciones al día con un porcentaje de cicatrización del 80.0% frente al grupo control, C3 tardo 10 días en cicatrizar con una aplicación de 3 veces al día con un porcentaje de cicatrización del 66.6 % frente al grupo control. y el C4 sin ninguna aplicación diaria tardo 15 días en cicatrizar con el porcentaje de cicatrización del 100 %. Nuestros resultados muestran una reducción del 50% del tiempo de cicatrización con una sola aplicación.

(Sudario Arainga, 2018) en una investigación sobre cicatrización de heridas en conejos aplicando azúcar comercial (azúcar rubia) y comparándola con ácido fusídico al 2 %. Las pruebas fueron realizadas en 8 conejos los cuales se dividieron en dos grupos; el primer grupo fue el grupo control, donde solo provocaron las heridas con un bisturí, el segundo grupo aplicaron 20 gr diluido en 10 ml de agua estéril y directo 20 gr de azúcar, el tercer grupo 10 gr diluido en 5 ml de agua estéril y directo 10 gr de azúcar y el cuarto grupo aplicaron ácido fusídico al 2 % capa gruesa y capa fina. Los cortes los realizaron en la región interescapular de la parte superior de la espalda, aplicaron lidocaína al 2% antes de realizar los cortes, después de insensibilizar la zona del tercio inferior del lomo, paralelo a la columna vertebral hicieron el corte con bisturí con una longitud de 3 cm. Los productos fueron aplicados por un lapso de 10 días después del corte demostrado que el azúcar comercial 20 gr directa tiene efecto cicatrizante similar al ácido fusídico al 2%. Con el gel de ficina purificada se redujo el tiempo de cicatrización un 50% con una sola aplicación

(Custodio Pérez, 2019) realizo pruebas en conejos con una crema a base del zumo de kiwi, las pruebas fueron realizadas en conejos machos con un peso de 400-405 gr. Realizando los cortes de 2 cm. en los muslos traseros, comparándolo Bephanten®. Los resultados fueron favorables con el grupo que se le aplico la crema de zumo de kiwi reduciendo la cicatrización a 9 días a este grupo se le realizo una herida de 2 cm en comparación del grupo que se le aplico el producto comercia la herida que se le realizo fue de 2 cm y tardo 11 días en una cicatrización. La ficina purificada en gel mostró mejores resultados y menor tiempo.

(Bell Cortez, 2007) en la ciudad de Piura se realizó esta investigación con la finalidad de comprobar los efectos cicatrizantes de la grasa de iguana verde (*Iguana iguana*), capturándolas y sacrificándolas para poder extraer la grasa, las pruebas de cicatrización se emplearon en ratas hembras albinas cepa Holtzmann de aproximadamente 180-200gr de peso. Los animales fueron anestesiados con Tiopental sódico inyectado, se les administro cada 12 hrs durante 7 días un analgésico (paracetamol) con el fin de mitigar el dolor. Utilizando 48 ratas dividiéndolas en 4 grupos a los cuales se realizaron incisiones de 2 cm c/u (tres incisiones), quemaduras con metal caliente (tres quemaduras) y heridas con un sacabocados (tres heridas), el área donde se realizaron las heridas fue el lomo de los animales. El grupo I fue el grupo problema al cual le administraron aceite de iguana 0,55 ml/kg, el grupo II grupo control positivo administraron colágeno 1000 UI 0,5 gr/kg, el grupo III grupo control negativo 1, agua destilada 0,55 ml/kg y el grupo IV grupo control negativo 2 no se le aplico nada. Durante 20 días recibieron diariamente la medicación en forma tópica. El grupo tratado con grasa de iguana (grupo I) empezaron a ver mejoras después del segundo día post-corte, y la cicatrización total fue en el día 17 post-corte, tomando ventaja un día antes que el grupo II y cuatro días antes que el grupo III. El grupo IV cicatrizo de manera natural a los 21 días. El tiempo de cicatrización es mucho más efectivo en la aplicación de gel cicatrizante con ficina, así como con una sola aplicación después del corte.

Se elaboró una tabla comparando los diferentes tratamientos reportados utilizando algunos ingredientes naturales resaltando la longitud de la herida, Área, si se observó coagulación y días de cicatrización.

**Tabla 8: Comparación de tratamientos.**

Tx	Longitud de la herida	Área	Coagulación	Días de cicatrización
Crema cicatrizante a base de la pulpa de aguacate ( <i>Persea americana mill</i> ) (Rubio Quezada , 2014)	5 cm	Abdominal (conejos)	No	10 días
Azúcar comercial (azúcar rubia) (Sudario Arainga, 2018)	3 cm	interescapular de la parte superior de la espalda (conejos)	No	10 días
Ácido fusídico al 2 % (Sudario Arainga, 2018)	3 cm	interescapular de la parte superior de la espalda (conejos)	No	10 días
Crema a base del zumbo de kiwi ( <i>actinidiana chinensis</i> )(Custodio Pérez, 2019)	2 cm	Muslo trasero (conejos)	No	9 Días

Bephanthen® (Custodio Pérez, 2019)	2 cm	Muslo trasero (conejos)	No	11 Días
Grasa de iguana verde ( <i>Iguana iguana</i> ) (Bell Cortez, 2007)	2 cm	Lomo (ratas albinas)	No	17 días
Colágeno 1000 UI (Bell Cortez, 2007)	2 cm	Lomo (ratas albinas)	No	18 días
Gel cicatrizante a base de ficina	2 cm	Muslo trasero (conejos)	Si	5 días
PISAN® N.F.	2 cm	Muslo trasero (conejos)	No	10 días
Grupo control	2 cm	Muslo trasero (conejos)	No	10 días

Autoría propia.

Los trabajos señalados anteriormente muestran diferentes tipos de tratamiento que han sido empleados para el estudio de la cicatrización con el fin de reducir el tiempo de esta. Los tratamientos cumplen con la función de reducir el tiempo, cumpliendo con lo esperado en tiempo, en comparación tardan unos más que otros.

El gel cicatrizante a base de ficina es el cicatrizante que mayor reduce su tiempo para la cicatrización en conejos, pasando de diez días de una cicatrización normal sin la implementación de algún fármaco, lo reduce al 50 % de tiempo, esto quiere decir que en 5 días post corte podemos observar una cicatrización del tejido, el tratamiento más próximo en días es el zumo del extracto de kiwi con un tiempo de cicatrización de 9 días

post-corte y el tratamiento con mayor tiempo de cicatrización es la grasa de iguana verde (*Iguana iguana*) que fue empleada en ratas albinas.

En los trabajos anteriores, de la crema de aguacate, azúcar comercial, zumbo de kiwi, grasa de iguana no promueve la coagulación de la sangre después de hacer el corte. En comparación del gel cicatrizante que coagula la sangre que se presenta después del corte.

Podemos mencionar que el gel cicatrizante a base de ficina tiene una mayor eficacia en conejos, y ayuda a promover la coagulación en una herida que presente sangrado.

Los resultados obtenidos concuerdan con lo reportado por (Knoblich, 2005) y (Mawa, Husain, & Jantan, 2013) en donde reportan el uso el látex y partes de las hojas del higo para problemas en piel o detener hemorragias.

El gel elaborado con la enzima purificada demostró retener su actividad antiinflamatoria como lo reportado por (Patil, Patil, & Patil, 2011).

Los resultados muestran un efecto hemostático con la proteína purificada que ya había sido reportado por (Richter, Schwarz, Dornier, & Turecek, 2002) en donde relaciona este efecto con la interacción entre ficina y el factor X de la coagulación humana.

Por los resultados obtenidos en esta investigación podemos concluir que el uso del gel con ficina es una excelente opción para tratar heridas o ser utilizado en tratamientos post-quirúrgicos para lograr el desbridamiento de heridas como lo sugiere (Mantell, Matthews, & McKee, 1985).

## **VII. CONCLUSIÓN**

Se logró aislar y purificar la enzima ficina conservando su actividad enzimática y así mismo se observó la actividad cicatrizante de ficina en las incisiones de los conejos, observando que este gel tiene una buena actividad y que podría ser empleado en cicatrices que pueden desarrollarse en animales. Con un objetivo de cicatrización en pocos días después de la aplicación del producto. Los animales no presentaron ningún efecto secundario negativo en el desarrollo de las pruebas, no se presentó cicatriz que loide y se promovió la regeneración del pelo en los conejos, en las heridas no sé noto

una inflamación prominente, alguna infección o complicación grave. Con una sola aplicación se notaron los resultados cicatrizantes de esta enzima.

### **VIII. RECOMENDACIONES**

Al existir buenos resultados con la ficina esta podría ser empleada para otros casos en heridas de la piel, utilizando en nuevas investigaciones que pueden beneficiar en la investigación sobre esta enzima que se puede conseguir de una manera sencilla. Compararlo con otros cicatrizantes comerciales, y evaluar los tiempos en que actúan cada uno, determinando cual ayuda a cicatrizar con mayor velocidad, y diferenciar el costo.

Probar en diferentes tipos herida, como una herida mucho más profunda o en cirugías, también probarlo en otras especies y tejidos.

## BIBLIOGRAFÍA

(s.f.).

- Amol, P. P., Vikas, V. P., Vijay, R. P., & Rajesh, Y. C. (2010). Antihelmintic and preliminary phytochemical screening of leaves of *Ficus carica* Linn against intestinal helminthiasis. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy (IJRAP)*, 601-605.
- Anonimo. (14 de Noviembre de 2012). *Origen del Higo*. Obtenido de El Higos : <http://elhigochriiss.blogspot.com/2012/11/higo-el-higo-es-un-fruto-obtenido-de.html>
- Badgujar, S. B. (2011). Proteolytic enzymes of some laticiferous plants belonging to Khandesh region of Maharashtra, India. *J Pharm Res*, 1434-1437.
- Badgujar, S. B., Patel, V. V., Bandivdekar, A. H., & Mahajan, R. T. (2014). Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: A review. *Pharmaceutical Biology*, 52(11), 1487--1503.
- Badui, S. (2013). *Química de los Alimentos*. Editorial Pearson.
- Barbosa, C. M., Morais, H. A., Delvivo, F. M., Mansur, H. S., & Oliveira, M. C. (2005). Papain hydrolysates of casein: molecular weight profile. *J. Sci, Food Agric*, 84.
- Beatriz H. Porras-Reyes, T. A. (1992). *Cicatrización: conceptos actuales*.
- Bell Cortez, C. A. (2007). "*Estudio químico analítico de la grasa de iguana verde (iguana iguana)- efecto cicatrizante y antiinflamatorio sobre lesiones inducidas en ratas*". Lima- Perú: Facultad de Farmacia y bioquímica .
- Bernholdt, H. F. (1982). *The use of enzymes in the tenderization of meat*.
- Bertoluzzo, M. G., Bertoluzzo, S. M., & Rigatuso, R. (2008). Estudio cinético de la actividad proteolítica de la enzima ficina. (F. d. Farmacéuticas, Ed.) *Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas*, 20, 243-245.

- Bradley, M., Cullum, N., Nelson, E. A., Petticrew, M., Sheldon, T., & Torgerson, D. (1999). *Systematic reviews of wound care management:(2) dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds.*
- Çalışkan, O., & Polat, A. A. (2011). Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae*, 473-478.
- Çalışkan, O., & Polat, A. A. (2011). Phytochemical and antioxidant properties of selected fig (*Ficus carica* L.) accessions from the eastern Mediterranean region of Turkey. *Scientia Horticulturae*, 473-478.
- Chew Aldana , A. M. (Mayo de 2016). Extracción y purificación de la enzima ficina proveniente del látex del higo (*ficus carica* l.) Para su implementación en un ablandador cárnico. Guatemala.
- Clark, R. A. (1990). Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 128-134.
- Clark, R. A. (1996). *The molecular and cellular biology of wound repair*. NewYork: Plenum Press .
- Cremonesi, P. (2002). *L USO DEGLI ENZIMI NELLA PULITURA DI OPERE POLICROME*. Padova: Ed. Il prato.
- Custodio Pérez, J. F. (2019). *Efecto cicatrizante de una crema a base de zumbo de kiwi (actinidiana chinensis) en conejos (oryctolagus cuniculus)*. Chimbote, Peru : Facultad de ciencias de la salud escuela profesional de farmacia y bioquímica .
- Dominguez, J. A., Heredi, A. H., Juni, J., & Etxezarreta, P. L. (1998). *Biología 2*. Erein.
- Duke, J. A., Bugenschutz-godwin, M. J., Du collier, J., & Duke, P. K. (2002). *Hand Book of Medicinal Herbs*. CRC Press.
- Eroski consumer. (s.f. de s.f. de s.f.). *Higo, origen y variedades*. Obtenido de Frutas consumer: <https://frutas.consumer.es/higo/origen-y-variedades>
- Ethicon. (2008). *wound closure manual*. Obtenido de FUNDACIÓ Dr. JORDI MAS: <http://www.fundacion-dr-jordi-mas.org>

- Faostat. (2020). Cultivos. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- Fernández, V. L., Muñoz Mañez , V., & Fornes Puj, B. (2008). La Cicatrización de las Heridas. *Enfermería dermatológica*.
- Fox, P. (1982). Exogenous enzymes in dairy technology", en "Use of enzymes in food. *Technique et Documentation Lavoisier*, 135-56.
- Franco, G. N. (Julio-Agosto de 2003). Histología de la piel. *Revista Facultad de Medicina UNAM*, 46(4).
- Fundación Dr. Jordi Mas. (2008). *ETHICON Wound Closure Manual*.
- Gabbiani, G., Chaponnier, C., & Huttner, I. (1978). Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. . *Cell Biol* , 561-568.
- Gallardo, L. (28 de Octubre de 2014). *7 mejores enzimas vegetales, funcionales y beneficios* . Obtenido de <http://laurafitness.es/tag/ficina/>
- García, M. J. (1997). Variedades de higueras españolas (T.F.C.). *PSO (U.P.V.). Orihuela*, 116.
- Gilani, A. H., Mehmood, M. H., Janbaz, K. H., Khan, A. U., & Saeed, S. A. (2008). Ethnopharmacological studies on antispasmodic and antiplatelet activities of *Ficus carica*. *Journal of ethnopharmacology*, 1-5.
- Gómez, C. (2008). Identificación de la actividad proteolítica en especies vegetales presentes en las provincias de Loja y Pastaza. *Identificación de la actividad proteolítica en especies vegetales*.
- Hartoch, R. s. (2007). Emergency management of chronic wounds. *Emerg Med Clin North Am*, 203-221.
- Hunt, T. K. (1980). *Wound healing and wound infection: theory and surgical practice*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Intagri. (2020). Producción de Higo en México. *Serie Frutales*(60), 4. Obtenido de intagri.

- Interempresas Media, S.L. (s.f.). *Frutas-Hortalizas*. Obtenido de Origen y producción, Higo: <https://www.frutas-hortalizas.com/Frutas/Origen-produccion-Higo.html>
- Jeong, M. R., Kim, H. Y., & Cha, J. D. (2009). Antimicrobial activity of methanol extract from *Ficus carica* leaves against oral bacteria. *Journal of Bacteriology and Virology*, 97-102.
- Jost, R., & Monti, J. C. (1977). Partial enzymatic hydrolysis of whey protein by trypsin. *Journal of Dairy Science*, 1387-1393.
- Kang, C. K. (1978). en " *Encyclopedia of Food Science*" (MS Peterson y AH Johnson, eds.). Publishing Co. Inc., Westport,.
- Kirsner, R., & Eaglstein, W. (1993). El proceso de curación de las heridas. *Clínicas Dermatológicas*, 653-662.
- Knoblich, A. B. (2005). *Validación farmacológica del efecto analgésico y antiinflamatorio, de hoja de ficus carica (higuera), de hoja de persea americana (aguacate) y flor de calendula officinalis (flor de muerto) en infusión acuosa (fase I)*. Guatemala.
- Kohn, K. K. (2004). Papain protects papaya trees from herbivorous insects: role of cysteine proteases in latex. *The Plant Journal*, 370-378.
- Krishna, M. G., Pallavi, E., Ravi, K. B., Ramesh, M., & Venkatesh, S. (2007). Hepatoprotective activity of *Ficus carica* Linn. leaf extract against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Daru journal of pharmaceutical science*.
- Larjava, H., Salo, T., Haapasalmi, K., Kramer, R. H., & Heimo, J. (1993). Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *The Journal of clinical investigation*, 1425-1435.
- Lee, H. Y., Kim, J. H., Jeung, H. W., Lee, C. U., Kim, D. S., Li, B., & Kim, S. Y. (2012). Effects of *Ficus carica* paste on loperamide-induced constipation in rats. *Food and chemical toxicology*, 895-902.
- Lera Santín, A. (2011). *Aplicaciones enzimáticas en procesos de conservación y restauración de obras de arte. Consolidación de celulosa*.

- Liu, F., Yang, Z., Zheng, X., Luo, S., Zhang, K., & Li, G. (2011). Nematicidal coumarin from *Ficus carica* L. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 79-81.
- López, L. M. (1995). Aislamiento, purificación y caracterización de las proteasas presentes en el látex de frutos de *Maclura pomifera* (Raf.) Schneid. (Moraceae) (tesis de doctorado). Centro de Investigación de Proteínas Vegetales.
- Mantell, S. H., Matthews, J. A., & McKee, R. A. (1985). *Principles of plant biotechnology: an introduction to genetic engineering in plants*. London: Blackwell Sci. Pub.
- Mañas, J. M. (s.f.). *Curso de biomoléculas*. Obtenido de Universidad del País Vasco: <http://www.ehu.es/biomoleculas/index.htm>
- Mars, M. (2001). Fig (*Ficus carica* L.) genetic resources and breeding. *II International Symposium on Fig 605*, 19-27.
- Mawa, S., Husain, K., & Jantan, I. (2013). *Ficus carica* L. (Moraceae): Phytochemistry, Traditional Uses. *Medicina alternativa y complementaria basada en la evidencia*, 2013, 8.
- Melgarejo, P. (1999). *El cultivo de la higuera (Ficus carica L.)*. Madrid: A. Madrid Vicente, Ediciones.
- Merino Perez, J., & Noriega Borge, M. J. (s.f.). *FISIOLOGÍA GENERAL*. Obtenido de Tema 11 - Bloque II: La piel: estructura y funciones: <https://ocw.unican.es/pluginfile.php/879/course/section/967/Tema%252011-Bloque%2520II-La%2520Piel.%2520Estructura%2520y%2520Funciones.pdf>
- Morcella, S. R., Caffini, N. O., & Priolo, N. (2004). Proteolytic properties of *Funastrum clausum* latex. *Fitoterapia*, 480-493.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2006). *Principios de bioquímica* 4° edición. Barcelona: Omega.
- Netti, C., Bandi, G. L., & Pecile, A. (1972). *Anti-inflammatory action of proteolytic enzymes of animal vegetable or bacterial origin administered orally compared with that of known anti-phlogistic compounds*. Farmaco; edizione pratica.

- Palacios, J. R. (s.f.). *Tejidos. membranas. piel. derivados de la piel* . Obtenido de Infermera virtual: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/95/Tejidos%2C%20membranas%2C%20piel%20y%20derivados.pdf?1358605323>
- Patil, D. R., Patil, P. S., & Patil, D. A. (2011). Indigenous home remedies as applied in Shirpur Taluka of Dhule district (Maharashtra) India. *Current Botany*.
- Prataviera, A. G., & Godoy, R. A. (1985). *El cultivo de la higuera. Instituto Nacional*. La Rioja.: Estación Experimental Agropecuaria Catamarca. .
- Puski, G. (1975). *Modification of functional properties of soy proteins by proteolytic*.
- Ramírez Hernández, G. A. (Julio-Diciembre de 2010). Fisiología de la cicatrización cutánea. *Revista Facultad de Salud*, 2(2), 69-78. Obtenido de <https://journalusco.edu.co/index.php/rfs/article/view/57/88>
- Randi Salas, G. (15 de julio de 2015). *El higo, cultivo con beneficio inmediato*. Obtenido de ámbito: <https://www.ambito.com/edicion-impresa/el-higo-cultivo-beneficio-inmediato-n3899087>
- Regulation (EC). (2008). *Regulation (EC) No 1333/2008 of the european parliament and of the council*. REGULATION (EC).
- Richter, G., Schwarz, H. P., Dorner, F., & Turecek, P. L. (2002). Activation and inactivation of human factor X by proteases derived from *Ficus carica*. *British Journal of Haematology*,, 1042-1051.
- Rubio Quezada , C. S. (2014). *Elaboración de una crema cicatrizante a base del extracto de la pulpa de aguacate (Persea americana Mill)*. Machala : Universidad técnica de Machala .
- Schiro, J. A., Chan, B. M., Roswit, W. T., Kassner, P. D., Pentland, A. P., Hemler, M. E., . . . Kupper, T. S. (18 de Octubre de 1991). Integrin  $\alpha 2\beta 1$  (VLA-2) mediates reorganization and contraction of collagen matrices by human cells. *Cell*, 67(2), 403-410. Obtenido de [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90191-Z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90191-Z)

- Sekul, A. A., & Ory, R. L. (1977). Rapid enzymatic method for partial hydrolysis of oilseed proteins for food uses. *Journal of the American Oil Chemists' Society* volume , 54. 32-5.
- Senet, P. (2007). *Physiologie de la cicatrisation cutanée*. Elsevier Masson SAS.
- SIAP. (2020). *Anuario Estadístico de la Producción Agrícola*. servicio de Información agroalimentaria y pesquera.
- Sicard, P. (1982). "Applications industrielles des enzymes", en "Les enzymes. Productions. G. Durand y P. Monsan,, 121-64.
- Slatnar, A., Klancar, U., Stampar, F., & Veberic, R. (2011). Effect of drying of figs (*Ficus carica* L.) on the contents of sugars, organic acids, and phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 11696-11702.
- Solomon, A., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Grossman, S., Bergman, M., Gottlieb, H. E., . . . Flaishman, M. A. (2006). Antioxidant activities and anthocyanin content of fresh fruits of common fig (*Ficus carica* L. *Journal of agricultural and food chemistry*, 7717-7723.
- Stetikmed. (s.f). *Visión general de la piel y del tejido celular subcutáneo*. Obtenido de Anatomía y Fisiología de la Piel: <http://www.stetikmed.cl/articulos-PDF/Steikmed-Anatomia-y-fisiologia-de-la-piel.pdf>
- Sudario Arainga, J. S. (2018). *Evaluación del efecto cicatrizante del azúcar comercial (azúcar rubia) en comparación con el ácido fusídico al 2% en piel de conejos*. . Lima, Perú: Facultad de ciencias de la salud, escuela profesional de farmacología y bioquímica.
- Taylor, E. J. (1988). *Dorland's illustrated medical dictionary*. Philadelphia: WB Saunders.
- Teruel, J. A. (11 de Julio de 2012). *ficina*. Obtenido de Ciencia y Salud: [https://www.um.es/lafem/DivulgacionCientifica/CienciaySalud/Portalyblog/ciencia\\_ysalud.laverdad.es/la-alimentacion/la-nutricion-ciencia/ficina-article.html](https://www.um.es/lafem/DivulgacionCientifica/CienciaySalud/Portalyblog/ciencia_ysalud.laverdad.es/la-alimentacion/la-nutricion-ciencia/ficina-article.html)

- Toole, B. P. (1991). Proteoglycans and Hyaluronan in Morphogenesis and Differentiation. En *Cell biology of extracellular matrix* (págs. 305--341). New York:: Plenum Press
- UCM. (07 de Febrero de 2014). Tumores Piel Benignos.doc. *La piel*. Obtenido de Tumores Piel Benignos: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-07-20-Tumores-piel-texto.pdf>
- Veberic, R., Colaric, M., & Stampar, F. (2008). Phenolic acids and flavonoids of fig fruit (*Ficus carica* L.) in the northern Mediterranean region. *Food chemistry*, 153-157.
- Veberic, R., Jakopic, J., & Stampar, F. (2008). Internal fruit quality of figs (*Ficus carica* L.) in the Northern Mediterranean Region. *Italian Journal of Food Science*, 255-262.
- Werbach, M. (1993). Healing with Food. *Harper Collins*.
- Westwood, N. N. (1982). Fruticultura de zonas templadas. *Mundi-Prensa*, 461.
- Woodley, D. T., Yamauchi, M., Wynn, K. C., Mechanic, G., & Briggaman, R. A. (1991). Collagen Telopeptides(Cross-Linking Sites) Play a Role in Collagen Gel Lattice Contraction. *Journal of investigative dermatology*, 580--585.
- Yancheva, S. D., Golubowicz, S., Yablowicz, Z., Perl, A., & Flaishman, M. A. (2005). Efficient Agrobacterium-mediated transformation and recovery of transgenic fig (*Ficus carica* L.) plants. *Plant Science*, 1433-1441.

