



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Efecto de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) frente
al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un
modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Fisiología

AUTOR

Alberto CÓRDOVA AGUILAR

ASESOR

Dra. Elydia Cornelia MUJICA ALBÁN

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Córdova A. Efecto de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) frente al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Alberto Córdova Aguilar
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42875811
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-3222-583X
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Elydia Cornelia Mujica Albán
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07769567
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-8331-9935
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	José del Carmen Aliaga Arauco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	07574720
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Jesús Mario Carrión Chambilla
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09610565
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Jesús Alberto Díaz Franco
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08454600
Datos de investigación	
Línea de investigación	Factores de riesgo, prevención y tratamiento de las enfermedades metabólicas, autoinmunes crónicas y cardiovasculares
Grupo de investigación	Fisiología y Medicina en Diferentes Altitudes (FIMEDALT)

Agencia de financiamiento	Tesis Autofinanciada
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Chorrillos Latitud: -12.046016 Longitud: -77.030554
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022
URL de disciplinas OCDE	Fisiología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.08



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



FACULTAD DE MEDICINA

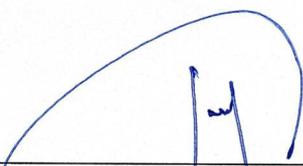
Vicedecanato de Investigación y Posgrado

Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGÍSTER

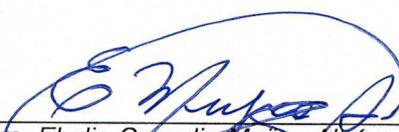
En la ciudad de Lima, a los 03 días del mes de agosto del año dos mil veintitrés siendo las 08:30 hrs, bajo la presidencia del Dr. José del Carmen Aliaga Arauco con la asistencia de los Profesores: Mg. Jesús Mario Carrión Chambilla (Miembro), Mg. Jesús Alberto Díaz Franco (Miembro) y la Dra. Elydia Cornelia Mujica Albán (Asesora); el postulante al Grado de Magíster en Fisiología, Bachiller en Medicina Humana, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“Efecto de la Averrhoa carambola L. (carambola) frente al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos”** con el fin de optar el Grado Académico de Magíster en Fisiología. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **A EXCELENTE (19)**. A continuación, el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN FISIOLOGÍA**, al postulante **ALBERTO CÓRDOVA AGUILAR**

Se extiende la presente Acta en dos originales y siendo las 10:27 hrs se da por concluido el acto académico de sustentación.


Mg. Jesús Mario Carrión Chambilla
Profesor Asociado
Miembro


Mg. Jesús Alberto Díaz Franco
Profesor Asociado
Miembro




Dra. Elydia Cornelia Mujica Albán
Profesor Principal
Asesora


Dr. José del Carmen Aliaga Arauco
Profesor Invitado
Presidente



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Vicerrectorado de Investigación y Posgrado



CERTIFICADO DE SIMILITUD

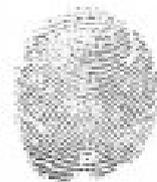
Yo, **Jorge Walter Calderón Morales** Jefe de la Sección de Maestría, responsable del software de similitud textual Turnitin, informar que se ha revisado y evaluado la tesis titulada: **“Efecto de la Averrhoa carambola L. (carambola) frente al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos”** presentado por el/la maestrando(a) **Alberto Córdova Aguilar** para optar el grado en **Magíster en Fisiología**.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, evaluación y análisis mediante el software para la detección de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **10%** de similitud, nivel **PERMITIDO**, para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación**.

Se emite el presente certificado con fines de continuar con los trámites respectivos para su publicación.

Firma del Jefe de Sección Maestría:

DNI: 07224844



Jorge Walter Calderón Morales

Nombres y apellidos del Jefe

DEDICATORIA

A esas personas que me inculcaron el valor de la perseverancia y aquellas que se convirtieron en mi mayor motivación: mi familia.

AGRADECIMIENTOS

A mis mentores, con quienes aprendí el arte de la docencia y el valor de la investigación para las futuras generaciones.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	
1.1 Situación problemática.....	1
1.2 Formulación del problema.....	4
1.3 Justificación.....	4
1.4 Objetivos.....	4
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes de investigación.....	6
2.2 Bases teóricas.....	9
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	14
3.2 Unidad de análisis.....	14
3.3 Población de estudio.....	14
3.4 Tamaño de la muestra.....	14
3.5 Selección de la muestra.....	14
3.6 Técnicas de recolección de datos.....	14
3.7 Operacionalización de variables.....	19
3.8 Análisis e interpretación de la información.....	20
3.9 Aspectos éticos.....	20
CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1 Presentación de resultados.....	21
4.2 Pruebas de hipótesis.....	27
4.3 Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	29
CONCLUSIONES.....	32
RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	38

LISTA DE CUADROS

- Cuadro 1.** Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).
- Cuadro 2.** Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).
- Cuadro 3.** Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).
- Cuadro 4.** Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).
- Cuadro 5.** Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).
- Cuadro 6.** Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).

LISTA DE FIGURAS

- Figura A.** Tratamiento aplicado en las orejas de los conejos.
- Figura 1.** Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).
- Figura 2.** Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).
- Figura 3.** Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).
- Figura 4.** Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).
- Figura 5.** Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm).

Figura 6. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm).

Figura 7. Pesado de los animales de experimentación.

Figura 8. (De derecha a izquierda) Investigador principal, médico veterinario y técnico de veterinaria.

Figura 9. Heridas circulares de 6mm de diámetro en oreja de conejo.

Figura 10. Investigador principal realizando las heridas con “punch de biopsia” en una oreja de conejo.

Figura 11. Formación de cicatrices hipertróficas después de 8 semanas.

Figura 12. Producto comercial liofilizado del fruto de *Averrhoa carambola L.*

Figura 13. Producto comercial de acetónido de triamcinolona.

Figura 14. Aplicación intralesional del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* en las cicatrices hipertróficas.

Figura 15. Cicatriz postratamiento con *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (10X).

Figura 16. Cicatriz de grupo control - *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (10X).

Figura 17. Cicatriz postratamiento con *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (40X).

Figura 18. Cicatriz de grupo control - *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (40X).

Figura 19. Cicatriz postratamiento con acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (10X).

Figura 20. Cicatriz de grupo control - acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (10X).

Figura 21. Cicatriz postratamiento con acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (40X).

Figura 22. Cicatriz de grupo control - acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (40X).

RESUMEN

Objetivo: Comparar los efectos de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) frente al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos.

Materiales y métodos: Estudio experimental mediante muestreo aleatorio simple. Se administró intralesionalmente *Averrhoa carambola L.* (carambola) o acetónido de triamcinolona en cicatrices hipertróficas previamente inducidas en 20 orejas de conejos distribuidas en 2 grupos y su respectivo control. Para determinar la relación entre ambos grupos se empleó la prueba de Wilcoxon.

Resultados: Al comparar las medianas obtenidas de la distancia cresta-papila en la dermis papilar no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron la carambola o el acetónido de triamcinolona. Asimismo, al comparar las medianas obtenidas del espesor total en la dermis reticular de ambos grupos, no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: El extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (carambola) demostró un efecto similar al acetónido de triamcinolona en la reducción de la fibrosis de las cicatrices hipertróficas en las orejas de los conejos.

Palabras claves: *Averrhoa carambola L.*, triamcinolona, cicatriz hipertrófica, modelos animales. (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Objective: To compare the effects on healing of *Averrhoa carambola L.* (carambola) versus triamcinolone acetonide in a hypertrophic scar model in rabbit ears.

Materials and methods: Experimental study using simple random sampling. Triamcinolone acetonide or lyophilized aqueous extract of carambola was administered intralesionally in previously induced hypertrophic scars in 20 rabbit ears divided into 2 groups and their respective control. The Wilcoxon test was used to determine the relationship between both groups.

Results: When comparing the medians obtained from the crest-papilla distance in the papillary dermis, no statistically significant differences were found between the groups that received carambola or triamcinolone acetonide. In addition, when comparing the medians obtained from the total thickness in the reticular dermis of both groups, no statistically significant differences were found.

Conclusion: The lyophilized aqueous extract of *Averrhoa carambola L.* (carambola) demonstrated a similar effect to triamcinolone acetonide in reducing fibrosis of hypertrophic ear scars in rabbits.

Keys words: *Averrhoa carambola L.*, triamcinolone, hypertrophic scar, animal models. (MeSH/NLM)

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

La cicatrización hipertrófica es un problema común en los seres humanos, producto del depósito excesivo de colágeno sobre una cicatriz. Una cicatriz hipertrófica en la piel puede crear graves problemas funcionales: la limitación del movimiento, el dolor, el prurito y la inflamación crónica de la zona afectada. Además, puede generar serios problemas estéticos que afectan negativamente a quienes la padecen y a su entorno social. La cicatrización excesiva incluso puede ser fatal cuando se produce en otros órganos como el hígado, el riñón y el pulmón, ocasionando cirrosis hepática, insuficiencia renal y fibrosis pulmonar, respectivamente. Se estima que cada año, en países industrializados, aproximadamente 100 millones de personas desarrollan problemas relacionados con cicatrices excesivas en la piel y el mercado de fármacos anticicatrices supera los 12 billones de dólares estadounidenses al año (1,2).

La piel es el órgano neuroendocrino más extenso y el más expuesto al medio ambiente, por ende, tiene un mayor riesgo de sufrir heridas. Estas heridas necesitan una correcta cicatrización para retomar las funciones cardinales de la piel: la termorregulación, la nocicepción y la propiocepción. La

cicatrización de las heridas en los fetos de mamíferos, hasta antes del último trimestre de gestación, culmina en la regeneración completa de la piel. Pero en los mamíferos posnatales se pierde la capacidad de regenerar y la zona lesionada se reemplaza por un tejido fibroso denominado cicatriz (3). En condiciones fisiológicas, la cicatriz se forma en un proceso secuencial de tres fases (inflamación, proliferación y remodelación) que dura 12 meses y engloba diversos mecanismos de reparación conocidos en conjunto como cicatrización (4).

La formación de la cicatriz hipertrófica se explica a través de diversas teorías que involucran principalmente a la inflamación, la cual es indispensable para la reparación del tejido dañado. Sin embargo, el exceso o la prolongación de la inflamación en la herida provoca el acúmulo de productos oxidativos tóxicos, con la consecuente peroxidación lipídica de las membranas celulares producto del ataque de los radicales libres, que conducirán finalmente a la cicatrización excesiva de la piel (5). Los hallazgos histológicos en cicatrices hipertróficas demuestran la hiperplasia de los fibroblastos, el depósito excesivo de la matriz extracelular y la neoangiogénesis anormal (6). Al estudiar la respuesta en la inflamación de las cicatrices hipertróficas es posible hallar una estrategia para reducir o prevenir este problema.

El desconocimiento en la patogenia de la cicatriz hipertrófica ha llevado al uso de diversas terapias, pero ninguna específica (1); lo que convierte al tratamiento en un verdadero reto. Actualmente, el acetónido de triamcinolona -corticoesteroide sintético- es el fármaco más utilizado por vía intralesional y generalmente de primera elección para el tratamiento de las cicatrices hipertróficas (7). Sin embargo, tiene muchos riesgos en la zona aplicada: el efecto rebote, la hipopigmentación y, la

atrofia de la piel y la grasa subcutánea (8).

La cicatrización hipertrófica es un problema casi exclusivo de los humanos (9). No obstante, en los conejos la epitelización tardía de las heridas produce cicatrices hipertróficas que se comportan de manera similar a las humanas ante las diferentes terapias disponibles (10). Por ello, es común realizar el modelo de cicatriz hipertrófica en la oreja de conejo; al ser reproducible y útil para analizar el comportamiento del tejido cicatricial.

El Perú cuenta con una biodiversidad de plantas digna de admiración la cual ofrece una fuente medicinal poco estudiada. Una de estas plantas es la *Averrhoa carambola L.* (carambola), se cultiva ampliamente en América del Sur, especialmente en la Amazonía. La fruta es popular en la región oriental del Perú como refresco y en la medicina tradicional es usada por sus efectos hipoglucemiantes, antihipertensivos, así como, para mejorar la veisalgia, la hiporexia, la cefalea, el eccema, la tos y los vómitos (11).

Las porciones medicinales de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) incluyen la raíz, el tallo, la hoja y la fruta debido a su alto contenido de flavonoides, saponinas, alcaloides, taninos, proantocianinas, vitamina C y ácido gálico, que poseen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Específicamente, el fruto de la carambola presenta una gran concentración de fitoquímicos con actividad antiinflamatoria, como: los polifenoles, los carotenoides y la vitamina C (12,13). Diversos extractos de esta planta en diferentes concentraciones y vías de administración han demostrado actividad antiinflamatoria y antioxidante produciendo efectos nefroprotector, cardioprotector y hepatoprotector en animales de experimentación (14-16). Sin embargo, a la fecha no hay estudios del efecto antiinflamatorio del fruto de la carambola en las cicatrices hipertróficas en orejas

de conejos, motivo de la investigación.

1.2 Formulación del problema

¿Serán similares los efectos en la cicatrización del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (carambola) frente al acetónido de triamcinolona, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos?

1.3 Justificación

Esta investigación se justifica en tres aspectos. Primero, la investigación permitirá comprobar si la *Averrhoa carambola L.* (carambola) tiene intervención en el proceso fisiopatológico de la cicatrización hipertrófica. Segundo, debido a que a la fecha no hay un tratamiento estandarizado para este tipo de cicatrización y existe la necesidad de dar solución parcial o total a un problema común en la humanidad: la cicatrización hipertrófica. Y finalmente, el hecho que la selva peruana cuenta con grandes extensiones de cultivo de esta planta, la hace muy asequible para su uso medicinal.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

- Comparar los efectos del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (carambola) frente al acetónido de triamcinolona en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos.

1.4.2 Objetivos específicos

1. Medir los efectos del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola* L. (carambola), en la dermis papilar, administrado intralesionalmente en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.
2. Medir los efectos del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola* L. (carambola), en la dermis reticular, administrado intralesionalmente en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.
3. Medir los efectos del acetónido de triamcinolona, en la dermis papilar, administrado intralesionalmente en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.
4. Medir los efectos del acetónido de triamcinolona, en la dermis reticular, administrado intralesionalmente en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.
5. Comparar los efectos de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) y el acetónido de triamcinolona, en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en la dermis papilar en orejas de conejo.
6. Comparar los efectos de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) y el acetónido de triamcinolona, en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en la dermis reticular en orejas de conejo.
7. Comparar los efectos de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) y el acetónido de triamcinolona, en la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.

CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de investigación

En el mundo hay una alta incidencia de cicatrices hipertróficas en los seres humanos, hasta 70% y 94% en pacientes poscirugías y posquemaduras, respectivamente (14,15). Las cicatrices hipertróficas producen un impacto negativo en la calidad de vida de quienes la padecen debido a los problemas estéticos y funcionales que generan (enrojecimiento, dolor, prurito y contracturas articulares). A la fecha existen múltiples tratamientos recomendados, pero ninguno específico (16). Los corticoides intralesionales se han aplicado para el tratamiento de cicatrices hipertróficas desde 1961, siendo el acetónido de triamcinolona el fármaco más usado actualmente como tratamiento de primera línea para esta patología. Sin embargo, este fármaco tiene una respuesta variable frente a las cicatrices hipertróficas con tasas de éxito de 50% al 100%, así como, una tasa de recurrencia del 33% y 50% después de 1 y 5 años, respectivamente (17). Además, puede causar diversos efectos adversos locales (telangiectasias, atrofia de la piel y grasa subcutánea, hipo o hiperpigmentación, necrosis y ulceraciones de la piel) y efectos sistémicos como el síndrome de Cushing (18). Esto sugiere la necesidad de realizar más estudios para comprender la fisiopatología de la cicatriz hipertrófica, así como, identificar nuevas terapias y mejorar la evidencia de los tratamientos

existentes.

Existen diversos modelos animales para el estudio de las cicatrices hipertróficas, pero se prefieren a los mamíferos por su estrecha relación evolutiva con los humanos. Entre los mamíferos utilizados, el modelo de cicatriz hipertrófica inducida en las orejas de conejo tiene gran similitud con las cicatrices hipertróficas humanas y es más factible que otros modelos animales (10,19).

En el mundo se han utilizado diversas sustancias bajo el modelo experimental de cicatrización hipertrófica denominado “oreja de conejo” para evaluar sus efectos histológicamente.

En EE. UU., Dolivo y col. (2022) demostraron que la administración tópica de la crema de simvastatina al 10 % antagoniza la fibrosis dérmica y reduce la hipertrofia de las cicatrices en orejas de conejos (20). En Irán, Mousavizadeh y col. (2021) concluyeron que el vendaje temprano con kiwi mejoró las características histológicas de las heridas cutáneas en orejas de conejos (21). En Irak, Ghazy y Abu-Raghif (2021) evaluaron los efectos del apremilast -un inhibidor de la fosfodiesterasa-, encontrando que este fue eficaz en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas debido a la disminución de la inflamación y el recuento de fibroblastos (22).

En China, Huang y col. (2021) concluyeron que el asiaticósido -componente extraído de la planta medicinal Centella asiática- podría servir como un agente terapéutico sistémico en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos por su efecto antiinflamatorio, en la inhibición del proceso fibrótico y la mejora de la degradación de la matriz extracelular (23). Song y col. (2018) evaluaron la efectividad terapéutica del ácido úsnico -compuesto activo que se encuentra principalmente en los líquenes-, concluyendo que la aplicación de este por vía intralesional produjo la inhibición de la angiogénesis cicatricial en orejas de conejos (24). Liu y col. (2017) estudiaron los efectos intralesionales de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos, concluyendo que

la toxina mejoró la apariencia de las cicatrices al inhibir la formación de las fibrillas de colágeno y los fibroblastos in vivo (25). En Turquía, Sari y col. (2017) investigaron los efectos del dimetilsulfóxido -fármaco analgésico, antiinflamatorio y antibacteriano-, concluyendo que la administración intralesional del mismo disminuyó la formación de cicatrices hipertróficas en orejas de conejos (26).

Dado que la inflamación crónica es una característica clave en la patogenia de las cicatrices hipertróficas, los compuestos derivados de las plantas con potencial antiinflamatorio y antioxidante ofrecerían nuevas estrategias para el tratamiento de esta patología.

La *Averrhoa carambola* L. (carambola) es una planta cultivada en la Amazonía peruana cuyos compuestos extraídos de sus raíces, hojas y frutos exhiben diversas actividades biológicas. Estudios realizados en Brasil, Ecuador, Perú y Singapur, concluyeron que la carambola tiene actividad antiinflamatoria, antioxidante y antimicrobiana en sus compuestos bioquímicos. Además de una alta capacidad fenólica y flavonoide, siendo sus principales antioxidantes las proantocianidinas (13,30-33). En India, Singh y col. (2014) demostraron el efecto hepatoprotector del extracto de la fruta frente al daño hepático inducido por etanol en ratones (11). Este efecto también fue encontrado por Marquina (2020) haciendo uso del zumo de la fruta (27). En China, Liang y col. (2020) evidenciaron el efecto cardioprotector del extracto de la fruta en ratas (28). Xie y col. (2016) determinaron que los principios activos aislados de la raíz de la planta protegieron a las células "Min6" contra la inflamación y apoptosis inducidas por el ácido palmítico (29).

En Brasil, Soncini y col. (2011) demostraron el efecto hipotensor de las hojas de carambola en ratas (12). Asimismo, Cabrini y col. (2011) evidenciaron preliminarmente el efecto antiinflamatorio tópico de las hojas en ratones (30).

Sin embargo, aún no se ha probado en el modelo de orejas de conejo si la *Averrhoa carambola* L. puede disminuir las características histológicas de las cicatrices hipertróficas versus el acetónido de triamcinolona.

2.2 Bases teóricas

Pese a que la prevalencia mundial de cicatrices es difícil de reportar; en países desarrollados cada año aproximadamente 100 millones de personas sufren de problemas relacionados con la alguna cicatriz (1). Estas cicatrices tienen diferente efecto socioemocional en las personas afectas, pues conllevan no solo a problemas estéticos sino también funcionales.

El proceso fisiológico de la cicatrización en la piel de los mamíferos depende de la ubicación, el tipo de herida y el estado general de salud. La reparación de una herida cutánea se inicia mediante la migración de queratinocitos en la epidermis desde el borde de la herida. Los queratinocitos y las células inmunitarias liberan citocinas y quimiocinas para iniciar una reacción inflamatoria local que activan a los fibroblastos, los cuales sintetizan, depositan y modifican el colágeno en la dermis. En el ser humano, el resultado ideal de la reparación de una herida en la piel -cuando llega hasta la dermis reticular- es una cicatriz mínima. Sin embargo, el exceso de producción y el depósito desorganizado del colágeno resulta en la hipertrofia de la cicatriz. La cicatriz hipertrófica es un problema fibroproliferativo común en la población mundial, especialmente en los tipos de piel con mayor contenido de melanina. Las cicatrices hipertróficas en la piel son causadas por la inflamación continua a nivel de la dermis reticular de las heridas. La capa reticular de estas cicatrices se caracteriza por el aumento de: las células inflamatorias, los fibroblastos, la

neovascularización y los depósitos de colágeno (31,32).

La cicatriz hipertrófica se forma en un lapso de 4 a 8 semanas después del cierre de la herida y su crecimiento suele durar hasta 6 meses, seguido de una regresión gradual. Según el tamaño, la profundidad, la ubicación y las condiciones fisiológicas de la herida, la cicatriz puede aplanarse o permanecer hipertrofiada durante años (14).

Cualquier herida que llegue hasta la dermis reticular resulta en un proceso de cicatrización que culmina con la reparación fibrótica del tejido afectado. Cuando esta reparación es excesiva puede originar dos tipos de cicatrización, la hipertrófica o el queloide (33). Ambos tipos cicatrización son consideradas patológicas y por razones aún desconocidas, son enfermedades exclusivas del ser humano. Pese a que el mecanismo exacto de la cicatrización también es desconocido, se sabe que la formación de una cicatriz normal comprende un proceso de maduración que comúnmente dura 12 meses y se divide en tres fases -la inflamatoria, la proliferativa y la remodelación- que involucra tanto la síntesis como la degradación del tejido para evitar la formación excesiva de fibrosis (34,35). Cualquier alteración en este proceso puede determinar la formación de una cicatriz patológica.

En este proceso de maduración, la matriz transitoria de la cicatriz que contiene fibrina, fibronectina y vitronectina están remplazadas por colágeno tipo III que gradualmente se reemplaza por tipo I (14).

Desde que se produce la herida se induce la formación de radicales libres en el lugar de la lesión. Es en la fase inflamatoria que los neutrófilos forman productos oxidativos tóxicos con la consecuente peroxidación lipídica resultante del ataque por los radicales libres a las membranas celulares, conduciendo a la atenuación de la flexibilidad de la membrana, los disturbios en la distribución asimétrica de los fosfolípidos de membrana y el

consecuente aumento en la permeabilidad para los iones hidrógeno, la disfunción de las bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ y $\text{Ca}^{+2}\text{-Mg}^{+2}$ ATPasa, entre otras (31,32).

La liberación prolongada de citoquinas inflamatorias tiene un rol fundamental en la patogénesis de las cicatrices patológicas - queloides e hipertróficas-. Así, los niveles de factor de crecimiento transformante beta ($\text{TGF-}\beta$) en cicatrices hipertróficas van en aumento significativo en los pacientes con cicatrices proliferativas comparado con pacientes controles. Niveles más altos de $\text{TGF-}\beta$ se observaron también en cultivos de fibroblastos de queloides comparado con cultivos de fibroblastos dérmicos humanos. Y lo más relevante aún es el hecho que la activación del $\text{TGF-}\beta$ requiere la presencia de radicales libres. Asimismo, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) también tiene un papel preponderante en la formación de queloides y cicatrices hipertróficas. La producción aumentada de PDGF epidérmico se reportó no solo en cicatrices hipertróficas incluso después de 12 meses, sino también en queloides. Los radicales libres, especialmente H_2O_2 aumentan en forma dramática la actividad mitogénica del PDGF (33,35).

Pese a la cantidad de investigaciones sobre el tema, actualmente no existe un tratamiento ideal para las cicatrices hipertróficas. Se sabe que la angiogénesis juega un papel esencial en el proceso de cicatrización de heridas y los informes muestran que las cicatrices hipertróficas contienen más microvasos que la dermis normal (36). De los fármacos estudiados a la fecha, el acetónido de triamcinolona es el más aceptado y usado para tratar estas cicatrices.

El acetónido de triamcinolona es un corticoesteroide sintético que se aplica mediante inyección intralesional y actualmente se considera la droga de primera elección para disminuir el volumen de las cicatrices hipertróficas. Su mecanismo de acción involucra una serie de procesos que inhiben finalmente a la enzima

fosfolipasa A2, lo que impide la cascada del ácido araquidónico y, por ende, la síntesis de diversos mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y los leucotrienos. Asimismo, disminuye la permeabilidad capilar y el edema, así como, la migración de los neutrófilos y la acumulación de mastocitos en sitios de inflamación. De esta manera se retrasa o detiene la formación de colágeno debido a su efecto antiinflamatorio. No obstante, su aplicación local puede producir algunas complicaciones, como: la hipo o hiperpigmentación, la atrofia de la grasa subcutánea, el efecto rebote y la atrofia de la piel en el tejido cicatricial (8,18).

Asimismo, a la fecha se conoce parcialmente los mecanismos involucrados en la génesis de la cicatriz hipertrófica. Esto debido a la ausencia de modelos experimentales efectivos que simulen exactamente la formación de la cicatriz hipertrófica como en los humanos (9,37). Desde el siglo pasado se crearon diversos modelos animales para estudiar la cicatriz hipertrófica, pero no fue hasta 1997 cuando Morris y col. instauraron el primer modelo de cicatrización hipertrófica en orejas de conejo (38). La oreja de conejo es un modelo que simula muy bien la cicatrización humana en comparación con los modelos de ratón. Por su alta confiabilidad y reproducibilidad, este modelo se usa para estudiar los mecanismos de la cicatrización. Además, la hipertrofia de la cicatriz se puede evaluar fácilmente mediante los análisis histológicos. Esto se puede utilizar para examinar la eficacia de los fármacos antifibróticos y las estrategias de tratamiento. La principal desventaja del modelo de cicatriz hipertrófica de oreja de conejo es la falta de cepas mutadas, lo que limita la aplicación de este modelo en el estudio de los mecanismos moleculares de la cicatrización hipertrófica (10,19).

Finalmente, la *Averrhoa carambola* L. (carambola) es un arbusto perteneciente a la familia Oxalidaceae, cuyo fruto comestible se conoce como carambola o fruta estrella. Se cultiva ampliamente

en la Amazonía peruana y tiene una gran demanda entre la población local debido a su exquisito sabor y la versatilidad para su uso. En la medicina tradicional se ha utilizado durante siglos para tratar la diabetes, las artralgias, los vómitos, la tos, la veisalgia y la cefalea (39).

La carambola es una fuente rica en nutrientes y fitoquímicos naturales. A la fecha se conocen más de 130 compuestos aislados de la planta. Entre sus fitoquímicos naturales resaltan: flavonoides, alcaloides, terpenos, proantocianidinas, vitamina C, caroteno, ácido gálico, epicatequina y esteroides. Estos fitoquímicos cobran importancia por sus diversas actividades biológicas. Los flavonoides, los alcaloides, el ácido gálico, los terpenos y carotenos han demostrado ampliamente su efecto anticancerígeno, antimicrobiano, antiviral, antiangiogénico, antipalúdicos, antioxidante, antitumoral, antiproliferativo y neuroprotector. La epicatequina incrementa la síntesis de nuevas mitocondrias en el corazón y el músculo, y concomitantemente estimula la regeneración de tejido muscular. Cabe resaltar la actividad antioxidante de las proantocianidinas y la vitamina C, así como, los esteroides que inhiben la absorción del colesterol dietético y biliar a nivel intestinal, lo que finalmente producirá la hipocolesterolemia (43-46).

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

La investigación fue de tipo básica y el diseño experimental.

3.2. Unidad de análisis

Cicatriz hipertrófica en oreja de conejo Nueva Zelanda.

3.3. Población de estudio

Cicatrices hipertróficas en orejas de conejos Nueva Zelanda.

3.4. Tamaño de muestra

Cuarenta cicatrices hipertróficas en orejas de conejos Nueva Zelanda.

3.5 Selección de muestra

La selección de la muestra fue probabilística mediante muestreo aleatorio simple.

3.6 Técnicas de recolección de datos

Se utilizaron 10 conejos machos adultos jóvenes de raza Nueva Zelanda color blanco con orejas grandes, peso entre 2.7 a 3 Kg y buen estado de salud. Se excluyeron aquellos con heridas en las orejas, enfermedades de la piel o sistémicas. Para cumplir tales criterios, los animales de experimentación fueron obtenidos

en el Instituto Nacional de Salud (Chorrillos, Lima, Perú). Una vez adquiridos los conejos y dadas las restricciones establecidas en la pandemia por la covid-19, se adecuó un bioterio temporal en Chorrillos. En dicho lugar se acondicionó un ambiente para el mantenimiento de los animales, tomando en cuenta el espacio, el tipo de jaula, la ventilación y la temperatura constante. De tal forma, se alojaron a los animales individualmente en jaulas metálicas de 65x50x45cm para la correcta crianza y tuvieron 3 días de aclimatación previo al experimento. Los animales tuvieron acceso libre al agua y al alimento balanceado que fue adquirido de la Universidad Nacional Agraria La Molina. La temperatura ambiental y la humedad estuvo alrededor de 24°C y 60%, respectivamente; con ciclos de medio día luz/oscuridad. La alimentación y el cuidado estuvo a cargo de un médico veterinario con experiencia en el manejo de conejos.

Se desarrolló el modelo de cicatriz hipertrófica en las orejas de los conejos de acuerdo con lo descrito por Morris y col. (38). El procedimiento quirúrgico incluyó tres momentos: el preoperatorio, el operatorio y el posoperatorio. En el preoperatorio se evaluaron las funciones vitales de los conejos, se colocó cada animal de experimentación en la mesa de trabajo y se administró un sedante (Xilacina 20mg/1mL a dosis de 5mg/Kg) más un anestésico general (Ketamina 10g/100mL a dosis de 40mg/Kg) ambos por vía intramuscular. El momento operatorio inició cuando los conejos estuvieron en estado de anestesia general. A continuación, se limpió ambas orejas de cada conejo usando gluconato de clorhexidina al 4% y con el uso de un bisturí hueco o “punch de biopsia” se crearon 6 heridas circulares de 6 mm de diámetro a intervalo 2 cm en la piel ventral (sin pelo) de cada oreja. El espesor de las heridas incluyó el pericondrio a fin de obtener cicatrices hipertróficas. De las 6 heridas, 3 heridas se hicieron hacia el borde anterior y otras 3 hacia el borde posterior de cada oreja. Luego, se terminó la

hemostasia aplicando presión manual y se cubrió cada oreja con un apósito de gasa estéril. Finalmente, en el posoperatorio inmediato, los animales de experimentación estuvieron en observación hasta que despertaron y regresaron a sus jaulas después de la recuperación anestésica. Los conejos recibieron una dosis profiláctica de antibiótico (Enrofloxacino 10mg/Kg) por vía intramuscular y una crema antibiótica (Nitrofurual al 0.2%) por 7 días. Los animales de experimentación fueron revisados diariamente para asegurar que estén vivos y sin infección.

Se dejaron libres las heridas por 8 semanas para que se formen cicatrices hipertróficas. Una vez formadas, se eligieron las 10 heridas que presentaron la mayor hipertrofia y similar magnitud medida macroscópicamente en cada grupo con su respectivo control. A las 10 cicatrices hipertróficas de las orejas izquierdas se les administró 1mg/mL del acetónido de triamcinolona de Triamcicort®. A las 10 cicatrices hipertróficas de las orejas derechas se les administró el extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa Carambola L.* (carambola) de NutriCargo®. Esta última, es una empresa internacional que comercializa el liofilizado del fruto de dicha planta y cuenta con certificación del análisis de sus componentes. El extracto mencionado fue reconstituido al 10% (50mg para un volumen final de 0.5mL) para equiparar la dosis y el volumen similar a infiltrar del otro producto (Triamcicort®).

Los grupos de tratamiento recibieron semanalmente 0.1mL de alguna de las sustancias descritas mediante inyección intralesional por 4 semanas consecutivas con la ayuda del médico veterinario y previo bloqueo nervioso regional con lidocaína al 2% en la base de ambas orejas. Ambos tratamientos tuvieron su grupo control hacia el borde anterior de cada oreja (ver figura A), los cuales no recibieron ningún tratamiento.

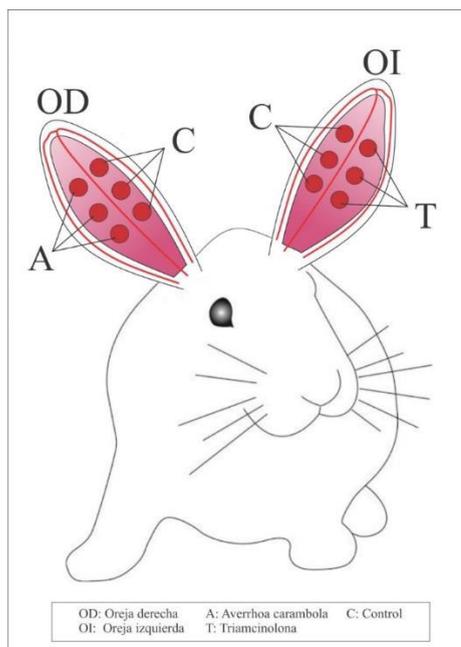


Figura A. Tratamiento aplicado en las orejas de los conejos.

La recolección de las muestras se realizó a los 90 días de haberse iniciado el experimento con la ayuda del médico veterinario y bajo sedación, según el procedimiento anestésico descrito anteriormente. Una vez sedados los animales, se enumeraron las cicatrices en el sentido de las agujas del reloj y se procedió a tomar las muestras del tejido cicatricial de ambas orejas haciendo uso de un “punch de biopsia” de mayor diámetro (7mm). Las muestras fueron colocadas debidamente rotuladas en un recipiente con formol neutro al 10%. Al finalizar la recolección de las muestras, los conejos recibieron una dosis profiláctica de antibiótico (Enrofloxacino 10mg/Kg) por vía intramuscular y una crema antibiótica (Nitrofurazol al 0.2%) por 7 días adicionales. Los animales de experimentación fueron revisados diariamente para asegurar que estén sin infección y culminado este periodo los animales fueron donados a un criadero.

El proceso de preparación de las muestras histológicas -la fijación, la inclusión, el corte y la coloración histoquímica- fue un servicio tercerizado. La interpretación de los cortes histológicos

fue realizada por un médico especialista en anatomía patológica con experiencia en la lectura de láminas histológicas.

Se observaron los cambios histológicos en las cicatrices de las orejas de los conejos mediante la tinción hematoxilina-eosina a los 90 días.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la reducción de la fibrosis en la dermis de las cicatrices hipertróficas. Se tomaron 2 medidas en la dermis. En la dermis papilar, se midió la distancia entre la cresta y la papila a 40X. En la dermis reticular, se midió el espesor total a 10X.

Esta evaluación se realizó mediante microfotografías tomadas con un microscopio óptico o de luz, Olympus BX53F®. Finalmente se realizó la medición de la dermis tratada en las microfotografías haciendo uso de una escala (en μm) en el programa CorelDRAW 2020®.

3.7 Operacionalización de variables

	Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicador	Tipo / Escala de medición
Independientes	<i>Averrhoa carambola L. (carambola)</i>	Biomaterial obtenido del extracto liofilizado del fruto de la carambola.	Administración del extracto acuoso liofilizado al 10% de la <i>Averrhoa carambola L.</i>	-----	Inyección intralesional (0.1mL)	Cualitativa / Nominal
	<i>Acetónido de triamcinolona</i>	Fármaco de primera línea para reducir las cicatrices hipertróficas.	Administración del acetónido de triamcinolona	-----		
Dependiente	<i>Cicatriz hipertrófica</i>	Crecimiento exagerado del tejido cicatricial circunscrito al área de piel lesionada.	Medición de la cicatriz hipertrófica en la micrografía.	A. Dermis papilar	Distancia entre la cresta y la papila.	Cuantitativa continua / De razón
				B. Dermis reticular	Espesor total de la dermis. reticular.	

3.8 Análisis e interpretación de la información

Los datos obtenidos se registraron en una ficha de datos y fueron importados a una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2021® para posteriormente ser tabulados y analizados con el programa estadístico Stata® v17.0. Se procesaron los datos mediante el uso de la estadística descriptiva e inferencial. Las variables numéricas fueron analizadas con las medidas de tendencia central y dispersión. Se compararon las medianas de ambos grupos mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. La elaboración del informe final se realizó en el programa Microsoft Word 2021®.

3.9 Aspectos éticos

Para garantizar una investigación eficiente y éticamente responsable con los animales de experimentación se mantuvieron los principios establecidos por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, como los señalados en la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (40).

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Presentación de resultados

Cuadro 1. Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	32.3	17.21	31.5	21	8	57	10	0.0039*
Control	11.15	8.65	8.75	15	0	23	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z=2.756$, $p<0.05$ significativo

La media encontrada en el grupo que recibió la *Averrhoa carambola L.* fue $32.3 \mu\text{m}$ (± 17.21) y la media del grupo control fue $11.15 \mu\text{m}$ (± 8.65). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z=2.756$ y $p=0.0039$ se encontró diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 1 y figura 1).

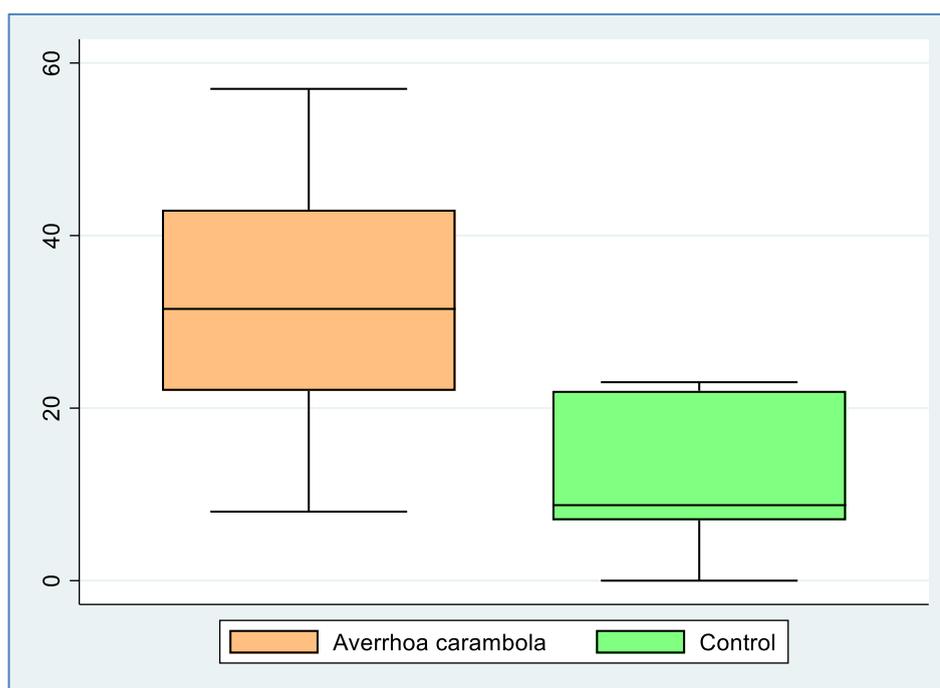


Figura 1. Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

Cuadro 2. Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	291.6	61.56	262.5	99	228	395	10	0.1543
Control	339.8	69.98	322	105	242	470	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z=-1.479$, $p>0.05$ no significativo

La media encontrada en el grupo que recibió la *Averrhoa carambola L.* en la dermis reticular fue $291.6\mu\text{m}$ (± 61.56) y la media del grupo control fue $339.8\mu\text{m}$ (± 69.98). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z=1.479$, y $p=0.1543$ no se encontró diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 2 y figura 2).

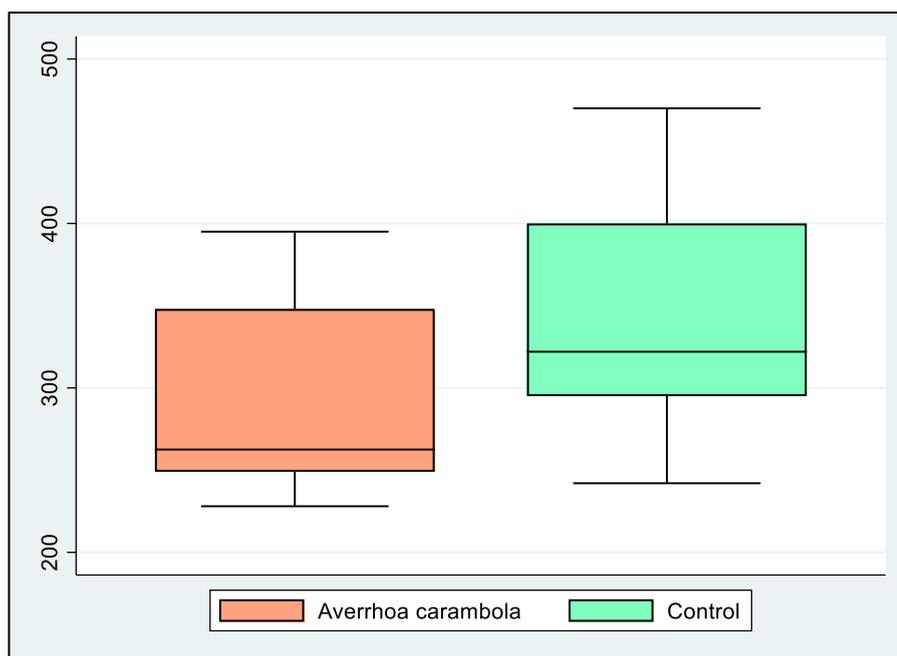


Figura 2. Comparación del grupo carambola con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

Cuadro 3. Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Triamcinolona	22.05	20.15	20.75	38	0	60	10	0.0625
Control	9.85	11.14	6.75	17	0	32	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z=1.921$, $p>0.05$ no significativo

La media encontrada en el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona fue $22.05 \mu\text{m}$ (± 20.15) y la media del grupo control fue $9.85 \mu\text{m}$ (± 11.14). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z=1.921$, y $p=0.06$ no se encontró diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 3 y figura 3).

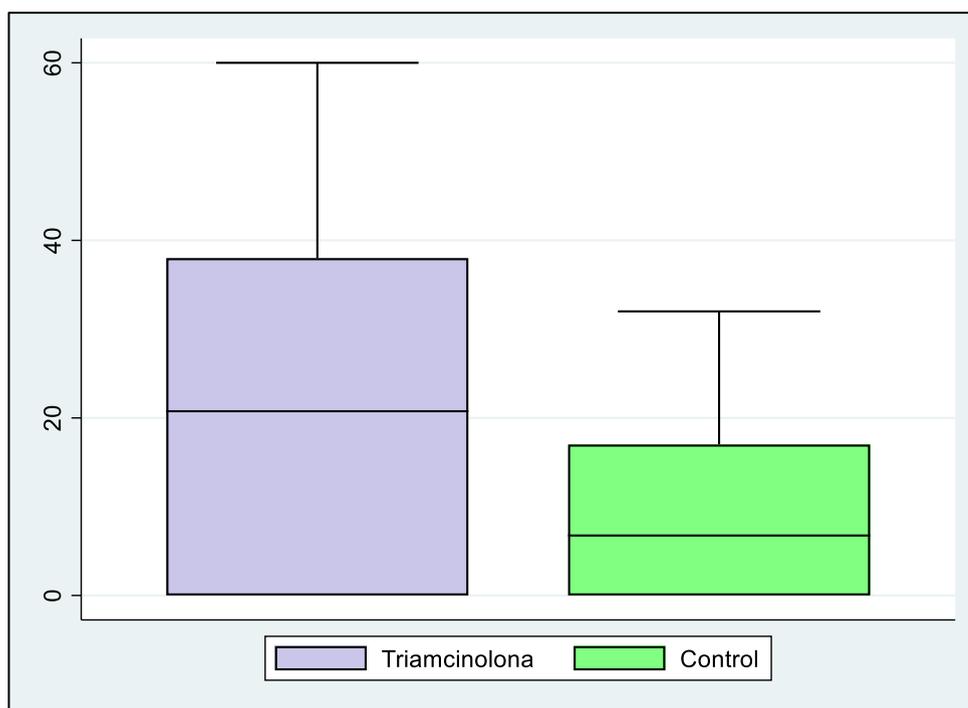


Figura 3. Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

Cuadro 4. Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Triamcinolona	292.40	78.83	324	114	168	400	10	0.0469
Control	338.00	63.04	333	117	239	409	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z = -1.992$, $p < 0.05$ significativo

La media encontrada en el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona fue $292.40\mu\text{m}$ (± 78.83) y la media del grupo control fue $338.00\mu\text{m}$ (± 63.04). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z = -1.922$, y $p = 0.04$ se encontró diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 4 y figura 4).

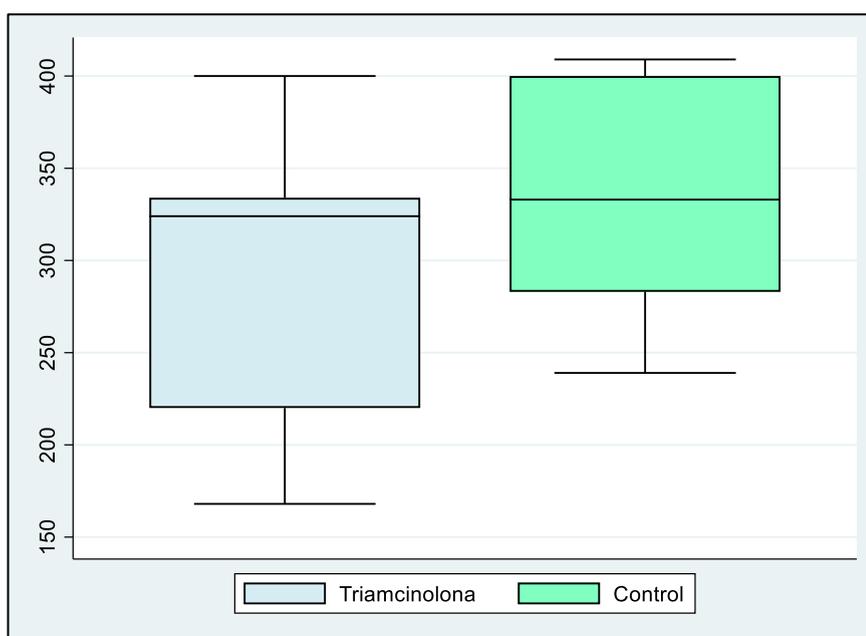


Figura 4. Comparación del grupo triamcinolona con el control, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

4.2 Pruebas de hipótesis

4.2.1 Formulación de hipótesis

a) Dermis papilar

H₀: Los cambios histológicos en la dermis papilar de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) no difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

H₁: Los cambios histológicos en la dermis papilar de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

- **Nivel de significancia:** $\alpha = 5\%$
- **Valor de prueba:** Si $p < 0.05$ se rechaza la H₀.
- **Estadístico de prueba:**

```
. signrank tcna = triam
Wilcoxon signed-rank test
```

Sign	Obs	Sum ranks	Expected
Positive	3	19	27.5
Negative	7	36	27.5
Zero	0	0	0
ALL	10	55	55

```
Unadjusted variance      96.25
Adjustment for ties      -0.25
Adjustment for zeros      0.00
Adjusted variance        96.00

H0: tcna = triam
      z = -0.868
Prob > |z| = 0.3857
Exact prob = 0.4141
```

- **Decisión estadística:**
Como el valor de $p = 0.414$ no se rechaza la hipótesis nula (H₀).

Cuadro 5. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	32.3	17.21	31.50	21	8	57	10	0.414*
Triamcinolona	22.05	20.15	20.75	38	0	60	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z=-0.868$, $p>0.05$ no significativo

La media encontrada en el grupo que recibió la *Averrhoa carambola L.* fue $32.3 \mu\text{m}$ (± 17.21) y en el grupo del acetónido de triamcinolona fue $22.05 \mu\text{m}$ (± 20.15). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z=0.868$ y $p=0.414$ no se encontró diferencias estadísticamente significativas (ver cuadro 5 y figura 5).

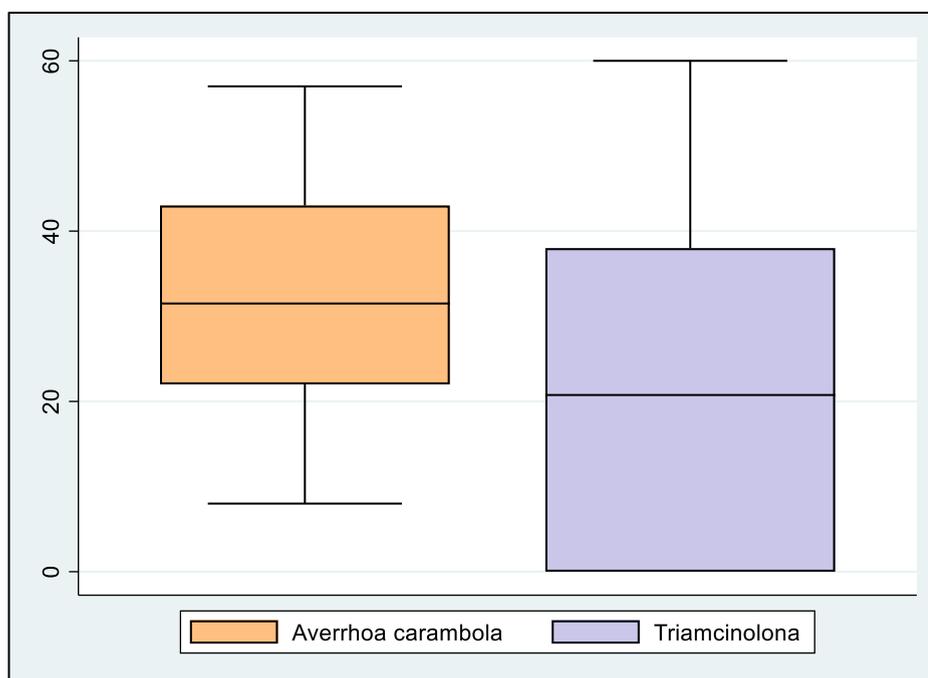


Figura 5. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis papilar (μm)

- **Conclusión**

Los cambios histológicos en la dermis papilar de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) no difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

b) Dermis reticular

H₀: Los cambios histológicos en la dermis reticular de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) no difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

H₁: Los cambios histológicos en la dermis reticular de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola* L. (carambola) difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

- **Nivel de significancia:** $\alpha = 5\%$
- **Valor de prueba:** Si $p < 0.05$ se rechaza la H₀.
- **Estadístico de prueba:**

. signrank carambola = triamcinolona			
Wilcoxon signed-rank test			
Sign	Obs	Sum ranks	Expected
Positive	5	26.5	27.5
Negative	5	28.5	27.5
Zero	0	0	0
ALL	10	55	55
Unadjusted variance		96.25	
Adjustment for ties		-0.13	
Adjustment for zeros		0.00	
Adjusted variance		96.13	
H0: carambola = triamcinolona			
z = -0.102			
Prob > z = 0.9188			
Exact prob = 0.9414			

- **Decisión estadística**
Como el valor de $p = 0.941$ no se rechaza la hipótesis nula (H₀).

Cuadro 6. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

Grupo	Media	DE	Mediana	RIC	Mín	Máx	n	p
Carambola	291.60	61.56	262.5	99	228	395	10	0.941*
Triamcinolona	292.40	78.83	324	114	168	400	10	

*Prueba de Wilcoxon, $Z = -0.102$, $p > 0.05$ no significativo

La media encontrada en el grupo que recibió la *Averrhoa carambola L.* fue $291.60\mu\text{m}$ (± 61.56) y en el que recibió acetónido de triamcinolona fue $292.40\mu\text{m}$ (± 78.83). Al evaluar con la prueba de Wilcoxon con un $Z = -0.102$, y $p = 0.941$ no se encontró diferencias estadísticamente significativas (cuadro 6 y figura 6).

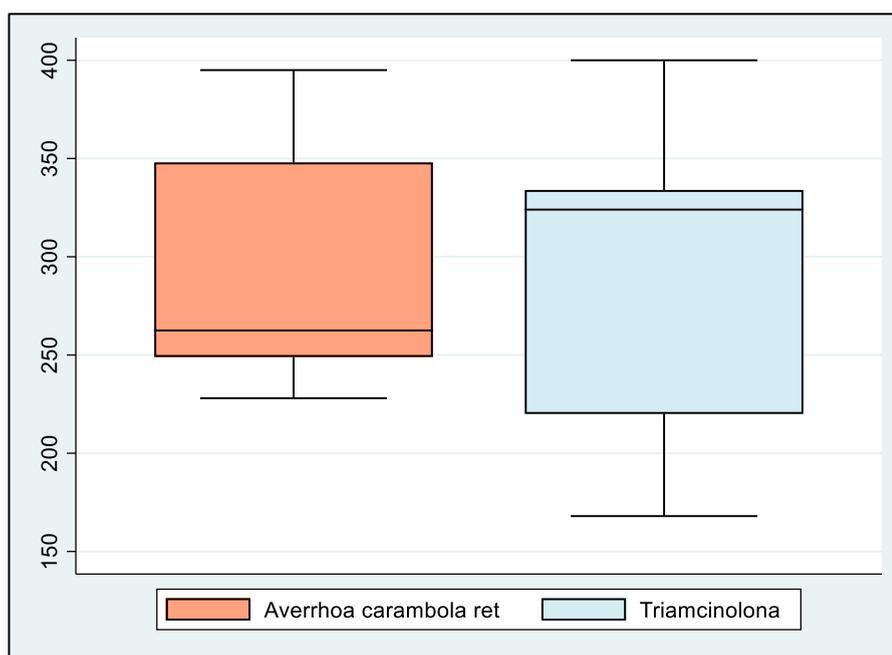


Figura 6. Comparación de los grupos carambola y triamcinolona, en cicatriz hipertrófica, dermis reticular (μm)

- **Conclusión**

Los cambios histológicos en la dermis reticular de las cicatrices hipertróficas en orejas de conejos con tratamiento de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) no difieren del tratamiento del acetónido de triamcinolona.

4.3 Análisis, interpretación y discusión de resultados

La cicatrización hipertrófica en la piel afecta a todas las heridas que llegan hasta la dermis reticular. Pese a que la etiología de las cicatrices hipertróficas es múltiple, diversos factores apuntan a la inflamación crónica por los radicales libres como su principal causa. En ese sentido, el estudio de los compuestos derivados de las plantas con potencial antiinflamatorio y antioxidante, como la *Averrhoa carambola* L. (carambola), permitiría ofrecer nuevos tratamientos (11-15,30-35).

Los datos obtenidos demuestran que tanto la *Averrhoa carambola* L. (carambola) como el acetónido de triamcinolona mejoraron la cicatrización, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejos. Este hallazgo es similar a otros estudios que obtuvieron una mejoría en la cicatrización hipertrófica como la crema de simvastatina al 10 %, el kiwi, el apremilast, el asiaticósido, el ácido úsnico, la toxina botulínica tipo A y el dimetilsulfóxido (23-29).

Al comparar las medianas obtenidas de la distancia cresta-papila en la dermis papilar no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió la *Averrhoa carambola* L. y el grupo que recibió el acetónido de triamcinolona. Asimismo, al comparar las medianas obtenidas del espesor total en la dermis reticular de ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Este resultado es relevante pues

demuestra que la *Averrhoa carambola L.* tuvo efectos positivos en el tratamiento de las cicatrices hipertróficas en las orejas de los conejos.

La dermis papilar al ser la capa más superficial de la dermis está en contacto directo con la epidermis y contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos, nervios y células madre dérmicas que pueden diferenciarse en diversos tipos de células de la piel, incluyendo fibroblastos -que producen colágeno- y otros componentes de la matriz extracelular. Esto la convierte en una región importante para la reparación y regeneración de la piel. Asimismo, la dermis reticular al ser la capa más profunda de la dermis proporciona la estructura y la fuerza a la piel, aunque su capacidad de regeneración es limitada en comparación con la dermis papilar (1-3).

Al analizar específicamente los resultados de ambos tratamientos, se observó que la *Averrhoa carambola L.* (carambola) tuvo un mejor efecto sobre la dermis papilar respecto al acetónido de triamcinolona que tuvo un mejor efecto sobre la dermis reticular. Este efecto importante de la *Averrhoa carambola L.* (carambola) sobre la dermis papilar, parece ser debido a la gran actividad antioxidante de la planta dado su alto contenido de vitamina C, polifenoles y flavonoides (41,42). Estos resultados positivos se dieron con un extracto acuoso a partir de un producto comercial liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (NutriCargo®), lo que reforzaría la idea que los materiales liofilizados mantienen las propiedades

organolépticas.

De forma opuesta, el acetónido de triamcinolona tuvo un mejor efecto sobre la dermis reticular. Esto probablemente se deba a su gran actividad antiproliferativa, producto de la inhibición de la fosfolipasa A2 y la consecuente inhibición de la cascada inflamatoria. Es probable que pueda reducir la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, lo que disminuye la infiltración de células inflamatorias en el sitio de la inflamación. La dermis reticular tiene fibras de colágeno más gruesas y rígidas. Diversos estudios han demostrado que el acetónido de triamcinolona reduce la actividad de los fibroblastos, por ende, la síntesis de colágeno y otros componentes de la matriz extracelular, lo que disminuye la cantidad y la rigidez de las fibras de colágeno en la cicatriz (7,8,18). También se ha demostrado que el acetónido de triamcinolona inhibe la formación de nuevos vasos sanguíneos -neoangiogénesis- en la cicatriz hipertrófica, lo que reduce la inflamación y el enrojecimiento de la cicatriz.

Si bien los antecedentes señalan que la *Averrhoa carambola L.* (carambola) tiene actividad antiinflamatoria y antioxidante, parece que su mayor efecto sería este último.

La principal fortaleza del estudio radica en ser la primera investigación en el país -hasta donde se revisó- que utilizó la *Averrhoa carambola L.* (carambola) para el tratamiento de cicatrices hipertróficas en orejas de conejos. Asimismo, la principal limitación del estudio fue la pandemia por la covid-19. Ya que, se

tuvo que implementar un bioterio temporal para el cuidado de los animales de experimentación y trabajar con el liofilizado de un producto comercial.

Finalmente, si bien los resultados no pueden ser directamente extrapolados a los humanos, abre un camino promisorio para seguir indagando en las bondades de este potencial fitofármaco y sus efectos benéficos en la cicatrización patológica.

CONCLUSIONES

1. El extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.*, administrado intralesionalmente, produjo un aumento significativo en la distancia entre la cresta y la papila en la dermis papilar de la cicatriz hipertrófica, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo ($p= 0.0039$).
2. El extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.*, administrado intralesionalmente, no produjo cambio significativo en la dermis reticular de la cicatriz hipertrófica, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo ($p= 0.1543$).
3. El acetónido de triamcinolona, administrado intralesionalmente, no produjo cambio significativo en la dermis papilar de la cicatriz hipertrófica, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo ($p= 0.06$).
4. El acetónido de triamcinolona, administrado intralesionalmente, produjo una disminución significativa de la fibrosis, en la dermis reticular de la cicatriz hipertrófica, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo ($p= 0.0469$).
5. El extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.*, demostró mejorar la cicatriz hipertrófica comparado con el acetónido de triamcinolona, observado a través de cambios en la dermis papilar, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.

6. El acetónido de triamcinolona, demostró mejorar la cicatriz hipertrófica comparado con el extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.*, observado a través de los cambios en la dermis reticular, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.
7. El extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* y el acetónido de triamcinolona, demostraron mejorar la cicatriz hipertrófica, pero por diferentes procesos de restauración del tejido, en un modelo de cicatriz hipertrófica en orejas de conejo.

RECOMENDACIONES

- Realizar investigaciones sobre cicatrización hipertrófica usando el extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (carambola) a diferentes dosis para confirmar los hallazgos reportados.
- Realizar investigaciones sobre los efectos sinérgicos del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* (carambola) y el acetónido de triamcinolona en la cicatrización hipertrófica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee HJ, Jang YJ. Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3).
2. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen.* 2009; 17(6):763-71.
3. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature.* 2008; 453(7193):314-21.
4. Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006; 8(6):362-8.
5. Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(3):606.
6. Choi J, Lee EH, Park SW, Chang H. Regulation of Transforming Growth Factor β 1, Platelet-Derived Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor by Silicone Gel Sheeting in Early-Stage Scarring. *Arch Plast Surg.* 2015; 42(1):20-7.
7. Srivastava S, Patil AN, Prakash C, Kumari H. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5-Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2017; 6(11):393-400.
8. Roques C, Téot L. The Use of Corticosteroids to Treat Keloids: A Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2008; 7(3):137-145.
9. Occleston NL, Metcalfe AD, Boanas A, Burgoyne NJ, Nield K, O'Kane S, et al. Therapeutic improvement of scarring: mechanisms of scarless and scar-forming healing and approaches to the discovery of new treatments. *Dermatol Res Pract.* 2010.

10. Li J, Wang J, Wang Z, Xia Y, Zhou M, Zhong A, et al. Experimental models for cutaneous hypertrophic scar research. *Wound Repair Regen.* 2020; 28(1):126-144.
11. Singh R, Sharma J, Goyal PK. Prophylactic Role of *Averrhoa carambola* (Star Fruit) Extract against Chemically Induced Hepatocellular Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Adv Pharmacol Sci.* 2014.
12. Soncini R, Santiago MB, Orlandi L, Moraes GO, Peloso AL, dos Santos MH, et al. Hypotensive effect of aqueous extract of *Averrhoa carambola L.* (Oxalidaceae) in rats: an in vivo and in vitro approach. *J Ethnopharmacol.* 2011; 133(2):353-7.
13. Shui G, Leong LP. Analysis of polyphenolic antioxidants in star fruit using liquid chromatography and mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2004; 1022(1-2):67-75.
14. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med.* 2011; 17(1-2):113-25.
15. Chiang RS, Borovikova AA, King K, Banyard DA, Lalezari S, Toranto JD, et al. Current concepts related to hypertrophic scarring in burn injuries. *Wound Repair Regen.* 2016; 24(3):466-77.
16. Nischwitz SP, Rauch K, Luze H, Hofmann E, Draschl A, Kotzbeck P, et al. Evidence-based therapy in hypertrophic scars: An update of a systematic review. *Wound Repair Regen.* 2020; 28(5):656-665.
17. Morelli Coppola M, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018; 11:387-396.
18. Sakhiya J, Sakhiya D, Kaklotar J, Hirapara B, Purohit M, Bhalala K, et al. Intralesional Agents in Dermatology: Pros and Cons. *J Cutan Aesthet Surg.* 2021; 14(3):285-295.

19. Rössler S, Nischwitz SP, Luze H, Holzer-Geissler J, Zrim R, Kamolz LP. In Vivo Models for Hypertrophic Scars-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58(6).
20. Dolivo D, Rodrigues A, Sun L, Hou C, Li Y, Chung E, et al. Simvastatin cream alleviates dermal fibrosis in a rabbit ear hypertrophic scar model. *J Cosmet Dermatol*. 2022.
21. Mousavizadeh SM, Torbati PM, Daryani A. The effects of kiwifruit dressing on hypertrophic scars in a rabbit ear model. *J Wound Care*. 2021; 30(Sup9a).
22. Nidhal Ghazy D, Rahmah Abu-Raghif A. Effects of Apremilast on Induced Hypertrophic Scar of Rabbits. *Arch Razi Inst*. 2021; 76(6):1803-1813.
23. Huang J, Zhou X, Xia L, Liu W, Guo F, Liu J, et al. Inhibition of hypertrophic scar formation with oral asiaticoside treatment in a rabbit ear scar model. *Int Wound J*. 2021; 18(5):598-607.
24. Song Y, Yu Z, Song B, Guo S, Lei L, Ma X, et al. Usnic acid inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model by suppressing scar tissue angiogenesis. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108:524-530.
25. Liu DQ, Li XJ, Weng XJ. Effect of BTXA on Inhibiting Hypertrophic Scar Formation in a Rabbit Ear Model. *Aesthetic Plast Surg*. 2017; 41(3):721-728.
26. Sari E, Bakar B, Dincel GC, Budak Yildiran FA. Effects of DMSO on a rabbit ear hypertrophic scar model: A controlled randomized experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017; 70(4):509-517.
27. Marquina Sanchez F. Efecto del zumo de fruta de *Averrhoa carambola L.* (carambola) frente al daño hepático inducido por etanol en ratones. 2020.
28. Liang X, Huang R, Huang J, Chen C, Qin F, Liu A, et al. Effect of an aqueous extract of *Averrhoa carambola L.* on endothelial function in rats with ventricular remodelling. *Biomed Pharmacother*. 2020;121.

29. Xie Q, Zhang S, Chen C, Wei X, Li J, Xu X, et al. Protective Effect of 2-Dodecyl-6-Methoxycyclohexa-2, 5-Diene-1, 4-Dione, Isolated from *Averrhoa Carambola L.*, Against Palmitic Acid-Induced Inflammation and Apoptosis in Min6 Cells by Inhibiting the TLR4-MyD88-NF- κ B Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2016; 39(5):1705-1715.
30. Cabrini DA, Moresco HH, Imazu P, da Silva CD, Pietrovski EF, Mendes DA, et al. Analysis of the Potential Topical Anti-Inflammatory Activity of *Averrhoa carambola L.* in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011.
31. Huang C, Liu L, You Z, Zhao Y, Dong J, Du Y, et al. Endothelial dysfunction and mechanobiology in pathological cutaneous scarring: lessons learned from soft tissue fibrosis. *Br J Dermatol.* 2017; 177(5):1248-1255.
32. Ogawa R, Akaishi S. Endothelial dysfunction may play a key role in keloid and hypertrophic scar pathogenesis - Keloids and hypertrophic scars may be vascular disorders. *Med Hypotheses.* 2016; 96:51-60.
33. Barnes LA, Marshall CD, Leavitt T, Hu MS, Moore AL, Gonzalez JG, et al. Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing: Emerging Therapies to Minimize Scar Formation. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018; 7(2):47-56.
34. Lingzhi Z, Meirong L, Xiaobing F. Biological approaches for hypertrophic scars. *Int Wound J.* 2020; 17(2):405-418.
35. Zhu Z, Ding J, Tredget EE. The molecular basis of hypertrophic scars. *Burns Trauma.* 2016.
36. Johnson A, DiPietro LA. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB J.* 2013; 27(10):3893-901.
37. Domergue S, Jorgensen C, Noël D. Advances in Research in Animal Models of Burn-Related Hypertrophic Scarring. *J Burn Care Res.* 2015; 36(5):e259-66.
38. Morris DE, Wu L, Zhao LL, Bolton L, Roth SI, Ladin DA, et al. Acute and Chronic

- Animal Models for Excessive Dermal Scarring: Quantitative Studies. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 1997; 100(3):674-681.
39. Luan F, Peng L, Lei Z, Jia X, Zou J, Yang Y, et al. Traditional Uses, Phytochemical Constituents and Pharmacological Properties of *Averrhoa carambola* L.: A Review. *Front Pharmacol*. 2021; 12.
40. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
41. Gonzáles Simón WA, Palacios Bernuy MÁ. Estudio farmacognóstico y actividad anti-inflamatoria del fruto de *Averrhoa carambola* L. 2003.
42. Oliveira Bardales G. Capacidad antioxidante de *Averrhoa Carambola* L. (carambola) frente a sistemas generadores de radicales libres. 2014.
43. Guevara M, Tejera E, Granda-Albuja MG, Iturralde G, Chisaguano-Tonato M, Granda-Albuja S, et al. Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Main Fruits Consumed in the Western Coastal Region of Ecuador as a Source of Health-Promoting Compounds. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(9):387.
44. Silva KB, Pinheiro C, Soares C, Souza MA, Matos-Rocha TJ, Fonseca SA, et al. Phytochemical characterization, antioxidant potential and antimicrobial activity of *Averrhoa carambola* L. (Oxalidaceae) against multiresistant pathogens. *Braz J Biol*. 2021; 81(3):509-515.
45. Xu X, Liang T, Lin X, Wen Q, Liang X, Li W, et al. Effect of the Total Extract of *Averrhoacarambola* (Oxalidaceae) Root on the Expression Levels of TLR4 and NF- κ B in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36(6):2307-16.
46. Daussin FN, Heyman E, Burelle Y. Effects of (-)-epicatechin on mitochondria. *Nutr Rev*. 2021; 79(1):25-41.

47. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020; 25(22).
48. Oliveira DA, Cardoso Trento MV, Souza Cesar PH, Braga MA, Marcussi S. Lipases and proteases inhibition by *Averrhoa carambola L.* fruit extracts. *Phytomedicine Plus*. 2021; 1(4).

ANEXOS



Figura 7. Pesado de los animales de experimentación.



Figura 8. (De derecha a izquierda) Investigador principal, médico veterinario y técnico de veterinaria.



Figura 9. Heridas circulares de 6mm de diámetro en oreja de conejo.



Figura 10. Investigador principal realizando las heridas con “punch de biopsia” en oreja de conejo.



Figura 11. Formación de cicatrices hipertróficas después de 8 semanas.

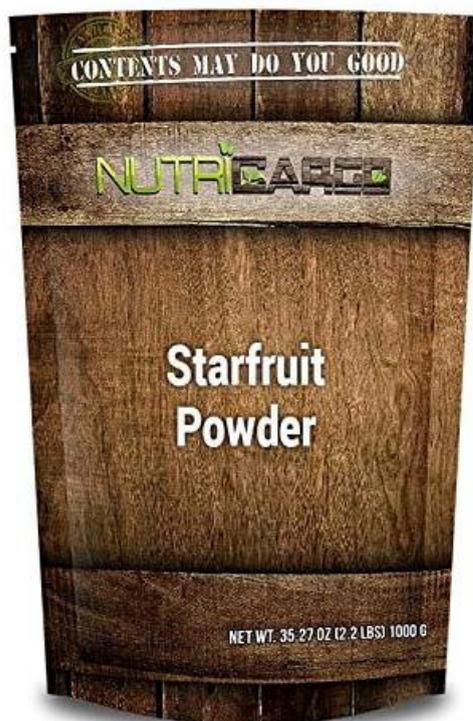


Figura 12. Producto comercial liofilizado de *Averrhoa carambola L.*



Figura 13. Producto comercial de acetónido de triamcinolona.



Figura 14. Aplicación intralesional del extracto acuoso liofilizado de *Averrhoa carambola L.* en las cicatrices hipertróficas.

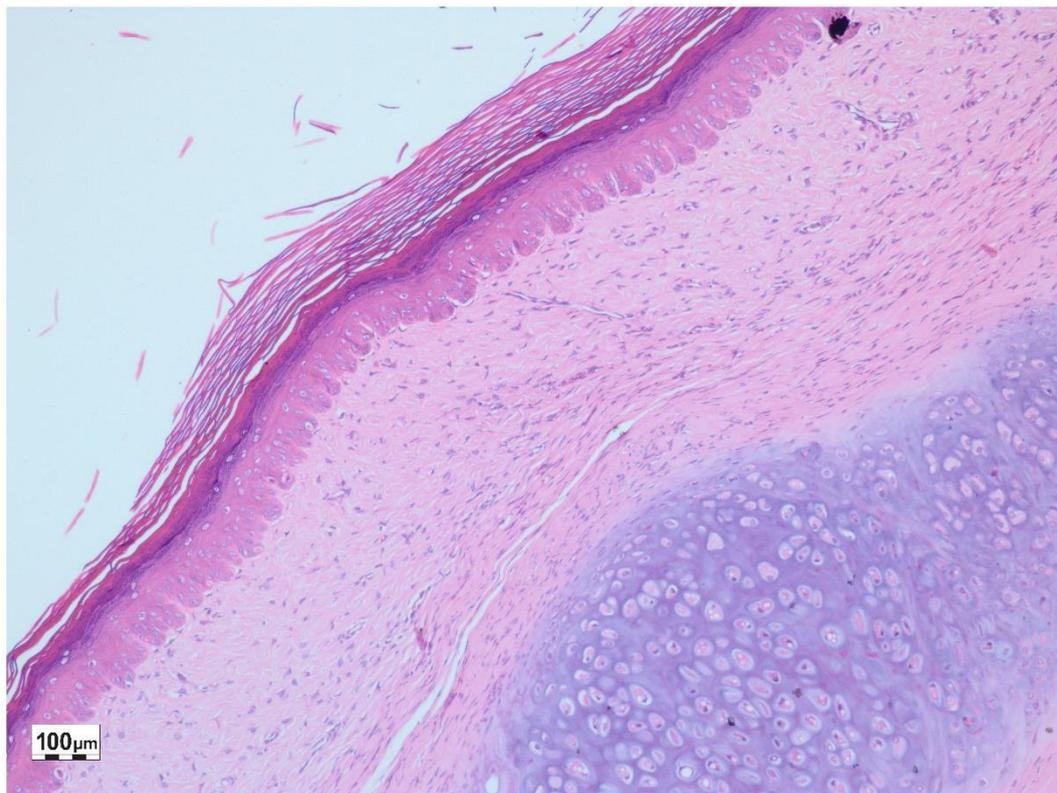


Figura 15. Cicatriz postratamiento con *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (10X).

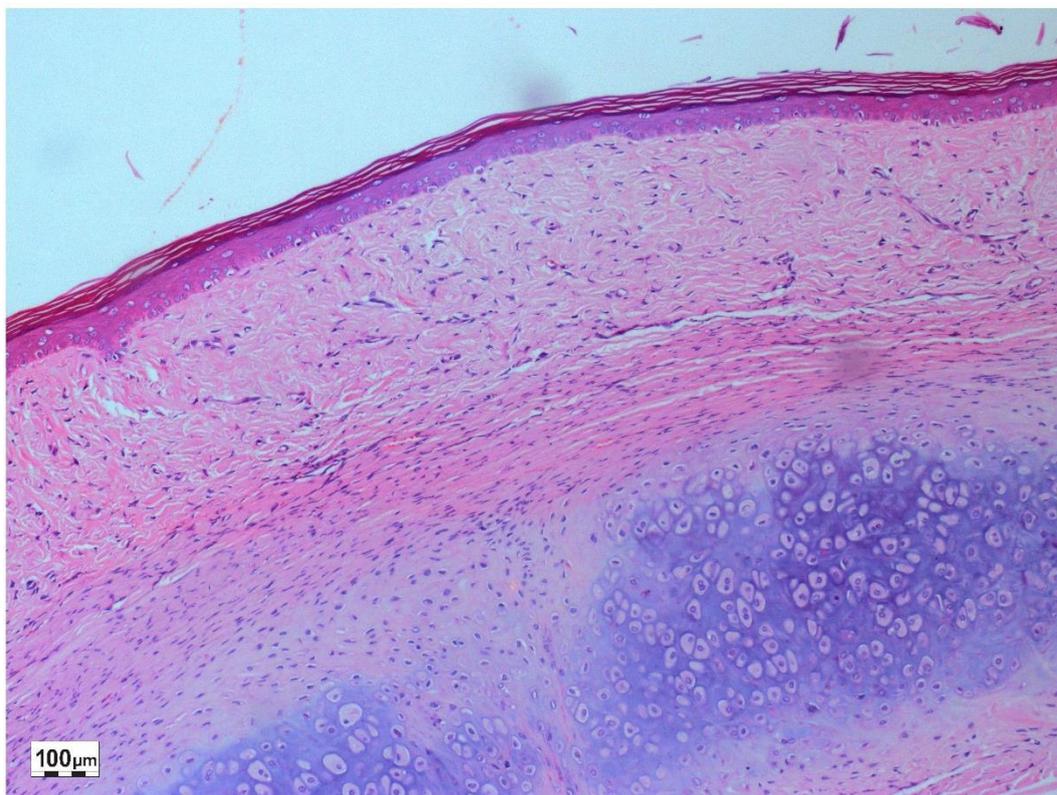


Figura 16. Cicatriz de grupo control - *Averrhoa carambola L.*, hematoxilina-eosina (10X).

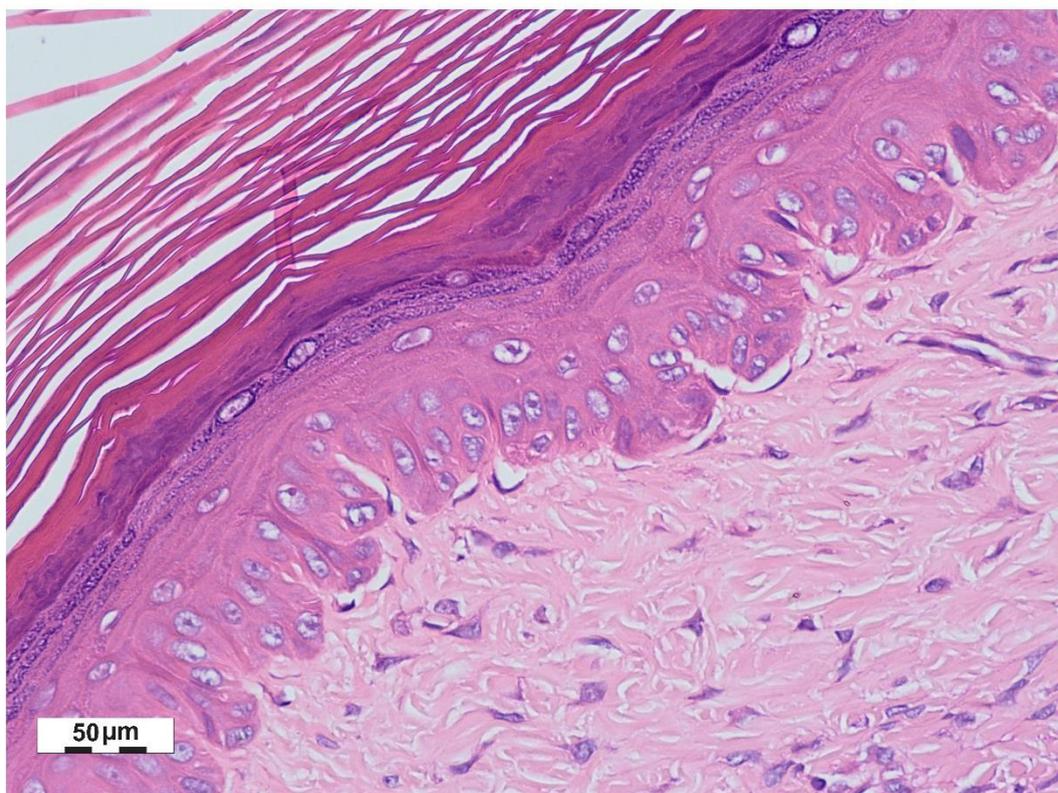


Figura 17. Cicatriz postratamiento con *Averrhoa carambola* L., hematoxilina-eosina (40X).

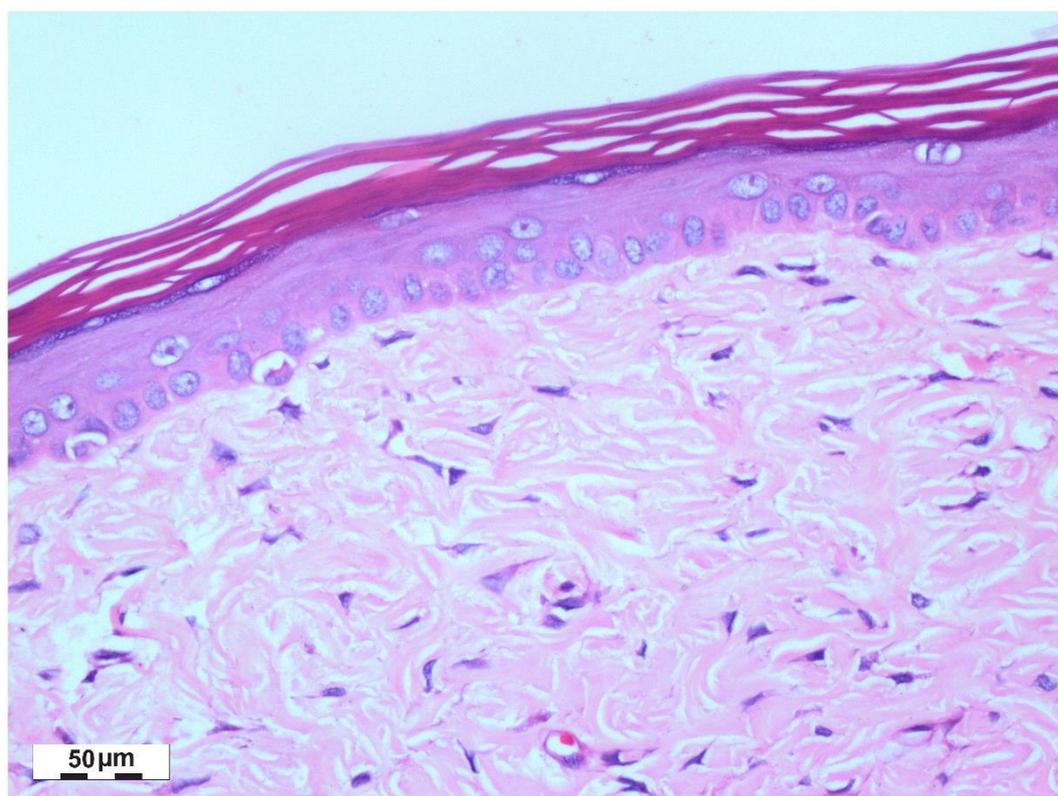


Figura 18. Cicatriz de grupo control - *Averrhoa carambola* L., hematoxilina-eosina (40X).

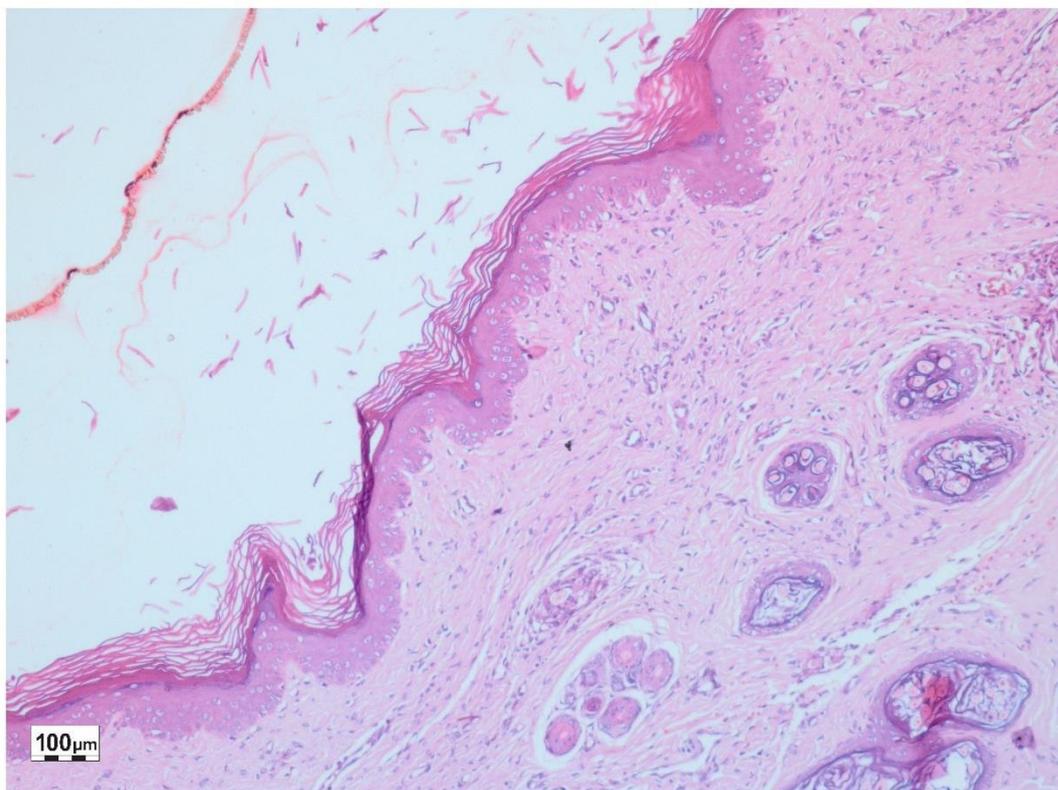


Figura 19. Cicatriz postratamiento con acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (10X).

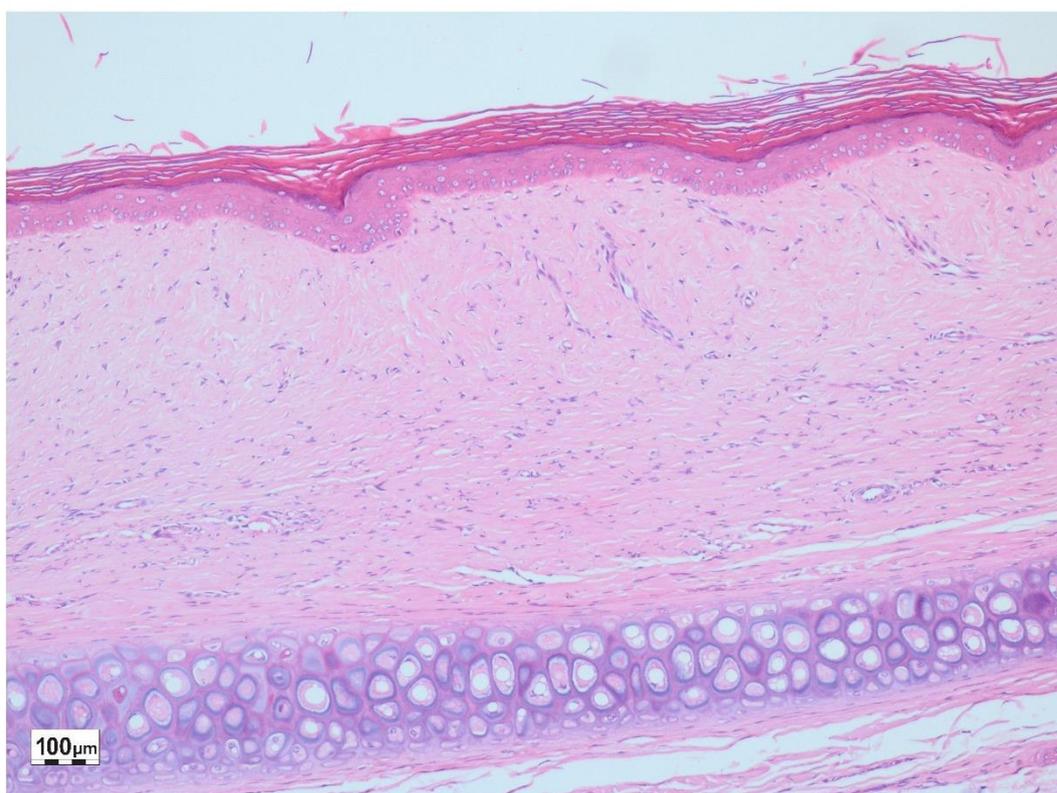


Figura 20. Cicatriz de grupo control - acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (10X).

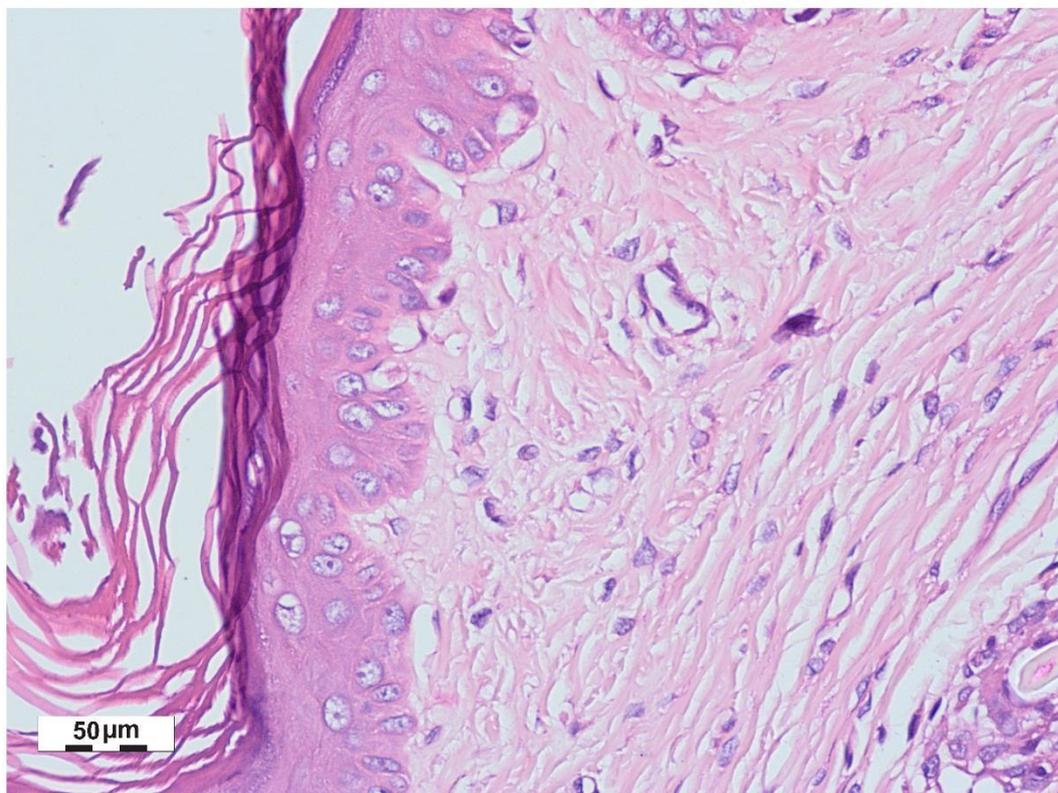


Figura 21. Cicatriz postratamiento con acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (40X).

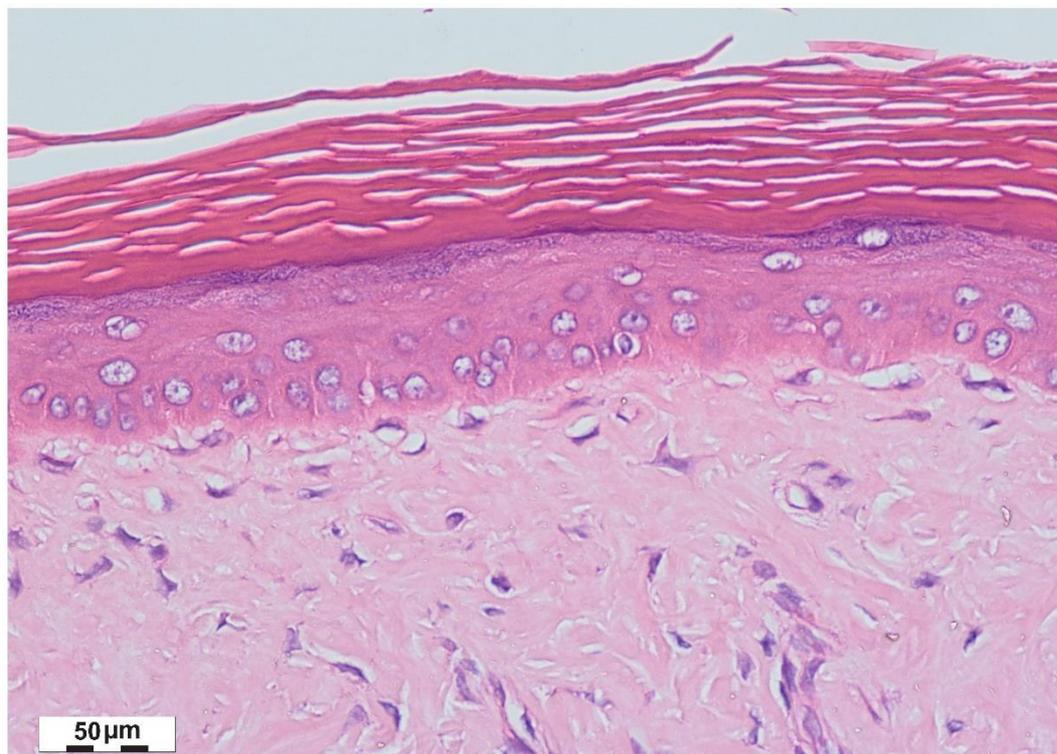


Figura 22. Cicatriz de grupo control - acetónido de triamcinolona, hematoxilina-eosina (40X).