



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA

División de Ciencias Biológicas de la Salud

Departamento de Sistemas Biológicos

Proyecto Genérico: Obtención de materias primas, principios activos,
medicamentos y productos biológicos

Etapas: Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**" Formulación tópica para prevenir la picadura de *Aedes aegypti*, mosquito
vector del dengue"**

Alex Rodrigo Arellano Gutiérrez

Lic. Química Farmacéutica Biológica

NOV 23

Felipe Mendoza Pérez - 7183

Asesor interno

Nombre, firma y No. Económico

Alex Rodrigo Arellano Gutiérrez

Alumno

Nombre y firma

Índice

1. Introducción
2. Antecedentes
 - 2.1. ¿Qué es el dengue?
 - 2.2. Etiología del dengue
 - 2.3. Panorama mundial del dengue
 - 2.4. Panorama epidemiológico del dengue en México
 - 2.5. Vector y transmisión
 - 2.6. Cuadro clínico
 - 2.7. Prevención del dengue
 - 2.8. Desventajas de las medidas preventivas contra el dengue
 - 2.9. Uso de los repelentes de mosquitos
 - 2.10. Clasificación de los repelentes
 - 2.11. Métodos de preparación de los repelentes
 - 2.12. Forma farmacéutica
 - 2.13. Ventajas del uso de las cremas en formulaciones farmacéuticas
 - 2.14. Componentes por considerar para la formulación de una crema
3. Objetivos
 - 3.1. Objetivo general
 - 3.2. Objetivos específicos
4. Justificación
5. Hipótesis
6. Metodología
 - 6.1. Identificación de los componentes, excipientes y activos de la formulación más adecuados.
 - 6.2. Proceso de producción de la crema repelente contra mosquitos
 - 6.3. Control de calidad de la crema
 - 6.4. Diseño de marbete
7. Resultados y discusión
 - 7.1. Identificación de los componentes, excipientes y activos de la formulación más adecuados.
 - 7.2. Proceso de producción de la crema repelente contra mosquitos
 - 7.3. Control de calidad de la crema
 - 7.4. Diseño de marbete
8. Conclusiones
9. Referencias

Resumen

El dengue, una arbovirosis transmitida por mosquitos Aedes, representa una importante amenaza global en términos de morbilidad y mortalidad. Los repelentes, sustancias aplicadas en la piel para evitar picaduras de mosquitos, son esenciales para la protección personal contra enfermedades transmitidas por insectos. La elección de principios activos como el picaridin destaca por su duración prolongada, baja concentración y propiedades cosméticas, mientras que el aceite esencial de eucalipto de limón (PMD) ofrece una protección adicional contra mosquitos Anopheles. La formulación de crema hidrófila, una emulsión aceite en agua (O/W), se destaca por su fácil lavado, no grasa, dilución con agua y no obstrucción de poros, haciendo de ella la opción ideal para repeler mosquitos de manera efectiva y cómoda.

Palabras clave: dengue, mosquitos, repelente, picaridin, PMD.

Abstract

Dengue, an arbovirus transmitted by Aedes mosquitoes, represents a major global threat in terms of morbidity and mortality. Repellents, substances applied to the skin to prevent mosquito bites, are essential for personal protection against insect-borne diseases. The choice of active ingredients such as picaridin stands out for its long duration, low concentration and cosmetic properties, while lemon eucalyptus essential oil (PMD) offers additional protection against anopheles mosquitoes. The hydrophilic cream formulation, an oil-in-water (O/W) emulsion, stands out for its easy washing, no grease, dilution with water and no pore clogging, making it the ideal option to repel mosquitoes effectively and comfortably.

Keywords: dengue, mosquitoes, repellent, picaridin, PMD.

Formulación tópica para prevenir la picadura de *Aedes aegypti*, mosquito vector del dengue

1. Introducción

El dengue es una enfermedad viral, de carácter endémico – epidémico, transmitida por mosquitos del género *Aedes*, siendo el arbovirus más importante a nivel mundial en términos de morbilidad y mortalidad (Martínez, 2008).

En México, esta enfermedad transmitida por vector representa un riesgo constante en términos de salud pública, pues al ser un país tan diverso, tiene las condiciones climáticas y geológicas adecuadas para la reproducción y propagación del mosquito, sumado a la situación socioeconómica de diferentes entidades federativas; por lo que esta enfermedad está determinada por factores demográficos, medioambientales y sociales (Vargas, et al., 2021).

Este país ha experimentado brotes recurrentes de la enfermedad a lo largo de las últimas décadas, a pesar de los esfuerzos continuos para controlar su propagación. La amenaza del dengue en México no sólo impacta la morbilidad y mortalidad de la población, sino que también representa un desafío significativo para los sistemas de salud y las estrategias de prevención.

En esta introducción, explicaré la situación actual del dengue en México, examinando sus dimensiones epidemiológicas, las medidas de control implementadas y los desafíos persistentes que requieren una atención continua.

2. Antecedentes

2.1. ¿Qué es el dengue?

La Organización Mundial de la Salud señala al dengue como una enfermedad vírica que se transmite a las personas por medio de la picadura de un mosquito hembra infectado, principalmente de la especie *Aedes aegypti*, y en menor grado, *Aedes albopictus*.

La enfermedad está muy extendida por los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen de las precipitaciones, la temperatura, la humedad relativa y la rápida urbanización sin planificar.

De esta manera, el dengue causa un amplio espectro patológico, desde una enfermedad asintomática, hasta pacientes con síntomas graves que pueden desencadenar intensas fiebres, hemorragias, extravasación del plasma, insuficiencia orgánica o en casos mal atendidos ocasiona la muerte (OMS, 2022).

Cabe resaltar que, en el 2009, la OMS desarrolló una nueva clasificación del dengue, organizando los casos en dos categorías: dengue grave (DG) y dengue no grave (DNG); con una tercera subcategoría dentro del DNG denominada dengue con signos de alarma (DCSA). Fue hasta el 2016 que se incorporó esta clasificación a los reportes epidemiológicos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de nuestro país (Arredondo-García, et al., 2020).

2.2. Etiología

El complejo dengue lo constituyen cuatro serotipos virales serológicamente diferenciables: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4; estos serotipos comparten analogías estructurales y patogénicas, por lo que cualquiera puede producir las formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han estado asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos.

Son virus constituidos por partículas esféricas de 40 a 50 nm de diámetro que constan de las proteínas estructurales de la envoltura, membrana y cápside, así como un genoma de ácido ribonucleico.

También tienen otras proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5-3. Los virus del dengue pertenecen al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* (Martínez, 2008).

2.3. Panorama mundial del dengue

En enero del 2022, la OMS publicó una nota informativa en su página web, donde señala cómo en las últimas décadas la incidencia del dengue ha aumentado enormemente. Una gran mayoría de casos son asintomáticos o con síntomas leves, por lo que el número real de casos de dengue es superior a los notificados. Además, muchos casos se diagnostican erróneamente como otras enfermedades febriles.

Según una estimación obtenida por modelización, se producen 390 millones de infecciones por el virus del dengue cada año, de los que 96 millones se manifiestan clínicamente. La enfermedad es endémica en 129 países, destacando África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental.

El número de casos de dengue notificados a la OMS se multiplicó por 8 en las dos últimas décadas, desde 505,430 casos en el 2000 a más de 2,4 millones en 2010 y 4,2 millones en 2019. Las muertes notificadas entre el año 2000 y 2015 pasaron de 960 a 4,032. Por tanto, pese a que la carga mundial total de la enfermedad es incierta, este aumento observado nos acerca a una estimación más precisa del alcance total de la carga.

En 2020, se notificaron aumentos en el número de casos en Bangladesh, Brasil, Ecuador, India, Indonesia, las Islas Cook, Maldivas, Mauritania, Mayotte (Francia), Nepal, Singapur, Sri Lanka, el Sudán, Tailandia, Timor-Leste y el Yemen (OMS, 2022).

2.4. Panorama epidemiológico del dengue en México

La Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles informó sobre el panorama epidemiológico de fiebre por dengue en su reporte de “Semana Epidemiológica Núm. 52 del 2021” con fecha de publicación 06 de enero del 2022.

En su informe se reportaron 419 casos confirmados a la semana final del año, acumulando un total de 6,746 de casos confirmados en lo que respecta el 2021. En la siguiente tabla se muestra la comparativa de los casos de dengue con respecto al año 2020, donde se confirmaron 24,224 casos acumulados de dengue, marcando una considerable baja de casos en contraste con el 2021.

Indicador	Casos nuevos en la semana	Casos acumulados 2021	Incidencia	Casos acumulados 2020	Incidencia
Probables	1,329	36,742	28.65	120,239	94.61
Confirmados					
. Dengue no Grave	222	4,453	3.47	19,104	15.03
. Dengue con Signos de Alarma y Dengue Grave	197	2,293	1.79	5,120	4.03
. Total de casos	419	6,746	5.26	24,224	19.06
Defunciones	19	39	1.70	79	1.54
Estimados	576	12,436	9.70	56,251	44.26

Nota: La tasa de defunciones corresponde a la letalidad por cada 100 casos.

Tabla 1. Casos y defunciones al corte de la semana 52; México, 2020 – 2021 (Secretaría de Salud, 2022).

A la semana final del 2021 se notificaron 228 defunciones por probable dengue, de las cuales 39 están confirmadas. También se reportó un estimado de 12,436 casos acumulados en el 2021.

A continuación, se visualiza en la imagen los estados con mayor incidencia de casos confirmados, son: Sinaloa (51.66), Coahuila (34.16), Morelos (28.86), Colima (20.40) y Veracruz (12.24). Los números representan los serotipos circulantes en las entidades federativas del país (Secretaría de Salud, 2022).

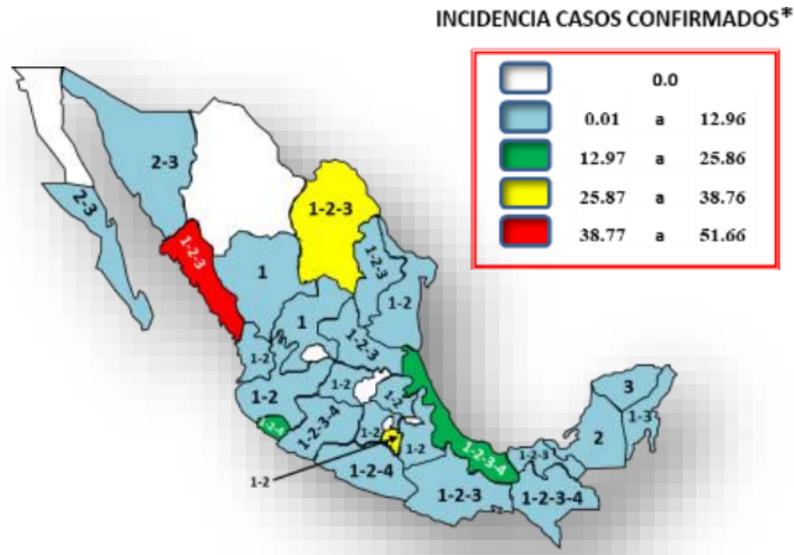
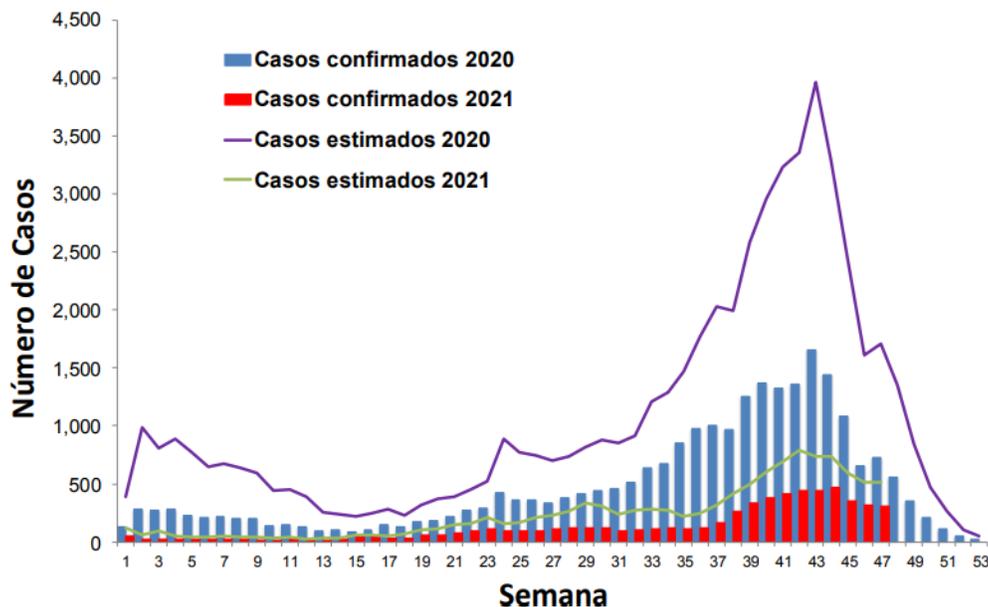


Imagen 1. Incidencia y serotipos identificados de casos confirmados por entidad federativa; México 2021 (Secretaría de Salud, 2022).

En la siguiente gráfica se representa una comparativa de los casos de dengue del 2020, los cuales durante la semana epidemiológica 53 fueron un total de 24,224 casos confirmados y de los casos del 2021 que son un total de 6,746 de casos.



Gráfica 1. Análisis Comparativo de Casos Confirmados y Estimados de Dengue; México, 2020 – 2021 (Secretaría de Salud, 2022).

2.5. Vector y transmisión

El mosquito *Aedes aegypti* (imagen 2) es el vector principal del dengue, es de predominio doméstico, oviposita en recipientes naturales o artificiales que están intra o peri domiciliaria. Las hembras son las únicas hematófagas de sangre humana y animal, la cual necesitan para que sus óvulos maduren. Identifican su alimento por estímulos visuales, de movimiento, olor, concentración de dióxido de carbono, tamaño, temperatura, humedad, etc.

Este vector tiene una distancia promedio de vuelo de 100 metros medidos desde la vivienda humana. Pertenecen al orden Diptera, familia Culicidae, género *Aedes*, especies *aegypti* y *albopictus*. Son los artrópodos hematófagos de mayor importancia a nivel de salud pública por ser vectores de patógenos humanos como dengue, fiebre amarilla, chikungunya y zika.

El mosquito habita en regiones tropicales y subtropicales del mundo, con temperaturas entre 25°C y 29°C, humedad relativa promedio de 70-80 % y con una altitud por debajo de los 1200 msnm (Vargas, et al., 2021).



Imagen 2. Mosquito *Aedes aegypti* (CDC, 2019).

El virus se transmite a los seres humanos por la picadura de mosquitos hembra infectados. Tras un periodo de incubación del virus que dura entre 4 y 10 días, un mosquito infectado puede transmitir el agente patógeno durante toda la vida.

A diferencia de otros mosquitos, el mosquito *Aedes aegypti* se alimenta durante el día; los periodos en que se intensifican las picaduras son durante la mañana y el atardecer, antes de que oscurezca. En cada periodo de alimentación, el mosquito hembra pica a muchas personas.

Las personas infectadas sintomáticas y asintomáticas son los portadores y multiplicadores principales del virus, y los mosquitos se infectan al picarlas. Tras la aparición de los primeros síntomas, las personas infectadas con el virus pueden transmitir la infección (durante 4 o 5 días; 12 días como máximo) a los mosquitos *Aedes* (Vargas, et al., 2021).

2.6. Cuadro clínico

El dengue es una enfermedad de amplio espectro clínico incluyendo desde cuadros inaparentes hasta cuadros graves, que pueden evolucionar hasta la muerte, por lo tanto, debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas. Entre las formas graves se destacan las que producen hepatitis, insuficiencia hepática, encefalopatía, miocarditis, hemorragias severas y choque.

Generalmente la primera manifestación clínica es la fiebre de intensidad variable, esta se asocia a cefalea, dolor retroocular, artralgias, mialgias que es el cuadro conocido como dengue sin signos de alarma. En los niños, es frecuente que la fiebre sea la única manifestación clínica o que la fiebre está asociada a síntomas digestivos bastante inespecíficos.

La fiebre puede durar de 2 a 7 días y asociarse a trastornos del gusto bastante característicos. Puede haber eritema faríngeo, aunque otros síntomas y signos del aparato respiratorio no son frecuentes ni importantes. Puede existir dolor abdominal discreto y diarreas, esto último más frecuente en los pacientes menores de dos años y en los adultos (MPS, 2021).

2.7. Prevención del dengue

Al no existir una vacuna tetravalente efectiva que ofrezca protección contra los cuatro serotipos del dengue, se deben tomar ciertas medidas preventivas contra esta enfermedad viral; en el 2021, Consuelo, et al. hacen las siguientes recomendaciones:

- Evitar la formación de criaderos de mosquitos, estos se encuentran principalmente en recipientes donde se almacena agua quieta o en donde se acumula el agua de lluvia. Se deben cubrir con tapaderas los depósitos de agua y se debe eliminar cualquier criadero de huevecillos.
- No usar prendas de colores oscuros y perfumes.
- Implementar el uso de mosquiteros en la vivienda.
- Evitar la picadura de mosquito en el paciente enfermo de dengue, para prevenir la propagación del virus.
- Disponer de repelentes de mosquitos, preferentemente los que contienen DEET (dietiltoluamida) en concentraciones del 30 al 35 % (Consuelo, et al., 2021).
- También se puede aplicar un larvicida (como el Abate®) en los recipientes de agua para eliminar las larvas de mosquito (BASF, 2021).

2.8. Desventajas de las medidas preventivas contra el dengue

El dengue no puede prevenirse por medio de la vacunación, por lo cual se toman diversas medidas preventivas para evitar la picadura del mosquito, estas pueden resultar efectivas, pero llegan a presentar desventajas al ponerlas en práctica, por ejemplo:

- El agua contenida en los recipientes no siempre puede mantenerse limpia en su totalidad y tampoco se logra controlar la formación de charcos de agua que principalmente aparecen por la lluvia, consecuentemente, la presencia de larvas de mosquitos resulta difícil de controlar y eliminar (BASF, 2021).

- El Abate® puede ser nocivo en contacto con la piel y es peligroso para el medio ambiente acuático, así es como lo especifica su hoja de seguridad, por lo tanto, un mal uso del producto podría representar un riesgo (BASF, 2021).
- Algunos de los componentes de los repelentes pueden generar ciertos efectos adversos en las personas; el picaridin puede causar irritación en la piel; la citronela produce irritación ocular y alergias; el PDM irrita la piel en pacientes atópicos; el IR3535 y el DEET pueden dañar el plástico y la ropa (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).

2.9. Uso de los repelentes de mosquitos

Los repelentes son sustancias químicas volátiles que se aplican sobre la piel humana y repelen a los mosquitos, lo que desalienta el contacto y las picaduras.

Son usados como protección personal contra estos insectos, resultando una práctica útil que reduce y/o previene la transmisión de muchas enfermedades transmitidas por insectos (Mapossa, et al., 2021).

Dentro del mercado farmacéutico se hallan distintos repelentes de insectos. Son denominados productos biocidas que pueden estar formulados con uno o varios principios activos y las concentraciones varían en función del preparado (Suárez Sanz, 2001).

Su finalidad es la de controlar a los organismos nocivos mediante la repulsión, evitando el contacto humano-vector, siendo así una de las mejores opciones preventivas frente al dengue (AEMPS, 2021).

2.10. Clasificación de los repelentes

Existen dos tipos de repelentes: los naturales y los sintéticos.

1. Los repelentes naturales son de origen vegetal o animal. De las plantas se extraen aceites esenciales, los cuales desprenden un olor desagradable a los mosquitos; los más conocidos son bergamota, menta, limoncillo, geranio, té de árbol, eucalipto, lavanda, pimienta, citronela, girasol y otros.
2. Los repelentes sintéticos se desarrollan a través de sustancias químicas, de origen vegetal o animal. Esta categoría de repelente tiene una mayor duración sobre la piel (Neres Rodrigues, et al., 2020).

La forma física de un repelente puede ser un aerosol, crema, loción o gel y tiene la función de formar una película sobre la piel con olor repelente a los insectos. Stefani, et al. (2009), describe las características ideales de un repelente, estas son:

- La resistencia al agua.
- Acción inmediata al aplicar y efectividad mínima de 6 a 8 horas.
- Repeler muchas especies a la vez.
- Presencia de poco olor.
- Cosméticamente favorable.
- Económicamente viable.

2.11. Métodos de preparación de los repelentes

Existen repelentes formulados con microcápsulas poliméricas, las cuales son sistemas que contienen al principio activo en una fase interna y cuentan con una membrana que funciona como barrera.

Se pueden usar varios métodos para preparar las microcápsulas poliméricas, los métodos comunes son (Mapossa, et al., 2021):

- **Secado por aspersión:** Es un método físico-mecánico de proceso simple, similar a una operación de secado de una sola etapa, capaz de producir

una amplia gama de microcápsulas con un buen rendimiento. Mediante el secado por aspersión, se pueden encapsular principios activos con propiedades de solubilidad muy distintas utilizando varios materiales de cubierta, evitando la partición del principio activo entre dos fases inmiscibles. Sin embargo, el equipo es muy voluminoso y caro (Martins, et al., 2014).

- **Polimerización interfacial:** Este método permite un alto grado de control sobre las propiedades físicas y químicas utilizando condiciones de reacción moderadas. Implica las reacciones de condensación entre dos monómeros, disolviéndose uno de los monómeros en el material del núcleo. Además, es un método relativamente simple y económico, que permite un alto grado de control sobre el producto final al variar los parámetros de reacción. Para preparar las microcápsulas se crea una emulsión de aceite en agua usando un agitador mecánico (Ribeiro, et al., 2016).
- **Coacervación:** Esta técnica se utiliza para microencapsular. La formación de microcápsulas depende de las interacciones electrostáticas entre cargas opuestas de moléculas e involucran al menos dos polímeros. El procedimiento consiste en dispersar uno de los polímeros en una fase oleosa, luego se ajusta el pH para activar la carga catiónica del primer polímero, posteriormente se añade el segundo polímero y por último un reticulante (Maestá Bezerra, et al., 2019).

2.12. Forma Farmacéutica

Es la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación, conservación y administración (FEUM, 2014). Existen diferentes formas farmacéuticas de uso dermatológico, con intereses terapéuticos o cosméticos, se pueden clasificar según su estado físico como líquidas, semisólidas y sólidas.

La vía de administración tópica cutánea se emplea con el objetivo de conseguir un efecto terapéutico a nivel local, pero en general se no interesa por la absorción de principios activos (López García, et al., 2015).

2.13. Ventajas del uso de las cremas en formulaciones farmacéuticas

Las cremas son preparados farmacéuticos heterogéneos de agua y sustancias grasas, que se consiguen al mezclarse establemente gracias a la acción de un emulsionante. En sus características presentan una absorción media, poca capacidad oclusiva y una acción refrescante.

De acuerdo con lo descrito en López García, et al. (2015), las cremas se pueden clasificar en lipófilas e hidrófilas:

1. **Cremas lipófilas:** Son emulsiones de agua dispersa en aceite [water in oil (W/O)]. Ideales para formular fármacos liposolubles. Cuando se aplican sobre la piel, y por el efecto del cambio de temperatura, se evapora el agua incorporada, provocando una sensación refrescante y la parte aceitosa se absorbe. Son adecuadas para liberar principios activos en la piel.
2. **Cremas hidrófilas:** Son emulsiones de aceite disperso en agua [oil in water (O/W)]. Son las más adecuadas para formular fármacos hidrosolubles. Tienen efecto evanescente: después de su aplicación, pierden el agua rápidamente sin dejar ningún residuo apreciable. Son ideales para proteger la piel de la suciedad, pues se mezclan muy bien con las secreciones de la superficie cutánea.

2.14. Componentes por considerar para la formulación de una crema

Conforme a lo indicado en la página web de La Federación Internacional de Estudiantes Farmacéuticos (IPSF), una base de emulsión consta de tres componentes:

- La fase oleosa, generalmente formada a partir de vaselina o vaselina líquida con uno o más alcoholes de alto peso molecular como el alcohol cetílico y estearílico. Ya combinados suavizan la piel y la dejan confortable.
- La fase acuosa contiene conservantes, emulsionantes y humectantes, junto con otros aditivos como estabilizadores, antioxidantes, buffers, etc. Los humectantes suelen ser glicerina, propilenglicol o polietilenglicol.
- Los emulsionantes ideales deben ser estables, inertes, libres de ingredientes tóxicos e irritantes, inodoros, insípidos e incoloros. El agente emulsionante consta de emulsionantes aniónicos (lauril sulfato de sodio, TEA esteárico), catiónicos (sal de amonio cuaternario) y no iónicos (Tween, Span). La consideración principal al elegir un emulsionante es la comparación de los grupos hidrofílicos y lipófilos (IPSF, 2019).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Diseñar una crema de uso diario, que ayude a prevenir la picadura de mosquito causante del dengue.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar los componentes, excipientes y activos de la formulación más adecuados.
- Proponer el proceso de formulación más adecuado para la elaboración de la crema.
- Proponer evaluaciones de calidad para el producto.
- Realizar un diseño de marbete.

4. Justificación

El dengue es una enfermedad infecciosa viral que sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial debido al impacto en la morbilidad, y mortalidad. En México, el dengue es una infección viral transmitida, con mayor frecuencia, por artrópodos. En las últimas décadas, a pesar de las estrategias de control, se han documentado distintos brotes en México, por lo cual la infección por virus del dengue se ha catalogado como uno de los problemas actuales más importantes de salud pública en el país (Arredondo-García, et al., 2020).

La Dirección General de Epidemiología (DGE) realizó un panorama Epidemiológico de Fiebre por Dengue y Fiebre Hemorrágica de la “semana epidemiológica 53” del año 2020 en México con información del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Dengue, reportando un total de 24,313 casos confirmados, de los cuales el 59% de los casos corresponden a Jalisco, Michoacán, Tamaulipas, Nuevo León y San Luis Potosí (Secretaría de Salud, 2020).

El empleo de un repelente de insectos proporciona varias ventajas a la hora de prevenir las picaduras, ya que estos productos suelen tener un amplio espectro de

actividad y son eficaces frente a numerosos tipos de insectos que pican, previenen la transmisión de la enfermedad antes de que se desarrolle y pueden combinarse con el resto de las medidas de prevención específicas (Giménez, 2005).

El propósito de esta investigación es realizar una crema innovadora de uso diario que ayude a prevenir la picadura de *Aedes aegypti*, mosquito vector del dengue y mejorar la calidad de vida de las personas que lo usen. También se busca que esta crema repelente de insectos tenga cualidades de humectación y presente un buen aroma.

5. Hipótesis

Los componentes, las concentraciones y el diseño de marbete seleccionados son adecuados para elaborar una crema para prevenir la picadura de mosquito.

6. Metodología

Realicé una investigación bibliográfica consultando diferentes bases de datos como EBSCO, Scielo, Elsevier, PubMed y Google Scholar. También consulté los portales de la Secretaría de Salud del Gobierno de México, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), entre otras. Asimismo, tuve acceso a diversos libros, revistas médicas y artículos científicos por medio de la “Biblioteca Digital UAM”. En la búsqueda consideré los siguientes términos: dengue, mosquitos, repelente, formulación de cremas, tratamientos, cuidados, etc.

6.1. Identificación de los componentes, excipientes y activos de la formulación más adecuados

Analicé varios documentos científicos dedicados a la formulación de cremas repelentes para la protección contra la picadura de mosquito, esto para seleccionar los componentes ideales para la formulación y la metodología más adecuada. Considerando los fines de la investigación, así como el propósito de uso de la formulación, la crema que se elaborará será de tipo hidrófilo.

6.2. Proceso de producción de la crema repelente contra mosquitos

Para la elaboración de la crema consideré un método general en donde preciso y detalle cada etapa del proceso, esto con el fin de que sea un procedimiento rápido, sencillo, que no genere un alto costo y que tenga un bajo impacto ambiental; por lo cual, seleccioné un proceso simple de calentamiento y agitación para la elaborar la base de emulsión y una vez formada la base se incorpore la mezcla de principios activos.

6.3. Control de calidad de la crema

Realicé una búsqueda de las pruebas físicas y químicas usualmente realizadas en preparaciones farmacéuticas tipo crema; esto para garantizar estabilidad, aptitud de uso, comodidad, apariencia, etc. Es decir, la calidad del producto.

6.4. Diseño de marbete

Tomando en cuenta los requisitos descritos en la NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial; propondré un diseño de marbete adecuado para la formulación farmacéutica tipo crema, que cumpla con los requisitos que debe contener un etiquetado, tomando como referencia el diseño establecido para los productos cosméticos.

7. Resultados y discusión

7.1. Identificación de los componentes, excipientes y activos de la formulación más adecuados.

Los repelentes de mosquitos representan una de las mejores medidas preventivas para evitar picaduras, se aplican sobre las partes del cuerpo expuestas y el principio activo se deposita sobre la piel, asegurando generalmente entre 4 a 8 horas de protección, no matan al mosquito, solo lo mantiene alejado de la zona donde se ha aplicado el repelente (Suárez Sanz, 2001).

Históricamente uno de los principios activos primordiales utilizados en la formulación de repelentes para mosquitos es el DEET (N-dietil-3-metilbenzamida),

el cual posee un amplio espectro de actividad, proporcionando hasta 8 horas de protección con una concentración del 30% en las formulaciones, sin embargo, presenta grandes desventajas como la irritación en membranas mucosas, una sensación pegajosa en la piel, mal olor y su agresividad con materiales plásticos; a pesar de ello, se considera al DEET el repelente estándar frente a otros principios activos en el mercado (Giménez Serrano, 2005). En la siguiente tabla se muestra una variedad de repelentes sintéticos para insectos disponibles en México, especificando su efectividad en horas con sus respectivas concentraciones, también se indican ventajas y desventajas de uso, así como se mencionan las marcas en el mercado que los han implementado en sus formulaciones.

Tabla 2. Repelentes sintéticos (Giménez Serrano, 2005), (Suárez Sanz, 2001), (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).

Principio Activo	Duración y concentración	Ventajas	Desventajas	Marcas
DEET	Protege 8 horas a concentraciones de 30%.	<ul style="list-style-type: none"> -Gran eficacia y amplio espectro de repelencia. -Elevada volatilidad que crea un entorno repulsivo para los insectos. -Uso seguro en el embarazo y lactancia, también en niños mayores de 2 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> -Alto grado de absorción cutánea (cierta toxicidad). -Actividad disolvente de pinturas, barnices, plásticos y tejidos sintéticos. -Contraindicado en pacientes con trastornos en el ciclo de la urea. 	<ul style="list-style-type: none"> -OFF Family Crema. -OFF Defense atomizador. -Cutter aerosol.
IR3535	Protege contra el mosquito <i>Aedes</i> de 7 a 10 horas a concentraciones de 10 a 30%.	<ul style="list-style-type: none"> -Propiedades cosméticas satisfactorias. -Es inodoro y transparente. 	<ul style="list-style-type: none"> -Dudosa y baja eficacia contra mosquitos <i>Anopheles</i>. -Irritación en los ojos. -No recomendable en el embarazo y lactancia, al igual que en menores de 2 años. 	<ul style="list-style-type: none"> -Mosquispray. -Johnsons baby loción.
Picaridin	Eficacia de 10 hrs a concentraciones de 20%.	<ul style="list-style-type: none"> -Perfil de eficacia, seguridad y tolerabilidad muy favorables. -Buena propiedad cosmética. -Amigable con el medioambiente. 	<ul style="list-style-type: none"> -Puede producir irritación en la piel. -No recomendable en el embarazo y lactancia. 	<ul style="list-style-type: none"> -Autan Activo. -Autan Familia.

Por otra parte, los compuestos naturales y los aceites esenciales han sido muy estudiados y usados a lo largo de las últimas décadas, debido a que muchos productos de origen natural poseen aplicaciones farmacéuticas y cosméticas. A la fecha se han analizado alrededor de 3,000 aceites esenciales, de los cuales solo el 10% son comercializados como repelentes (Astur Pena, 2022).

Dos de los aceites esenciales más utilizados son el aceite esencial de eucalipto de limón (PMD) y el aceite de citronela. No obstante, sus limitaciones se relacionan a su corto tiempo de acción, además que para ciertas personas resulta molesto el fuerte olor característico de la planta (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019). A continuación, se muestran en la tabla las características destacables de estos repelentes naturales.

Tabla 3. Repelentes de origen natural (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).

Principio Activo	Duración y concentración	Ventajas	Desventajas	Marcas
Citronela	Disponibles en concentraciones de 0.5 a 20%, con duración de 2 a 6 hrs.	-Bajo coste. -Agradable olor. -Baja toxicidad. -Repelente adecuado para niños y embarazadas.	-Levemente irritante para la piel y los ojos. -Puede causar alergias en piel con exposiciones prolongadas.	-Farmacias del Ahorro crema. -Bye, bye. -Citrus Max. -Babyleaf natural.
PMD	Disponibles en concentraciones de 10 a 40%, con duración de 4 a 6 hrs.	-Olor fresco. -Baja volatilidad. -Gran eficacia y buena tolerancia. -Mejor eficacia contra mosquitos <i>Anopheles</i> .	-Irrita la piel en pacientes atópicos. -Su aplicación no es recomendable en el embarazo y lactancia, al igual que en menores de 2 años.	-BYE BITES aerosol.

Las cremas son formas farmacéuticas semisólidas que contienen uno o más principios activos disueltos o dispersados en una base adecuada, estas preparaciones multifásicas constan de una fase lipófila y una fase acuosa.

Las cremas lipófilas tienen como fase continua, la fase lipófila. Suelen contener agentes emulsionantes de agua en aceite, como lanolina, ésteres de sorbitán y monoglicéridos.

Las cremas hidrófilas tienen como fase continua, la fase acuosa. Contienen agentes emulsionantes de aceite en agua tales como jabones de sodio o de trolamina, alcoholes grasos sulfatados, polisorbatos y ésteres de ácidos grasos polioxilados y alcoholes grasos combinados (IPSF, 2019).

Componentes para elaborar una crema repelente de mosquitos

Tomando en cuenta la comparación entre las características de los principios activos, así como las propiedades de los tipos de crema y principalmente el propósito y destino de la investigación, la selección de los componentes más adecuados para la formulación tópica serían los siguientes:

- El picaridin como principio activo resulta de gran elección, por su amplia duración de protección, al igual que su bajo uso de concentración en el proceso de formulación, también sus buenas propiedades cosméticas son adecuadas en el diseño de una crema de uso diario y por ser uno de los repelentes con menores efectos adversos en su uso (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).
- El PMD como aceite esencial representa una buena opción de repelente, brindaría un aroma fresco y agradable a formulación, así no se tendría la necesidad de añadir aromatizantes o perfumes a la crema, asimismo ampliaría el espectro de protección de la crema siendo efectivo con mosquitos *Anopheles*. Por lo que sería una mezcla de principios activos, uno de origen sintético y otro de origen natural (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).
- La crema hidrófila en este caso representa la mejor elección de formulación por sus propiedades de la base en emulsión tipo aceite en agua (O/W) se lavan fácilmente con agua, no son grasosas, se pueden diluir con agua, y no son oclusivas (IPSF, 2019).

En el 2022 Yogesh, et al., establecieron un proceso de formulación para una crema repelente de mosquitos de carácter hidrofílico a base de hierbas, la cual resultó estable, segura y de gran efecto repelente, por lo que usaré parte de su formulación como referente para adaptarla a la propuesta de esta investigación, las concentraciones de los ingredientes se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 4. Componentes para la formulación de la crema repelente (Yogesh, et al., 2022).

Componente	Función	Concentración
Agua destilada csp	Base continua	Cuanto baste para 100%
Picaridin	Principio activo	20%
PMD	Principio activo	5%
Propilenglicol	Estabilizador de emulsiones	7.5%
Alcohol cetílico	Co- emulsionante	2%
Lanolina	Hidratante	1%
Ácido esteárico	Espesante	20%
Glicerina vegetal	Agente humectante	10%
Hidróxido de potasio	Regulador de pH	1%
Cosgard®	Agente conservador	1.15%

Los componentes que se han seleccionado se basan en distintos parámetros importantes a considerar, su grado de efectividad, su compatibilidad y viabilidad de uso en conjunto. Al tratarse de una crema hidrofílica la base o diluyente principal es el agua, en este caso destilada, la cual entre sus atributos importantes está que favorecerá la incorporación y homogeneidad de los demás componentes. La glicerina vegetal, además de ser un buen agente humectante ayudará a disminuir la pérdida por disolvente, agua y alcohol.

La sustancia que actuará como conservante en la formulación es la denominada "Cosgard®". Es una mezcla de ácido dehidroacético con alcohol bencílico que se utiliza como conservante orgánico en muchos productos cosméticos y de cuidado

personal. Tiene mucha efectividad contra una amplia gama de microorganismos ya que el ácido dehidroacético actúa de manera complementaria al suprimir el crecimiento y la germinación de esporas de las levaduras y los mohos, mientras que el alcohol bencílico actúa como un bactericida de amplio espectro (Pantheon E-commerce, 2020).

ECOCERT es una organización de certificación orgánica que realiza inspecciones en más de 80 países y permite el uso de Cosgard® en cosméticos ecológicos y orgánicos certificados. Su uso en cosméticos faciales es muy común, ya que su poder conservante actúa en productos con un pH de 2-7, es miscible en agua, glicerina y alcoholes, no provoca irritaciones cutáneas y no es sensibilizante. Su dosificación en cremas y mascarillas faciales es del 0.2 - 1.15 % aproximadamente. (Camassia, 2019).

7.2. Proceso de producción de la crema repelente contra mosquitos

Una vez seleccionados los componentes adecuados para la formulación de la crema, se procede a elaborar la base de la emulsión, mediante un proceso de calentamiento y agitación. La Federación Internacional de Estudiantes Farmacéuticos (IPSF), describe los pasos para la composición de cremas y en conjunto con el proceso de preparación de Yogesh, et al. 2022, propongo el siguiente procedimiento para la elaboración de la crema repelente de mosquitos:

La crema tipo aceite en agua (O/W) se elabora combinando lanolina, ácido esteárico y alcohol cetílico, estos ingredientes son fase oleosa: y la glicerina, el hidróxido de potasio y el Cosgard®, estos ingredientes son la fase acuosa.

1. Se funde y calienta la fase oleosa en un recipiente equipado con un agitador a varias velocidades de agitación.
2. En un segundo recipiente se coloca la fase acuosa emulsionante para disolverla y calentarla. Tanto la fase oleosa como la fase acuosa se calientan a 70°C.

3. Luego la fase oleosa se añade a la fase acuosa mientras se continúa agitando, hasta que se forme una crema homogénea y la temperatura alcance alrededor de 30°C.
4. Una vez formada la emulsión, se incorpora el principio activo Picaridin junto con el propilenglicol y se mezclan adecuadamente.
5. Por último, se añade el aceite de PMD a una temperatura de 30 °C.
6. La crema terminada se inserta en su envase tanto como sea necesario.
7. El envase se cierra y luego se etiqueta (IPSF, 2019) (Yogesh, et al. 2022).

7.3. Control de calidad de la crema

En 2003, el farmacéutico Fernández-Montes, detalló en su artículo de investigación, los distintos ensayos y controles que deben realizarse a las formas farmacéuticas de uso tópico, una vez finalizados los procesos de elaboración, con el objetivo de indagar si la formulación elaborada tiene una óptima calidad. Enseguida se enlistan los ensayos físicos y químicos realizados a las emulsiones:

1. Homogeneidad: se divide en dos parámetros.

- Determinación de la uniformidad de las partículas insolubles: Este ensayo se lleva a cabo cuando la emulsión formulada contiene principios activos insolubles que han sido reducidos a polvo fino. Consiste en extender una muestra de la emulsión sobre un portaobjetos, colocándolo sobre una superficie negra y visualizándolo con una lupa. Además de examinar la presencia de principios activos insolubles, este método también permite identificar posibles burbujas de aire. La presencia de numerosas burbujas puede causar la ruptura de la emulsión, agotando el emulgente y generando un déficit en el sistema emulsionante.
- Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna: Mediante la observación microscópica de una muestra de la emulsión, es posible identificar los fenómenos de aglomeración y coalescencia, los cuales pueden llevar a la inestabilidad de la emulsión y su eventual ruptura.

- 2. Consistencia:** el método de Mahler para determinar la consistencia de una emulsión se realiza con un penetrómetro estándar y de peso conocido. La emulsión se coloca en un recipiente abierto para que ocupe todo el volumen, facilitando el alisamiento de su superficie. Se unta el cono del penetrómetro con vaselina y talco, y se coloca sobre la emulsión a una distancia específica. Al dejar caer libremente el cono, este penetra en la emulsión. Se mide la longitud de la generatriz formada cuando la penetración se estabiliza. Se repite el proceso con pesas adicionales en el penetrómetro. Si el cono se hunde completamente en emulsiones de baja consistencia, se deben emplear viscosímetros para determinar la consistencia.
- 3. Extensibilidad:** se define como el aumento de superficie que se experimenta cuando se somete a pesos crecientes en intervalos fijos de tiempo. Para determinarla, se coloca un portaobjetos con 25 mg de emulsión sobre un papel milimetrado, y sobre este se añade otro portaobjetos con peso conocido. Después de esperar 1 minuto, se registra el radio del círculo formado. Este proceso se repite a intervalos de 1 minuto utilizando pesas de 2 g y, finalmente, una de 5 g. Los radios obtenidos se utilizan para calcular las superficies correspondientes. Esta evaluación se realiza comúnmente a temperatura ambiente.
- 4. Fenómenos de cremado o sedimentación:** Este ensayo se realiza de manera sencilla mediante la observación visual de una muestra de aproximadamente 15-20 g en una probeta. Si aparecen agregados cremosos en la superficie de la emulsión con el tiempo, se trata de un fenómeno de cremado.

En cambio, si los agregados se forman en el fondo de la probeta y son verificables con una espátula, se está frente a un fenómeno de sedimentación. Ambos fenómenos son reversibles mediante la agitación de la emulsión (Fernández-Montes, 2003).

5. Tipo o signo de una emulsión: Para determinar si una emulsión es de fase acuosa (o/w) u oleosa (w/o), se emplea el método de la gota. En este método, se coloca una pequeña porción de la emulsión (0.5-1 g) en un vaso de precipitados con aproximadamente 30 ml de agua destilada. Después de una ligera agitación, si la porción añadida se dispersa en el agua, la emulsión es de fase acuosa (o/w).

Por el contrario, si la porción no se dispersa y permanece en la superficie del agua, la emulsión es de fase oleosa (w/o). Este método proporciona una manera efectiva de determinar la naturaleza de la emulsión formulada.

6. Determinación del pH: Se disemina una pequeña cantidad de emulsión (1-2 g) en un vaso de precipitados que contiene aproximadamente 30-40 ml de agua destilada, y se lleva a cabo la medición del pH.

7. Peso de la fórmula terminada descontando el envase: Un desvío significativo con respecto al valor teórico puede sugerir errores, tanto en la cuantificación como en la calidad de la fórmula. Una desviación de hasta el 5% podría considerarse aceptable, siendo comúnmente atribuible a la evaporación del agua durante el proceso de elaboración (Fernández-Montes, 2003).

7.4. Diseño de marbete

La Norma Oficial Mexicana “NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial.”, tiene como propósito establecer los requisitos de información tanto sanitaria como comercial que deben figurar en la etiqueta de productos cosméticos preenvasados de cualquier capacidad, destinados al consumidor final.

Dentro del listado de los productos que se consideran cosméticos, se encuentra con su denominación genérica al “repelente de insectos”, clasificado por su uso facial y/o corporal, por lo cual he identificado esta propuesta investigación como un producto cosmético, ya que cumple con las características señaladas en la normativa (SEGOB, 2012).

Es importante mencionar que, en México, la regulación para el uso de repelentes de mosquitos no está implementada, ya que se le consideran de uso cosmético, a pesar de ello, la Secretaria de Salud recomienda usar repelentes aprobados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA), así como aplicar bloqueador solar y posteriormente el repelente, así como evitar su utilización en menores de 2 meses y en piel irritada (Ramírez-Galván & Palacios-López, 2019).

Consecuentemente, realicé un diseño de marbete para el repelente de mosquitos en crema con ayuda de la plataforma web de diseño gráfico “Canva Pro” y me basé en lo establecido en la NOM-141-SSA1/SCFI-2012, con el objetivo de establecer con precisión su correcta identificación en el mercado, para su venta y suministro, así como para orientar y advertir al usuario sobre su uso (SEGOB, 2012).

En las siguientes imágenes se muestra el diseño de marbete de la parte frontal del repelente, y también el diseño de marbete de la parte trasera del producto.



Imagen 3. Parte frontal del repelente.

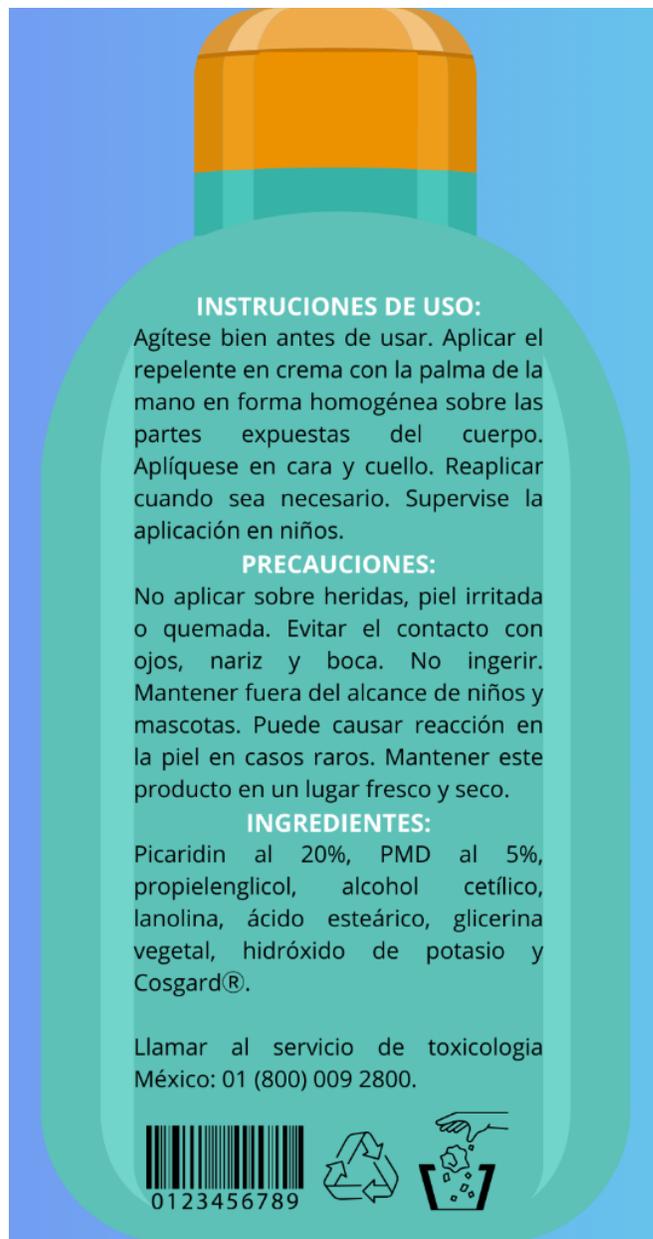


Imagen 4. Parte trasera del repelente.

8. Conclusión

Con la investigación realizada se evidencia:

- La elección de una crema como formulación tópica es buena porque es fácil de usar y proporciona una buena dispersión del principio activo en la superficie de la piel.
- La elección del picaridin como principio activo destaca por su duración de protección, baja concentración en formulación y buenas propiedades cosméticas, mientras que el PMD como aceite esencial ofrece un aroma fresco sin necesidad de añadir fragancias adicionales y amplía la protección contra mosquitos Anopheles. La crema hidrófila, al ser una emulsión tipo aceite en agua (O/W), se presenta como la mejor opción de formulación debido a su fácil lavado, no grasos, diluibles con agua y no oclusivos.
- La selección de componentes para la crema hidrofílica se basa en la efectividad, compatibilidad y viabilidad de uso conjunto. El agua destilada sirve como base principal, favoreciendo la incorporación y homogeneidad de los componentes. La glicerina vegetal actúa como agente humectante y reduce la pérdida por disolvente. El conservante "Cosgard®", una mezcla de ácido dehidroacético y alcohol bencílico, demuestra eficacia contra una amplia gama de microorganismos, complementando la formulación de la crema.
- A pesar de las desventajas asociadas con el DEET, sigue siendo el repelente estándar debido a su amplio espectro de actividad. Por otro lado, los compuestos naturales, como el aceite esencial de eucalipto de limón y el aceite de citronela, han sido estudiados y utilizados, pero presentan limitaciones como su corta duración y el fuerte olor característico, lo que sugiere la necesidad de seguir explorando opciones para desarrollar repelentes más efectivos y aceptables.
- Se requiere prestar mayor atención en el etiquetado de repelentes de mosquitos, ya que en México su regulación no es estricta y puede generar confusión en los consumidores juntamente con el área de la salud.

- Hacer uso de todas las medidas preventivas en conjunto con el repelente de mosquitos para minimizar las probabilidades de enfermarse de dengue.
- El dengue persiste como un significativo problema de salud pública a nivel mundial y en México, con impacto en la morbilidad y mortalidad. A pesar de las estrategias de control, los brotes recurrentes en las últimas décadas subrayan la relevancia continua de la infección por el virus del dengue como uno de los problemas más apremiantes en la salud pública del país.

9. Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]. (2021). La AEMPS informa sobre los productos repelentes de insectos de uso humano. <https://cutt.ly/DXxV3bJ>
- Arredondo García, J. (2020). Panorama epidemiológico de dengue en México 2000-2019. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*; 33(2), 78-83.
- Astur Pena, G., et al. (2022). Host-Guest Inclusion Complexes of Natural Products and Nanosystems: Applications in the Development of Repellents. *Molecules* 2022, 27, 2519.
- BASF. (2021). Abate® 1 SG Insecticida para mosquitos. <https://cutt.ly/ZXfLqeB>
- Camassia. (2019). Conservantes naturales, Cosgard. <https://acortar.link/BnOgov>
- CDC. (2019). Acerca del dengue: Lo que debe saber. *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas Zoonóticas y Emergentes*, 1.
- Consuelo, Y., Aguilar, L. M. & Batista, F. J. (2021). Importancia de la prevención del dengue. *Revista Cubana de Medicina*; 60 (3), 9.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM]. (2014). 7.
- Fernández-Montes, E. (2003). Control de Calidad Fórmulas Dermatológicas. *Farmacia Profesional*; 17 (2), 70-72.
- Giménez Serrano, S. (2005). Repelentes de insectos. *Farmacia Profesional Vol. 19, Núm. 6*, 48-52.
- International Pharmaceutical Students' Federation (IPSF). (2019). *Compounding Corner April 2019: Compounding of Creams and Gels*. <https://cutt.ly/KwzCC23n>

- López García, B., Ortonobes Roig, S. & García Rebollar, C. A. (2015). Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? *Form Act Pediatr Aten Prim*; 8 (4), 183-7.
- Maestá Bezerra, F., Lis, M., García Carmona, O., García Carmona, C., Murilo Pereira, M., Zanin, G. M. & Faria Moraes, F. (2019). Assessment of the delivery of citronella oil from microcapsules supported on wool fabrics. *Powder Technology*; 343, 775–782.
- Mapossa, A. B., Focke, W. W., Tewo, R. K., Androsch, R. & Kruger, T. (2021). Mosquito-repellent controlled-release formulations for fighting infectious diseases. *Malaria Journal*; 20 (165), 1-33.
- Martínez, E. (2008). Dengue. *Estudos avançados*; 22 (64), 33.
- Martins, I. M., Barreiro, M. F., Coelho, M. & Rodrigues, A. E. (2014). Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications. *Chemical Engineering Journal*; 245, 191–200.
- MPS. (2021). Guía de atención clínica integral del paciente con dengue. *Instituto Nacional de Salud*, 10- 11.
- Neres Rodrigues, G., Pedriali Moraes, C. A., Satoshi Miyamaru, E. & Correia Gomes, J. P. (2020). Protocolos de eficácia de repelentes de insetos –abordagens teóricas. *InterfacEHS*: 15 (2), 66-80.
- OMS. (2022). Dengue y dengue grave. *Organización Mundial de la Salud*. <https://cutt.ly/u4YqR82>
- Pantheon E-commerce. (2020). Conservante Cosgard. Caléndula. <https://acortar.link/QDonj2>
- Ramírez-Galván, G. & Palacios-López, C. (2019). ¿Son realmente útiles los repelentes de insectos? *Dermatología Revista Mexicana*; 63(2),160-173.
- Ribeiro, A. D., Marques, J., Fortea, M., Correia, F. C., Parpot, P., Oliveira, C., Pereira, A. I., Andrade, L., Azenhac, C., Mendes, A., Alves, C. M., Sousa, C.

- A. & Tavares, C. J. (2016). Microencapsulation of citronella oil for solar-activated controlled release as an insect repellent. *Applied Materials Today* 5, 90–97.
- Secretaria de Salud. (2020). Panorama Epidemiológico de Dengue. *Dirección General de Epidemiología*, 3,4.
- Secretaria de Salud. (2022). Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Dengue 2021. *Dirección General de Epidemiología*, 3-6.
- SEGOB. (2012). NOM-141-SSA1/SCFI-2012, Etiquetado para productos cosméticos preenvasados. Etiquetado sanitario y comercial. <https://acortar.link/2iFOpV>
- Stefani, G. P., Pastorino, A. C., Castro, A. P., Fomin, A. B. & Jacob, C. M. (2009). Repelentes de insectos: recomendações para uso em crianças. *Rev Paul Pediatr*;27 (1), 81-89
- Suárez Sanz, S. (2001). Repelentes de insectos, prevención de picaduras. *Farmacia Profesional*: 16 (7), 55- 59.
- Yogesh, V., et al. (2022). Formulation and Development of Herbal Mosquito Repellent Cream from Anisomeles Heyneana. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*: 7, (3), 1455-1460.
- Vargas, A., et al. (2021). Infección por Dengue, un problema de salud pública en México. *Journal*; 6 (2), 293-306.