



UNL

Universidad
Nacional
de Loja

Facultad
**Agropecuaria y de Recursos
Naturales Renovables**

Carrera de
**Medicina
Veterinaria y
Zootecnia**

TESIS DE GRADO

**“COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE CICATRIZACIÓN EN
HERIDAS EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) A BASE DE
PROPÓLEOS DE ABEJAS (*Apis mellifera*) Y SANGRE DE DRAGO
(*Croton lechleri*)”**

Trabajo de tesis previo a la obtención del título de
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

AUTOR

Jorge Andress Tenesaca Quito

DIRECTORA

DRA. ELENA CAROLINA SERRANO RECALDE, Ph.D.

LOJA - ECUADOR

2021

CERTIFICACIÓN DE TESIS

DOCTORA.

ELENA CAROLINA SERRANO RECALDE Ph.D.

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICO:

Que he revisado la presente tesis titulada “**COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) A BASE DE PROPÓLEOS DE ABEJAS (*Apis mellifera*) Y SANGRE DE DRAGO (*Croton lechleri*)**” realizada por el Sr. Egresado **Jorge Andress Tenesaca Quito**, la misma que **CULMINO DENTRO DEL CRONOGRAMA APROBADA**, cumpliendo con todos los lineamientos impuestos por la Universidad Nacional de Loja, por lo cual, **autorizo que se continúe con el trámite de graduación.**

Loja, 16 de agosto del 2021

Atentamente



Firmado electrónicamente por:

ELENA CAROLINA
SERRANO RECALDE

Dra. ELENA CAROLINA SERRANO RECALDE Ph.D.

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICACIÓN DE TRIBUNAL DE GRADO

Que el trabajo de tesis titulado: “COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) A BASE DE PROPÓLEOS DE ABEJAS (*Apis mellifera*) Y SANGRE DE DRAGO (*Croton lechleri*)”, de la autoría del Sr. Egresado **JORGE ANDRESS TENESACA QUITO**, previo a la obtención del título de Médico Veterinario Zootecnista, ha incorporado las observaciones realizadas por el tribunal en el momento de la calificación.

Por lo que se autoriza la impresión del trabajo y la continuación de los trámites de graduación.

Loja, 12 de Noviembre de 2021



Firmado electrónicamente por:

**ILIANA
NATACHA
RAMIREZ
SANMARTIN**

Dra. Iliana Natacha Ramírez Sanmartín, Mg. Sc.

PRESIDENTA DEL TRIBUNAL



Firmado electrónicamente por:

**GALO FABRICIO
PEREZ GONZALEZ**

Dr. Galo Fabricio Pérez González, Mg. Sc

VOCAL



Firmado electrónicamente por:

**WILMER AUGUSTO
VACACELA AJILA**

Dr. Wilmer Augusto Vacacela Ajila, Mg,Sc

VOCAL

AUTORÍA

Yo, **Jorge Andress Tenesaca Quito**, declaro ser autor del presente trabajo de tesis y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido de la misma por: los conceptos, ideas, resultados, conclusiones, y recomendaciones vertidas en el desarrollo del presente trabajo de investigación, son de absoluta responsabilidad de su autor.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional- Biblioteca Virtual.

AUTOR: Jorge Andress Tenesaca Quito

Firma:



Firmado electrónicamente por:

**JORGE ANDRESS
TENESACA QUITO**

Cedula: 1104732027

Fecha: Loja, 15 de Noviembre 2021

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo **Jorge Andress Tenesaca Quito**, declaro ser el autor de la tesis titulada **“COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) A BASE DE PROPÓLEOS DE ABEJAS (*Apis mellifera*) Y SANGRE DE DRAGO (*Croton lechleri*)”**, como requisito para optar al grado de Médico Veterinario Zootecnista, autorizo al Sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que con fines académicos, muestre al mundo la reproducción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera, en el Repositorio Digital Institucional (RDI):

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el RDI, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, firmo en la ciudad de Loja a los 15 días del mes de Noviembre del año 2021.

FIRMA:  Firmado electrónicamente por:
**JORGE ANDRESS
TENESACA QUITO**

Autor: Jorge Andress Tenesaca Quito

Cedula de identidad: 1104732027

Dirección: Riobamba, José María Egas y Ricardo Descalzi, Lizarzaburo

Correo electrónico: jorge.tenesaca@unl.edu.ec

Teléfono: 0988570785

DATOS COMPLEMENTARIOS

Directora de Tesis

Dra. ELENA CAROLINA SERRANO RECALDE Ph.D.

Tribunal de Grado

Dra. Iliana Natacha Ramírez Sanmartín, Mg. Sc. (Presidenta)

Dr. MVZ. Galo Fabricio Pérez González, Mg. Sc. (Vocal)

Dr. Wilmer Augusto Vacacela Ajila, Mg, Sc. (Vocal)

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento a todos los doctores quienes fueron mis maestros y me ayudaron a formar en mi carrera con sus conocimientos y enseñanzas emprendidas, un agradecimiento muy especial a mi tutora Dra. Elena Carolina Serrano Recalde quien con sus acertados consejos, permitió desarrollar y llevar a un feliz término el presente trabajo de investigación y por ser una gran amiga y consejera.

Mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Loja, a la Facultad Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables en especial a la Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por acogerme en sus aulas y darme los conocimientos para poder desempeñarme en el campo profesional.

De igual manera quiero expresar mi agradecimiento a la contribución al desarrollo de este proyecto al Dr. Roberto Claudio Bustillos Huilca quien me compartió sus conocimientos y fue protagonista esencial en esta investigación.

DEDICATORIA

Dedico mi tesis a Dios por ser mi guía y darme las fuerzas para poder seguir adelante en un proceso largo y lleno de esfuerzos como ha sido la vida universitaria.

A mis queridos padres Marina Quito y Jorge Tenesaca y, gracias a sus enseñanzas he podido seguir adelante con mis estudios siempre velando por mi bienestar y su apoyo en los momentos más difíciles de mi vida, especialmente a mi madre que le dedico con todo mi corazón mi tesis por ser mi guía.

A mis abuelitos, Napoleón Tenesaca, Antonio Quito y Anita Soto, quienes han sido mi inspiración para cumplir esta meta.

A mí querido hermana Celia Tenesaca por su apoyo incondicional por estar en todo momento a mi lado por ser el principal cimiento para mi vida profesional por ser la base de superación y por su gran corazón me llevan admirarla cada día. Y a mis abuelitos y hermanito que con su partida me brindan bendiciones desde el cielo.

A mi sobrina María Victoria Tenesaca Quito que con su llegada nos ha robado una sonrisa y es mi fuente de superación.

Y a mi novia María Fernanda Inga por su apoyo y ánimos que me brinda cada día, por su apoyo incondicional durante todo esta etapa de mi vida.

ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	I
CERTIFICACIÓN DE TESIS	II
CERTIFICACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO	III
AUTORÍA.....	IV
CARTA DE AUTORIZACIÓN	V
AGRADECIMIENTOS	VI
DEDICATORIA	VII
ÍNDICE GENERAL	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
TEMA	XIII
RESUMEN	XIV
ABSTRACT.....	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
2. REVISIÓN DE LITERATURA.....	3
2.1. PIEL	3
2.2. FUNCIONES DE LA PIEL	4
2.3. HERIDA.....	5
2.4. CICATRIZACIÓN.....	5
2.4.1. Fases de Cicatrización.....	5
2.4.2. Tipos de Cicatrización.....	7
2.5. GENERALIDADES DEL PROPÓLEOS.....	8
2.5.1. Flavonoides	10
2.5.2. Propiedades	11
2.5.3. Efectos del Propóleos en Heridas.....	12
2.5.4. Efectos del Propóleos como Antimicrobiano.....	13
2.6. CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	14
2.7. SANGRE DE DRAGO	15
2.7.1. Descripción Taxonomía	15
2.7.2. Taninos	18
2.7.3. Fenoles	18
2.7.4. Saponinas	18

2.7.5.	Propiedades	19
2.7.6.	Efectos de Sangre Drago en Heridas.....	19
2.7.7.	Efectos de la Sangre de Drago como Antimicrobiano	20
2.8.	INVESTIGACIONES SOBRE EL USO DE PROPÓLEOS	21
2.9.	INVESTIGACIONES SOBRE EL USO DE SANGRE DE DRAGO	22
3.	METODOLOGÍA	23
3.1.	MATERIALES.....	23
3.1.1.	Materiales para el Proceso Quirúrgico	23
3.1.2.	Reactivos	24
3.1.3.	Materiales de Oficina	24
3.2.	MÉTODOS	25
3.2.1.	Ubicación	25
3.2.2.	Descripción e Identificación de las Unidades Experimentales	25
3.2.3.	Diseño Experimental	25
	T1- Propóleos 30%	26
	T2 - Propóleos 10%	26
	T3 - Sangre Drago	26
	T4 - Solución fisiológica	26
3.2.4.	Medida del Tamaño de la Cicatriz	27
3.2.5.	Medida del Área de la Cicatriz.....	27
3.2.6.	Medida de la Temperatura Local	27
3.2.7.	Medida del Tiempo de Cicatrización	27
3.2.8.	Evaluación del Efecto Antibacterial.....	28
	3.2.8.1. Preparación de Cultivos	28
	3.2.8.2. Identificación macroscópica.....	29
	3.2.8.3. Identificación microscópica	29
3.3.	VARIABLES DE ESTUDIO	30
3.3.1.	Análisis de Información	30
4.	RESULTADOS.....	32
4.1.	TAMAÑO DE LA CICATRIZ	32
4.2.	ÁREA DE LA CICATRIZ.....	33
4.3.	TEMPERATURA LOCAL DE LA HERIDA	34
4.4.	TIEMPO DE CICATRIZACIÓN	35
4.5.	CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA	36
5.	DISCUSIÓN	38

6.	CONCLUSIONES.....	41
7.	RECOMENDACIONES	42
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
9.	ANEXOS.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Composición del propóleos	8
Tabla 2. Composición de la sangre de drago	17
Tabla 3. Caracterización de las variables.....	30
Tabla 4. Evaluación del halo de inhibición.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de los principales componentes del tegumento.....	4
Figura 2. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo del tamaño de la cicatriz (mm) de la herida.....	32
Figura 3. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo del área de la cicatriz (mm) entre los grupos experimentales.....	33
Figura 4. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo temperatura °C local de la herida.	34
Figura 5. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo tiempo de cicatrización	35
Figura 6. Materiales pos quirúrgico	61
Figura 7. Tricotomía parte dorsal.....	61
Figura 8. Anestesia IM (Xilacina, Acepromaxina, ketamina)	61
Figura 9. Antisepsia (Clorhexidina).....	62
Figura 10. Incisión de la piel.....	62
Figura 11. Incisiones a nivel dorsal	62
Figura 12. Toma de datos (Temperatura, tamaño de la cicatriz)	63
Figura 13. Colocación de productos (propóleos 30,10 % y sangre de drago y control)	63
Figura 14. Productos colocados los días 0, 3,5 y proceso de cicatrización del conejo 1 hasta el día 21.....	64
Figura 15. Finalizaciones de las cicatrizaciones	65
Figura 16. Resultados del laboratorio del cultivo y antibiograma (BIOLAB – Riobamba)...	70

**“COMPARACIÓN DE LA EFICIENCIA DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS EN
CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus*) A BASE DE PROPÓLEOS DE ABEJAS (*Apis
mellifera*) Y SANGRE DE DRAGO (*Croton lechleri*)”**

RESUMEN

Los propóleos (*Apis mellifera*) y sangre de drago (*Croton lechleri*) tienen propiedades antibacterianas, antioxidantes, antifúngicas y cicatrizantes. El objetivo de esta investigación fue evaluar los propóleos y sangre de drago como cicatrizantes. Se utilizaron 11 conejos de 6 meses de edad, raza Gigantes de Flandes, hembras, en las que se realizó cuatro heridas quirúrgicas a nivel del dorso de 1 cm aproximadamente y cada herida constituía a una unidad experimental. Los conejos fueron anestesiados para el proceso quirúrgico y en cada herida se aplicó 1 de los 4 tratamientos: T1 (propóleos 30%), T2 (propóleos 10%), T3 (sangre de drago), T4 (solución fisiológica, NaCl 0,9%), en un intervalo de 24 horas por 5 días por medio de un rociador con tres atomizaciones (2,4 ml). Se realizaron mediciones diarias de las diferentes variables hasta los 21 días post quirúrgico. En el tamaño de la cicatriz no se observó efecto del tratamiento ($p>0.05$). En el área de la cicatriz no se observó efecto del tratamiento ($p>0.05$), siendo que el porcentaje de cicatrización con propóleos 10% fue de 98,6% y la sangre de drago obtuvo 96,6%. En los valores de temperatura no se observó efecto del tratamiento ($p>0.05$). En el tiempo de cicatrización se observó efecto del tratamiento ($p=0.05246$), el cual propóleos al 30 % tuvo un menor tiempo de cicatrización ($15,27 \pm 2,4$) días diferente de la Solución fisiológica ($19,0 \pm 3,8$) días. Por otro lado, no hubo diferencia con respecto a los demás tratamientos, propóleos al 10 % ($16,7 \pm 2,41$) y Sangre de drago ($16,9 \pm 3,5$). Los microorganismos encontrados en el raspado de piel en los medios de cultivo fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, y *Escherichia coli*. En el cultivo y antibiograma utilizando los productos naturales en estudio, la sangre de drago presentó mayor efecto antimicrobiano en comparación con propóleos 30 y 10%, y grupo control; al utilizar un volumen de 20 μ l el halo de inhibición para *Staphylococcus epidermidis* fue de 16 mm, *Enterococcus faecalis* de 22 mm y *Escherichia coli* de 24 mm, en comparación con 10 μ l todas las bacterias obtuvieron un halo de inhibición menor de 19 mm. Propóleos al 30 % con volumen de 20 μ l el halo de inhibición fue de 16 mm y para Propóleos al 10 % fue de 9 mm. La utilización de propóleos al 30% reduce el tiempo de cicatrización en comparación con el uso de la solución fisiológica. La sangre de drago se muestra más eficiente como antimicrobiano.

Palabras claves: Flavonoides, herida, epidermis, granulación, colágeno.

ABSTRACT

Propolis and sangre de drago have antibacterial, antioxidant, antifungal and wound healing properties. The aim of this research was to evaluate propolis and sangre de drago (*Croton lechleri*) as cicatrizants. 11 female rabbits of 6 months old Flanders Giant breed were used, in which four surgical wounds were performed at the level of the dorsum of approximately 1 cm and each wound contributed to one experimental unit. The rabbits were anesthetized for the surgical process and 1 of the 4 treatments was applied in each wound: T1 (propolis 30%), T2 (propolis 10%), T3 (sangre de drago), T4 (physiological solution, NaCl 0.9%), within an interval of 24 hours for 5 days with three spray applications (2.4 ml). Daily measurements of the different variables were taken until 21 days post-surgery. No treatment effect was observed on scar size ($p>0.05$). In the scar area no effect of the treatment was observed ($p>0.05$), the percentage of healing with propolis 10% was 98.6% and sangre de drago was 96.6%. No effect of treatment was observed in temperature values ($p>0.05$). In healing time, treatment effect was observed ($p=0.05246$), which propolis 30% had a shorter healing time (15.27 ± 2.4) days different from the physiological solution (19.0 ± 3.8) days. On the other hand, there was no difference with the other treatments, 10% propolis (16.7 ± 2.41) and Sangre de drago (16.9 ± 3.5). The microorganisms found in the skin scraping in the culture media were *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, and *Escherichia coli*. In the culture and antibiogram using the natural products, sangre de drago presented greater antimicrobial effect in comparison with propolis 30 and 10%, and control group; with a volume of 20 μ l the inhibition zone for *Staphylococcus epidermidis* was 16 mm, *Enterococcus faecalis* 22 mm and *Escherichia coli* 24 mm, in comparison with 10 μ l all bacteria obtained an inhibition of less than 19 mm. Propolis at 30 % with a volume of 20 μ l the inhibition was 16 mm and for Propolis at 10 % it was 9 mm. The use of 30% propolis reduces the healing time compared to the use of physiological solution. Dragon's blood is shown to be more efficient as an antimicrobial.

Key words: Flavonoids, wound, epidermis, granulation, collagen.

1. INTRODUCCIÓN

Una herida es una interrupción de la continuidad normal de un tejido induciendo la pérdida de continuidad celular y anatómica de tejidos de revestimiento, al existir una herida, el individuo queda expuesto a infecciones, pérdida de termorregulación local, agua, electrolitos y proteínas, causando una disminución de las funciones fisiológicas y protectoras de los mismos (Pérez, M; Menéndez. 2014). La cicatrización es un proceso dinámico que combina eventos físicos, químicos y celulares, para restaurar el tejido lesionado o sustituirlo por colágeno (Adam & Singer, 1999).

El propóleo es una sustancia resinosa, gomosa, dura y quebradiza, es de olor dulce y generado en las cortezas, yemas de los árboles o arbustos y es recogida por las abejas (Sánchez, M. 2014). Los flavonoides junto con los ácidos fenólicos y sus ésteres, son los principales componentes bioactivos del propóleo, proporcionándoles propiedades bactericidas, fungicidas y antivirales (Bedascarrasbure, E; Maldonado, L. 2004).

La sangre de drago es un látex de color vino y viscoso, se obtiene de la corteza del árbol (Cueva, N.2017). Contienen metabolitos secundarios como taninos, alcaloides, cumarinas, saponinas, flavonoides, fenoles, brindan actividad antioxidante (Ciappini, Stoppani, Martinet; Alvarez, 2013).

La aplicación de productos naturales en la medicina veterinaria ha tenido gran relevancia ya que son sustancias vegetales con una amplia gama de beneficios. La sangre de drago (*Croton lechleri*) y propóleo con efecto antiséptico, antibiótico, antiinflamatorio y cicatrizante (Fierro, W. 2000; Fuliang et. al., 2005; Peña, R.2008; Vaz Lopes, T, 2014; Chen, Z.P. et. al.,1994; Gonzales, G,2006; Sandoval, M,2002) son sustancias seguras y fáciles de adquirirlos.

En esta investigación se buscó analizar nuevas alternativas de tratamiento económico de fácil aplicación como propóleos y sangre de drago (*Croton lechleri*) y determinar su acción de cicatrización y control de microorganismos en la herida con el objetivo de disminuir el uso de antibióticos o medicamentos sintéticos en conejos (*Oryctolagus cuniculus*.)

Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo fueron: Comparar la eficiencia de cicatrización de heridas de conejos (*Oryctolagus cuniculus*) con productos de origen natural, a base de propóleos de abejas (*Apis mellifera*) y sangre de drago (*Croton lechleri*). Determinar los tiempos de cicatrización de heridas de conejos usando propóleos (*Apis mellifera*) al 10 %, 30 % y sangre de drago (*Croton lechleri*). Evaluar macroscópicamente la cicatrización de heridas de conejos utilizando propóleos (*Apis mellifera*) al 10 y 30 % y sangre de drago (*Croton lechleri*). Comprobar el efecto antibacterial entre propóleos (*Apis mellifera*) al 10, 30% y sangre de drago (*Croton lechleri*).

Las hipótesis de la presente investigación fueron: La aplicación de propóleos (*Apis mellifera*) en una concentración de 10%, mejora la cicatrización de heridas de conejos (*Oryctolagus cuniculus*). La aplicación de propóleos (*Apis mellifera*) en una concentración de 30%, mejora la cicatrización de heridas de conejos (*Oryctolagus cuniculus*). La aplicación de sangre de drago (*Croton lechleri*) mejora la cicatrización de heridas de conejos (*Oryctolagus cuniculus*).

2. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. PIEL

La piel es un órgano extenso que cumple diversas funciones de protección, metabólicas, termorregulación y sensibilidad. La cual se encuentra formada por tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis (Castellanos, G; Rodríguez, G, 2005).

La epidermis es la capa más externa de la piel siendo un epitelio estratificado plano queratinizado constituido principalmente por queratinocitos siendo una célula derivada del ectodermo (Rodríguez, M; Brizuela, A.2011). Teniendo como función la protección frente a la pérdida de agua, barrera frente a toxinas, resiste estrés mecánico y participa en respuestas inmunes, presenta características de carecer de vasos sanguíneos y descansar sobre una capa de matriz extracelular (Megias, M; Molist, P. 2018).

La dermis es un tejido conjuntivo que ayuda a la nutrición de la epidermis, componiéndose por fibras de colágeno y por fibras elásticas; confiriendo resistencia mecánica y un papel protector (Moreno, A. 2013). Se encuentra situada por debajo de la epidermis y está constituida por tejido conectivo (Navarrete, G. 2003).

Hipodermis conocida como tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, constituida por adipocitos, células encargadas de fabricar y almacenar grasa (Eisman, A; Blanca, J. 2018). Relaciona a la piel con tejidos más profundos como las fascias de los músculos, el pericondrio o el periostio (Montalvo, C. 2018).

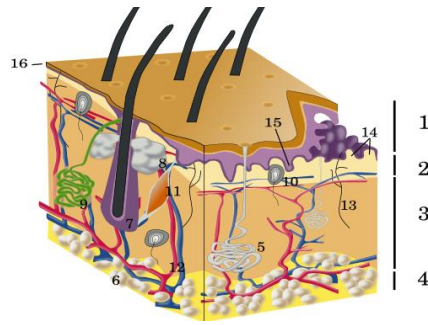


Figura 1. Esquema de los principales componentes del tegumento. 1: epidermis, 2: dermis papilar, 3: dermis reticular, 4: hipodermis, 5: glándula sudorípara ecrina, 6: células adiposas, 7: folículo piloso, 8: glándula sebácea, 9: glándula sudorípara apocrina, 10: corpúsculo de Pacini, 11: músculo erector, 12: vasos sanguíneos, 13: terminal nerviosa sensorial, 14: papilas dérmicas, 15: crestas epidérmicas, 16: epidermis delgada (Megías M; Molist P; Pombal MA. 2019)

2.2. FUNCIONES DE LA PIEL

La piel es un órgano que presenta gran variedad de funciones como barrera protectora contra la invasión de microorganismos y contra la acción de agentes mecánicos, químicos, térmicos y osmóticos (Montalvo, C. 2018). Regula la temperatura corporal mediante fenómenos de vasodilatación y vasoconstricción en los plexos vasculares cutáneos se aumenta o reduce la temperatura de la piel y en situaciones de calor exterior extremo, la secreción sudoral refresca la superficie cutánea (Martínez, F, Blanca, J 2018). Posee un pigmento, la melanina, encargado de conferir color a la epidermis y proteger de la radiación ultravioleta, a los tejidos subyacentes. Mediante la inervación profusa de la dermis, el organismo capta sensaciones de tacto, calor, frío, presión, dolor, permitiéndole, interactuar con el medio ambiente y relacionarlo con el sistema nervioso central. A través de los vasos linfáticos y sanguíneos dérmicos, se absorben sustancias que atraviesan la epidermis (Montalvo, C. 2018).

2.3. HERIDA

Una herida es la pérdida de continuidad celular y anatómica de tejidos de revestimiento, en la piel y estructuras anexas, quedando expuesto a infecciones, pérdida de termorregulación local, agua, electrolitos y proteínas, causando una disminución de las funciones fisiológicas y protectoras de los mismos (Pérez, M; Menéndez. 2014). En la práctica clínica se observan frecuentemente heridas como laceraciones, avulsiones, punciones e incisiones (Amaya, J. 2008).

2.4. CICATRIZACIÓN

La cicatrización es un proceso dinámico que combina eventos físicos, químicos y celulares, para restaurar el tejido lesionado (Adam & Singer. 1999), el proceso involucra interacciones complejas entre varios tipos de células y sus mediadores como las citoquinas y los factores de crecimiento, además de la matriz extracelular (Fossum. 2007).

El proceso de cicatrización es la masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso revestido por la epidermis neoformada que ocupa una antigua solución de continuidad producida por el traumatismo (Escudero J. 2013), depende de la hemostasis (Bates, D; Jones, R; Gurtner, 2003) y de un estado inflamatorio inicial, causado por la lesión (Gurtner, G; Werner, S; et. al., 2008).

2.4.1. Fases de Cicatrización

La fase inflamatoria hay una activación de vasoconstricción rápida, indispensable para la hemostasia inmediata, sigue una vasodilatación que permite que las células circulantes lleguen al foco de la herida, dependiendo de factores, entre los que se encuentran la

histamina, algunos derivados del complemento (C3a y C5a) y las prostaglandinas (Senet, P. 2008).

La fase de inflamación inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno a las plaquetas, mediante mediadores como fibronectina, serotonina, entre otros, provocan una desgranulación de las mismas y la activación de la cascada de la coagulación provocando una movilización de células inflamatorias al sitio de la lesión (Ramírez, D.2014). Los neutrófilos son los primeros en responder a la infección eliminando microorganismos mediante la fagocitosis (Amaya, J. 2008). Estos penetran en la herida y comienzan a limpiar las bacterias invasoras y tejido no viable, mediante enzimas proteolíticas. Dentro de las 24 a 48 horas siguientes, migran monocitos que se convierten en macrófagos activados, que juegan un rol en la fagocitosis, también producen una amplia gama de factores de crecimiento como interleucinas y factores de crecimiento que permiten la transición a la fase de proliferación (Ramírez, D. 2014).

Fase proliferativa la epitelización ocurre temprano en la reparación de la herida, depende de la proliferación y migración de células epiteliales desde los bordes de la herida y de cualquier remanente de los anexos de la piel (Ramírez, D.2014). Se caracteriza por la activación de dos grandes procesos: angiogénesis y migración de fibroblastos, los cuales facilitan la formación de una matriz extracelular (MEC) provisional, que proporciona un andamiaje para la migración celular y la síntesis de una MEC madura (Corredor, C; Santamaría, P. 2013). Los fibroblastos se convierten en la célula predominante en la cicatrización hacia el final de la primera semana. La angiogénesis es un proceso necesario para restaurar el flujo sanguíneo. La superficie de la herida es relativamente isquémica y la cicatrización no se considera competente hasta que el flujo sanguíneo se restaure y permita la llegada de oxígeno y nutrientes (Reyes, B; Mustoe, T. 1992).

Fase de remodelación el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de las líneas de tensión. La cicatrización es un proceso endógeno que se produce para reparar el tejido epidérmico y dérmico que se inicia en el minuto cero desde que se produce la lesión (Pérez, E; Rodríguez. 2018). La célula principal es el fibroblasto que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno durante la fase de reparación, los cuales sirven como base para la migración celular y soporte tisular, con el tiempo la fibronectina y el ácido hialurónico desaparecen por acción de proteasas y hialuronidasas respectivamente (Ramírez, G. 2010).

2.4.2. Tipos de Cicatrización

Cicatrización por primera intención o cierre primario se realiza en heridas pequeñas, limpias, en donde los tejidos pueden ser suturados y la cicatrización progresa sin complicaciones (Escudero J. 2013). Este proceso de cicatrización requiere de una menor epitelización, depósito de colágeno, contracción y remodelación ya que no presentan grandes pérdidas de tejido (Palacios, G. 2009).

Cicatrización por segunda intención ocurre en forma lenta y a expensas de un tejido de granulación bien definido, dejando como vestigio una cicatriz larga, retraída y antiestética. Por lo general ocurre cuando hay pérdida de sustancia o dificultad para afrontar los bordes de una herida o también cuando existe un compromiso infeccioso en la herida (Tito, V; Trujillo, F. 2018), la herida se deja abierta y la cicatrización progresa desde el interior hacia la superficie (Escudero J. 2013).

Cicatrización por tercera intención o cierre secundario se realiza en heridas adonde la infección se ha controlado luego de más de 5 días, y ha aparecido el tejido de granulación que permite que los tejidos sean suturados (Escudero J. 2013).

2.5. GENERALIDADES DEL PROPÓLEOS

El propóleos es una sustancia resinosa, gomosa, dura y quebradiza, producida por las abejas principalmente por la especie (*Apis mellifera*), a partir de exudados y resinas de partes de plantas, brotes, flores, árboles de la corteza y yemas (Sánchez, M. 2014, Marcucci, M, 1995; Peña, R. 2008). Las abejas usan esta resina para el control biológico y dar mantenimiento a la colmena (Bellón, L; Calzadilla, M, 2007), caracterizándose por su variedad de colores (Peña, R. 2008), es blanda y pegajosa cuando recibe más de 15 °C y más de 60 o 70 °C se vuelve líquida.

La composición del propóleos es compleja, puesto que cada región, tiene características agroecológicas diferentes que favorecen el establecimiento de una determinada flora (López et. al., 2012), del lugar donde la abeja recolecta las resinas o exudados de los árboles (Huang et. al., 2014; Bankova et. al., 2016; Salas et. al., 2016; Elnakady et. al., 2017).

El propóleos tiene dos orígenes, el que es interno procedente de la primera fase de digestión del polen, se efectúa en un pequeño órgano, situado entre el buche y el intestino medio, el otro externo que proviene de las gomorresinas que las abejas recolectan de los árboles y son transportados en las cestillas del polen para ser descargado con la ayuda de otras obreras en el interior de la colmena (Álvarez, S. 2012) en donde tiene diversos usos, entre ellos tapan agujeros por donde puede entrar frío, luz o en el peor de los casos enemigos al interior de la colmena, a quienes también haciendo uso de este bien embalsaman una vez muertos ante su incapacidad para sacarlos (Bankova, 2005; Bankova et al., 2016; Silva-Carvalho, Baltazar & Almeida-Aguiar, 2015).

Se ha demostrado que los propóleos es el resultado de un aporte mixto entre las sustancias resinosas provenientes de las exudaciones de los árboles y los bálsamos procedentes del polen (Lacalle, A. 2008).

Tabla 1. Composición del propóleo

PRINCIPIOS ACTIVOS EN LA COMPOSICIÓN DEL PROPÓLEOS		
FLAVONOIDES		
Flavonas	Flavonoles	Flavononas
Ramnocitrina Kaempferol Cristina Galangina Isalpinina Tectocrisina Acacetina Apigenina Pectolinarigenina Dimetoxiflavona	Kaempferido Quercetina Butelenol Rhamnacina Isorhamnetina Ermanina	Pinocembrina Pinostrobina Sakuranetina Dimetoxiflavona
Terpeno del grupo Cariofileno		
B- Bisabolol		α – acetoxibetulenól
Aldehídos aromáticos		
Vanillina		Isovanillina
Ácidos Aromáticos no saturados		
Ácidos cinámico Ácido ferúlico	Ácido p-cumárico Ácido isoferúlico	Ácido caféico
Ácidos orgánicos		
Ácido benzóico Ácido protocatéquico	Ácido hidroxí – benzóico Ácido gálico	Ácido metoxi – benzóico
SUSTANCIAS TÁNICAS		
Cumarinas		
Ácido cumarínico	Esculeloto	Scopoletto
Vitaminas		
Vitamina B1 (Tiamina)	Vitamina PP (Ácido nicotínico)	Provitamina A
Microelementos		
Calcio Potasio Magnesio Hierro Aluminio Fósforo	Silicio Vanadio Estroncio Boro Cromo Cobalto	Manganeso Niquel Selenio Zinc Molibdeno Bario

(W Greenaway; T Scaysbrook ; F Whatley 1990)

2.5.1. Flavonoides

Son compuestos de color amarillo responsables del pigmento en las flores, frutos y hojas, en su gran mayoría biosintetizan las plantas terrestres así como también en algunas algas carofitas, conociéndose además, en la mayoría de las plantas laruta biosintética central, esto determina la diferente composición y la concentración de flavonoides en la mayoría de especies así como en respuesta al medioambiente (Pérez, S. 2016).

Los flavonoides junto con los ácidos fenólicos y sus ésteres, denominados compuestos fenólicos, son actualmente considerados los principales componentes bioactivos de los propóleos. Dicha composición les proporciona propiedades bactericidas, fungicidas y antivirales. Los compuestos fenólicos están formados por un anillo aromático unido por lo menos a un grupo oxhidrilo. La estructura más sencilla es el ácido benzoico, pero con otros sustituyentes en el anillo se forman ácidos fenólicos como el cafeico, ferúlico, cumárico y cinámico, comunes en los vegetales y en el propóleos (Bedascarrasbure, E; Maldonado L. 2004).

Los flavonoides en interacción con las membranas celulares emergen un mecanismo involucrado en los efectos biológicos, la estructura molecular anfipática de los flavonoides (un extremo hidrofílico y otro hidrofóbico) facilita la inserción con la membrana celular de las bacterias y la formación de canales iónicos que alteran su permeabilidad. El propóleos aumenta la fuga de iones y anula el gradiente electroquímico a través de la membrana, para que la bacteria mantenga la síntesis de compuestos energéticos y el transporte de membrana, también la movilidad, un factor de virulencia que depende de una membrana estructuralmente íntegra y funcionalmente activa (Tito, H, 2017).

Los flavonoides son la combinación de sus propiedades quelantes de hierro, secuestradoras de radicales libres y de la inhibición de las oxidasas: lipooxigenasa,

ciclooxigenasa, mieloperoxidasa y la xantina oxidasa; evitando la formación de especies reactivas de oxígeno y de hidroxiperóxidos orgánicos. Inhiben las enzimas involucradas indirectamente en los procesos oxidativos, como la fosfolipasa A2; estimulan las propiedades antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa (Groot, H, 1998; Sudheesh, S. 1999).

La quercetina es un antioxidante, cinco veces mayor que la de las vitaminas C y E, posee una hidrosolubilidad. Existe efecto sinérgico con las vitaminas aludidas, el ácido ascórbico reduce la oxidación de la quercetina, de manera tal que combinado con ella permite al flavonoide mantener sus funciones durante más tiempo, la quercetina protege de la oxidación a la vitamina E (Rice-Evans CA, Packer, L. 2003).

Una de sus funciones es inhibir la división celular evitando el aumento de agentes bacterianos (Fiordalisi et. al., 2016), se debe a los flavonoides y a los ácidos fenólicos principalmente que existen en su composición (Bradbear, 2005) que inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, estimula a los macrófagos e inhibe a la agregación plaquetaria (Carrillo et., al. 2011).

2.5.2. Propiedades

Las propiedades biológicas y farmacológicas estudiadas son la antiinflamatorio (Fierro, W. 2000; Fuliang et. al., 2005), antimicrobiano (Carrillo et. al., 2011), en presentaciones de 15% y mientras que al 30% su actividad antimicrobiana es baja debido a mayores concentraciones de propóleos tiende a saturarse (Puente de la Vega , A. 2010), bactericida (Suran et. al., 2015; Martínez & Figueroa, 2003;), antioxidante (Ocampo, O, 2014; Venegas et. al., 2016), antiséptico y antineoplásico (Peña, R. 2008). También se le atribuyen propiedades antivirales, hepatoprotectora, inmunomoduladoras, y analgésica

(Álvarez, E 2001; Zwolan, Mereta, Others, 2000; Navarro, N et. al., 2012; Bezerra et. al., 2015).

Las propiedades antimicrobianas del propóleo son atribuidas a los flavonoides, como la pinocembrina, galangina, pinobanskina y al éter bencil del éster fenetil de ácido cafeico, el cual es un componente activo del propóleo que ejerce gran variedad de cambios biológicos en diversos sistemas, como las respuestas inmunomoduladoras, antiinflamatorias, y antimitogénicas (Manrique, A; Santana, W. 2008). Los flavonoides presentes en los propóleos, poseen una acción directa sobre las membranas de algunas bacterias, reduciendo su capacidad de permeabilidad y haciéndola más frágil (López et. al., 2012).

La actividad antioxidante de los propóleos es importante (Silva-Carvalho, Baltazar & Almeida-Aguiar. 2015), ayuda a prevenir y a tratamientos de diversas enfermedades (Farré, Frasquet & Sánchez. 2004) aterosclerosis (Fang et. al., 2013), hipertensión arterial y daño renal (Teles et. al., 2015), por su capacidad de inhibir radicales libres y por quelación de iones metálicos (Geckil, Ates, Durmaz, Erdogan & Yilmaz, 2005).

2.5.3. Efectos del Propóleo en Heridas

Se ha utilizado en medicina veterinaria para el tratamiento de lesiones, como anestésico, antiséptico, y cicatrizante de heridas (Álvarez, E. 2001).

La actividad antimicrobiana y antioxidante es importante en los propóleos, debido a su acción bacteriostática y bactericida inhibiendo los ácidos nucleicos y degradación de la membrana citoplasmática se le atribuye a los flavonoides como pinocembrina, quercetina naringenina, acacetina, apigenina, crisina, galangina, kaempferol y pinobanskina (Vargas-Sánchez et. al., 2014), la alteración en los canales iónicos es consecuencia de las reacciones de fosforilación y desfosforilación, disminuyendo la inhibición de la motilidad bacteriana,

factor importante en la virulencia (Farnesi, Aquino-Ferreira, De Jong, Bastos & Soares 2009).

Una de sus funciones es inhibir la división celular evitando el aumento de agentes bacterianos (Fiordalisi et. al., 2016), se debe a los flavonoides y a los ácidos fenólicos principalmente que existen en su composición (Bradbear, 2005).

2.5.4. Efectos del Propóleo como Antimicrobiano

La actividad enzimática de las bacterias es susceptible a propóleos, tanto bacterias Gram-positivas como Gram-negativas diferentes cepas de *coli*, *Escherichia coli* (Zeighampour et. al., 2013; Kalogeropoulos et. al., 2009), su actividad antimicrobiana del propóleo está estrechamente relacionado con su composición química (Bastos, E; Galbiati, C; Loureiro, M. 2011).

El uso de propóleos al 3 %, en cepas *S. aureus* y *S. mutans* mostraron actividad en un 100 % mientras que *Micrococcus* 83,3%, *B. cereus* obtuvieron 33,3% ninguna de las muestras mostró actividad contra las cepas Gram negativas utilizadas (*K. pneumoniae*, *E. coli*), (Rojas, L; Figeroa, J, 2006). El propóleo en concentraciones de 10,20 y 30% no tuvieron efecto inhibitorio en ninguna *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas Gingivalis*, mientras que a concentraciones de 100% si tuvo efecto inhibitorio para ambas cepas (Reyes, J. 2018).

Oliveira, A, (2006), menciona que el extracto de propóleos mostró un excelente desempeño en pruebas in vitro frente a levaduras identificadas como agentes antimicóticos. Esta actividad no solo es fungistática sino también fungicida, incluso en pequeñas concentraciones.

De acuerdo a Tovalino F. (2008), el uso de los propóleos la acción antibacteriana siempre estará presente porque es de vital importancia como agente antimicrobiano de las abejas, independientemente de la región donde el propóleos es producido ya que el estudio realizado dio efecto contra bacterias *Streptococcus mutans* y *aureus*.

2.6. CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA

Para el crecimiento de microorganismos en el laboratorio es necesario aportar medios con nutrientes y condiciones fisicoquímicas para su desarrollo, se utilizan placas de Petri con agar también existen medios de cultivo en tubo (Cuevas, L. 2016). El antibiograma es la actividad in vitro de un antibiótico frente a microorganismos para inhibir su crecimiento y para su tratamiento (Picazo, J. 2000).

La microbiología es importancia ya que se encarga de estudiar a los seres microscópicos, patógenos y no patógenos que se relacionan con los animales y otras formas vivientes estableciendo resultados benéficos o no benéficos tanto para el hospedero como para ellos mismos (Ucasal, 2013).

La información diagnóstica del laboratorio microbiológico depende de la calidad de la muestra recibida. Por ello, una toma mal realizada o mal transportada determinará un posible fallo en la recuperación de los agentes patógenos, que puede inducir a errores diagnósticos, e incluso a un tratamiento inadecuado del enfermo (Ops, 2004).

Las muestras deben tener su hoja de pedido, los viales, tubos o frascos donde se colocan las muestras deben ser estériles con tapón hermético, la toma se debe efectuar en el sitio exacto de la lesión con las máximas condiciones de asepsia que eviten la contaminación. (Ops, 2004).

La toma de muestras de piel se debe hacer lo más aséptico con la colocación de guantes, se debe identificar las zonas que presentan lesiones, los sitios son rasurados en dirección del crecimiento del pelo, recoger la cantidad suficiente de material patológico la muestra recolectada se coloca sobre una lámina o portaobjeto (Cordero, J. 2020; ANEDIDIC 2010).

2.7. SANGRE DE DRAGO

La sangre de drago (*Croton lechleri*) es un árbol de las regiones amazónicas de Perú, Colombia, Bolivia y Ecuador se encuentra desde los 200 m.s.n.m. hasta los 1.200 m.s.n.m. (Gupta, D. 2008), puede llegar a medir entre 10 a 20m de altura (Cueva, N. 2017; Gallardo y Barboza, 2015) siendo un látex de color vino, amarillo y viscoso (Milanowsky D.J. 2002) se obtiene de la corteza del árbol por medio de la realización de diferentes cortes.

Históricamente, su savia se ha utilizado sobre heridas para el control de hemorragias, aceleración en el proceso de cicatrización, evita cicatrices, sella y protege las lesiones de la infección, secándose rápidamente (Gupta, 2008), teniendo en cuenta que hay diferencias en el proceso de cicatrización debido a la pureza de la sangre de drago y de las diferentes especies siendo la *Croton lechleri* la única con propiedades curativas (Ortiz, T; Mendoza C. 2003).

2.7.1. Descripción Taxonomía

Reino: Plantae

Phylum: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Euphorbiales

Familia: EUPHORBIACEAE

Género: Croton

Epíteto específico: Lechleri

Nombre científico: *Croton Lechleri*.

Nombre común: Sangre de drago, sangre de grado, Lan huiqui (Quichua) (USDA, 2018)

Las plantas contienen metabolitos secundarios como taninos, alcaloides, cumarinas, saponinas, flavonoides, fenoles que poseen características únicas, las cuales brindan actividad antioxidante. La presencia de los compuestos fenólicos en los alimentos de origen vegetal como son los flavonoides, se les otorga la capacidad antioxidante (Ciappini, Stoppani, Martinet; Alvarez, 2013)

Tabla 2. Composición de la sangre de drago

LÁTEX	Esteroides
	Cumarinas
	Alcaloides (tipo isoquinoléico y fenantrénico (taspina) con una concentración del 9%)
	Flavonoides
	Taninos (54%)
	Saponinas (baja concentración)
	Antocianinas
	Proantocianidina
	Proantocianidina SP-303
	Antracenos
	Compuestos reductores (4%) como lactosa, galactosa y ramnosa
	Triterpenoides
	Compuestos fenólicos (ácido gálico)
	Vitamina A, E Y C
	Ácidos orgánicos de carácter débil
	Almidón
	Celulosa
	Grasas
	Lignanos (dihidrobenzofurano 3,4-0-dimetilcedrusina y dihidrobenzofurano 4-0- metilcedrusina)
	Mucílagos
Proteínas	
Catequinas (epicatequina, galocatequina, epigallocatequina)	
HOJAS	Alcaloides
	Aporfina (taliporfina y glaucina).

(Allaica, N. 2015)

2.7.2. Taninos

Son ésteres de un azúcar con un número variable de ácidos fenólicos caracterizados por su sabor amargo y astringente que resulta de una mezcla variable y compleja de compuestos químicos. La acción farmacológica que poseen es cicatrizante, antimicrobiano, antídoto ya que actúa como inhibidor enzimático lo que le permite ejercer las diversas acciones (Guerrero, N. 2014)

2.7.3. Fenoles

Son compuestos que poseen al menos un grupo fenol hidroxibenceno, existen más de 1000 compuestos fenólicos con diversas propiedades como de protección, repelentes entre otros (Fuente, J. 2018). Además ciertos fenoles previenen ciertas enfermedades a nivel cardiovascular, hipertensión, cáncer, diabetes. En su mayoría, se encuentran en la naturaleza en forma de glucósido, siendo soluble en agua y en solventes orgánicos (Rojas, Jaramillo & Lemus, 2015).

2.7.4. Saponinas

Las saponinas se encuentran en las partes subterráneas de las plantas, caracterizadas por tener acciones a nivel biológico y farmacológico, entre los cuales encontramos propiedades como insecticida, anti-protozoos, antiinflamatorio, leishmanicida, anti-trichomonas, broncolítico, hipo-colesterolémico, así como su actividad citotóxica frente a varias neoplasias. De tal manera, se definen como glicósidos hidrosolubles, con propiedades tensoactivas y hemolíticas, ambas atribuidas a sus características estructurales de naturaleza anfifílica. (Mena, Tamargo, Salas, Plaza, Blanco, Otero & Sierra, 2015).

2.7.5. Propiedades

Tiene propiedades cicatrizantes (Vaz Lopes, T. 2014), desinflamantes (Lazo y Pareja 2007; Verdesoto, D. et. al., 2016), antiulcerosas (Gallardo y Barboza, 2015), antiinflamatorio, antitumoral (Chen, Z.P. et. al., 1994; Gonzales, G, 2006; Sandoval, M, 2002), antioxidante (De Marino; Gala, F; Zollo F. 2008), antidiarreicas, anticancerígenas, (Risco et. al., 2005), antirreumáticas y propiedades antisépticas a nivel vaginal (Ayala et. al., 2009; Gupta et. al., 2008), siendo un analgésico siendo superior al ketoprofeno (Galvez, M. 2017), y tiene acción antiviral (Azevedo et. al., 2015).

2.7.6. Efectos de Sangre Drago en Heridas

La sangre de drago estimula in vitro la contracción de la herida (Rodríguez, M. 2020), ayuda en la formación de la costra y regenera rápidamente la piel ayudando a la formación de colágeno y se ha demostrado que el látex total es más activo que sus componentes aislados. La actividad cicatrizante está dada por la presencia de taninos y alcaloides (Allaica, N. 2015) con una rápida remisión de los signos inflamatorios y la aceleración del proceso de retracción de la herida (Rodríguez, M. 2020).

La aplicación de savia de *C. lechleri* a la herida, forma una barrera de protección a la piel y previene infecciones, los polifenoles y proantocianinas son potentes antioxidantes para combatir los radicales libres que causan el envejecimiento de la piel, incrementa la síntesis de colágeno, protegiendo la piel de los rayos UV (Laszlo, F. 2012).

El látex tiene un pH ácido que genera una barrera antimicrobiana en el proceso de cicatrización, inhibiendo el crecimiento de las bacterias. Los compuestos orgánicos, presentes en el extracto en diclorometano, son bioactivos como antiinflamatorios, antimicrobianos,

estimulantes de la formación de fibroblastos y su combinación sinérgica podría explicar la actividad cicatrizante del látex de *C. lechleri* (Cevallos-Verdesoto et. al., 2016).

La savia inhibe la acción de varios tipos de virus, como el herpes simple, los virus de la hepatitis A y B, la influenza y la parainfluenza y virus sincitial respiratorio. Se ha demostrado que es eficaz en la lucha contra el herpes resistente a aciclovir y foscarnet. En la amazonia se utilizan en baños vaginales antes del nacimiento, como asepsia y reduce el dolor y el sangrado (Laszlo, F. 2012).

La sangre de drago no solo previene la sensación de dolor, sino que bloquea la respuesta del tejido a las sustancias químicas liberadas por los nervios que promueven la inflamación, funcionando como analgésico este efecto dura hasta 6 horas (Wallace, J. 2000).

De acuerdo con Gallardo y Barboza (2015), al utilizar Sangre de Drago en diferentes concentraciones favorece la formación de la cicatriz y regenera rápidamente la piel ayudando a la formación de colágeno, por la acción de la taspina ya que promueve las fases tempranas de la curación de una herida y su mecanismo de acción podría estar relacionado con la estimulación de la quimiotaxis de fibroblastos. La taspina actúa en el inicio del proceso de cicatrización, in vivo, en ratones, hasta las primeras 60 horas (Pieters, L. 1993).

2.7.7. Efectos de la Sangre de Drago como Antimicrobiano

La sangre de drago tiene una actividad antimicrobiana frente a Gram positivos, como: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 y *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228; y a Gram negativos: *Pseudomona* y *Klebsiela*, fueron documentados (Gálvez et. al., 2006). Además, actúa inhibiendo el crecimiento del *Helicobacter Pylori* cuando se presenta en concentraciones elevadas (Tamariz et. al., 2003).

Los hidrogeles preparados en base a Quitosano-PVA y embebidos en solución hidroalcohólicas tienen actividad antibacteriana frente a *S. aureus* (León, K; Santiago, J. 2007). Los extractos con fracción etanólica mostraron mayor actividad antioxidante, los extractos hidroalcohólicos mostraron mayor actividad antimicrobiana frente a *S. aureus* ATCC 6538 y finalmente el látex original contiene porcentaje de polifenoles totales. (Carrión, J. 2010).

2.8. INVESTIGACIONES SOBRE EL USO DE PROPÓLEOS

El uso de un ungüento de propóleos en ratas macho adultas albinas, con un modelo de herida excisional, estimuló la proliferación de queratinocitos (con una mejora de la reepitelización), alta reducción del área afectada. Además, determinaron que la penetración del mismo ungüento en la herida era profunda, lo cual permitió llegar a la mayoría de las células implicadas en el proceso de cicatrización (Shen, E; Hernandez, L; Franco, SL.2009).

En investigaciones realizadas por Álvarez, E. (2001) y Wolmers, S; Hernández, P. (2016) aplicando propóleos en heridas de conejos y cabras demostraron la efectividad del proceso de cicatrización en concentraciones de 75%, 50% y 30 % comparado con tratamientos a base de agua de jabón y sin ningún tratamiento.

Pacientes tratados de aftas orales con propóleos al 18%, las lesiones curaron tras 6 días un 36% y en el 84% a los 7 días (Rodríguez-Archillaa, A; Raissouni, T. 2017).

Los propoleos funcionan como renoprotectora contra la toxicidad por gentamicina en el riñon de los ratones.(Aldahmash, et. al., 2016)

Cepas de *Listeria monocytogenes* exhibieron un comportamiento similar en la formación de biopelículas, independientemente de las combinaciones probadas (bacteriocina de *L. plantarum* ST8SH, vancomicina, propoleos) y EDTA individualmente o combinados,

propoleos representa una alternativa para mejorar el efecto inhibidor de las bacteriocinas frente a la formación de biopelículas de *L.monocytigenes* (D,Todorov,S, et. al., 2017).

El propoleos es eficiente para inhibir el crecimiento de micelios de *Pythium insidiosum* mientras que el geopropóleo mostró un efecto fungistático, puede deberse a su composición química del propoleos (Araujo, M, et. al., 2016).

El extracto de propóleos verde parece desempeñar un papel protector contra la carcinogénesis lingual inducida químicamente (Cavalcante, D, et. al., 2011).

2.9. INVESTIGACIONES SOBRE EL USO DE SANGRE DE DRAGO

Experimentos in vitro muestran su acción antiviral, incluyendo el virus herpes (HSV tipos 1 y 2), el virus de la hepatitis (A y B), el virus de la influenza A (FLU-A) y el virus de la parainfluenza (Azevedo et. al., 2015).

La sangre de drago es un potente inhibidor de la inflamación neurogénica cutánea a través de la inhibición directa de la liberación de neuropéptidos por sensores nerviosos aferentes (Pereira, U., et. al., 2010), la sangre de drago al 2% en gel tiene efecto cicatrizante (Pieters, L. 1993).

Utilizando concentraciones de 50, 75 y 100% de *Croton lechleri*, comparando con el control positivo de clorhexidina y control negativo agua destilada, las concentraciones al 75% y 100% presentaron efecto inhibitorio in vitro frente a *S. mutans*, mientras la concentración al 50% no mostró efecto (Avilés, A. 2017).

3. METODOLOGÍA

3.1. MATERIALES

3.1.1. Materiales para el Proceso Quirúrgico

- 12 conejos (Gigante de Flandes)
- Balanza(CAMRY MODEL®:EK3130,USA)
- Instrumental quirúrgico (®MEDITEC, Colombia)
- Termómetro digital (®INFRARED THERMOMETER Model :ET002B, China)
- Cubre bocas
- Guantes quirúrgicos
- Cofia
- Bata quirúrgica
- Jabón de manos
- Toalla
- Jeringas (® VANJERIN, China)
- Gasas
- Paquímetro digital (® ELECTRONIC DIGITAL CALIPER, China)
- Porta y cubreobjetos
- Cajas Petri
- Microscopio
- Regla
- Hisopo estéril con medio ® Amies

3.1.2. Reactivos

- Clorhexidina (® Germidal, Ecuador)
- Alcohol (® 901 ALCOHOL ABSOLUTO 70°, Ecuador)
- Alcohol etílico 96% grado alimenticio
- Cloruro de Na (® Cloruro de Sodio al 0.9%, Life, Ecuador)
- Ketamina (Ket-A-100, Agrovvet Market, Peru)
- Xilacina (® XILAGAL 2%,Galmedic,Paraguay)
- Acepromaxina (ANICEDAN, Galmedic Paraguay)
- Diproirona (® DOLRAD, Chile)
- Sangre de drago
- Propóleos 10 %, 30% (Colmenar, Loja. Ecuador)
- HiCrome™ UTI Agar (HIMEDIA® India)
- MacConkey Agar (HIMEDIA® India)
- BHI Agar (Special Infusion Agar) (HIMEDIA® India)

3.1.3. Materiales de Oficina

- Computadora
- Calculadora
- Hojas de registro
- Impresora
- Cámara ® Huawei y6 2019

3.2. MÉTODOS

3.2.1. Ubicación

El presente trabajo de investigación se realizó en la Provincia de Chimborazo en el cantón Riobamba, barrio Saboya civil 1°39'10.0"S 78°39'47.5"W, se localiza en la región Interandina del Ecuador, cerca del centro geográfico de país, cuenta con una extensión de 979,7 Km².

La altitud es 2874 m.s.n.m. la temperatura promedio es de 10° C. Las más altas temperaturas registradas corresponden al mediodía con 19° C.

3.2.2. Descripción e Identificación de las Unidades Experimentales

Se utilizaron 11 conejas de raza Gigantes de Flandes, con un peso promedio de 1.96 kg, de 6 meses de edad, las mismas que fueron sometidas a 4 incisiones a nivel del dorso, cada animal permaneció en una jaula con alimento de acuerdo a sus necesidades (Rodríguez, J. 2012) y agua ad libitum.

3.2.3. Diseño Experimental

La presente investigación es de tipo experimental, debido a que la variable proceso cicatrizal, puede verse sometida a cambios relacionados con el proceso de aplicación de los tratamientos.

Se trabajó con 11 animales con edad de 6 meses, raza Gigantes de Flandes, sexo hembras, en las que se realizó cuatro heridas en el dorso y cada herida contribuyó a una unidad experimental. En cada herida se aplicó 1 de los 4 tratamientos:

T1- Propóleos 30%: En un envase de color ámbar se agregó 350 ml de alcohol étílico de grado alimenticio al 96% y 150 gr de propóleos, cada 8 horas se realizó agitaciones para que se disuelva los aceites del propóleos con el alcohol a los 21 días se realizó la filtración con papel filtro.

T2 - Propóleos 10% : En un envase de color ámbar se agregó 450 ml de alcohol de grado alimenticio al 96% y 50 gr de propóleos, cada 8 horas se realizó agitaciones para que se disuelva los aceites del propóleos con el alcohol a los 21 días se realizó la filtración con papel filtro para su utilización como producto final.

T3 - Sangre Drago: Obtenida de forma artesanal

T4 - Solución fisiológica: Cloruro de Sodio al 0,9 %

Cada conejo tuvo cuatro heridas quirúrgicas a nivel del dorso de 1 cm aproximadamente, se realizó una tricotomía en el área a incidir con antisepsia y se señaló la piel con un lápiz.

Como pre anestésico se utilizó xilacina (2 mg/kg) y acepromacina (1 mg/kg) IM, como inducción y mantenimiento ketamina (35 mg/kg) como recomendado en la literatura (UNIFESP. 2020).

La distancia de herida a herida fue de 5 cm aproximadamente y en cada herida se aplicó uno de los cuatro tratamientos (propóleos 30%, 10%, sangre de drago y solución fisiológica) en un intervalo de 24 horas por 5 días por medio de un rociador con tres atomizaciones (total 2,4 ml).

Desde la inducción de la herida se realizaron mediciones diarias de las diferentes variables hasta los 21 días especificados a continuación.

3.2.4. Medida del Tamaño de la Cicatriz

La cicatriz se midió por medio del paquímetro digital, con dos medidas (vertical y horizontal) se obtuvo el promedio de los dos diámetros (mm).

3.2.5. Medida del Área de la Cicatriz

Se utilizó una cámara digital para la obtención de imágenes fotográficas a una distancia de 15 cm de la herida con una base para inmovilizar al animal con condiciones controladas de iluminación. Las imágenes se obtuvieron los días 0, 3, 5, 7, 10, 14 y 21 y fueron evaluadas por medio del programa digital ® AutoCAD para determinar los píxeles y caracterizar el área de la cicatriz por medio de técnicas de procesamiento digital de imágenes (DIP).

Se obtuvo el porcentaje del área de la herida de la fase más evidente de cicatrización:

$$\text{Área total cicatrizada (\%)} = 100 - \frac{\text{Área día 14} \times 100}{\text{Área día 10}}$$

3.2.6. Medida de la Temperatura Local

La temperatura (°C) de la cicatriz se midió apuntado con el termómetro digital a una altura de 10 cm de cada herida, durante los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 21

3.2.7. Medida del Tiempo de Cicatrización

Las heridas de los respectivos tratamientos fueron examinadas cada 24 horas durante 21 días, para determinar el tiempo de cicatrización (días).

3.2.8. Evaluación del Efecto Antibacterial

Se realizó la tricotomía en el dorso de tres conejos al azar, se tomó la muestra de piel por medio de un raspado con una hoja de bisturí en la epidermis (raspado superficial), se obtuvo la muestra con el hisopo estéril y fue trasladado al laboratorio (BioLab Riobamba, Ecuador) en medio de cultivo Stuart ® Amies.

Se utilizaron medios de cultivo Agar HiCrome™ UTI , Agar MacConkey y Agar BHI para organismos Gram positivos, negativos, levaduras y hongos

3.2.8.1. Preparación de Cultivos

Se preparó el cultivo Agar HiCrome™ UTI, Agar MacConkey , Agar BHI en tres matraces Erlenmeyer se colocó 5,16 gr, 2,88 gr y 3,12 gr de agar respectivamente, y se adiciono 60 ml de agua destilada en cada uno, y se colocaron en el agitador hasta que se mezclen. Posteriormente se auto clavaron por 15 minutos a 121 °C a 15 libras de presión.

$$\text{HiCrome}^{\text{TM}} \text{ UTI Agar } \frac{86 \text{ gr} \cdot 60 \text{ ml}}{1000 \text{ ml H}_2\text{O}} = 5,16 \text{ gr}$$

$$\text{MacConkey Agar } \frac{49,53 \text{ gr} \cdot 60 \text{ ml}}{1000 \text{ ml H}_2\text{O}} = 2,88 \text{ gr}$$

$$\text{BHI Agar } \frac{52 \text{ gr} \cdot 60 \text{ ml}}{1000 \text{ ml H}_2\text{O}} = 3,12 \text{ gr}$$

Se colocó el agar preparado en la caja Petri de tres divisiones (20 ml de cada agar) se sembró la muestra de piel de conejo y se introdujo en la incubadora a 37 °C por 24 horas.

3.2.8.2. Identificación macroscópica

Pasadas las 24 horas se observó si hubo presencia o no en el medio de alguna bacteria.

Se observó la coloración del medio de cultivo y la forma de la colonia, no se realizaron pruebas bioquímicas ya que se utilizaron agares específicos cromógenos.

3.2.8.3. Identificación microscópica

Se utilizó un medio de cultivo Infusión cerebro - corazón para aislar las bacterias crecidas en los agares y realizar los antibiogramas. Con un hisopo esterilizado se recolectaron las bacterias, se realizó un estriado en la caja Petri y se colocó en la incubadora por 37 ° C por 10 min.

Se colocaron discos de sensibilidad Ampicilina (10 mcg), Cefuroxime (30 mcg), Trimetropin sulfa (25 mcg), Ciprofloxacina (5 mcg), Amikasina (30 mcg) y discos elaborados con papel filtro con productos naturales a base de propóleos al 30, 10% y sangre de drago en volúmenes de 10 ul y 20 ul. con pinzas estériles se presionó los discos ligeramente sobre el agar para asegurar un contacto uniforme y se analizaron los resultados en el transcurso de 48h.

3.3. Variables de Estudio

Tabla 3. Caracterización de las variables

VARIABLES			
Variable	Definición	Unidades	Instrumentos
Tamaño de la cicatriz	Proceso de formación de colágeno lo cual hay un aumento de la resistencia a la separación de los bordes de una herida	mm	Paquímetro digital
Área de la cicatriz	Proceso de formación de colágeno lo cual hay un aumento de la resistencia a la separación de los bordes de una herida	mm ²	Cámara digital (píxeles)
Temperatura local	Medida de la capacidad del organismo de generar y eliminar calor.	°C	Termómetro digital
Tiempo de cicatrización	Proceso natural durante el cual se recupera el tejido corporal lesionado de una herida mediante la formación de un nuevo tejido	Días	Calendarios (días)
Cultivo y antibiograma	Cultivo proceso de identificación de microorganismos en crecimiento con sustancias alimenticias artificiales. Antibiograma método in vitro para determinar la susceptibilidad a agentes antimicrobianos, en condiciones de laboratorio	mm	Medios de cultivo, discos sensibilidad (halo de inhibición)

3.3.1. Análisis de Información

Para realizar los análisis estadísticos se empleó hojas de cálculo Excel 2010 y el programa estadístico R” versión 3.6.2 de libre acceso.

Se utilizó ANOVA de un factor para el análisis de las variables tiempo de cicatrización, temperatura, área de la cicatriz y tamaño de la cicatriz.

La probabilidad de $p \leq 0,05$ indica que hubo diferencia significativa, y la probabilidad de $0,05 \leq p \leq 0,1$ indica que la diferencia se aproximó de ser significativa (hubo tendencia).

Los resultados obtenidos fueron analizados a través de pruebas no paramétricas para K muestras independientes (Kruskal-Wallis).

4. RESULTADOS

4.1. TAMAÑO DE LA CICATRIZ

Los valores de tamaño de la cicatriz del día 0, 3, 5, 7, 10, 14 y 21 se representan en la Figura 2.

No se observó efecto del tratamiento sobre el tamaño de la cicatriz ($p > 0.05$), es decir, las medias del tamaño de la herida no son diferentes entre los tratamientos.

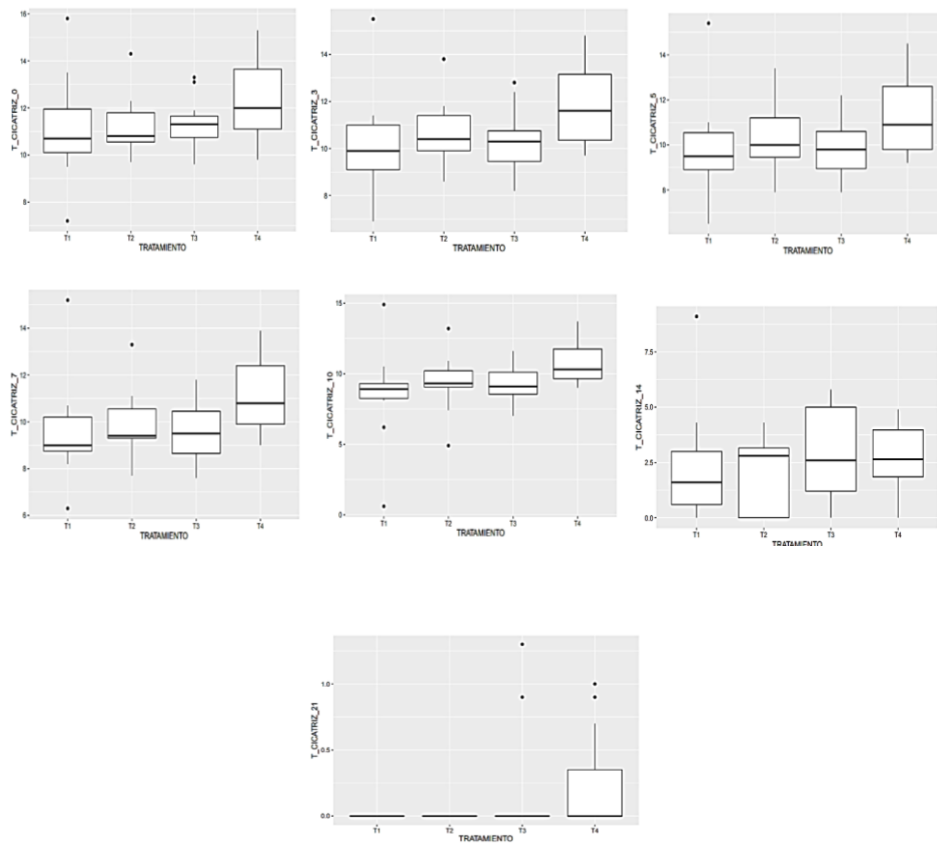


Figura 2. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo del tamaño de la cicatriz (mm) de la herida entre los grupos experimentales T1 = Tratamiento propóleos 30%, T2= Tratamiento propóleos 10%, T3= Tratamiento Sangre de drago, T4= Solución fisiológica, del día 0, 3, 5, 7, 10, 14 y 21.

*No hubo efecto del tratamiento ($p > 0.05$).

4.2. ÁREA DE LA CICATRIZ

Al no observar diferencia en el área de la cicatriz entre los días 0 a 10 de los diferentes grupos, fueron utilizados los valores del área de la cicatriz del día 10 y 14 post quirúrgico, ya que fue la fase de cicatrización más evidente, siendo representado por porcentaje (Figura 3).

No se encontró diferencia estadística ($p > 0.05$) en el área de la cicatriz de los cuatro grupos experimentales, el propóleo 10% obtuvo el mayor porcentaje 98,6% y la sangre de drago obtuvo menor valor 96,6%.

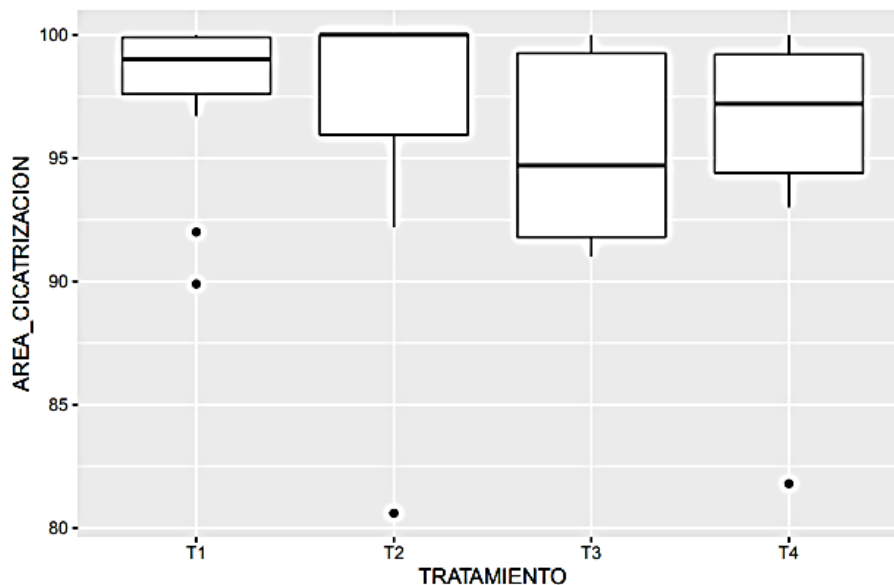


Figura 3. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo del área de la cicatriz (mm) entre los grupos experimentales T1 = Tratamiento propóleos 30%, T2= Tratamiento propóleos 10%, T3= Tratamiento Sangre de drago, T4= Solución fisiológica, observados del día 10 al 14 posquirúrgico.

*No hubo efecto del tratamiento ($p > 0.05$)

4.3. TEMPERATURA LOCAL DE LA HERIDA

Los valores de temperatura ($^{\circ}\text{C}$) local de la herida del día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14 y 21 se representan en la Figura 4.

No se observó efecto del tratamiento sobre el valor de la temperatura ($p>0.05$). La temperatura fue similar entre los grupos y sin variación entre los días evaluados, manteniéndose en promedio entre $36,3$ y $36,5$ $^{\circ}\text{C}$.

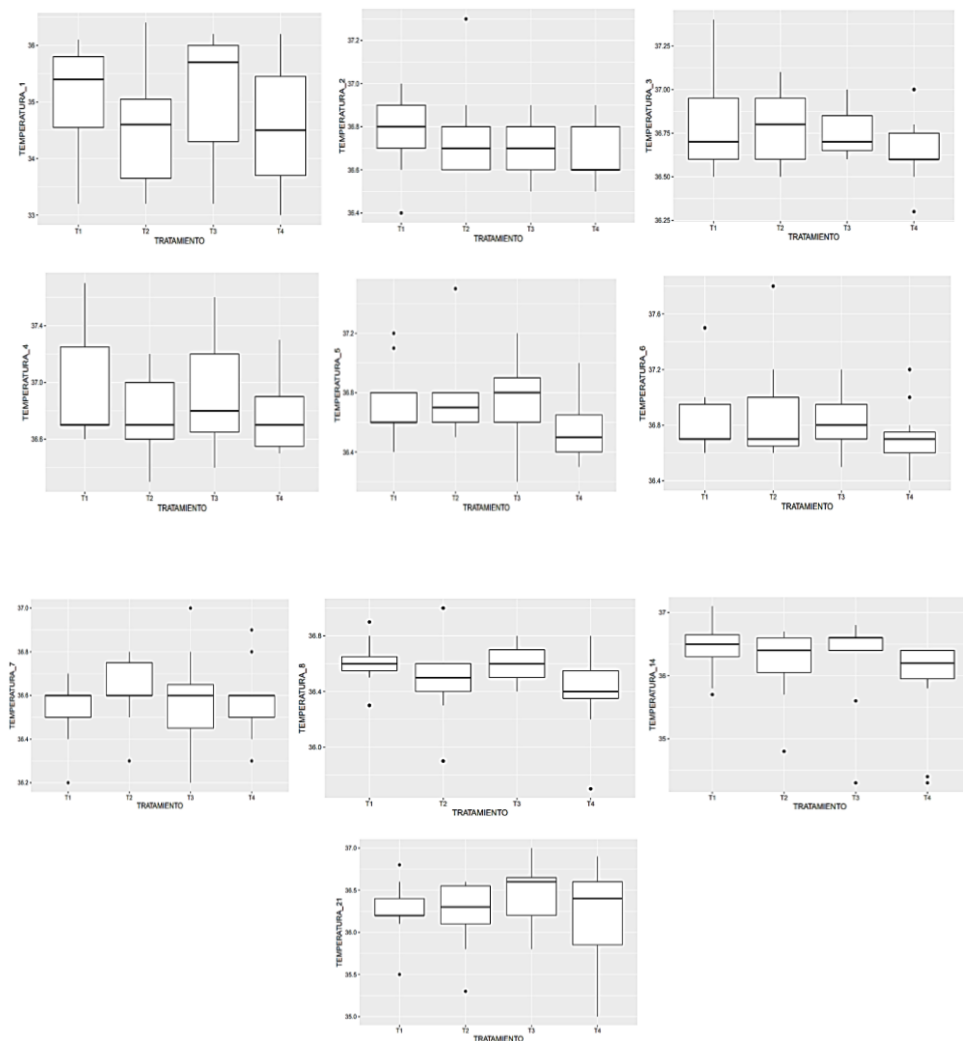


Figura 4. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo temperatura $^{\circ}\text{C}$ local de la herida entre los grupos experimentales T1 = Tratamiento propóleos 30%, T2= Tratamiento propóleos 10%, T3= Tratamiento Sangre de drago, T4= Solución fisiológica, del día 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14 y 21 posquirúrgico.

*No hubo efecto del tratamiento ($p>0.05$)

4.4. TIEMPO DE CICATRIZACIÓN

Los valores de tiempo de cicatrización en heridas del día 1 al 21 se representan en la Figura 5. Al realizar la comparación entre grupos experimentales se observó diferencia estadística ($p=0.05246$). De este modo, existe un efecto del tratamiento sobre el tiempo de cicatrización, en el cual propóleos al 30 % ($15,27 \pm 2,4$) tuvo un menor tiempo de cicatrización en días que la Solución fisiológica ($19,0 \pm 3,8$). Por otro lado, no hubo diferencia con respecto a los demás tratamientos, propóleos al 10 % ($16,7 \pm 2,41$) y Sangre de drago ($16,9 \pm 3,5$).

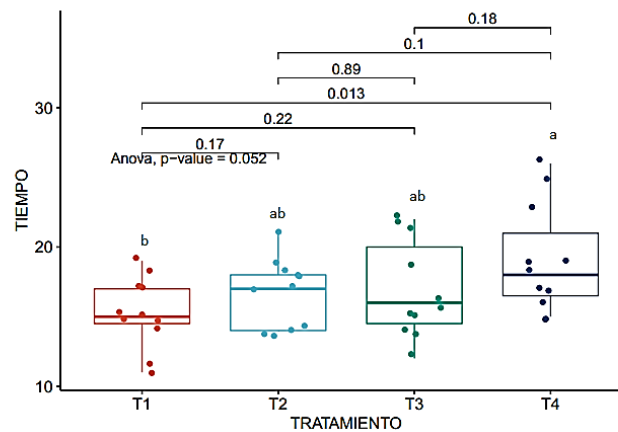


Figura 5. Media \pm desvío estándar, mínimo y máximo tiempo de cicatrización en días entre los grupos experimentales T1 = Tratamiento propóleos 30%, T2= Tratamiento propóleos 10%, T3= Tratamiento Sangre de drago, T4= Solución fisiológica (NaCl 0,9%), del día 1 al 21 posquirúrgico.

^{a,b} letras sobre escritas minúsculas diferentes difieren estadísticamente ($p<0.05$)

4.5. CULTIVO Y ANTIBIOGRAMA

Los antibióticos y productos naturales utilizados en el antibiograma se representan en la tabla

4. Los microorganismos encontrados en los medios de cultivo fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, y *Escherichia coli*. La bacteria *Staphylococcus epidermidis* presentó resistencia a los antibióticos Trimetropin sulfato (25 mcg) con un halo de inhibición de 5mm y Ciprofloxacina (5 mcg) con un halo de 4 mm. *Escherichia coli* generó resistencia al antibiótico Trimetropin sulfato (25 mcg) con un halo de 6mm.

Entre los productos naturales en estudio, la sangre de drago presentó mayor efecto antimicrobiano en comparación con propóleos 30 y 10%; al utilizar un volumen de 20 µl el halo de inhibición para *Staphylococcus epidermidis* fue de 16 mm, *Enterococcus faecalis* de 22 mm y *Escherichia coli* de 24 mm, en comparación con 10 µl todas las bacterias obtuvieron un halo de inhibición menor de 19 mm.

Propóleos al 30 % con volumen de 20 µl el halo de inhibición para *Staphylococcus epidermidis* fue de 11 mm, *Enterococcus faecalis* de 16 mm y *Escherichia coli* de 15mm, en comparación con 10 µl todas las bacterias obtuvieron un halo de inhibición menor de 12 mm.

Propóleos al 10 % con volumen de 20 µl el halo de inhibición para *Staphylococcus epidermidis* fue de 9 mm, *Enterococcus faecalis* de 9 mm y *Escherichia coli* de 7mm, en comparación con 10 µl todas las bacterias obtuvieron un halo de inhibición menor de 8 mm.

HALO DE INHIBICIÓN

	Sangre de drago		Propóleos 10 %		Propóleos al 30 %		Ampicilina (10 mcg)	Cefuroxime (30 mcg)	Trimetropin sulfa (25 mcg)	Ciprofloxacina (5 mcg)	Amikasina (30 mcg)
	10 µl	20 µl	10 µl	20 µl	10 µl	20 µl					
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	15mm	16mm	6 mm	9 mm	8mm	11mm	26 mm Sensible	28mm Sensible	5mm Resistente	4mm Resistente	26mm Sensible
<i>Enterococcus faecalis</i>	19mm	22mm	8mm	9mm	12mm	16mm	20mm Sensible	26mm Sensible	20mm Sensible	24mm Sensible	19mm Sensible
<i>Escherichia coli</i>	19mm	24mm	6 mm	7mm	10mm	15mm	26 mm Sensible	24mm Sensible	6mm Resistente	28mm Sensible	20 mm Sensible

Tabla 4. Evaluación del halo de inhibición del raspado de piel epidermis (raspado superficial) de tres conejos al azar, con antibióticos Ampicilina (10 mcg), Cefuroxime (30 mcg), Trimetropin sulfa, Ciprofloxacina (5 mcg), Amikasina (30 mcg) y productos naturales propóleos 30, 10%, y Sangre de drago.

5. DISCUSIÓN

La composición de propóleos de colmenas provenientes de cada región, tiene características agroecológicas diferentes (López, et. al., 2012) las mismas que influyen en el proceso de cicatrización debido a sus propiedades. Un estudio realizado en Guatemala, en heridas de conejos la cicatrización fue de un promedio de 262 horas (aproximadamente 10,92 días) (Álvarez, E, 2001). El presente estudio se realizó en Ecuador, y el tiempo de cicatrización fue de 15 días con propóleos al 30% y 17 días con propóleos al 10%. Demostrando que los propóleos de cada región si tienen influencia en el proceso de cicatrización.

En investigaciones, Velásquez (2018) usó propóleos a una concentración del 5 % en cobayos donde el tiempo de cicatrización fue de 27,2 días, así mismo Ysaura, M. (2011) verificó que las heridas de 1,3 cm con propóleos al 50 % cicatrizaron en 13 días en cobayos. Por otro lado Wolmers & Hernández (2016) usaron propóleos al 50 y 30 % en cabras tuvieron un tiempo de cicatrización de 28 días, ambos trabajos en heridas abiertas. Moposita (2015) aplicó dos tratamientos de propóleos al 30, 20 y 10% en caninos y el tiempo de cicatrización vario entre 5,25 - 5,62 días con heridas suturadas. En el presente estudio se emplearon propóleos al 10 y 30 % en conejos, teniendo un tiempo de cicatrización menor que los estudios antes mencionados con heridas abiertas observándose resultados diferentes dependiendo de la especie, y concentraciones de propóleos y al tipo de herida. Pudiendo observar que los propóleos con mayor concentración son más eficaces en el proceso de cicatrización.

Asís, M. (2007), menciona que el 30% a 60% de propóleos están constituidas por aldehídos fenólicos y polifenólicos, ácidos, sus ésteres, cumarinas y flavonoides, los flavonoides estimulan la síntesis de colágeno disminuyendo la fragilidad y permeabilidad de los vasos sanguíneos causando vasoconstricción de los capilares entre otros. Fiordalisi, S. et. Al., (2016), en su investigación determinaron que los componentes bioactivos del propóleos ayudan a inhibir

la división celular de agentes bacterianos. En el presente trabajo no hubo infecciones en las heridas y gracias a sus componentes tienen una cicatrización más rápida como mencionan los autores.

Allaica, N. (2015) efectuó investigaciones con sangre de drago en heridas de ratones de 2 cm aproximadamente que cicatrizaron en 14 días. Agapito T,(2005) evidenció que la sangre de drago ayuda a la creación de la costra y regeneración de la piel, ya que sus componentes químicos como la taspina, la 3'-4-O-dimetilcedrusina y los polifenoles contribuyen en el proceso de cicatrización. En esta investigación la sangre de drago obtuvo un tiempo de cicatrización de 17 días siendo mayor que el autor antes mencionado.

Considerando el tipo de herida, Tito, V; Trujillo, F. (2018) manifiestan que la cicatrización por segunda intención ocurre de forma lenta y a expensas de un tejido de granulación, cuando hay dificultad para afrontar los bordes de una herida. Lo que se comprobó en esta investigación ya que las heridas se mantuvieron abiertas y la cicatrización progreso desde el interior hacia la superficie en todos los tratamientos.

La temperatura promedio de la herida en esta investigación varió de 36,3 - 36,5 ° C. Paredes, et., al. (2010) recalcan que la temperatura corporal de los conejos es de 38 a 38,5 ° C. En condiciones normales la temperatura central es de a 2 a 4 ° C mayor que la temperatura de la piel y la temperatura corporal durante los procesos anestésicos es capaz de descender 1 a 1,5 ° C (Díaz M, Becker DE. 2010) Lo mencionado por los autores se pudo evidenciar ya que la temperatura varió desde el día cero hasta la finalización de la cicatrización. La temperatura durante la fase inicial de la anestesia causa pérdida directa de calor en un ambiente frío de quirófano y termorregulación deficientes; así mismo a la exposición de grandes zonas de la piel por tiempo prolongado (Horosz B, Malec-Milewska 2013), la administración de soluciones frías y la cantidad de tejido adiposo marrón pueden generar variación de temperatura local como se observó en el día 1 post quirúrgico 34,6 -35,2.

En el cultivo y antibiograma del presente estudió la bacteria *Staphylococcus epidermidis* presentó resistencia a los antibióticos Trimetropin sulfá (25 mcg) con un halo de inhibición de 5 mm y Ciprofloxacina (5 mcg) con un halo de 4 mm. *Escherichia coli* generó resistencia al antibiótico Trimetropin sulfá (25 mcg) con un halo de 6mm. El Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS) menciona que los antibióticos como la Ampicilina son resistentes al presentar un halo menor de 12 mm, Cefuroxime 13mm, Trimetropin sulfá 18mm, Ciprofloxacina 12 mm, Amikasina 12 m. de acuerdo al autor antes mencionado el halo generado por los antibióticos es de 13 mm, con los resultados de los productos naturales sangre de drago formó un halo de inhibición de 15 mm en una concentración de 10 µl y de 20 µl generó un halo de 16 mm, con lo cual concuerda con (Gálvez et. al., 2006) ya que mencionan que la sangre de drago es una antimicrobiano tanto para bacterias Gram negativas como positivas.

En este estudio con propóleos a una concentración de 30 % presentó mejor tiempo de cicatrización comparado con sangre de drago. Jarvis, (1996) menciona que los propóleos disminuyen la fragilidad y permeabilidad de los vasos sanguíneos, y través de los vasos linfáticos y sanguíneos dérmicos, se absorben sustancias que atraviesan la epidermis (Montalvo, C. 2018). Durante el proceso de cicatrización, las células epiteliales comienzan a migrar desde los bordes hacia el centro de la herida por debajo del coagulo formado posterior a la lesión (Jaksch, W.; Glawischnig, E. 1978; Trigo Taveras, FJ.; Mateos Poumián, A. 1993). La sangre de drago en la presente investigación formó una costra gruesa en comparación con propóleos 30 %. Debido a que la velocidad de migración varía según el grado de deshidratación del coágulo, se considera que la costra obstaculiza el proceso de epitelización retardando la cicatrización (Jaksch, W.; Glawischnig, E. 1978; Trigo Taveras, FJ.; Mateos Poumián, A. 1993)

6. CONCLUSIONES

- Los productos de origen natural, a base de propóleos en una concentración de 30 % disminuyen el tiempo de cicatrización comparado con propóleos al 10 % y la sangre de drago.
- La evaluación macroscópica del área de la cicatriz entre los días 10 y 14 post quirúrgica no demuestra información concluyente entre los tratamientos.
- La utilización de sangre de drago tiene mayor efecto antimicrobiano comparado con propóleos al 30 y 10 %.

7. RECOMENDACIONES

- Elaborar propóleos a escala industrial, garantizar parámetros de calidad y obtener productos estériles.
- Realizar estudios con concentraciones de propóleos superiores al 30%, y porcentajes ideales en procesos de cicatriciales de diferentes especies.
- Investigar mezclas de los productos de sangre de drago y propóleos con diferentes concentraciones y evaluar el proceso de cicatrización.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Adam, J.; Singer, M.D.; Richard, A.F.; et al. (1999). *Cutaneous wound healing. The New Journal of Medicine*, v.34, p.738-746
- Agapito, T. (2005). *Fitomedicina 1100 Plantas Medicinales. En T. AGAPITO, Fitomedicina 1100 Plantas Medicinales* (págs. 9,12,15,19). Lima: Isabel.
- Aldahmash Badr Abdullah; Doaa Mohamed El- Nagar;Khalid Elfakki Ibrahim.(2016). Renoprotective effects of propolis on gentamicin- induced acute renal toxicity in swiss albino mice. Recuperado de <https://www.revistanefrologia.com/en-pdf-S0211699516300911>
- Allaica, N. (2015). *Comparación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de guarango (caesalpinia spinosa) y sangre de drago (croton lechleri) aplicados en ratones (Mus musculus). ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO*. Ecuador. Recuperado de <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/4009/1/56T00532%20UDCTFC.pdf>
- Álvarez, E (2001). *Evaluación del propoleo de abejas (apis mellifera) en la cicatrización de heridas en conejos*. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA. Guatemala. Recuperado de <http://www.repositorio.usac.edu.gt/5517/1/Tesis%20Med.%20Vet.%20Elfego%20E%20Pelaez%20Alvarez.pdf>
- Álvarez, S. (2012). *Caracterización organoléptica y físico-químico de propóleos del departamento de la Libertad Perú. The Biologist. LIMA*. Recuperado de https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/biologist/v10_n1/pdf/a04v10n1.pdf
- Amaya, J. (2008). *Principios básicos del manejo de las heridas*. vet.zootec. 2(1): 70-81.Colombia. Recuperado de <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/downloads/v2n1a08.pdf>

- ANEDIDIC. (2010). *Protocolo toma de muestras para el diagnóstico de micosis en piel y anexos*. Recuperado de <https://anedidic.com/descargas/recomendaciones-anedidic/11/protocolo-toma-de-muestras-para-el-diagnostico-de-micosis-en-piel-y-anexos.pdf>
- Araújo Mendes Abigail Maria José; Sandra de Moraes Gimenes Bosco; José Maurício Sforcin.(2016).*Pythium insidiosum: inhibitory effects of propolis and geopropolis on hyphal growth*. Recuperado de <https://www.elsevier.es/en-revista-brazilian-journal-microbiology-490-articulo-pythium-insidiosum-inhibitory-effects-S1517838216305366?referer=buscador>
- Asís, M. (2007). *APITERAPIA 101 PARA TODOS: Cómo usar los siete productos de la colmena para curar a una comunidad* (ed. 3ra ed.). Miami, Florida, Estados Unidos.
- Avilés, A . (2017). “*Efecto inhibitorio de sangre de drago (Croton lechleri) sobre cepas de Streptococcus mutans, estudio in-vitro*”. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. Ecuador. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9164/1/T-UCE-0015-527.pdf>
- Ayala, S., Rojas, J., Diaz, D., Juárez, J., y Delgado, C. (2009). *Evaluación de la toxicidad vaginal de Croton lechleri en conejas*. Facultad de Medicina de la UNMSM, 5° Concurso de Proyectos de Investigación
- Azevedo, A., Pacheco, S., García, C. (2015). *Efeito leishmanicida in vitro do látex de Croton lechleri (Euphorbiaceae)*. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences. 36(3): p. 413-418.
- Bankova, V., Bertelli, D., Borba, R., Conti, B., Barbosa, I., Danert, C., Nogueira, M., Falcão, S., Isla, M., Papotti, G., Popova, M., Basso, K., Salas, A., Frankland, A., Vilczak, N., Sforcin, J., Simone-Finstrom, S., Spivak, M., Trusheva, B., Vilas-Boas, M., Wilson, M.,

- Zampini, C. (2016). *Standard methods for Apis mellifera Propolis research*. Recuperado de: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/00218839.2016.1222661?needAccess=true>.
- Bastos, E; Galbiati, C; Loureiro, M, (2011). *Indicadores físico-químicos e atividade antibacteriana de própolis marrom frente à Escherichia coli*. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/krxmJdHGGZsrLBB5tWMZYgtb/?lang=pt&format=pdf>
- Bates, D.O; Jones, R.O.P. (2003). *The Role of Vascular Endotelial Growth Factor in Wound Healing*. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2: 107 – 120.
- Bedascarrasbure, E; Maldonado Luis (2004). *Contenido de Fenoles y Flavonoides del Propóleos Argentino*. Argentina. Recuperado de http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/3/LAJOP_23_3_2_2_5OA9K8V7K9.pdf
- Bellón Leyva, S Calzadilla , Mesa, X.M. (2007). *Efectividad del uso del propóleos en el tratamiento de la estomatitis aftosa*. *Revista Cubana de Estomatología* 44(3), 0.
- Bezerra,A.M.F., Bezerra, K.K.S., Fernandes Filho, A., Casimiro, G.S., Pereira, R.S.m., Nuñez,E,E.M. (2015). *Action of Propolis on Microorganisms of the Oral Cavity: an Integrative Review*. *International Archives of Medicine*, 8
- Bradbear, N. (2005). *La Apicultura y los Medios de Vida Sostenible*. Folleto de la FAO sobre diversificación, 1. FAO Roma.
- Carrillo, M., Castillo, L., Mauricio,R. (2011). *Evaluación de la Actividad Antimicrobiana de Extractos de Propóleos de la Huasteca Potosina (México)*. Scielo. pp.21-28. vol.22, n.5. ISSN 0718-0764. Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/infotec/v22n5/art04.pdf>
- Carrión J. et al. (2010). *Evaluación de la actividad antioxidante, contenido de polifenoles totales y actividad antimicrobiana de fracciones de sangre de grado, Croton lechleri*. Lima:

IPEN Informe Científico Tecnológico; 9:25-28. Recuperado de <http://dspace.ipen.gob.pe/handle/ipen/658>

Castellanos, G; Rodríguez. G. (2005). *Estructura histológica normal de la piel del perro*. Colombia. Revista de Medicina Veterinaria.

Cavalcante Danielle Rodrigues Ribeiro , Paula Santos de Oliveira , Sandro Mota Góis , Andréa Ferreira Soares , Juliana Cordeiro Cardoso, Francine Ferreira Padilha, Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnio. (2011). Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. Recuperado de <http://www.bjorl.org//en-effect-green-propolis-on-oral-articulo-S1808869415308533?ref=busqueda&ant=X0212047X1124745X&sig=X0212047X11911320>

Cevallos-Verdesoto., Omar, D; Jaramillo-Jaramillo, C; Cuesta-Rubio, O; Zaldua, J; Garcia-Simón, G; Rojas de Astudillo, L. (2016). *Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del látex de Croton Lechleri*. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/959/95945988006.pdf>

CHEN, Z.P.; CAI, Y.; PHILLIPSON, J.D.(1994). *Studies on the anti-tumour, anti-bacterial, and wound-healing properties of dragon's blood*. Planta Med. 60(6):541-545.

Ciappini,M., Stoppani,F., Martinet,R & Alvarez, M (2013). *Actividad antioxidante y contenido de compuestos fenólicos y flavonoides en mieles de tréboles, eucalipto y alfalfa. Antioxidante activity and content of phenolic and flavonoids compounds in clovers, eucalyptus and lúcame honeys*. Rev. Cienc.Teno,15(19),45-51. Recuperado de <https://bit.ly/2KCWDz0>

Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS). (2001) *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eleventh informational supplement*. m100-s11, 21, 1.

Cordero, J.(2020). *Elaboración de guías para toma de muestra, procesamiento y análisis de coprológicos, raspados de piel y citología de oído para la Clínica Veterinaria Dog House*. Recuperado de https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/33715/12/2021_elaboracion_guias_toma.pdf

Corredor, C; Santamaría, Paola (2013). *Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas*. Colombia. Rev. Fac. Med. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v61n4/v61n4a14.pdf>

Cueva, N. (2017). *Impregnación de Croton Lechleri (sangre de drago) en gasas 100% co enfocado a laceraciones superficiales*. UNIVERSIDAD TECNICA DEL NORTE. Ecuador. Recuperado de <https://pdfs.semanticscholar.org/b4f3/b688d60edec4ae0ea34c4b99b2982af3a0f3.pdf>

D,Todorov Svetoslav; Otávio A.L. de Paula; Anderson C. Camargo; Danilo A. Lopes; Luís A. Nero. (2017). Combined effect of bacteriocin produced by *Lactobacillus plantarum* ST8SH and vancomycin, propolis or EDTA for controlling biofilm development by *Listeria monocytogenes*. Recuperado de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo-combined-effect-bacteriocin-produced-by-S0325754117300950?referer=buscador>

D. Gupta, B. Bleakley y R. K. Gupta, (2008). “*Dragon’s blood: Botany, chemistry and therapeutic uses,*” *Journal of Ethnopharmacology*;115, p. 361–380,

- De Marino S, Gala F, Zollo F et al. (2008). *Identification of minor secondary metabolites from the latex of Croton lechleri (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity*. *Molecules*: 13: 1219–1229.
- Díaz M, Becker DE. (2010). *Thermoregulation: physiological and clinical considerations during sedation and general anesthesia*. *Anesth Prog*. 57:25-32;quiz 33-34.
- Eisman,A; Blanca, J.(2018). *Anatomía y Fisiología de la Piel*. Manual de Dermatología. Edit. Grupo Aula Médica.
- Elnakady, Y., Rushdi, A., Franke, R., Abutaha, N., Ebaid, H., Baabbad, M., Omar, M., Al-Ghamdi, A. (2017). *Characteristics, chemical compositions and biological activities of propolis from Al-Bahah, Saudi Arabia*. *Scientific Reports*. Vol. 7, 723 – 730.
- Escudero J. (2013). “*Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de romero (Rosmarinus officinalis), Matico (Piperaduncum) y cola de caballo (Equisetum arvense) en heridas inducidas en ratones (Mus musculus)*”. ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. Ecuador. Recuperado de <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2611/1/56T00386.pdf>
- Farnesi, A. P., Aquino-Ferreira, R., De Jong, D., Bastos, J. K., & Soares, A.E.E. (2009). *Effects of stingless bee and honey bee propolis on four species of bacteria*. *Genetics and Molecular Research*, 8(2), 635-640. doi: <https://doi.org/10.4238/vol8-2kerr023>
- Farré, R.Frasquet, I.; Sánchez, A. (2004). *El própolis y la salud*. *Ars Pharmaceutica*, 45(1), 21-43. Recuperado de <https://doi.org/10.30827/ars.v45i1.5105>
- Fierro, W. (2000). *Evidencia Científica del Propóleo desde el punto de vista Médico*. Argentina. Recuperado de http://www.propoleo.cl/cientificospropolis/walter_fierro.pdf.

- Fiordalisi, S., Honorato, L., Loiko, M., Avancini, C., Veleirinho, M., Filho, L., Kuhnen, S. (2016). *The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants*. *Pubmed*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26723111>.
- Fossum, T.W. (2007). *Small Animal Surgery*. 3.ed. St. Louis: Mosby-Elsevier.p.159-176.
- Fuente, J. (2018). “*Fenoles en Castanea sativa Mill.: desde el monte a la industria*.” Universidad Oviedo. Recuperado de <https://bit.ly/31SaLcX>
- Fuliang Hu., H.R. Hepburn., Yinghua Li., M. Chen., S.E. Radloff., S. Daya. (2015). *Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models*.
- Gallardo y Barboza. (2015) *Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de Croton lechleri “Sangre de Drago”*. Bolivia. Revista Científica Ciencia Médica. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/4260/426041256003.pdf>
- Gálvez, L., Roque, M., Villavicencio, J., Petkova, M., y Madrid, M. (2006). *Pasta Terapéutica anti-A*. Producto (2da parte). *Odontol. Sanmarquina*. 9(2): p. 3- 7.
- Galvez, M. (2017). *Efecto analgésico del extracto seco atomizado de Croton lechleri (Sangre de dragón) comparado con el ketoprofeno sobre el dolor inducido en ratones*. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. Lima, Perú. Recuperado de https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/7133/Pauta_gm.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Geckil, H., Ates, B., Durmaz, G., Erdogan, S., & Yilmaz, I. (2005). *Antioxidant, Free Radical Scavenging and Metal Chelating Characteristics of Propolis*. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 1(1), 27-31

- GONZALES, G.F.; VALERIO, L.G. (2006). *Medicinal plants from Peru: a review of plants as potential agents against cancer*. *Anticancer Agents Med. Chem.* 6:429-444.
- Groot H, Rauen U. (1998) *Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids*. *Fundam Clin Pharmacol*; 3: 249-55.
- Guerrero, N. (2014). *Caracterización fitoquímica y actividad biológica de oryctanthus spicatus (Loranthaceae)*. Universidad Politécnica Salesiana Sede – Quito. Retrieved from <https://bit.ly/2J3G9wz>
- Gupta, D., Gupta, R., y Bleakley, B. (2008). *Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutics uses*. 115(3): 361-380.
- Gurtner, GC; Werner, S; Barrandon, Y and Longaker, MT. (2008) *Wound Repair and Regeneration*. *Nature*; 453: 314 – 321.
- Horosz B, Malec-Milewska M. (2013) *Inadvertent intraoperative hypothermia*. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 45:38-43.
- Huang, S., Zhang, C., Wang, K., Li, G., Hu, F. (2014). *Recent Advances in the Chemical Composition of propolis*. *Molecules*.
- JAKSCH, W.; GLAWISCHNIG, E. (1978). *Propedéutica clínica de las enfermedades internas y de la piel de los animales domésticos*. Trad. por Jaime Esaín Escobar. Saragoza, Esp., Acribia. p. 65-70.
- Jarvis, D. C. (1996). *La miel y otros productos naturales*, Ed. Apimondia, Bucaras. Habana CUBA. 35 p.
- Kalogeropoulos, N., Konteles, S. J., Troullidou, E., Mourtzinou, I., & Karathanos, V.T. (2009). *Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial properties of propolis extracts from Greece and Cyprus*. *Food Chemistry*, 116(2), 452-461

- Lacalle, A. (2008). *Propóleos, el antibiótico natural de la colmena*. Revista Agropesquera (85):56-61.
- Laszo F, Laszlo. (2012) *Aromaterapia Ltda. Sangue Cicatrizante da Floresta*. Recuperado de http://laszlo.ind.br/campanhas/sangue_de_dragao_laszlo.pdf
- Lazo, J., y Pareja, M. (2007). *Extracto de Croton lechleri y de Pelargonium Robertianum L. en el tratamiento de la gingivitis asociada al embarazo*. Kiru. 4(2): p. 52-59.
- López A, Cabrera A, Álvarez M, & Verdun, E. (2012). *Búsqueda de usos alternativos de propóleos en el control biológico de hongos fitopatógenos*. Facultad de ciencias agrarias UNNE. Argentina
- Loya, Y. (2018). *Comparación histopatológica del efecto cicatrizante de 2 tratamientos alternativos versus 1 tratamiento convencional en heridas experimentales dérmicas en cobayos en campo*. Recuperado <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/17186/1/T-UCE-0014-MVE-032.pdf>
- Marcucci, M,C. (1995). *Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity*, *Apidologie*, 26(1),83-99.
- Martinez & Figueroa J. (2003). *Espectro antimicrobiano del propóleos proveniente de apiarios de la zona norte del valle del Cauca y sur del Quindío*. (Tesis de pregrado). FMVZ. Universidad Nacional de Colombia.
- Martínez, F, Blanca, J (2018). *Anatomía y fisiología de la piel*. Recuperado de https://www.academia.edu/38963331/ANATOM%C3%8DA_Y_FISIOLOG%C3%8DA_DE_LA_PIEL

- Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). *Atlas de histología vegetal y animal. Órganos animales*. Recuperado de: http://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_inicio.php
- Mena, L., Tamargo, B., Salas, E., Plaza, L., Blanco, Y., Otero, A., & Sierra, G. (2015). *Determinación de saponinas y otros metabolitos secundarios en extractos acuosos de Sapindus saponaria L. (jaboncillo)* Determination of saponins and others secondary metabolites in aqueous extracts of *Sapindus saponaria L. (jaboncillo)*. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 20(1), 106–116. Recuperado de <https://bit.ly/2Livukb>
- Cuevas, L.(2016). *Microbiología clínica*. Recuperado de <https://www.sintesis.com/data/indices/9788490773185.pdf>
- Milanowsky D.J., Winter R.E., Elvin-Lewis M.P., Lewis W.H.(2002). *Geographic distribution of the alkaloid chemotypes of Croton lechleri*. *J. Nat. Prod.*;65:814–819. Recuperado de: [10.1021/np000270v](https://doi.org/10.1021/np000270v).
- Montalvo, C. (2018). *Sistema tegumentario: piel y anexos*. universidad nacional autónoma de México. México. Recuperado de <http://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/Sistema-tegumentario.pdf>
- Moposita, J. (2018). *Evaluación de tintura de propóleo como coadyuvante en la cicatrización de ovariohisterectomía en Canis familiaris*. UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO. Ambato, Ecuador. Recuperado de <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/28969/1/Tesis%20148%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-CD%20607.pdf>
- Moreno, A (2013). *VERTEBRADOS. Apuntes de Zoología*. Recuperado de <https://www.ucm.es/data/cont/docs/465-2013-08-22-M4%20VERTEBRADOS.pdf>

- Navarrete,G.(2003). *Histología de la piel*. México. Rev Fac Med UNAM. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2003/un034d.pdf>
- Navarro- Navarro, M.,Lugo- Sepúlvera, R.R.,del Carmen Garce'ia- Moraga, M., de la Rosa – López,R.,Robles-Zepeda,R.E.,Ruiz-Bustos,E.,&Velázquez-Contreras, C.A(2012).*Actividad antibacteriana y antioxidante de extractos metanolicos de propóleos de Magdalena de Kino y Sonoyta,Sonora,Biotecnia*.14(3),9-15
- Noriega, V. (2014). *El prpóleo; otro recurso terapéutico en la práctica clínica*. Univerdsidad de Cantabria. España. Recuperado de <repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/5580/NoriegaSalmonV.pdf>
- Ocampo, O. (2014). *Fenoles totales y actividad antioxidante en hojas de dos especies colombianas del género Meriania (melastomataceae)*. Rev. Colomb. Quim. 41-46.
- Oliveira, A.(2006). *Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/mioc/v101n5/v101n5a02.pdf>
- Ops, 2004. *Manual de toma de muestras para estudio bacteriológico, parasitológico y micológico*. Recuperado de <http://ops-uruguay.bvsalud.org/pdf/laboratorio.pdf>
- Ortiz, T; Mendoza C. (2003). *Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (Croton lechleri) frente al Helicobacter pylori*. Perú. Rev Med Hered 14 (2). Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2ao6.pdf>
- Palacios, G (2009). *“Estudio comparativo de la respuesta tisular al relleno alveolar a base de Aloe vera y Croton lechleri, en Alvéolos post exodoncia en incisivos de Cavia porcellus”* . Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú. Recuperado de <http://www.cop.org.pe/bib/tesis/GRISELYULLIANAVADILLOPALACIOS.pdf>

- Paredes, F; Yanavilca, R; Rodríguez, R; Márquez M. (2010). *Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Conejo*. Recuperado de <https://repositorio.ins.gob.pe/xmlui/bitstream/handle/INS/116/CNPB-0001.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- Peña, R.(2008). *Estandarización en propóleos: antecedentes químicos y biológicos*. Chile. Cien. Inv. Agr. 35(1). Recuperado de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ciagr/v35n1/art02.pdf>
- Pereira, U, Garcia-Le,G, Grégoire Le Gal , Boulais ,N Lebonvallet,N, Dorange,G Lefevre, L, Agne's Gougerot, Misery, L.(2010). *Effects of sangre de drago in an in vitro model of cutaneous neurogenic inflammation*. Recuperado de <https://scihub.se/https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01090.x>. Francia.pag.796.
- Pérez, M; Menéndez. (2014). *Uso de los antisépticos en atención primaria*. España. Elsevier España. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656714700563>
- Pérez, S. (2016). *Determinación de Flavonoides y Actividad Antioxidante de Cladodios de Nopal (Opuntia ficus-indica)*. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL FACULTAD. Retrieved from <https://bit.ly/2X6fzwC>
- Pieters,L (1993) *Isolation of a Dihydrobenzofuran lignan from south American Dragon's blood (croton spp.) as an inhibitor of cell proliferation*. Belgic. Journal of Natural Products.
- Picazo,J. (2000). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Recuperado de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia11.pdf>
- Puente de la Vega, A. (2010). *Actividad antibacteriana in vitro de soluciones de propoleo etanolico sobre dos bacterias periodontopatogenas frecuentes en la enfermedad*

- Gingivoperiodontal*. HOSPITAL MILITAR CENTRAL, LIMA. Perú. Recuperado de <http://www.cop.org.pe/bib/tesis/ALANDANNYCALDERONPUENTEDELAVEGA.pdf>
- Reyes, B; Mustoe, T. (1992). *Cicatrización: conceptos actuales*. Colombia. Recuperado de <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1992-07-.pdf>
- Reyes, J. (2018). *Efecto antimicrobiano del extracto etanólico de propóleo ecuatoriano frente a cepas de Aggregatibacter Actinomycetemcomitans y Porphyromonas Gingivalis*. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16632/1/T-UCE-0015-ODO-046.pdf>
- Rice-Evans CA, Packer L. (2003). *Flavonoids in health and disease*. 2nd ed. New York: M. Dekker.
- Risco, E., Vila, R., Henriques, A., y Cañigüeral, S. 2005. *Bases químicas y farmacológicas de la utilización de la sangre de drago*. Revista de Fitoterapia. 5(2): p. 101-114.
- Rodríguez, J. (2012). *“Utilización de proteína vegetal (nupro) en la alimentación de conejos neozelandés desde el destete hasta el inicio de la reproducción”*. ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. Ecuador. Recuperado de <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2151/1/17T1125.pdf>
- Rodríguez, M., Melotti, V., Dorneles, T., Spasiani, J., Oliveira, V. (2020). *Avaliar o efeito de dois diferentes produtos naturais a base seiva do sangue de dragão (Croton Lechleri), no tratamento de feridas por segunda intenção em equinos*. Brasil.
- Rodríguez, M; Brizuela, A.(2011). *Queratinización: Fisiología cutánea*. Venezuela. Recuperado de <https://core.ac.uk/download/pdf/267080654.pdf>
- Rodríguez-Archillaa, A; Raissouni, T. (2017). *Ensayo clínico aleatorizado sobre la efectividad de tratamientos alternativos en la estomatitis aftosa recurrente*. Recuperado de

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-ensayo-clinico-aleatorizado-sobre-efectividad-S0025775317300349?referer=buscador>

Rojas, L., Jaramillo, C., & Lemus, M. (2015). *Métodos Analíticos para la Determinación de Metabolitos Secundarios de Plantas*. (T. Fontaines, K. L. Zambrano, J. Maza, & C. Aguilar, Eds.) (UTMACH). Machala-Ecuador: UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA. Recuperado de <https://bit.ly/2x8BaVN>

Rojas, L; Figueroa, J (2006). *PERFIL ANTIMICROBIANO POR CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI) DE PROPÓLEOS PRODUCIDO POR EMPRESAS ASOCIATIVAS EN COLOMBIA*. Colombia. pag, 8.

Salas, A., Alberto, M., Zampini, I., Cuello, A., Maldonado, L., Ríos, J., Schmeda Hirschmann, G., Isla, M (.2016). *Biological activities of polyphenols-enriched propolis from Argentina arid regions*. *Moleculas*. ELSEVIER. 144 - 160.

Sánchez, M. (2014). *Uso del propóleos en el proceso de cicatrización post extracción dentaria en pacientes diabéticos*. UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL. Ecuador. Recuperado de <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/5266/1/RAMOSmartha.pdf>

SANDOVAL, M.; OKUHAMA, N.; CLARK, M.; ANGELES, F.; LAO, J.; BUSTAMANTE, S.; MILLER, M.(2002). *Sangre de Drago (Croton palanostigma) induces apoptosis en human gastrointestinal cáncer cells*. *J. Ethnopharmacol*. 80(2- 3):121-129.

Senet, P. (2008). *Fisiología de la cicatrización cutánea*. México. Elsevier Inc. Recuperado de http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/cirugia_/wp-content/uploads/2018/07/Fisiolog%C3%ADa-de-la-cicatrizaci%C3%B3n-cut%C3%A1nea.pdf

- Shen, E; Hernandez, L; Franco, SL; Gonçalves, CCM y Baesso, ML.(2009). *Dynamics of reepithelialisation and penetretion rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing*. Anal. Chim. Acta.; 635: 115 – 120
- Silva-Carvalho, R., Baltazar, F., & Almeida-Aguiar, C. (2015). *Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Recuperado de <http://dx.doi.org/10.1155/2015/206439>
- Sudheesh S,Sandhya C, Sarah KA, Vijayalakshmi NR.(1999). *Antioxidant activity of flavonoids from solanum melongena*. Phytother Res; 13: 393-396.
- Suran, J., Bačić, I., Radić, B., Benić, M. (2015). *Intramammary propolis formulation for prevention and treatment of mastitis in dairy ruminants*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*.
- Tamariz, J., Capcha, R., Palomino, E., y Aguilar, J. (2003). *Actividad antibacteriana de la Sangre de Grado (Croton lechleri) frente a Helicobacter Pylori*. Rev Med Hered. 14(2): p. 81-88.
- Teles, F., Machado da Silva, T., Pessoa de Cruz Junior, F., Honorato, V. H., de Oliveira Costa, H., Fernandes Barbosa, A. P., Gomes de Oliveira, S., Porfirio, Z., Braga Lobório, A., Lerner Borges, R., & Fanelli, C. (2015). *Brazilian Red Propolis Attenuates Hypertension and Renal Damage in 5/6 Renal Ablation Model*. Plos One, 10(1), 1- 15. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116535>
- Tito, H., Amoroso, A., Aponte, P., Ross., Olivero, F. (2017). *Use of propolis in complex wounds*. Argentina. Recuperado de http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/12200650071_833/pdf/12200650071.pdf

- Tito, V; Trujillo, F.(2018). *Heridas y Cicatrización*. Recuperado de https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/Medicina/cirugia/Tomo_I/Cap_01_Heridas%20y%20Cicatrizaci%C3%B3n.htm
- Tovalino F,(2008). *Evaluación in vitro del efecto antibacteriano del extracto etanólico de propóleo de Oxapampa - Perú sobre cultivos de Streptococcus mutans (ATCC 25175) y Staphylococcus aureus (ATCC 25923)*. Perú. Revista Estomatológica Herediana. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=421539355004>
- TRIGO TAVERAS, FJ.; MATEOS POUMIÁN, A. (1993). *Patología general veterinaria*. 2 ed. México, D.F., Interamericana. p. 123-143.
- Ucasal,(2013). *Microbiología*. Recuperado de <http://www.ucasal.edu.ar/htm/agro-veterinaria/programas/123.75-1900.pdf>
- UNIFESP. (2020). *Guía anestesia e analgesia em animais de laboratorio*. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP; Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA. Brasil. Recuperado de https://ceua.unifesp.br/images/documentos/CEUA/Guia_Anestesia_Analgesia_CEUA_UNIFESP_14072020_Final.pdf
- USDA. (2018). *National Plant Germplasm System*. Recuperado de <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxonomydetail.aspx?id=411368>
- Vargas-Sánchez, R. D., Torrescano-Urrutia, G. R., Acedo-Félix, E., Carvajal-Millán, E., González-Córdova, A. F., Vallejo-Galland, B., Torres-Llanez, M. J., & Sánchez-Escalante, A. (2014). *Antioxidant and Antimicrobial Activity of Commercial Propolis Extract in Beef Patties*. Journal of Food Science, 79(8), 1499-1504. Recuperado de <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12533>

- Vaz Lopes,T, (2014). *Avaliação da ação cicatricial da seiva do Croton lechleri*. UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS. Brazil. Recuperado de http://repositorio.ufpel.edu.br:8080/bitstream/prefix/3064/1/dissertacao_thiago_lopes.pdf
- Velásquez, M.(2018). *Valoración clínica del tiempo y proceso de cicatrización de heridas experimentales tras la aplicación tópica de miel de abejas y propóleos en cobayos*. UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR. Quito, Ecuador. Recuperado de <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/16158/1/T-UCE-0014-MVE-017.pdf>
- Venegas, Y., Peña, C., Pastene, E., ontreras, D. (2016). *A new near-infrared method for simultaneous determination of caffeic acid phenethyl ester and antioxidant activity of propolis samples*. Journal of Apicultural Research. 220- 253.
- Verdesoto,D, Jaramillo,C, Rubio,O , Zaldua,J, Simón,G, Astudillo,L. (2016). *Composición química, actividad cicatrizante y toxicidad del látex de Croton lechleri*. Ecuador. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/959/95945988006.pdf>
- W Greenaway; T Scaysbrook ; F Whatley (1990). *The Composition and Plant Origins of Propolis: A Report of Work at Oxford*. Reino Unido.
- Wallace, J. (2000). *South American tree sap is a pain killer, anti-inflammatory and antibiotic*, Natural Science
- Wolmers, S; Hernández, P (2016). *Efecto de extracto etílico de propóleo de abeja melífera (Apis mellifera scutellata) como alternativa natural en el proceso de cicatrización de heridas en cabras raza saanen*. UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR. El Salvador. Recuperado de <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/9787/1/13101609.pdf>
- Ysaura, M.(2011). *Efecto del propóleo en la reparación de heridas cutáneas inducidas en cuyes (Cavia porcellus L.)*. UNIVERSIDAD NACIONAL AGRARIA DE LA SELVA. Perú.

Recuperado de <https://repositorio.unas.edu.pe/bitstream/handle/UNAS/784/TZT-549.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Zeighampour F, M Mohammadi-Sichani, E Shams and NS Naghavi, (2013). *Antibacterial activity of propolis ethanolic extract against antibiotic resistance bacteria isolated from burn wound infections*. Zehedan Journal of Research in Medical Sciences, 16: 25-30.

Zwolan, Mereta, Others, (2000). *Bacteriostatic action of the volatile oils obtained from propolis extracts in relation to Staphylococcus aureus*. Herba Polonica, 46 (1),30-34

9. ANEXOS



Figura 6. Materiales pos quirúrgico



Figura 7. Tricotomía parte dorsal



Figura 8. Anestesia IM (Xilacina, Acepromaxina, ketamina)



Figura 9. Antisepsia (Clorhexidina)



Figura 10. Incisión de la piel



Figura 11. Incisiones a nivel dorsal

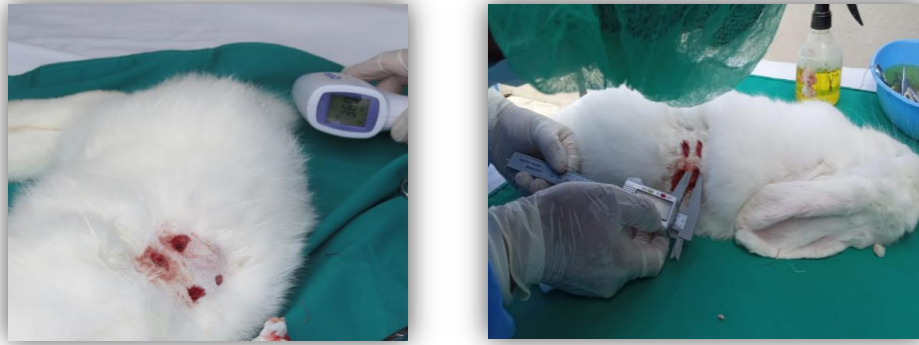


Figura 12. Toma de datos (Temperatura, tamaño de la cicatriz)



Figura 13. Colocación de productos (propóleos 30,10 % y sangre de drago y control)



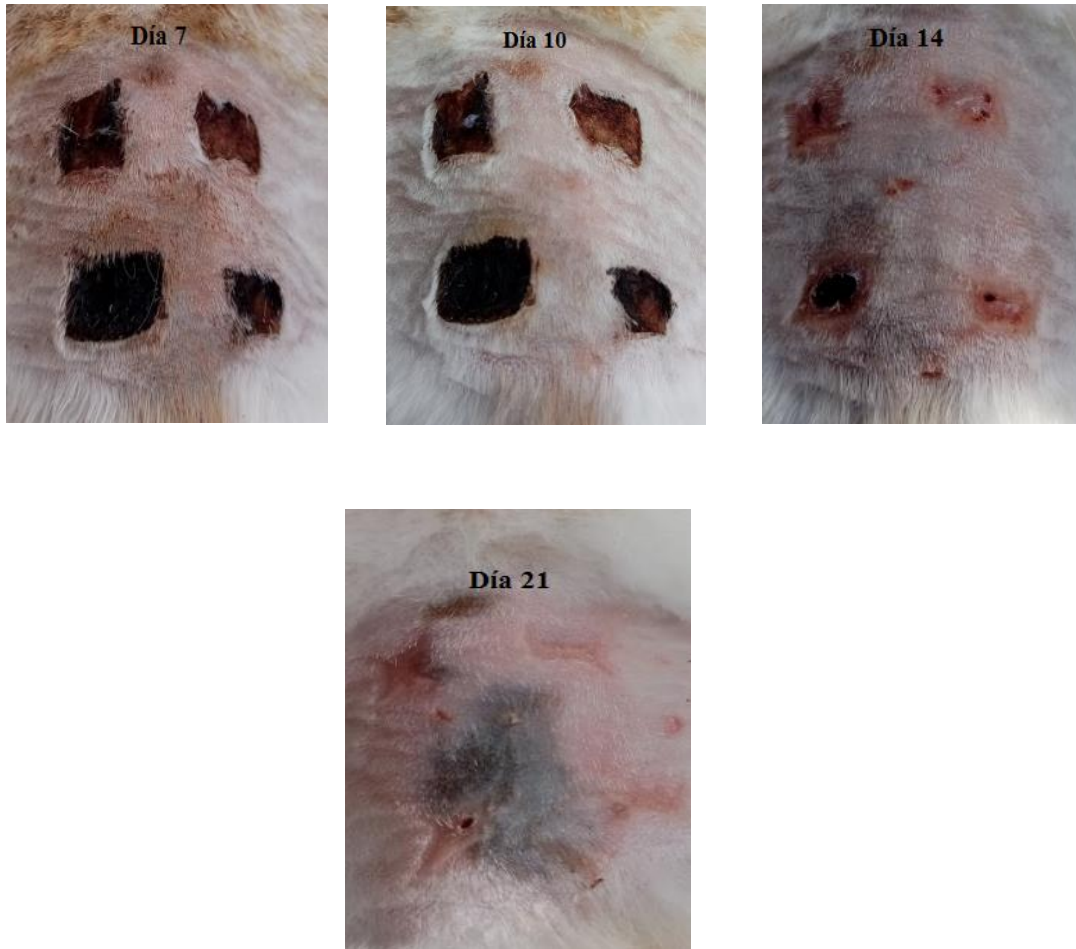


Figura 14. Productos colocados los días 1, 2, 3, 4, 5 y proceso de cicatrización del conejo 1 hasta el día 21.



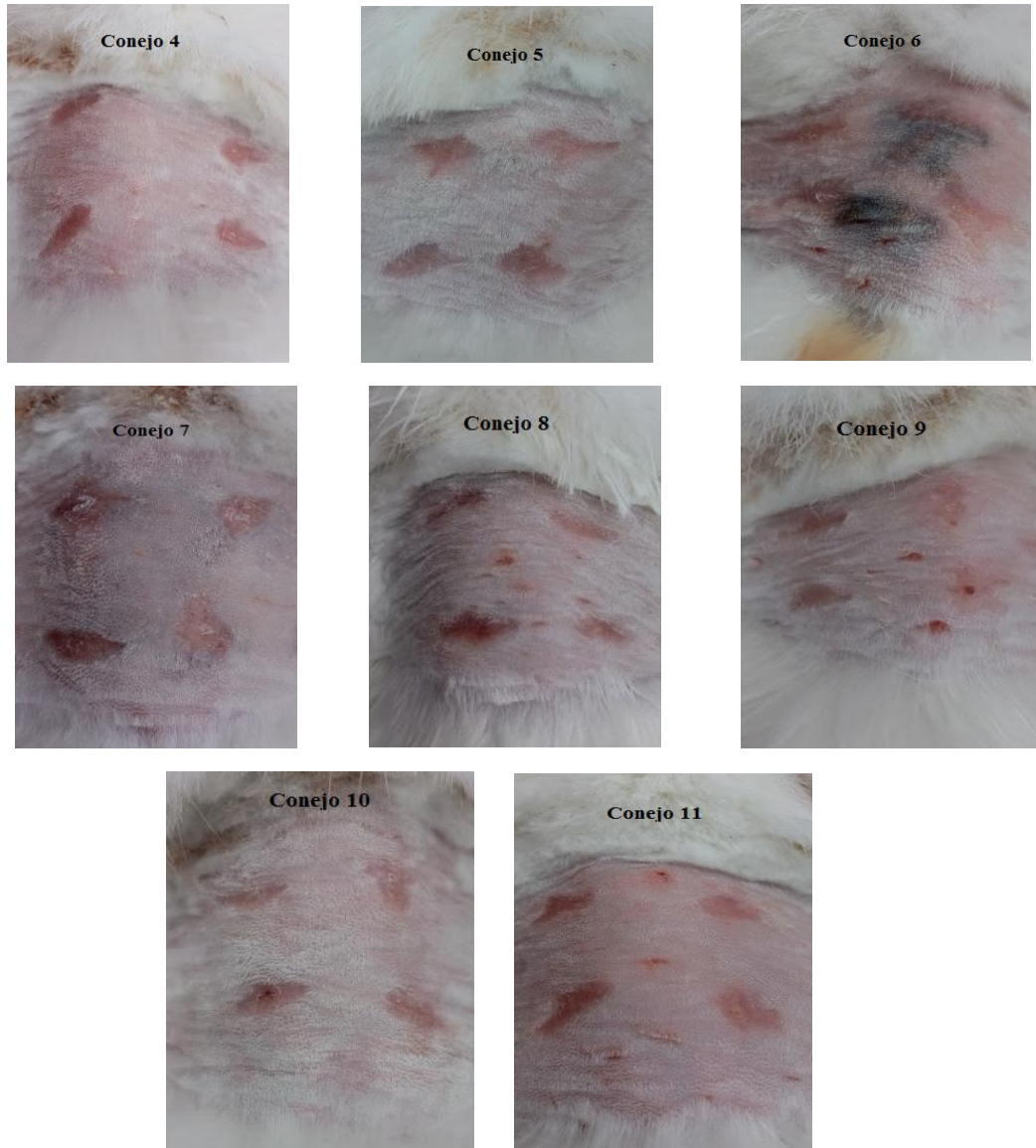


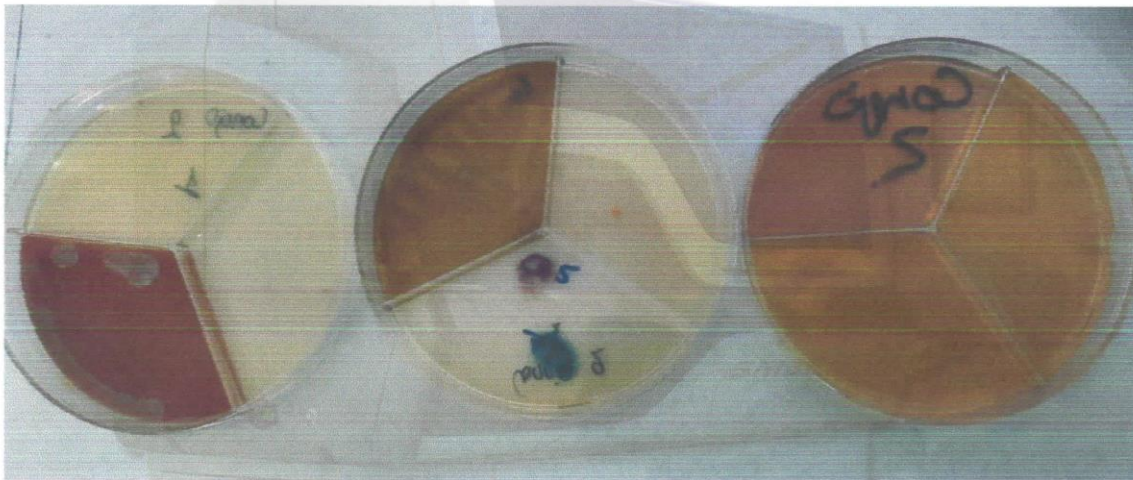
Figura 15. Finalizaciones de las cicatrizaciones

CULTIVOS Y ANTIBIOGRAMAS DE CONEJO

CULTIVOS DE LA PIEL DE CONEJO

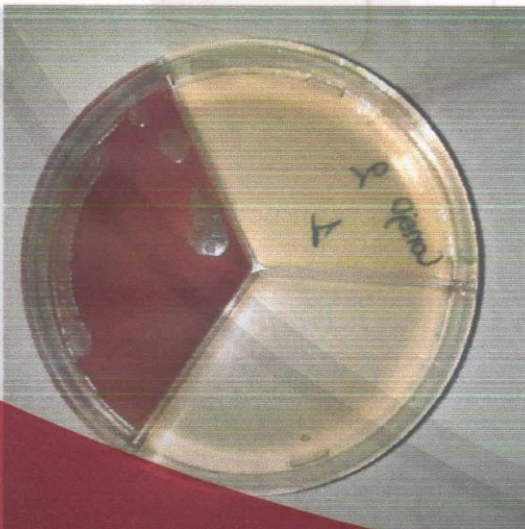
En cultivos de las muestras de piel de conejo se encontraron 3 bacterias

1. *Estafilococo epidermidis*
2. *Escherichia coli*
3. *Enterococo fecalis*



1. Germen encontrado: *Estafilococo epiermidis*

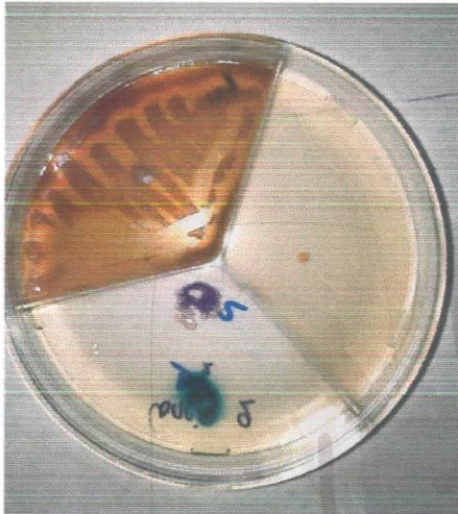
Crecimiento: Escaso



Dr. Santiago Tixi
Bioquímico Farmacéutico
Bioquímico Clínico
Lu. 1896

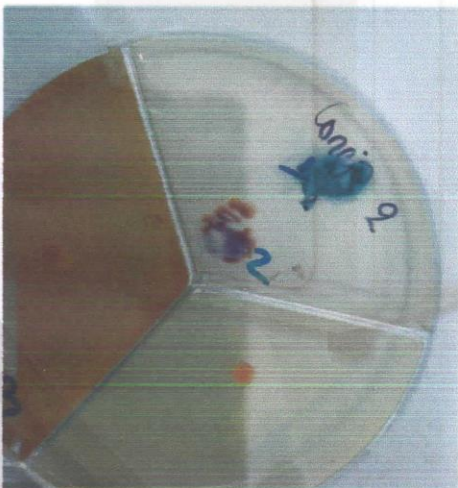
2. Germen encontrado: *Escheriachia coli*

Crecimiento: Abundante





3. Germen encontrado: *Enterococo fecalis*

Crecimiento: Escasa




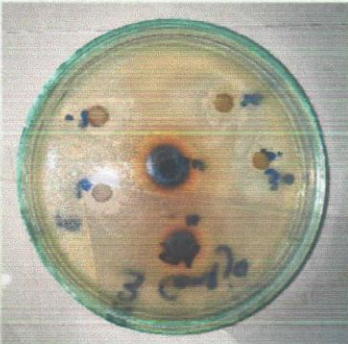
Dr. Santiago Tixi
Bioquímico Farmacéutico
Bioquímico Clínico
L.U. 1896

MUESTRAS DE CONEJO



Bacteria	Halo de Inhibición	
Estafilococo epidermidis	Concentración 10 ul	Concentración 20 ul
		
<ul style="list-style-type: none"> Sangre de Drago Propóleo al 30% Propóleo al 10% 	15mm	16mm
Ampicilina (10 mcg)	8mm	11mm
Cefuroxime (30 mcg)	6mm	9mm
Trimetropin sulfa (25 mcg)	26 mm	Sensible
Ciprofloxacina (5 mcg)	28 mm	Sensible
Amikacina (30 mcg)	5 mm	Resistente
	4 mm	Resistente
	26 mm	Sensible

Dr. Santiago Tixi
Bioquímico Farmacéutico
Bioquímico Clínico
L. 1896

MUESTRAS DE CONEJO

Bacteria	Halo de Inhibición	
Enterococcus Faecalis	Concentración 10 ul	Concentración 20 ul
		
• Sangre de Drago	19 mm	22 mm
• Propóleo al 30%	12 mm	16mm
• Propóleo al 10%	8 mm	9mm
• Ampicilina (10 mcg)	20 mm	Sensible
• Cefuroxime (30 mcg)	26 mm	Sensible
• Trimetropin sulfa (25 mcg)	20 mm	Sensible
• Ciprofloxacina (5 mcg)	24 mm	Sensible
• Amikacina (30 mcg)	19 mm	Sensible

Dr. Santiago Tixi
Bioquímico Farmacéutico
Bioquímico Clínico
L.N. 1896

MUESTRAS DE CONEJO		
Bacteria	Halo de Inhibición	
Escherichia Coli	Concentración 10 ul	Concentración 20 ul
		
• Sangre de Drago	19 mm	24mm
• Propóleo al 30%	10 mm	15mm
• Propóleo al 10%	6 mm	7mm
• Ampicilina (10 mcg)	26 mm	Sensible
• Cefuroxime (30 mcg)	24 mm	Sensible
• Trimetropin sulfa (25 mcg)	6 mm	Resistente
• Ciprofloxacina (5 mcg)	28 mm	Sensible
• Amikacina (30 mcg)	20 mm	Sensible

Dr. Santiago Tixi
Bioquímico Farmacéutico
Bioquímico Clínico
L.U. 1896

EMERGENCIA 24 HORAS

RESULTADOS EN 1 HORA

Guayaquil y Av. Eloy Alfaro casi esquina.
Frente a las canchas de La Dolorosa - Riobamba

Telf. (03) 2628 667 - 099 992 0954 / e-mail: santiago0580@yahoo.com

Figura 16 Resultados del laboratorio del cultivo y antibiograma (BIOLAB – Riobamba)