

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.
UNAN-León.
Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinarias.
Departamento de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Carrera: Medicina Veterinaria.**



**Evaluación de la Eficacia del ungüento de Aloe Vera y Apitoxina
(*Apis mellifera*), en procesos de cicatrización en hámsteres,
periodo comprendido de febrero a julio 2023.**

Autores:

Br. Reynaldo Andrés Palma Salinas.

Br. Nelson Enrique Rodríguez Miranda.

Tutores:

MSc. Gladys Castillo Paguaga

MSc. José Luis Bonilla Espinoza.

León, Nicaragua, 28 noviembre, del 2023.

2023: TODOS Y TODAS VAMOS ADELANTE.

Resumen.

Los avances tecnológicos de las farmacéuticas favorecen a la humanidad con el uso de cicatrizantes, derivados de compuestos químicos, utilizadas en medicina humana y veterinaria. El veneno (apitoxina) de abeja *Apis mellifera* y aloe vera, contiene múltiples actividades biológicas que incluyen propiedades antimicrobianas, antiprotozoarias, anticancerígenas, antiinflamatorias y antiartríticas. La presente investigación determinó la eficacia de Aloe vera y Apitoxina como tratamiento en los procesos de cicatrización en animales de laboratorio Bioterio del ECAV. En el estudio se probaron tres tratamientos más un grupo control conformado por 5 hámsteres por grupo (3 machos y 2 hembras). El primer tratamiento correspondió a la apitoxina el segundo a la Aloe Vera y el tercero la preparación de un ungüento conteniendo Aloe Vera y la Apitoxina cada espécimen se les realizó una incisión ovoide de un centímetro con un bisturí estéril, bajo anestesia y con previa desinfección de la zona con iodo povidona al 5% sin alcohol. Se realizaron mediciones diarias de la herida en cada uno de los hámsteres, así como la observación del proceso de cicatrización completa durante 16 días. Por medio de la Prueba U de Mann-Whitney, se demostró que existe diferencia estadística significativa para los tratamientos (Apitoxina, Aloe vera y ungüento) aplicados a los animales en estudio. Con una significancia del valor de $P < 0.017$, en donde se consideró el factor tiempo y se demostró que a lo largo de 16 días, la apitoxina, tuvo mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas, por lo que demuestra que el uso de Apitoxina de la abeja (*Apis mellifera*) contiene elementos que ayudan a mejorar el proceso de la cicatrización.

Palabras claves: cicatrización, Apitoxina, Aloe Vera y hámster dorado.

Índice.

| | |
|--|-----------|
| Resumen..... | 1 |
| I. Introducción..... | 5 |
| II. Objetivo..... | 9 |
| 2.1. Objetivos generales..... | 9 |
| 2.2. Objetivo específico..... | 9 |
| III. Marco teórico..... | 10 |
| 3.1. Generalidades de la piel..... | 10 |
| 3.2. Características de la piel..... | 10 |
| 3.3. Capas de la piel..... | 10 |
| 3.3.1. Epidermis..... | 11 |
| 3.3.2. Dermis..... | 13 |
| 3.4. Unión dermoepitelial..... | 14 |
| 3.5. Lesiones..... | 15 |
| 3.5.1. Clasificación de las lesiones..... | 16 |
| 3.6. Cicatrización de una lesión..... | 17 |
| 3.6.1. Procesos de cicatrización de una lesión..... | 17 |
| 3.7. Apitoxina..... | 20 |
| 3.7.1. Definición..... | 20 |
| 3.7.2. Características y propiedades principales..... | 20 |
| 3.7.3. Composición química..... | 21 |
| 3.7.4. Acción biológica del veneno de las abejas..... | 22 |
| 3.7.5. Acción terapéutica..... | 22 |
| 3.7.6. Uso terapéutico directo..... | 23 |
| 3.7.7. Como actúa el veneno de la abeja..... | 24 |
| 3.8. Aloe vera..... | 24 |
| 3.8.1. Componente de aloe vera..... | 24 |
| 3.8.2. Protección de la piel..... | 25 |
| 3.8.3. Actividad antiinflamatoria..... | 26 |
| 3.8.4. Extracción y procesamiento de gel de aloe vera..... | 26 |
| IV. Diseño metodológico..... | 27 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 4.1. | Tipo de estudio:..... | 27 |
| 4.2. | Área de estudio:..... | 27 |
| 4.3. | Fuente de información: | 27 |
| 4.4. | Instrumento de recolección de datos: | 27 |
| 4.5. | Procedimiento laboratorial. | 27 |
| 4.10. | Plan de análisis. | 30 |
| 4.11. | Operacionalización de la variable. | 30 |
| 4.12. | Consideraciones para garantizar los aspectos éticos: | 30 |
| V. | Resultados y discusión. | 31 |
| VI. | Conclusiones. | 35 |
| VII. | Recomendaciones | 36 |
| VIII. | Bibliografía. | 37 |
| IX. | Anexos. | 39 |
| 9.1. | Cronograma de actividades de investigación..... | 39 |
| 9.3. | . Presupuesto..... | 43 |
| 9.4. | Procedimiento de recolección de apitoxina..... | 44 |
| 9.5. | Procedimiento de extracción de Aloe Vera..... | 45 |
| 9.6. | Procedimiento quirúrgico. | 46 |

I. Introducción.

De los trabajos realizados sobre el proceso de cicatrización de heridas, se refleja la importancia, para evitar contaminaciones de la herida; para ellos existen tratamientos a base de ungüentos cicatrizantes, combinaciones de antibióticos, naturales, etc.

El tratamiento de cicatrización de heridas ha sido siempre un tema de mucha importancia en la práctica de la medicina veterinaria. En los últimos años, ha surgido un renovado interés en el empleo de veneno de abeja *Apis mellifera*, también conocido como Apitoxia como también el Aloe vera, para el cuidado tópico de la herida.

Corrales, 2015, Latacunga, Ecuador. Realizó un estudio sobre la utilización de un geloides a base de apitoxina como tratamiento en dermatitis bacteriana superficial localizada, en perros domésticos. Se llevó a cabo con 20 caninos entre 2 y 5 años de edad de diferentes razas, con dermatitis bacteriana superficial localizada. Dividido en dos grupos al azar, se observó en 15 días. En el primer se realizó la aplicación de antibioterapia junto con un antihistamínico (Cefalexina 22 mg/kg, cada 12 hrs por 15 días y Cetirizina 10 mg. 1 tab/10kg cada 12 hrs por 10 días); en el segundo grupo se aplicó del gel de apitoxina, de forma tópico (0.1 ml de geloides/cm de la zona afectada). El gel de apitoxina al 0.8% tuvo la efectividad esperada sobre el crecimiento bacteriano, pero prevaleció el 15% de bacterias en la tercera muestra al día 14 del tratamiento y en la valoración del proceso de recuperación de la lesión llega al 75,5%. 1

Sang Mi H. et. al. 2010; Corea. Realizó un estudio sobre el efecto biológico del tratamiento de una herida en la piel de un animal con veneno de abejas (*Apis mellifera* L). Se produjeron efectos cutáneos de espesor completo en zona dorsal de ratones. Se midió los tamaños relativos y ensayos histológicos de las heridas en los días 3, 5 y 7. Los resultados obtenidos fueron tamaños de heridas

pequeños en el grupo de BV en comparación con los grupos de vaselina y control. En el grupo BV se demostró disminución de los niveles de ARNm de TGF- β 1, fibronectina y VEGF y el aumento de los niveles de ARNm de colágeno-I y VEGF y el aumento de los niveles de ARNm de colágeno-I.

Maack, 2020, Latacunga, Ecuador. Realizó la evaluación de inmunoglobulinas (G y M) en el tratamiento de piodermas en perros domésticos (*canis lupus familiaris*) mediante el uso de Apitoxina natural. Utilizaron 15 canes de diferente raza, edad y sexo, se les practico raspado en área afectada de la piel para ser analizada en laboratorio y verificar la existencia de pioderma. Se dividieron en tres grupos de 5 caninos el primer grupo, el segundo grupo se le aplicando el tratamiento 1 inoculación directa o picaduracada 24 horas y el tercer grupo se le aplico el segundo tratamiento 2 inoculación directa o picadura cada 48 horas se aplicaron en línea alba y debajo del ombligo, en canes pequeños se aplicó 3 piquetes y en medianos y grandes 6 durante 3 sesiones, transcurridos 15 y 21 días. El tratamiento se acompañó con un baño con clorixiina AL 1% por 3 ocasiones cada 4 días. Se usó cefalexina de 250mg, 15 mg/kg cada 8 horas durante 14 días en el grupo 1 y 2. Pasando por el día 15 hasta llegar al día 21. El tratamiento fue favorable para los animales, demostrando que el uso de Apitoxina como coadyuvante para el tratamiento de pioderma tiene efecto positivo, no produce daños colaterales, es segura y efectiva.

Mohamed A. Amin. 2013; Corea. Realizó un estudio sobre cicatrización acelerada de heridas y efectos antiinflamatorios del hidrogel de quitosano-alcohol polivinílico físicamente reticulado que contiene veneno de abeja melífera en ratas diabéticas. Se evaluaron las actividades farmacológicas incluidas la cicatrización de heridas y los efectos antiinflamatorios además de la irritación primaria de la piel y las pruebas de penetración microbiana. El apósito para heridas cargado con veneno de abeja compuesto por 10% de PVA, 0,6 % de Chit y 4% de BV fue más hinchable, flexible y elástico que otra formulación

Sang Mi Han; 2017. Australia. Realizó un estudio para formular una emulsión de BV con buenas propiedades reológicas para aplicación dérmica e investigar el efecto de la formulación sobre la penetración de melitina a través de la piel de rata dermatomada. Se evaluó la permeación de melitina de la solución acuosa a través de la piel murina dermatomada usando células de difusión de Franz. Se midió la cantidad de melitina en muestras de células receptoras extraídas a intervalos de tiempo predeterminados. Mientras que la cantidad total de melitina se retuvo en el estrato córneo, menos del 10 % de la melitina permaneció en la epidermis y la dermis en 15 y 30 min, respectivamente. La microporación de la piel con emulsión BV facilita la penetración de la melitina a través del estrato córneo hacia la epidermis y la dermis, donde la melitina emulsionada podría haber sido metabolizada por enzimas locales.

Por lo que en el presente estudio se pretende conocer. ¿Cuál es la eficacia del ungüento de Aloe vera y Apitoxina como tratamiento alternativo en el proceso de cicatrización?

El veneno de abeja (*Apis mellifera*) y sus componentes tienen múltiples actividades biológicas que incluyen propiedades antimicrobianas, antiprotozoarias, anticancerígenas, antiinflamatorias y antiartríticas. El uso del veneno de abeja en sí o sus fracciones es utilizado en el tratamiento de varias enfermedades y contrarrestar las toxicidades de los medicamentos como un protocolo alternativo de terapia. En la medicina oriental, la acupuntura es una de las terapias más comunes utilizadas para tratar una serie de enfermedades inflamatorias en la medicina humana y veterinaria incluyendo los procesos de cicatrización.

La utilización del ungüento de aloe vera con apitoxina será una alternativa de bajo costo económico y accesible para todas las clases sociales que deseen como una elección de tratamiento para proceso de cicatrización y con otras propiedades terapéuticas que ayudan a la recuperación del paciente.

Consideramos que es un producto innovador porque la materia prima que se utiliza para la elaboración del ungüento de apitoxina extraída de las abejas y aloe vera, teniendo ambas muchas ventajas terapéuticas y medicinales.

II. Objetivo.

2.1. Objetivos generales.

Determinar la eficacia de Aloe Vera y Apitoxina como tratamiento en los procesos de cicatrización en animales de laboratorio de la ECAV, febrero-octubre .2023.

2.2. Objetivo específico.

- ✓ Evaluar la concentración óptima del ungüento a base de Apitoxina y *Aloe Vera* en el proceso de cicatrización de heridas en hámsteres en el laboratorio de Bioterio de la ECA.
- ✓ Evaluar el proceso de cicatrización, mediante la medición de la longitud y ancho de la herida en hámsteres.
- ✓ Comparar la eficacia de los tratamientos (solución salina, apitoxina, el aloe vera y un ungüento) con el tiempo de recuperación y regeneración tisular en los animales.

III. Marco teórico.

3.1. Generalidades de la piel.

La piel es el órgano más grande y constituye el límite anatómico entre el animal y el medio ambiente.

Sus funciones son muy variadas:

- Brinda protección contra agresiones físicas y químicas.
- Tiene propiedades termorreguladoras.
- Sirve para la conservación de sustancias esenciales, en particular del agua.
- Realiza la síntesis de vitamina D; también tiene actividad secretoria.
- Proporciona una reserva energética ubicada en la hipodermis.
- Función antimicrobiana: La superficie de la piel tiene propiedades antibacterianas y antimicóticas naturales
- Tiene una importante función sensitiva: percepción de cambios de temperatura, tacto, presión, lo que hace a la piel es uno de los más importantes órganos de comunicación entre el animal y el medio que lo rodea. (Corrales, 2015)

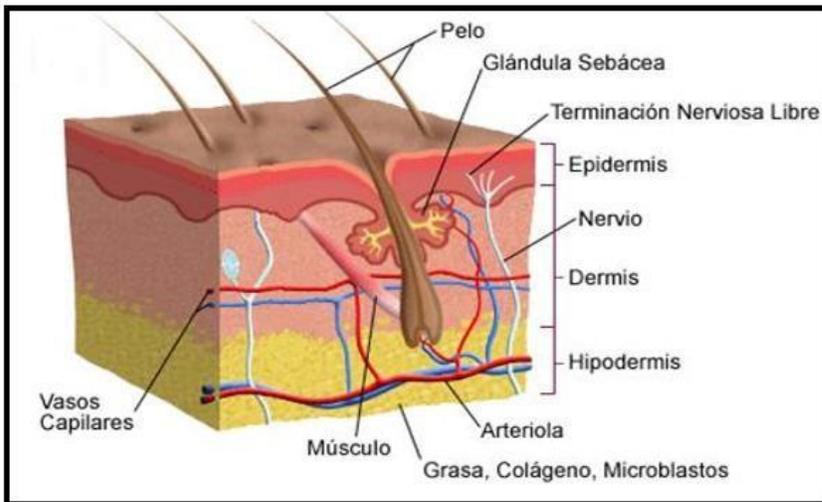
3.2. Características de la piel.

La piel posee diversas propiedades, entre las que se pueden destacar, las detergentes, inmunológicos, metabólicas, y enzimáticas termo reguladoras sensoriales. Desde el punto de vista histológico, está constituida por la epidermis y la dermis, con sus conocidas características. (R, 2007).

3.3. Capas de la piel.

La piel, órgano dinámico constantemente cambiante, se compone en tres capas principales: **epidermis, dermis y subcutis o tejido subcutáneo**, cada una de las cuales está formada por varias subcapas (Imagen 1)

Imagen 1; Capas de la piel.



Fuente: CADTELLI, 2007.

3.3.1. Epidermis.

La epidermis forma la capa superficial de la piel y está expuesta a una amplia variedad de agresiones químicas, físicas y biológicas. No se trata de una estructura físicamente fuerte, sino que se protege secretando sustancias de protección de manera continua. Estas incluyen el pelaje, las células queratinizadas del estrato corneo y las secreciones de las glándulas de la piel. La epidermis se apoya en la membrana basal, que no solo proporciona una sólida unión entre la dermis y la epidermis, sino que permite el paso de las moléculas entre estas dos estructuras. (Patel P., 2020)

La epidermis está formada por un epitelio estratificado plano queratinizado. En el estrato basal se encuentran los melanocitos, que son las células encargadas de producir la melanina que proporciona la pigmentación de la piel. (Patel P., 2020)

Se renueva en forma continua y se descama de manera invisible o en copos grandes llamados caspa. No presenta vasos sanguíneos ni linfáticos y se nutre por difusión a través de la vasculatura de la dermis. En membrana basal, reposan sus cinco capas o estratos. Estos están formados, en su mayoría, por células llamadas

queratinocitos que representan el 80% de las células epidérmicas; el 20% restante lo constituye los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. (Corrales, 2015)

a) Estrato basal.

Es la capa germinativa de la piel. Es el estrato más profundo de la dermis y se encuentra unido íntimamente a la dermis. Consiste en una única capa de células las cuales varían de columnares a cuboidales. Consta de tres tipos de células: queratinocitos, melanocitos y células de Merkel. Los queratinocitos se encuentran en constante reproducción y sus células hijas se desplazan hacia las capas más externas de la epidermis donde son eliminadas por descamación como células corneas. Los queratinocitos de la capa basal son los únicos que presentan actividad mitótica y están fuertemente empacados en columnas celulares (Corrales, 2015)

b) Estrato espinoso.

La capa espinosa se compone de queratinocitos poligonales que sufren cambios bioquímicos y estructurales a medida que migran hacia la superficie. Son llamadas células espinosas porque en los cortes histológicos convencionales parece que tengan espinas al examen microscópico. Las espinas son, en realidad, desmosomas, puentes intercelulares que permiten la adhesión entre células. Estas son estructuras importantes que permiten la adhesión entre células, así como la comunicación entre ellas. Esta capa está formada por varias hileras de células poliédricas, que se aplanan a medida que se aproximan a la superficie, los núcleos son redondos y el citosol es de características basílicas. Tiene un mayor contenido de tono fibrillas que las del estrato germinativo (P.Patel, 2020).

c) Estrato granular.

Es de grosor variable y posee células aplanadas y grandes: toma su nombre debido al gran contenido granular que presenta. Los gránulos son de queratohialina, intensamente basófilos, precursores de la queratina blanda. En

esta capa es donde mueren las células epidérmicas. Las células del estrato granular tienen una forma fusiforme y están caracterizadas por la presencia de gránulos de queratohialina. (Corrales, 2015)

d) Estrato lucido.

Está presente solamente en zonas muy queratinizadas y sin pelo tales como las almohadillas plantares y el plano nasal. Consiste en una delgada banda de células muertas, aplanadas, sin núcleo ni perfiles definidos (Corrales, 2015)

e) Estrato córneo.

El estrato córneo es la capa más superficial de la epidermis y está en contacto directo con el ambiente externo. Las células del estrato córneo se descaman continuamente de la superficie de la piel por un proceso llamado descamación en la capa externa del estrato córneo que se pierde, los espacios intercelulares son permeables al sudor y al sebo. (P.Patel, 2020)

3.3.2. Dermis.

La dermis es el mayor componente estructural de la piel. Proporciona una matriz para las estructuras de soporte y las secreciones que mantienen e interaccionan con la epidermis y sus anexos. Es una estructura termorreguladora y sensorial importante, que contribuye significativamente al almacenamiento del agua del cuerpo. Debido a que la piel con pelos de los animales no presenta redcillas acanaladas epidérmicas, no existen una dermis papilar y una reticular como se describe en seres humanos, por lo tanto, los términos dermis superficial y dermis profunda son más apropiados para describirla. La dermis superficial se compone de fibras delgadas de colágeno irregularmente distribuidas, y una red de finas fibras de elastina. En la dermis más profunda el colágeno es grueso y denso y las fibras tienden a ir en paralelo a la superficie cutánea; las fibras de elastina también son gruesas, pero menos numerosas. Constituida por tejido conjuntivo, en esta capa se localizan vasos sanguíneos, terminaciones nerviosas y los anexos de la

piel (pelo, folículo piloso, glándulas sudoríparas, sebáceas, sebáceas modificadas, apocrinas). (Corrales, 2015)

1) Tejido conjuntivo.

La matriz del conjuntivo dérmico consiste principalmente de fibras de colágeno y elásticas, organizadas en un patrón coherente, principalmente haces de colágeno rodeadas de fibras elásticas. La dermis superficial se compone de fibras delgadas de colágeno irregularmente distribuidas, y una red de finas fibras de elastina. (Corrales, 2015)

2) Colágeno.

Es la mayor proteína extracelular de la dermis, y forma alrededor del 80% de la matriz extracelular. Estas fibras proporcionan fuerza y elasticidad, pero también están involucradas en la migración celular, la adhesión y la quimiotaxis. Son secretadas por los fibroblastos cutáneos. Las fibras son muy resistentes a las proteasas animales, pero son degradadas por las colagenasas que secretan principalmente los fibroblastos. La renovación del colágeno en la dermis es lenta y se controla por componentes celulares dérmicos, en concreto fibroblastos, pero también células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y queratinocitos) que son capaces de responder en situaciones particulares como daño cutáneo o heridas por mordedura (Corrales, 2015).

3) Fibras elásticas.

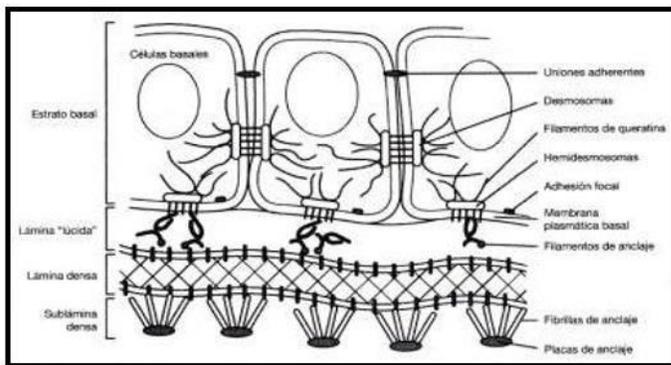
Las fibras elásticas forman una red en toda la dermis y también se encuentran en la vaina de los folículos pilosos y en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos (Corrales, 2015).

3.4. Unión dermoepitelial.

Es la interfase entre la epidermis y la dermis. Está compuesta de la membrana plasmática del aspecto basal de la célula y la membrana basales. Esta última se divide en: lámina lucida, lámina densa y sublámina densa. Los queratinocitos basales están firmemente adheridos a los filamentos proteicos de anclaje que se

encuentran en la lámina lucida, principalmente por las hemidesmosomas. Esta unión célula-sustrato está compuesta por proteínas de placas (antígeno penfigoide vesicular de tipo 1) y proteínas transmembranales (antígeno penfigoide vesicular de tipo 2 e integrina $\alpha 6\beta 4$). Hay adhesiones focales que se localizan a lo largo del estrato basal de queratinocitos cultivados y se les atribuye la mediación de las adhesiones durante la migración celular (Imagen 2).

Imagen 2. Representación esquemática de los componentes estructurales de la unión dermoepidérmica.



Fuente:(DUSTAN, 2012) (Corrales, 2015)

3.5. Lesiones.

Es toda agresión o daño provocado a una parte o el todo de un cuerpo de persona o animal por un objeto, animal, persona, parte del cuerpo o por privación de elemento vital. (Villarral, 2018.)

Las lesiones o traumas pueden ser:

- **Abiertos:** Quemaduras, heladuras, y heridas.
- **Cerrados:** Contusiones y asfixias.

Los cerrados se denominan contusiones y consisten en golpe cuyos signos pueden incluir: equimosis (color morado), tumefacción o edema (hinchazón), eritema (enrojecimiento), dolor, hematoma (tumefacción color morado o rojo más dolor). (Villarral, 2018.)

3.5.1. Clasificación de las lesiones.

1. **Contusión:** Lesión traumática de la piel en la que ésta conserva su integridad, existe rotura de vasos sanguíneos. La acción traumática sobre la piel puede producir su posterior destrucción. Clínicamente cursa con dolor y equimosis o hematoma (Villarral, 2018.)
2. **Heridas incisivas:** Son producidas por instrumentos de hoja afilada y cortante, en general la longitud del corte en la superficie supera a la profundidad de su penetración; los bordes son limpios sin contornos tortuosos, con mínima desvitalización de los tejidos y bien irrigados. Normalmente permiten una sutura directa. Su gravedad va a depender de la extensión y de las estructuras subyacentes que afecten. (Villarral, 2018.)
3. **Heridas contusas:** La solución de continuidad se produce por agentes traumáticos obtusos, casi siempre actuando sobre un plano duro subyacente, los bordes se encuentran magullados, desvitalizados, apreciándose, a veces, pérdidas de sustancia en el contorno de la herida. Sus bordes pueden llegar a ser inviables por estar desvitalizados. (Villarral, 2018.)
4. **Heridas punzantes:** Producidas por agentes traumáticos puntiagudos, crean una solución de continuidad externa mínima, puntiforme a veces, siendo mayor la profundidad anatómica que alcanzan. (Villarral, 2018.)
5. **Heridas por arrancamiento o avulsión:** El agente traumático actúa arrancando los tejidos de forma parcial o completa. Puede existir pérdida de sustancia que nos impide el cierre directo a no ser que la pérdida sea muy pequeña. Uno de los ejemplos más frecuente en los Servicios de Urgencias sería el scalp (arrancamiento del cuero cabelludo). (Villarral, 2018.)
6. **Abrasiones:** Son heridas producidas por mecanismo de fricción. Muy frecuentes en los accidentes de tráfico. Se comportan como quemaduras y como tales hay que tratarlas. No van a requerir sutura, pero sí curas para dirigir la cicatrización. Muchas de ellas contienen materiales que pueden dejar una pigmentación residual (ejemplo: tatuaje en piel por asfalto) (Villarral, 2018.)

7. **Heridas por aplastamiento:** Casi siempre se correlaciona con lesiones internas importantes. En los miembros se debe descartar un síndrome compartimental. (Villaral, 2018.)

8. **Heridas complejas:** Afectan a otros tejidos además del cutáneo. (Villaral, 2018.)

9. **Heridas con pérdida de sustancia:** Se produce la destrucción de todos los elementos cutáneos, epidermis, dermis e hipodermis. (Villaral, 2018.)

10. **Heridas especiales:**

- **Heridas por arma de fuego:** generalmente relacionadas con accidentes e intentos de suicidio. Suelen presentar un orificio de entrada más pequeño que el de salida, con gran destrucción de los tejidos.

- **Heridas por mordedura** Deben (Villaral, 2018.) considerarse heridas contaminadas independientemente del tiempo transcurrido Las heridas por mordedura animal son más frecuentes en los Servicios de Urgencias. (Villaral, 2018.).

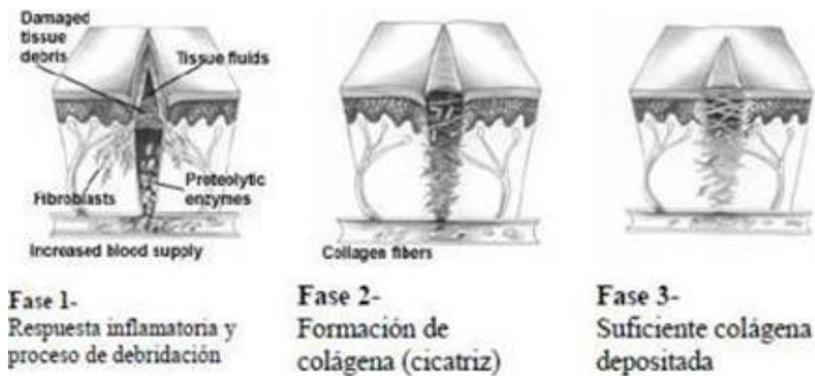
3.6. Cicatrización de una lesión.

Es la reparación de una lesión tisular que afecta a la dermis. La cicatrización de las lesiones constituye una respuesta básica de los seres vivos hacia la vida y, en general, produce restablecimiento satisfactorio de la integridad de los tejidos, algunos médicos dan por un hecho o ignoran la biología de la reparación. La cicatrización es un proceso biológico encaminado a la reparación correcta de las lesiones, por medio de reacciones e interacciones celulares, cuya proliferación y diferenciación esta mediada por citoquinas, liberadas al medio extracelular (Corrales, 2015).

3.6.1. Procesos de cicatrización de una lesión.

La reparación de una lesión es una integración de procesos interactivos y dinámicos, cuya secuencia se superpone en el tiempo (Imagen 3) (Corrales, 2015)

Imagen 3: proceso de cicatrización



Fuente: *REVICTAT, 2008*

a) Fase de inflamación.

Esta fase dura de 1 a 5 días también es denominada fase reactiva su respuesta es inmediata a una lesión. Se produce un proceso de hemostasia e inflamación. Los esfuerzos del tejido para intentar limitar los daños: 1. Detener la hemorragia. 2. Sellar la superficie de la herida. 3. Suprimir el tejido necrótico, cuerpo extraño o bacterias presentes en la lesión. Inmediatamente después del traumatismo se produce la rotura de los vasos sanguíneos y la salida de elementos hemáticos, que dan origen al hematoma y posterior al coágulo. Al mismo tiempo se inicia una reacción inflamatoria con vasodilatación para permitir la llegada a la zona lesionada de los elementos celulares responsables de la reparación, como los leucocitos, macrófagos y neutrófilos. (Corrales, 2015)

b) Fase II de eliminación o lisis.

Es una fase de limpieza de la zona que llevan a cabo los monocitos, macrófagos y mastocitos, mediante la liberación de enzimas y la fagocitosis de los tejidos muertos (Corrales, 2015)

c) Fase III de síntesis o proliferativa.

Empieza del día 5 a día 14. Proceso de reparación con "Fibroplasia",

“Angiogénesis”, “Reepitelización”, y “Contracción de la herida”. Estos cuatro procesos necesitan de energía, síntesis proteica y anabolismo.

1) Angiogénesis: Los bordes de las heridas, son isquémicos y sin la restauración de los vasos no hay O₂ y nutrientes suficientes. Esta fase empieza en los primeros días y es gracias a la liberación del factor angiogénico por parte de los macrófagos. Inicia con formación de cúmulos de células endoteliales que forman yemas y poco a poco estas se van uniendo entre sí y con células mesoteliales formando nuevos capilares. Este proceso se altera si hay exceso de inflamación, muerte tisular, exudado, mala perfusión o corticoides. (Corrales, 2015).

2) Reepitelización: Con pérdida de la epidermis, las células basales empiezan su diferenciación y migración. Inicialmente forman una sola capa. Los factores de crecimiento epidérmico liberados por los macrófagos y plaquetas inician este proceso, pero dicho proceso es limitado y la muerte tisular lo retarda. La máxima distancia que viaja la célula desde el borde es de 3 cm y es un proceso que puede demorar desde 3-5 días hasta meses o años. Una vez se forma una sola capa el resto se producen por mitosis. Esta sola capa se debe proteger de desecación ó destrucción por liberación de las proteasas de los neutrófilos en infección local u otro proceso inflamatorio. (Corrales, 2015).

3) Proliferación de fibroblastos: Dos días luego de la herida los primeros fibroblastos vienen de tejidos adyacentes, posteriormente por factores de crecimiento. Los fibroblastos se deslizan por filamentos de fibrina de coágulo y de colágeno. Este proceso depende de un buen aporte de O₂ y se ve afectado por mala perfusión, pocos nutrientes, disminución en la actividad anabólica y los corticoides. (Corrales, 2015).

4) Reducción de la herida: El TGF β estimula la contracción de los fibroblastos, también intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, la

bradiquinina y la endotelina. En el último día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, estableciéndose una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación, a una cicatriz acelular. (Corrales, 2015)

d) Fase IV remodelación tisular.

Es la última etapa, comienza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses. La célula principal es el fibroblasto que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno durante la fase de reparación y que sirven como base para la migración celular y soporte tisular. Con el tiempo la fibronectina y el ácido hialurónico van desapareciendo por acción de las enzimas proteasas y hialuronidasas respectivamente. Al final del proceso la cicatriz adquiere una resistencia máxima del 70% comparada con el tejido sano, esto se debe a que los colágenos fibrilares forman haces fibrosos que aumentan mucho la fuerza tensil del nuevo tejido. La actividad celular disminuye y el tejido conjuntivo cicatrizal se torna rico en colágeno, pobre en células y vasos, sin folículos pilosos y sin glándulas sudoríparas ni sebáceas. La dermis recupera la composición previa a la lesión y la reparación de la herida se considera finalizada (Corrales, 2015)

3.7. Apitoxina

3.7.1. Definición.

La apitoxina o apisinum es el veneno de las abejas obreras de varias especies que lo emplean como medio de defensa contra predadores y de ellas mismas en caso necesario. Es un líquido transparente de sabor amargo y de olor de miel. (Corrales, 2015)

3.7.2. Características y propiedades principales.

Es un líquido transparente, ligeramente amarillo, sabor agudo y amargo, fuerte olor aromático. Su peso específico es de 1,1313. El PH ácido. Soluble en agua y ácidos y casi insoluble en alcohol.

Se seca rápidamente a temperatura ambiente. Muy termoestable, soporta 100°C durante 1 hora o congelación durante 10 días sin perder su poder. Al igual que el veneno de serpiente, no tiene efecto si se toma por vía oral. Las enzimas del veneno de abejas son treinta veces más activas que las del veneno de serpiente. Y quinientas mil veces más fuerte que cualquier otro antibiótico conocido (Corrales, 2015)

3.7.3. Composición química.

Cuadro 1. Composición y funciones de los componentes del veneno de abeja.

| tipo de molécula | componente | Función |
|--|-------------------------------|---|
| Proteína | Hialuronidasa | Enzima, activa como factor de difusión e infiltración que permite a los componentes del veneno penetrar los tejidos |
| | Fosfolipasa A2 | Fragmenta las moléculas de Fosfolípidos destruyendo así las estructuras de las membranas celulares, causando la formación de poros y la destrucción de la célula (citólisis / hemólisis). También provoca inactivación de la tromboquinasa, fosforilación oxidativa y ataca enzimas involucradas en la deshidrogenación metabólica. |
| | Melitina | Actúa sobre las moléculas fosfolípicas de la superficie de la membrana, exacerbando así el efecto citolítico en sinergia con la fosfolipasa A2 |
| Péptidos | Apamina | Alérgeno de bajo peso molecular, actúa como una neurotóxica de acción motora (membranas post-sinápticas), caracterizada por una fuerte respuesta de los anticuerpos, IgE y proliferación de células T. |
| | Peptido MCD | Induce la liberación de histamina a partir de la degranulación de las vesículas membranosas de los mastocitos |
| | Secapina | Tienen poca o nula toxicidad con respecto a su acción sobre los mamíferos, pero resultan con mayor actividad en el organismo de otros insectos |
| | Tertiapina | |
| | Procamina | |
| | Peptidos pequeños | |
| Aminas | histamina | Dilata y permeabiliza los vasos capilares, acumulándose líquido en los intersticios tisulares y facilitándose así la penetración y dispersión en los tejidos, de los otros componentes del veneno |
| | Dopamina | Actúa sobre el sistema nervioso vegetativo, aumentando las pulsaciones cardíacas, acelerando así la dispersión del veneno |
| | Noradrenalina | |
| | Acido γ -aminobutírico | Induce hiperpolarización por aumento de la conductancia del K^+ y Cl^- , haciendo más difícil excitar las membranas postsinápticas |
| Azúcares | Glucosa | |
| | Fructosa | |
| Fosfolípidos | | |
| Aminoácidos α | | |
| Feromonas | | Son las responsables de la señal de alarma |

Fuente: Bergillos y Rivas (2015)

3.7.4. Acción biológica del veneno de las abejas.

1. El veneno de abejas, en dosis terapéuticas, aumenta la actividad funcional del sistema hipofiso-suprarrenal y moviliza las fuerzas protectoras del organismo.
2. La melitina y demás péptidos ejercen una fuerte acción antiarrítmica y presentan cualidades cardioestimulantes.
3. El veneno de abejas ocasiona hipotensión y dilata los vasos cerebrales.
4. El veneno de abejas entorpece el desarrollo de los varios reflejos protectores.
5. El veneno de abejas inhibe la formación de edemas y alivia el dolor.
6. En dosis terapéuticas, este veneno, mejora el proceso de microcirculación.
7. El veneno de abejas incrementa la actividad fibrinolítica de la sangre.
8. El veneno de abejas se muestra un activo agente inmunológico.
9. Es la sustancia antibiótica más activa entre las conocidas. Es 500 000 veces más fuerte que cualquier otro antibiótico conocido.
10. Durante el tratamiento de enfermedades, no se forman anticuerpos contra el veneno de abejas y por ello, el organismo humano no se acostumbra a éste las picaduras repetidas o las inyecciones de la apitoxina en el organismo son cada vez más efectivas (Corrales, 2015)

3.7.5. Acción terapéutica.

a) Acción antiinflamatoria.

La fracción Péptido 401 del veneno de abejas ejerce una potente acción antiinflamatoria, al inhibir la acción de la Ciclooxygenasa y la biosíntesis de las Prostaglandinas generadoras de inflamación. Otra fracción de la Apitoxina, la apamina, posee también acción antiinflamatoria, la apamina, la melitina y el veneno entero de abejas (Apitoxina) en perros, estimulan Hipófisis y Suprarrenales para elevar los niveles de cortisol endógeno, con potente y duradera acción antiinflamatoria. Esos mismos efectos se obtienen en humanos. (Corrales, 2015)

b) Acción analgésica

La acción analgésica de la apitoxina es potente, se debe, ante todo a la fracción adolapin, que es un Polipéptido de PM 115000. La fracción adolapin inhibe la acción de la enzima ciclooxygenasa, por lo tanto, la síntesis de Prostaglandinas que, como se sabe, deriva de la síntesis de Bradiquinina, productora del dolor asociado a las inflamaciones y estimula la liberación de endorfinas, potentes analgésicos endógenos. (Corrales, 2015)

c) Acción antibiótica.

La acción antimicótica de la Apitoxina se da en medios nutritivos insembrados y cultivados y la acción antibacteriana del veneno de abejas es por la fracción Melitina. Acción bactericida sobre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *S. fecalis*. Acción bactericida sobre *Diplococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria catarrhalis*. Efecto fungicida sobre *Cándida albicans* (Corrales, 2015)

d) Acción vasomotora.

Ejerce una actividad notable en los capilares dérmicos, la reacción vasomotora es el resultado de la acción de los componentes biológicamente activos contenidos en, o de la acción que ejercen sobre las paredes de los vasos las sustancias eliminadas de los tejidos bajo la influencia del veneno. En dosis terapéuticas, el veneno de abejas mejora el proceso de microcirculación en general. (Corrales, 2015)

3.7.6. Uso terapéutico directo.

La terapia con apitoxina no produce ningún efecto colateral adverso, no importa cuánto tiempo se haya usado. Las principales formas de aplicación de la apitoxina van desde la aplicación directa por picadura directa de la abeja, inyección de preparados estandarizados, uso del ultrasonido por (fonoforesis), ionización, frotación mecánica, inhalación y aplicación supra lingual. En condiciones de

tratamiento se pueden hacer administraciones directamente por aguijoneada de la abeja, o usando apitoxina en inyecciones intradérmicas, administrando ungüentos de apitoxina, Inhaladores o Pastillas. (Corrales, 2015)

3.7.7. Como actúa el veneno de la abeja.

La apitoxina actúa como anestesia local y estimula las glándulas suprarrenales, encargadas de la producción de cortisona, la que tiene propiedades cicatrizantes. El potencial de la apitoxina puede validarse desde distintos tipos de acción, el efecto estimulante del sistema inmunológico, que se manifiesta en la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B además de reducir el contenido de proteína en el plasma sanguíneo por la variación de la permeabilidad de los vasos, así como el ritmo cardíaco y la presión arterial, pues posee propiedades antiarrítmicas, ya que elimina las arritmias producidas por la excitación eléctrica y la inoculación de estrofantina. (Corrales, 2015)

3.8. Aloe vera.

El aloe vera es una planta herbácea y perenne que pertenece a la familia de las liliáceas y se utiliza con múltiples fines medicinales. El presente estudio tuvo como objetivo revisar sistemáticamente los ensayos clínicos sobre el efecto del Aloe vera en la prevención y cicatrización de heridas en la piel. (Sci I. J., 2019)

3.8.1. Componente de aloe vera.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), AV es la planta más bioactiva entre las 420 especies de aloe. Los fitoquímicos de AV poseen actividades farmacológicas que son. (Sci I. J., 2021)

✚ Antraquinonas/antronas Aloe-emodina, ácido aloético, antranol, aloína A y B (conocidas colectivamente como barbaloina), isobarbaloina, emodina, éster de ácido cinámico (Sci I. J., 2021)

✚ Carbohidratos Manano puro, manano acetilado, glucomanano acetilado, glucogalactomanano, galactano, sustancia péctica, arabinogalactano, galactoglucoarabinomanano, galactogalacturano, xilano, celulosa (Sci I. J., 2021)

✚ Enzimas Fosfatasa alcalina, amilasa, carboxipeptidasa, carboxilasa, catalasa, ciclooxidasa, fosfoenolpiruvato, ciclooxigenasa, superóxido dismutasa, lipasa, oxidasa. (Sci I. J., 2021)

✚ Compuestos inorgánicos Calcio, cloro, fósforo, cromo, cobre, magnesio, hierro, manganeso, potasio, sodio, zinc. (Sci I. J., 2021)

✚ Aminoácidos no esenciales y esenciales Alanina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, treonina, tirosina, valina, fenilalanina. (Sci I. J., 2021)

✚ Proteínas Lectinas, sustancia similar a la lectina (Sci I. J., 2021) ✚
Sacáridos Manosa, glucosa, l-ramnosa, aldopentosa. (Sci I. J., 2021) ✚
vitaminas B1, B2, B6, C, β -caroteno, colina, ácido fólico, α -tocoferol. (Sci I. J., 2021)

✚ Misceláneas Ácido araquidónico, ácido γ -linolénico, sorbato de potasio, esteroides (campesterol, colesterol, β -sitosterol), triglicéridos, triterpenoides, giberelina, ligninas, ácido salicílico, ácido úrico (Sci I. J., 2021)

3.8.2. Protección de la piel.

La mayoría de los estudios in vitro sobre protección de la piel estudian la capacidad del aloe vera y los compuestos activos en la cicatrización de heridas. El Aloe vera y sus compuestos mayoritarios (aloesina, aloína y emodina) ejercen su acción protectora principalmente a través de mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios y regula al alza la expresión de TFG β 1, bFGF y Vegf-A en fibroblastos y aumenta la proliferación y diferenciación de queratinocitos mediante la estabilidad de la membrana lisosomal. Acelerar el cierre de la herida corneal al aumentar la actividad de degradación del colágeno tipo IV. Además, la aloína ejerce una protección de la piel al reducir la producción de IL-8, el daño al ADN, la peroxidación de lípidos y la generación de ROS y al aumentar el contenido de GSH y la actividad de SOD. El compuesto aloesina promueve la cicatrización de heridas al aumentar la migración celular a través de la fosforilación de Cdc42 y Rak1, citocinas y factores de crecimiento. (Sanchez & etal., 2020)

3.8.3. Actividad antiinflamatoria.

La actividad antiinflamatoria del Aloe vera se centra en el mecanismo de acción de compuestos aislados en células de macrófagos. El efecto antiinflamatorio potencial de la aloína está relacionado con su capacidad para inhibir las citocinas, la producción de ROS y la vía de señalización (Sanchez & etal., 2020)

3.8.4. Extracción y procesamiento de gel de aloe vera.

La extracción y el procesamiento de gel de la planta de aloe vera se han convertido en una gran industria en todo el mundo debido a las aplicaciones en las industrias de alimentos, medicina y cosmética. El gel fresco puede cosecharse directamente de las hojas de aloe vera y almacenarse para uso futuro. Cuando se procesa este gel, sale un líquido transparente acuoso con un color ámbar claro. La calidad de la extracción está determinada por la especie, las circunstancias de crecimiento (p. ej., clima, cantidad de agua, fertilización), el momento de la cosecha y el método de extracción. La extracción del gel de aloe vera a menudo implica algunos pasos de procesamiento, por ejemplo, triturar, moler y prensar toda la hoja, o filetear para quitar la hoja exterior y moler el gel para producir un jugo de aloe, seguido de varios pasos de filtración y estabilización (Shekh Rahaman, Princenton Carter y Narayan Bhattari, 2017)

IV. Diseño metodológico.

4.1. Tipo de estudio:

Experimental

4.2. Área de estudio:

Laboratorio (Bioterio) de animales de experimentación en el área de hámsteres de la Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinarias.

El Campus Agropecuario, Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinarias, UNAN – León, en la ciudad de León, ubicado a 1.5 km de la entrada a la Ceiba, con 92.28 metros sobre el nivel del mar, la temperatura varía entre 23°C a 35°C y la humedad relativa es 72%.

4.3. Fuente de información:

- Fuente primaria: recolección y análisis de muestras.
- Fuente secundaria: revisión bibliográfica.

4.4. Instrumento de recolección de datos:

Se realizó dos fichas de registro.

1. Los datos se recolectaron en una ficha de registro, que registraron los datos general y físico de cada hámster
2. Ficha de datos de control.

4.5. Procedimiento laboral.

Se seleccionó el área de experimentación laboral, con las siguientes dimensiones largo, ancho y alto (2 x2.95x2.80m²), el cual, fue desinfectado con detergente e hipoclorito de sodio, el tamaño de cada una de las jaulas tenía las dimensiones de largo, ancho y profundidad (43x26.5x16 cm) estas se desinfecta con amonio cuaternario, la cama estaba compuesta de cascarilla de arroz que se esterilizaron en autoclave , las colectivas se le colocó un comedero con

dimensiones de, radio y profundidad (6.25x 4.5 cm), se desinfectaron con amonio cuaternario y los bebederos de un litro, comederos y colectivas; fueron esterilizados en autoclave. El sistema de ventilación fue electromecánico. Las camas, comederos y bebederos se remplazaron diarios para evitar contaminación. Se seleccionaron (12 machos y 8 hembras), de raza sirio dorado, de 8 meses de edad y un peso aproximado de 100 gramos. La alimentación estuvo compuesta de concentrado peletizado. Una vez el periodo de adaptación de los animales, se procedió a realizar la parte quirúrgica en el laboratorio de CEVEDI en donde se intervino a los animales. Esto se realizó para causar la lesión necesaria para la investigación. Los animales de la investigación no necesitaron un proceso de ayuno previo a la intervención, pero si un protocolo de anestesia.

4.6. Protocolo de cirugía.

1. Anestesia General

Ketamina una dosis de 30mg/Kg y midazolam 0.2- 0.5 mg/Kg IM. Dicho protocolo pretende un tiempo de anestesia de 20 a 30 minutos para realizar la intervención necesaria.

2. Técnica quirúrgica.

Se realizó una incisión de un centímetro en forma ovoide retirando el tejido que abarcaba la dermis completa.

Se sometió a cada uno de los grupos a los tratamientos en estudio. Se aplicó cada uno de los tratamientos una vez al día en la herida realizada y se procedió a evaluar el proceso de cicatrización, con el fin de identificar cuál de los tratamientos tomaba menos tiempo en hacerlo.

4.7. Datos tomados.

Datos que se tomaron: el tiempo en días que demoró en aparecer y desaparecer cada fase del proceso cicatricial, con el fin de alcanzar la total cicatrización de la

herida por cada grupo en estudio. Así, se valoró clínicamente, en función del tiempo de su apareamiento y finalización los siguientes parámetros:

4.8. Examen macroscópico.

- Bordes adosados (separados o unidos).
- Color de la herida (rojo; rosado y pálido).
- Presencia de costra (formación y caída).
- Presencia de exudados (presencia y ausencia).
- Dermatitis periférica (presencia y ausencia).
- Alteración de la cicatriz (queloide, hipertrofia, atrofia y ulcera).
- Tamaño de la herida (cm).
- Temperatura corporal.
- Cicatrización completa.

4.9. Se conformaron 4 grupos:

4.9.1. Primer grupo: control (solución salina).

4.9.2. Segundo grupo: Apitoxina 5.84% y alcohol al96%.

4.9.3. Tercer grupo: Aloe Vera.

4.9.4. Cuarto grupo: Ungüento de aloe vera y Apitoxina 9.20%.

Se utilizó una ficha donde se recolectó información de los datos; código, grupo, peso, estado corporal y temperatura. La longitud y ancho de la herida. Se recolectó datos del proceso de cicatrización diario mediante fichas desde el día 1 hasta el día 21, de bordes adosados, color de la cicatriz, presencia de costra, presencia de exudado, dermatitis periférica, textura de la cicatriz, tamaño de la cicatriz, temperatura corporal y cicatrización completa.

4.10. Plan de análisis.

Los datos se recolectaron en una base de datos en el programa estadístico EXCEL 2010, además se utilizó el programa estadístico SPSS21 para el análisis de muestras se utilizó Prueba U de Mann-Whitney Los resultados serán presentados en gráficas.

4.11. Operacionalización de la variable.

| Variable | Concepto | Indicador |
|----------------------------------|--|--------------------------------|
| Tiempo | Período determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento | ✓ Horas ✓ Días ✓ Semanas |
| Hipersensibilidad | Aumento de la sensibilidad. Tomado a veces, como sinónimo de anafilaxia o de alergia. | ✓ Si ✓ No |
| Alteración de la cicatriz | Las alteraciones en las fases del proceso de cicatrización pueden determinar la aparición de heridas crónicas o cicatrices anormales. En este sentido, es especialmente importante el periodo inmediatamente posterior a la herida inicial (2-3 semanas), que puede condicionar la apariencia final de la piel. | ✓ Si ✓ No |

4.12. Consideraciones para garantizar los aspectos éticos:

En el procedimiento experimental con los hámsteres se consideraron las normas éticas descritas en la ley n° 747 para la protección y el bienestar la de los animales domésticos y animales silvestres domésticos.

V. Resultados y discusión.

Luego de evaluar los tratamientos, se llevó a cabo la valoración de la capacidad de reparación y regeneración tisular de la herida in vivo. Los resultados del tiempo de cicatrización total donde se determinó, tratamiento apitoxina fue el más eficaz en función del tiempo para lograr la recuperación completa de las heridas.

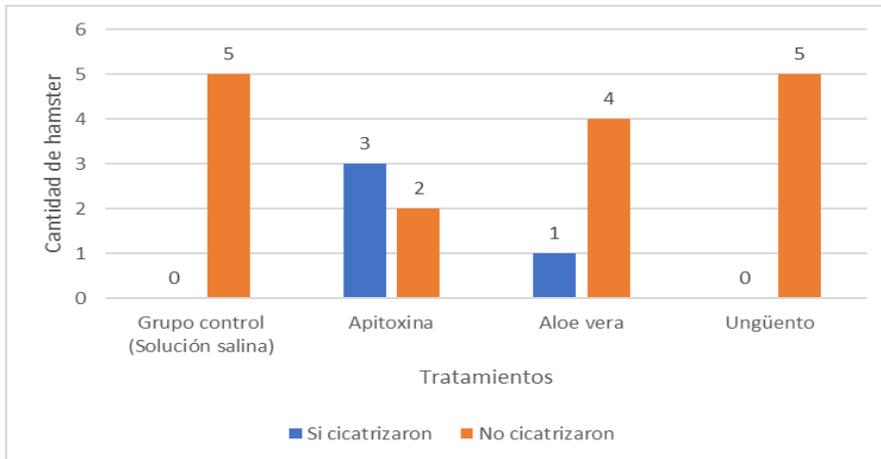


Gráfico 1. Hámsteres que mostraron cicatrización completa en los 16 días de estudio por cada uno de los tratamientos.

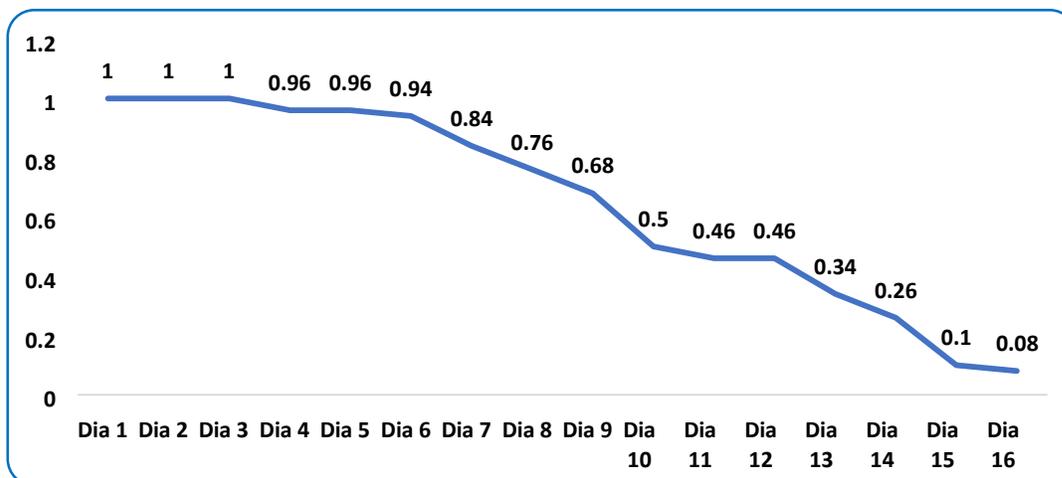


Gráfico 2. Evaluación del proceso de cicatrización, mediante la medición de la longitud y ancho de la herida en hámsteres en solución salina.

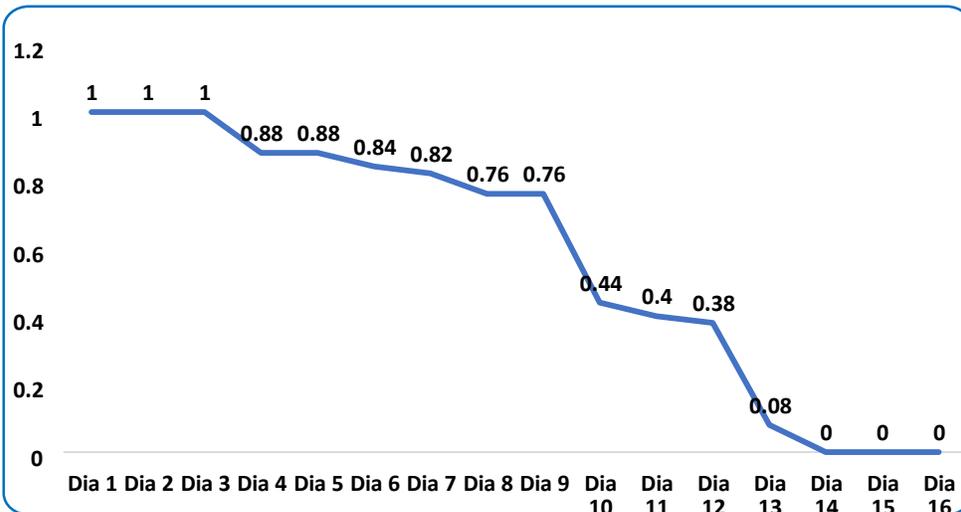


Gráfico 3. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para la Apitoxina.

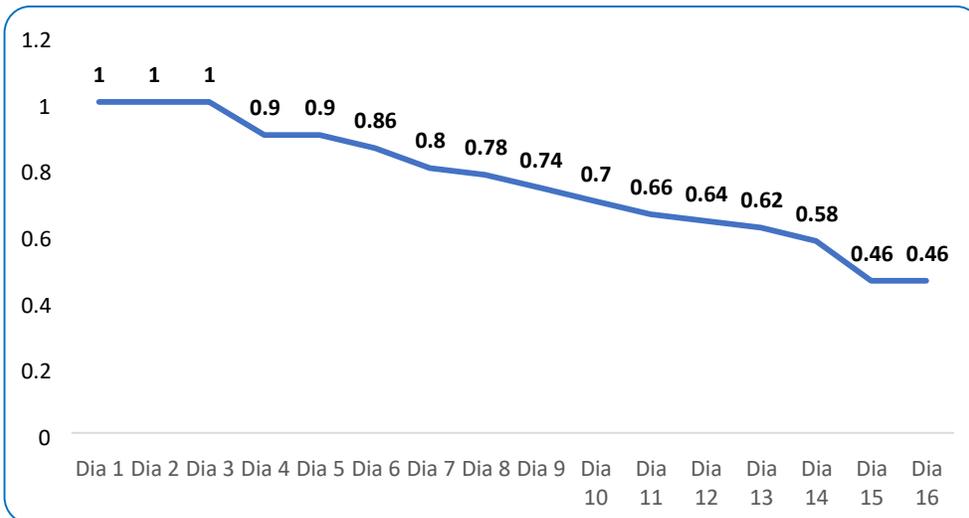


Gráfico 4. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el Aloe vera.

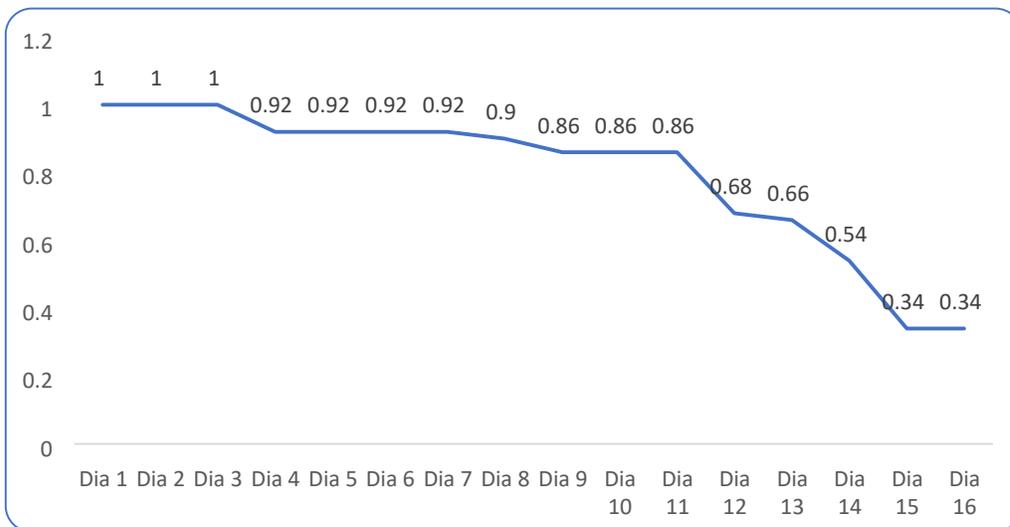


Gráfico 5. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el Ungüento (Aloe vera y apitoxina).

Se calculó el cierre de la herida durante el periodo de observación (16 días), haciendo las mediciones correspondientes, hasta el cierre de la herida, los resultados obtenidos se describen en las gráficas 2, 3, 4 y 5. Se encontró que el grupo de Apitoxina demostró una recuperación acelerada de la herida y regeneración (gráfica3). El tamaño de la herida disminuyó drásticamente en el grupo de Apitoxina en comparación con el grupo control (gráfico 1), aloe vera (gráfico4) y ungüento (gráfico5). Al realizar la prueba estadística U de Mann Whitney se determinó existe diferencia estadística significativa para los tratamientos (apitoxina, Aloe vera y ungüento), en el tamaño de la herida en comparación con los grupos antes mencionados, Con una significancia del valor de $P < 0.017$, en donde se consideró el factor tiempo y se demostró que a lo largo de 16 días, la apitoxina, tuvo mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas. Obteniendo los siguientes resultados:

Prueba U de Mann-Whitney

Estadísticos de prueba.

| | Cicatrización |
|----------------------------|---------------|
| U de Mann-Whitney | 2880.000 |
| W de Wilcoxon | 6120.000 |
| Z | -2.394 |
| Sig. asintótica(bilateral) | .017 |

a. Variable de agrupación: Tratamiento

Tomando en cuenta las discrepancias según Sang Mi Ha. et. al. (2010); El tamaño de la herida disminuyó drásticamente en el grupo de BV. Corrales (2011), el gel de apitoxina al 0.8% tuvo la efectividad esperada en la valoración del proceso de recuperación de la lesión. Mohamed A. Amin. (2013), incorporaron el veneno de abeja en hidrogel redujo significativamente la acidez superficial del hidrogel libre de alcohol, lo que hizo que la mezcla final de hidrogel fuera aceptable y agradable y no irritante para la piel al 4 % de BV. Sang Mi Han; (2017), La microporación de la piel con emulsión BV facilita la penetración de la melitina a través del estrato córneo hacia la epidermis y la dermis, Maack, (2020), todos los canes tratados con Apitoxina, obtuvo efecto positivo, no produce daños colaterales, es segura y efectiva. Los resultados obtenidos concuerdan que el uso de Apitoxina de la abeja (*Apis mellifera*) contiene elementos que ayudan a mejorar el proceso de la cicatrización.

VI. Conclusiones.

- ✓ La Apitoxina, tuvo mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas, reflejándose en la reducción del tiempo de recuperación total. La Apitoxina de la abeja (*Apis mellifera*) contiene componentes que favorecen a mejorar el proceso de la cicatrización.

- ✓ El Aloe Vera es mucho más tardado, como tratamiento para mejorar la cicatrización.

- ✓ El ungüento donde se combinó el aloe vera y apitoxina no favoreció al proceso de cicatrización.

- ✓ No se presentaron proceso de hipersensibilidad al aplicar los tratamientos a los animales de experimentación.

VII. Recomendaciones.

- ✓ Se recomienda que el ungüento se aplique para otro tipo de tratamiento como antimicrobiano, antiprotozoario, antiinflamatorio y antiartrítico

- ✓ Aplicar la apitoxina con otros tipos de productos que aporten a la cicatrización para obtener mejores resultados.

- ✓ Dar más tiempo y seguimiento al estudio.

VIII. Bibliografía.

- Academia.edu.* (s.f.). Obtenido de https://www.academia.edu/32172049/Aparato_Locomotor_Sistema_muscular_y_SNP
- Basem H. Elesawy, Tarek M. Ali, y Osama M. Ahmed. (Agosto de 2021). Veneno de abeja: del veneno a la droga. *Moleculas. MDPI.*
- Carole Yaacoub, Rim Wehbe Bruno Coutard, Yahya Salma, Dany El-Obeid, Romeo El Bersaoui, Bruno Coutard y Ziad Fajloun. (Marzo de 2022). Veneno de *Apis mellifera syriaca*: evaluación de su anticoagulante Efecto, actividad proteolítica y citotoxicidad junto con sus dos Compuestos principales—MEL y PLA2—en células cancerosas HeLa. *Moleculas MDPI.*
- Corrales., G. A. (2015). *Utilizacion de un geloides a base de apitoxina en el tratamiento de dermatitis bacteriana superficiales localizadas, en perros domesticos, en la clinica veterinaria Dino Sur deñ distrito metropolitano de Quito.* Latacuanga - Ecuador .
- Lazo, J. M. (2019).
- Lazo, J. M. (2019). *Biología, toxicología y terapeutica de especie venenosas de interes veterinaria en Nicaragua .* Managua, Nicaragua .
- Marta Sanchez, etal. (2020). Recuperado el 10 de 02 de 2023, de PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144722/>
- Martínez, R. P., & Feldman, J. Á. (Agosto, 2016). *Utilización de medicina complementaria en .*
- Mi Hyeon Jang¹ , Sabina Lim² Seung-Moo Han², Hi-Joon Park², Insop Shin², Ji Suk Lee², kyoung-ah kim², Ee-Hwa Kim³ y Chang-Ju Kim^{1,2,*}. (11 de 2003). El veneno de abeja induce la apoptosis e inhibe la expresión de ARNm de ciclooxigenasa-2 en la línea celular de cáncer de pulmón humano NCI-H1299. *Machine Translated by Google Revista de Ciencias Farmacologicas ©2003 Sociedad Farmacologica Japonesa.*
- P.Patel, D. H. (s.f.). Recuperado el 23 de 12 de 2022, de slidersahere: <https://es.slideshare.net/zarelita/estructura-de-la-piel>
- R, D. A. (2007). Recuperado el 10 de 02 de 2023, de Scielo: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000200009#:~:text=La%20piel%20posee%20diversas%20propiedades,dermis%2C%20con%20sus%20conocidas%20caracter%C3%ADsticas.

- Sang Mi Han y Se Gun Kim. (8 de 2017). Administración intradérmica basada en emulsión de melitina en ratas. *moléculas MDPI*.
- SangMi Hana, KwangGill Lee, Joo Hong Yeo, kim wontae y Parque Kwankyu. (08 de 2010). Efectos biológicos del tratamiento de una herida en la piel de un animal con veneno de abeja (*Apis mellifera*. L). *Elsevier* .
- Sci, I. J. (2019). Recuperado el 14 de 02 de 2023, de PudMed Central :
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6330525/>
- Sci, I. J. (2021). Recuperado el 11 de 02 de 2023, de PubMed Central:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915752/#B6-ijms-22-01708>
- Shekh Rahaman, Princeton Carter y Narayan Bhattari. (2017). Recuperado el 10 de 02 de 2023, de pubMed Central:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371879/>
- Veneno de *Apis mellifera syriaca*: evaluación de su anticoagulante Efecto, actividad proteolítica y citotoxicidad junto con sus dos Compuestos principales—MEL y PLA2—en células cancerosas HeLa. (marzo de 2022). *moléculas*.
- Villarral, M. M. (15 de 07 de 2018.). Recuperado el 26 de 01 de 2023, de sitio argentino de producción animal.com.

IX. Anexos.

9.1. Cronograma de actividades de investigación.

Cuadro 4. Cronograma de actividades.

| Actividades | Enero | | | | Febrero | | | | Marzo | | | | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | | | | Septiembre | | | | Octubre | | | | Noviembre | | | | | | | |
|---------------------------------|-------|---|---|---|---------|---|---|---|-------|---|---|---|-------|------|-------|-------|--------|---|---|---|------------|---|---|---|---------|---|---|---|-----------|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Elaboración de protocolo. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Entrega de protocolo. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión de protocolo. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Extracción de apitoxina. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Extracción de gel de aloe vera. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aplicación de tratamiento. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Observación. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

9.2. Fichas de muestreo y control.

Ficha 1. Ficha de registro

| | | | |
|---|------------------------|-----------------------|---------------------------|
|  Ficha de registro. | | | |
| Código: _____ | | | |
| Fecha: _____ | Datos generales | | |
| _____ | Grupo: _____ | Identificación: _____ | |
| _____ | Nombre: _____ | Raza: _____ | |
| _____ | Especie: _____ | Sexo: _____ | |
| Datos físicos: | | | |
| Peso: _____ | Estado corporal: _____ | Temperatura: _____ | Color de la mucosa: _____ |
| Numero de ficha: _____ | | | |

Ficha 2. Ficha de control.

| Ficha de control. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|
| Característica | Indicadores | Días | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| 1. Bordes adosados. | Si | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2. Color de la herida. | Rojo | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rosada | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Pálida | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3. Presencia de costra. | Si | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4. Presencia de exudado. | Si | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5. Dermatitis periférica. | Si | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6. Alteraciones herida o cicatriz. | Normal | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Queloides | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Hipertrofia | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Atrofia. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Úlcera. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7. Tamaño de la herida o cicatriz | Cm | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8. Temperatura corporal | °C | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Piloerección. | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9. Cicatrización completa | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10. Observaciones. | | | | | | | | | | | | | | | | | |

9.3. . Presupuesto.

Cuadro 5. Presupuesto.

| Insumo | Unidad | Cantidad | Precio C\$ | Total, C\$ |
|-----------------------------|---------|----------|------------|------------|
| 1. Gasas | Rollo | 3 | 25 | 75 |
| 2. Algodón | Libras | 3 | 30 | 90 |
| 3. Guantes de látex. | Caja | 1 | 300 | 350 |
| 4. Termómetro. | -°C | 1 | 200 | 250 |
| 5. Mascarilla. | Caja | 1 | 100 | 100 |
| 6. Hoja de bisturí #22. | Unidad | 20 | 5 | 100 |
| 7. Mango de bisturí. | Unidad | 1 | 150 | 150 |
| 8. Tijera de disección. | Unidad | 1 | 270 | 270 |
| 9. Alcohol 90° | Litro | 1 | 90 | 90 |
| 10. Suero fisiológico. | Litro | 1 | 55 | 55 |
| 11. Apitoxina. | mgr | 25 | 7,400 | 7,400 |
| 12. Aloe-vera. | Kg | 5 | 20 | 100 |
| 13. Recipientes. | Litro | 15 | 20 | 300 |
| 14. Alcanfor polvo. | Tableta | 150 | 125 | 125 |
| 15. Salicilato de metileno. | gr | 60 | 502.2 | 502.2 |
| 16. Esencia de trementina | gr | 10 | 333 | 333 |
| 17. Hámster. | Unidad | 20 | 400 | 8,000 |
| 18. Concentrado. | Libra | 12 | 15 | 180 |
| 19. Amonio cuaternario | Litro | 1 | 150 | 300 |
| 20. Hipoclorito de sodio | Bolsas | 5 | 9 | 45 |
| 21. Cascarilla de arroz | Quintal | 1 | 50 | 50 |
| 22. Aserrín de colococho | Quintal | 1 | 50 | 50 |
| TOTAL | | | | 18,915.2 |

9.4. Procedimiento de recolección de apitoxina.

Cuadro 6. Recolección de Apitoxina.

| | | |
|--|--|--|
| <p>En campo se realiza la recolección de abejas del apiario ECAV.</p>  | <p>Se toma una muestra de 200 o 300 abejas usando un recipiente (sin cogera la reina).</p>  | <p>El recipiente tiene que contener alcohol al 96% se al momento que las abejas son sacrificadas ella libera en veneno (apitoxina).</p>  |
| <p>Se recoleta el alcohol que contiene sedimento de apitoxina.</p>  | <p>Se dejan las muestra de 2 a 3 días para que la apitoxina quede totalmente concentrada en el base del Elmeyer.</p>  | |

9.5. Procedimiento de extracción de Aloe Vera.

Cuadro 7. Extracción de Aloe Vera.

Se cortaron las hojas del aloe desde la base de la planta con cuchillo desinfectado. Se deja reposar en un ángulo de 45° para eliminar el líquido (látex)



Se procedió a quitar todo el borde de espinas y quitar la capa superior e inferior de la hoja.



Se retiró y guardo el gel en un envase el cual se llevó a la refrigeradora.



9.6. Procedimiento quirúrgico.

Cuadro 8. Pasos para realizar la herida en los hámsteres.

| | | |
|---|--|--|
| <p>Previo a la anestesia cada hámster es rasurado y se le hizo el marcaje o esquema en el área donde se le realizara la herida (dorso, medial del animal).</p> | <p>Fueron llevados a la campana extractora de humo para evitar contaminación de la herida con el ambiente.</p> | <p>Dentro de la campana se realizó la incisión a cada animal.</p> |
| <p>La incisión se utilizó un bisturí por animal y con la ayuda de una pinza.</p> | <p>La incisión se hizo donde se le había hecho el marcaje de como seria la herida.</p> | <p>Después de la incisión todos los animales son llevados a sus jaulas e iniciar con los tratamientos.</p> |



Imagen 4. Evolución de las heridas experimentales al día 6.



Imagen 5. Evolución de las heridas experimentales al día 16.

