

UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR

Facultad de Ciencias Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente

Carrera de Medicina Veterinaria

PERFIL DE PROYECTO DE INVESTIGACION

TEMA:

RESPUESTA CICATRIZANTE AL TRATAMIENTO CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS VS MIEL DE MANUKA MEDIANTE LA ESCALA DE BYUNG JOO

AUTORAS:

Melissa Lizeth Poma Ramírez

Deyaneira Estefany Sánchez Jácome

TUTOR:

Dr. Jagger Segura PhD.

GUARANDA – ECUADOR

2024

RESPUESTA CICATRIZANTE AL TRATAMIENTO CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y MIEL DE MANUKA MEDIANTE LA ESCALA DE BYUNG JOO, EN CONEJOS (*Oryctolagus cuniculus)*

REVISADO Y APROBADO POR:

.....

Dr. Jorge Jagger Segura Ochoa. MSc.

TUTOR

.....

Dra. Cynthia Ramos MSc.

PAR LECTOR

.....

Dra. Jenny Martinez MSc.

PAR LECTOR

CERTIFICACIÓN DE AUTORIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Nosotras, Melissa Lizeth Poma Ramirez, con CI: 2350086944; Deyaneira Estefany Sánchez Jacome, con CI: 2350086944, declaramos que el trabajo y los resultados presentados en este informe, no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional; y, que las referencias bibliográficas que se incluyen han sido consultadas y citadas con su respectivo autor (es).

La Universidad Estatal de Bolívar, puede hacer uso de los derechos de publicación correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, su Reglamentación y la Normativa Institucional vigente.

.....

Melissa Lizeth Poma Ramirez
AUTOR
CI: 2350086944

.....

Deyaneira Estefany Sánchez Jacome
AUTOR
CI: 1725194482

NOTARIA CUARTA DEL CANTON GUARANDA

.....

Dr. Jorge Jagger Segura Ochoa. MSc.
TUTOR
CI: 0201584729

ESCRITURA N°20240201004P00579

DECLARACIÓN JURAMENTADA

OTORGAN:

MELISSA LIZETH POMA RAMIREZ Y
DEYANEIRA ESTEFANY SANCHEZ JACOME
CUANTÍA: INDETERMINADA
Di 2 COPIA

P.A.
En el Cantón Guaranda, Provincia Bolívar, República del Ecuador, hoy viernes a los diecinueve días del mes de julio del año dos mil veinticuatro, ante mi **DOCTORA MS. GINA LUCIA CLAVIJO CARRION, NOTARIA CUARTA DEL CANTÓN GUARANDA,** comparecen con plena capacidad, libertad y conocimiento, a la celebración de la presente escritura, la señorita **MELISSA LIZETH POMA RAMIREZ,** de estado civil soltera y **DAYANEIRA ESTEFANY SANCHEZ JACOME**, de estado civil soltera, ambas partes por sus propios y personales derechos en calidad de OTORGANTES. Las comparecientes declaran ser de nacionalidad ecuatoriana, mayores de edad, de estado civil como se deja expresado, de ocupación estudiantes ambas partes, domiciliadas la primera en comparecer en la parroquia Chiguilpe, cantón Santo Domingo de los Colorados, provincia Santo Domingo de los Tsáchilas, con número celular cero nueve ocho seis dos cuatro cinco uno dos seis; y, con correo electrónico mepoma@mailes.ueb.edu.ec; y la segunda en comparecer domiciliada en la parroquia Guanujo, cantón Guaranda, provincia Bolívar, con teléfono celular número cero nueve ocho cero tres cinco tres cuatro seis nueve; y, con correo electrónico desysanchez@mailes.ueb.edu.ec; hábiles en derecho para contratar y contraer obligaciones, a quienes de conocerles doy fe, en virtud de haberme exhibido sus documentos de identificación cuyas copias fotostáticas debidamente certificadas por mí, agrego a esta escritura, a petición de las comparecientes se adjunta sus documentos personales como cedulas y certificados de votación, como documentos habilitantes. Advertidas las comparecientes por mí la Notaria de los efectos y resultados de esta escritura, así como examinadas que fueron en forma aislada y separada de que comparecen al otorgamiento de esta escritura sin coacción, amenazas, temor reverencial, ni promesa o seducción instruidos por mí de la obligación que tienen de decir la verdad con claridad y exactitud; y, advertidos sobre la gravedad del juramento y de las penas de perjurio, me solicitan que recepte su declaración juramentada. Nosotros: **MELISSA LIZETH POMA RAMIREZ Y DAYANEIRA ESTEFANY SANCHEZ JACOME,** declaramos bajo juramento que los criterios e ideas emitidos en el presente proyecto de investigación, es de nuestra absoluta autoría, titulado: RESPUESTA CICATRIZANTE AL TRATAMIENTO CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS VS MIEL DE MANUKA MEDIANTE LA ESCALA DE BYUNG JOO. Previo a la obtención del título de Medicas Veterinarias, otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar, a través de la Facultad de Ciencias Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente.- Es todo cuanto podemos declarar en honor a la verdad.- Para su celebración y otorgamiento se observaron los preceptos de ley que el caso requiere y leída que les fue íntegramente a las comparecientes por mí la Notaria, aquellas se afirman y ratifican en la aceptación de su total contenido y firman junto conmigo en unidad de acto, incorporando al protocolo de esta Notaria la presente escritura de Declaración Juramentada, de todo lo cual doy Fe.----------

SRTA. MELISSA LIZETH POMA RAMIREZ.
C.C. 2350086944

SRTA. DAYANEIRA ESTEFANY SANCHEZ JACOME.
C.C. 1725194482

DOCTORA MSc. GINA CLAVIJO CARRION
NOTARIA CUARTA DEL CANTÓN GUARANDA

NOTARIA CUARTA DEL CANTÓN GUARANDA

NOMBRE DEL TRABAJO

Version 6 Tesis correccion.pdf

AUTOR

Deyaneira Sánchez

RECUENTO DE PALABRAS

17606 Words

RECUENTO DE CARACTERES

91309 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

83 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.6MB

FECHA DE ENTREGA

Jul 2, 2024 5:22 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jul 2, 2024 5:23 PM GMT-5

6% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de Internet
- Base de datos de trabajos entregados
- Fuentes excluidas manualmente

DR. JAIRO SOSA

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación está dedicado a mi familia; mis padres, mis hermanas y mis sobrinos. quienes han sido mi soporte y gran apoyo en cada momento. Su ejemplo ha sido mi inspiración para perseverar en mi camino académico y mejorar cada día.

Melissa Lizeth Poma Ramirez

Este proyecto de investigación está dedicado a:

A mis héroes sin capa, mamá y papá, quienes han escuchado incontables horas de quejas y lágrimas durante este largo recorrido académico brindandome paciencia, apoyo y sobretodo templanza. Al calorcito de mi corazón, mis hermanas, que han sido refugio y paz en todas mis tormentas. A mis bullies y compañeros de camino, mis hermanos, por siempre tener un empujón ante la caída, mi valentía se nutrió de ustedes y finalmente a la inspiración en cuatro patas de esta idea, mis mascotas Sisu y Buxy, verlas crecer y caminar es mi pequeño milagro en tierra.

Sánchez Jácome Deyaneira Estefany

AGRADECIMIENTO

Agradecemos principalmente a Dios que nos ha dado la fortaleza para seguir adelante durante las pruebas más difíciles. Agradecemos profundamente a nuestros padres por su constante orientación y sabiduría, que han sido nuestra brújula en el camino hacia el bien. Su inquebrantable respaldo durante nuestra educación ha sido el motor que nos ha impulsado a alcanzar este logro académico.

Extendemos nuestro sincero agradecimiento a nuestro tutor, el Doc. Jagger Segura, y al Ing. Frank Verdezoto, quienes con su paciencia, disponibilidad e intelecto nos han sabido guiar en nuestro proyecto de titulación. Su destacado desempeño como buenos docentes ha sido fundamental para poder culminar nuestra investigación con éxito.

Finalmente, queremos expresar un fraterno agradecimiento a nuestros amigos y futuros colegas, cuyo compañerismo, cooperación y apoyo fueron esenciales durante la redacción y consolidación de este proyecto. Su amistad y fe fueron, sin duda, un impulso para alcanzar nuestros propósitos.

Poma Ramirez Melissa Lizeth

Sánchez Jacome Deyaneira Estefany

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CONTENIDO	PÁG.
CAPÍTULO I	*1*
1.1. INTRODUCCIÓN	1
1.2. PROBLEMA	3
1.3.OBJETIVOS	4
Objetivo general	4
Objetivos específicos	4
1.4. HIPÓTESIS	5
CAPÍTULO II	*6*
2. MARCO TEÓRICO	*6*
2.1. Conejo	6
2.1.1. Origen	6
2.1.2. Taxonomía	6
2.1.3. Generalidades	6
2.1.4. Razas de conejos	7
2.2. Heridas	9
2.2.1. Heridas en conejos	9
2.2.2. Clasificación	10
2.2.3. Fases de cicatrización	12
2.2.4. Tipos de Cicatrización	14
2.2.5. Factores que alteran la cicatrización	14
2.3. Curación	15
2.3.1. Métodos de terapia y protocolos	15
2.3.2. Métodos de medición la cicatrización	16
2.4. Plasma rico en plaquetas	18
2.4.1. Trombopoyesis	18
2.4.2. Respuesta plaquetaria	19
2.4.3. Factores de crecimiento	19

2.4.4. Métodos de obtención PRP 21

2.5. Miel de manuka 22

2.5.1. Características 23

2.5.2. Aplicación 23

2.5.3. Actividad biológica 24

 Clasificación 26

2.5.5. Efecto de la miel de manuka en la fisiología de la herida 27

CAPÍTULO III *29*

3. MARCO METODOLÓGICO *29*

3.1. Ubicación de la investigación 29

 Localización de la investigación 29

 Situación geográfica y climática 29

 Zona de vida 29

3.2. Metodología 29

3.2.1. Material experimental 29

3.2.2. Factores en estudio 30

3.2.3. Tratamientos 30

3.2.4. Descripción técnica del ensayo 30

3.2.5. Tipo de diseño experimental 30

3.2.6. Tipo de análisis 30

3.2.7. Métodos de evaluación y datos a tomarse 31

3.2.8. Manejo de la investigación 32

CAPITULO IV *35*

4.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 35

4.1.1. Grado de cicatrización 35

4.1.2. Porcentaje de cicatrización 42

4.1.3. Tiempo de cicatrización 50

4.1.4. Análisis del costo parcial de los tratamientos 52

COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS 54

CAPÍTULO V *55*

5.1. CONCLUSIONES 55

5.2. RECOMENDACIONES 56

BIBLIOGRAFÍA *57*

ANEXOS 1

Anexo 1. Mapa de ubicación de la investigación 1

Anexo 2. Croquis del ensayo 1

Anexo 3. Base de datos 2

Anexo 4. Formato de ficha de recolección de datos 4

Anexo 5. Fotografias 5

Anexo 6. Glosario de términos técnicos 8

ÍNDICE DE TABLAS

N°	Detalle	Pág.
1.	Taxonomía del conejo	6
2.	Escala del método de Vancouver	17
3.	Sistema de clasificación del metilglioxal	26
4.	Sistema de calificación del factor único de manuka	27
5.	Tratamientos	30
6.	Análisis de varianza	31
7.	Escala de Byung Joo	32
8.	Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el tratamiento con plasma rico en plaquetas	35
9.	Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el tratamiento con miel de manuka	37
10.	Análisis cualitativo para la variable grao de cicatrización del grupo testigos	39
11.	Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el día crítico	40
12.	Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 5	42
13.	Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 5	43
14.	Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 10	44
15.	Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 10	45
16.	Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 20	46
17.	Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 20	47
18.	Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 30	48
19.	Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 30	49
20.	Prueba de Tukey al 5% para el tiempo de cicatrización por tratamientos	50
21.	Análisis del costo parcial del tratamiento con miel de manuka	52
22.	Análisis del costo del tratamiento con plasma rico en plaquetas	53
23.	Análisis de las diferencias de los costos parciales de los tratamientos	53

ÍNDICE DE GRÁFICAS

N°	Detalle	Pág.
1.	Frecuencia de etapas durante los días en los que se administró el tratamiento con plasma rico en plaquetas	35
2.	Frecuencia de etapas durante los días en lo que se administró el tratamiento con plasma rico en plaquetas	37
3.	Frecuencia de etapas durante los días del grupo testigo	39
4.	Frecuencia de etapas en el día crítico de todos los tratamientos	41
5.	Promedios de porcentaje de cicatrización al día 5	43
6.	Promedios de porcentaje de cicatrización al día 10	45
7.	Promedios de porcentaje de cicatrización al día 20	49
8.	Promedios de porcentaje de cicatrización al día 30	49
9.	Promedios del porcentaje de cicatrización en función de los días de estudio	51

ÍNDICE DE ANEXOS

N°	Detalle	Pág.
1.	Mapa de ubicación de la investigación.	1
2.	Croquis del ensayo	1
3.	Base de datos	2
4.	Formato de ficha de recolección de datos	4
5.	Fotografias	5
6.	Glosario de términos técnicos	7

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

En la antigüedad, los médicos asociaban la cicatrización de las heridas con la formación de pus por lo que cubrían las heridas con apósitos y emplastos para producirla, hasta que se descubrió que solo mantener la herida limpia y tapada conducía a su evolución más satisfactoria. Actualmente el desarrollo tecnológico de los apósitos en relación con la valoración global pacientes con heridas infectadas, reduce complicaciones y costos aumentados las tasas de curación de estas entidades. Hasta hace poco, el cuidado de heridas se presta especial atención a su tratamiento protector con diversos materiales que han ido mejorando con el tiempo. (Sánchez et al., 2021)

En Ecuador a la mayoría de las clínicas veterinarias, llegan casos clínicos que deben catalogarse como urgencias o emergencias, ya sean ocasionadas por accidentes o por peleas con otros animales. Tomando en cuenta que, la mayor parte de la población tiene mascotas y muchas veces los mantienen fuera de sus domicilios ocasionando que el animal sufra heridas graves y es por ello que el clínico debe tener conocimiento de los mecanismos etiológicos responsables para saber cómo elegir el método terapéutico más adecuado. (Pavletic, 2020)

Las terapias regenerativas en la actualidad tienen gran importancia ya que ayudan a detener el desarrollo del problema médico y además favorece la reversión de este sin provocar efectos secundarios ya que aumenta la síntesis de colágeno y los factores de crecimiento ejercen un gran efecto en la recuperación de tejidos, dentro de esta terapia se encuentra la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) que al ser un derivado de la sangre permite la construcción de nuevo tejido y aunque su uso en medicina veterinaria ha sido implementado en el campo de traumatología, recientes investigaciones han demostrado que esta terapia es capaz de ayudar en la curación de heridas abiertas convirtiéndolo en un proceso económico, eficiente y necesario para el correcto desenlace de la misma. Por otro lado, la miel de manuka también ha sido utilizada como remedio para las heridas debido a su concentración

de metilglioxal que tiene una función antimicrobiana permitiendo alterar el pH de la herida permitiendo su cicatrización. (Sánchez et al., 2021)

Estudios en Guayaquil evalúa al PRP en el tratamiento de ulceras corneales, obteniendo resultados positivos al tratamiento en la mayoría de los casos mientras que, en Loja se ha realizado una investigación que dio resultados positivos en el proceso de cicatrización de heridas en conejos con la aplicación de miel de manuka sin embargo en Santo Domingo no existen investigaciones que garanticen cuál de los métodos es más funcional en climas húmedos.

1.2. PROBLEMA

En medicina veterinaria es inevitable tratar a diario pacientes con heridas cutáneas, ya sea estas causadas por procedimientos quirúrgicos o traumas, estas últimas en su mayoría se trata de heridas abiertas cuya sutura es imposible debido al grados sustancial de perdida tejido, en alguno casos las heridas suturadas pasan por procesos inflamatorios inadecuados, al verse afectados por diferentes agentes externos, siendo necesario la implementación de productos que aceleren el proceso de cicatrización evitando la contaminantes. Aunque en el mercado existen diversos productos naturales y sintéticos, su efectividad suelen diferir, y en la mayoría de los casos la respuesta cicatrizante suele ser prolongada o no alcanzar la correcta cicatrización.

En Santo Domingo los procesos aplicados en la cicatrización de heridas suelen ser más rigurosos. De acuerdo con el criterio de algunos veterinarios el 35% de las especies que pasan por un proceso traumático causando heridas con pérdidas de tejido, tienen una cicatrización dificultosa y demorosa, esto en parte se debe al clima húmedo trópico, el cual favorece a la proliferación de bacterias, siendo imposible el uso de apósitos para cubrir la herida.

Es por ello que se cree necesario el estudio experimental en zonas cálidas, de protocolos que favorezcan la cicatrización rápida y efectiva, reduciendo significativamente la exposición excesiva a contaminantes, teniendo en cuenta los cambios que se producen en la estructura cutánea, los cuales evidencia un proceso de cicatrización adecuado.

1.3.OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la respuesta cicatrizante al tratamiento con plasma rico en plaquetas y miel de manuka mediante la escala de byung joo, en conejos (oryctolagus cuniculus).

Objetivos específicos

- Observar el desarrollo del grado de cicatrización generado por el plasma rico en plaquetas y miel de manuka a lo largo del periodo de estudio en heridas de conejos.

- Analizar la influencia del tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo y miel de manuka en el tiempo de cicatrización utilizando la escala de Byung Joo

- Comparar el costo parcial de los tratamientos estudiados en función de su grado de cicatrización.

1.4. HIPÓTESIS

H_O: El porcentaje de cicatrización en respuesta al tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo es igual al tratamiento de miel de manuka.

H_1: El porcentaje de cicatrización en respuesta al tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo es diferente al tratamiento de miel de manuka.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Conejo

2.1.1. Origen

El conejo es oriundo del sur de Europa y del Norte de África, el conejo silvestre, ***Oryctolagus cuniculus***, fue descubierto por los fenicios cuando establecieron contacto con España hacia el año 1000 a.C. En tiempos de los romanos, el conejo queda como el símbolo de España (FAO, 2019).

2.1.2. Taxonomía

Tabla 1.

Taxonomía del conejo

Reino:	Animalia
Filo	Chordata
Clase:	Mammalia
Orden:	Lagomorpha
Familia:	Leporidae
Género:	***Oryctolagus***
Especie	***cuniculus***
Nombre científico:	***Oryctolagus cuniculus***

Fuente: (Calvopiña, 2020)

2.1.3. Generalidades

El conejo común o europeo (***Oryctolagus cuniculus***) pertenece al orden Lagomorpha. Su principal aptitud productiva es la cárnica, pues su elevada prolificidad y la brevedad de sus ciclos reproductivos y de engorde le confieren un gran potencial de producción. El cebo o engorde es el periodo comprendido entre el destete y el sacrificio. La edad de sacrificio más frecuente es de unos y dos meses,

lográndose pesos vivos medios de alrededor de 2 – 2.2 kg cuando se utilizan líneas selectas. No conviene prolongar el cebo más allá de esta edad porque empeora el índice de conversión y se obtienen canales más grasas. En consecuencia, la duración del cebo está comprendida en la mayoría de las granjas industriales entre 25 y 32 días, al practicarse el destete semiprecoz (Punina, 2022).

2.1.4. Razas de conejos

- **Blanco de Hotot**

El conejo blanco de Hotot fue creado en Francia por Eugenie Bernhard el año 1902, concretamente en Hotot-en-Auge y desde entonces se ha vuelto muy popular por su aspecto dulce, aunque su tenencia es limitada pues no existen muchos criadores. Es una de las razas de conejo más bonitas y como características físicas resaltamos sus enormes ojos castaños enmarcados por un círculo negro que destaca sobre su manto de color blanco. Le encanta comer, algo que si no contralamos adecuadamente puede derivar en obesidad (García M. , 2022).

- **Rex**

El siguiente tipo de conejo es el conejo rex, que puede ser de dos tamaños. Por un lado, nos encontramos con el ejemplar standard, que suele ser más grande, llegando a pesar hasta 5 kg y, por otro lado, el ejemplar mini, que a diferencia de la anterior pesa entre 1 y 2 kg. Se trata de una de las razas de conejos en México muy populares y es que los hay de todo tipo de colores incluyendo el negro, el chocolate, rojo o blanco y puede presentar o no manchas, destacamos que su pelaje es súper suave al tacto (Piñol, 2020).

- **Cabeza de león**

El conejo cabeza de león o lionhead es muy popular por su largo y divertido pelaje que recuerda, como bien indica su nombre, a la cabeza de un león. Originario de Bélgica, el conejo cabeza de león se considera una raza propiamente dicha, aunque recientemente muchos criadores hacen mezclas entre el conejo belier y el cabeza de león dando como resultado un ejemplar algo más grande. No son especialmente

grandes. Su peso ronda entre 1 y 2 kg de peso y pueden ser de infinidad de colores, siempre presentando una cabeza peluda junto a un cuerpo de pelo medio/corto. Le cepillaremos de vez en cuando (García M. , 2022).

- **Belier**

El conejo belier destaca por sus largas orejas caídas, que le dan un aspecto tierno y melancólico. Hablamos de un conejo dócil y tranquilo, especialmente dulce, que te enamorará por su comportamiento delicado dentro del hogar. Existen muchos tipos de conejos belier que se diferencian por su tamaño, pelo o características físicas. Entre ellos encontramos el belier cabeza de león o el belier loop cachemira (Piñol, 2020).

- **English angora**

A pesar de su nombre, el english angora procede de Ankara, Turquía. Se trata de un conejo de tamaño medio/grande ya que su peso ronda entre los 2.5 y 3.5 kg. Esta raza de conejo destaca por su largo pelo sedoso y, en ocasiones, son criados exclusivamente con la finalidad de aprovechar su lana. Los colores del english angora son varios, pasando por el blanco, negro, chocolate o castaña entre otros. Necesitará un cepillado diario (Piñol, 2020).

- **Toy o enano**

El conejo toy o enano es un conejo muy pequeño que no suele sobrepasar el 1.5 kg de peso. Popular por su reducido tamaño, se adapta a vivir en pisos muy reducidos. Tienen un aspecto dulce y compacto junto a unas orejas cortas y redondeadas muy características. Su pelo es suave y corto, pudiendo ser de color marrón, gris, negro o blanco. Es más independiente que otros tipos de conejo, y es que el conejo toy es especialmente miedoso y desconfiado con los extraños. Con el tiempo se podrá acostumbrar a ti si te muestras paciente y amistoso (García M. , 2022).

- **Gigante de Flandes**

Como su propio nombre indica, este conejo destaca por sus grandes dimensiones. Y es que su peso oscila entre los 6 y los 10 kilos. No obstante, hay algunas razas que llegan a los 18 kilos. Este animal destaca por su considerable tamaño teniendo en cuenta que, de media, los demás tipos de conejos no suelen superar los cuatro kilos. Por ello, el Gigante de Flandes se le conoce por ser el conejo más grande del mundo (García M. , 2022).

2.2. Heridas

La reparación de las heridas es un desafío en la medicina veterinaria. Los desafíos para sanar heridas complicadas en los animales de compañía son sorprendentemente similares a las de los pacientes humanos a pesar de importantes diferencias entre las especies. Una comparación de las similitudes en la curación entre las especies puede identificar nuevos modelos de la herida de mamíferos con una tasa de concordancia muy superior y un análisis crítico de las diferencias puede contribuir a un bien común (González, 2018).

2.2.1. Heridas en conejos

La cantidad de eventos donde la piel puede estar afectada por heridas o alteraciones de su integridad, como quemaduras, laceraciones, abrasiones y los continuos avances en el conocimiento del proceso de cicatrización han propiciado la búsqueda de preparados que aceleren y mejoren la reparación de los tejidos.

El conejo es uno de los modelos animales más utilizados para estudiar los distintos procesos fisiológicos y para evaluar los diversos efectos de fármacos convencionales o terapias regenerativas. Debido al creciente interés sobre el uso del PRP como tratamiento regenerativo de afecciones tendinosas en seres humanos y caballos y a las ventajas que ofrece el conejo como modelo animal experimental, se hace necesario desarrollar protocolos para la obtención de P-PRP y L-PRP y su posterior evaluación en tendinopatía experimental. Según la literatura revisada, aunque se han descrito algunos métodos para producir PRP en conejos, no existen protocolos suficientemente estandarizados para concentrar plaquetas en esta

especie. Cabe aclarar que esto implica una descripción adecuada del protocolo en términos de tiempo, fuerzas relativas de centrifugación (RCF o g), tipo de anticoagulante y características celulares del PC obtenido, entre otras (González, 2018).

2.2.2. Clasificación

Las heridas se clasifican de las heridas, depende del origen, disección, forma, lesión de los tejidos, futura cicatrización, contaminación (Sopena, 2022).

De acuerdo con la contaminación microbiana

- **Limpias:** No están infectadas, no hay inflamación, ocurrieron en un tiempo menor a seis horas y presentan la zona limpia. Son heridas de cirugía por lo que ocurre el cierre por primera intención.
- **Limpias-contaminadas:** Implica contacto con la flora normal del tracto respiratorio, digestivo, génito-urinario.
- **Contaminadas:** Están infectadas y frescas, hay signos de inflamación aguda no purulenta, ocurridas en un tiempo superior a 6 horas y comprometen el tracto respiratorio, digestivo y génito-urinario.
- **Sucias-infectadas:** Cuando el número de bacterias supera 105 microorganismos por gramo de tejido se considera infectada y no contaminada. La infección dificulta la cicatrización.

Es importante mencionar que, en medicina veterinaria, todas las heridas, excepto las quirúrgicas, se consideran contaminadas, es decir que existe la presencia de microorganismos, aunque estos no se han comenzado a multiplicar, lo que las transformaría en infectadas (Sopena, 2022).

De acuerdo con la solución de continuidad de la piel

- **Heridas abiertas:** En este tipo de heridas se observa la separación de los tejidos blandos. Son las más susceptibles a la contaminación
- **Heridas cerradas:** Son aquéllas en las que no se observa la separación de los tejidos, generalmente están producidas por golpes; la hemorragia se

acumula debajo de la piel (hematoma), en cavidades o en vísceras. Deben tratarse rápidamente porque pueden comprometer la función de un órgano o la circulación sanguínea (González, 2018).

De acuerdo con la complejidad

- **Simples:** Compromete piel o músculo, sin tener mayor profundidad.
- **Complicadas:** Son extensas y profundas con hemorragia abundante, comprometen músculos, tendones, nervios, vasos sanguíneos, órganos internos. Pueden ser perforantes y/o penetrantes comprometiendo compartimentos anatómicos o transfixiones cuando supera el músculo y comunica dos cavidades distintas (Sopena, 2022).

De acuerdo con la etiología

- **Contusas:** Producidas por objetos duros, sin filo y con bordes romos. La lesión es estrellada e irregular. Hay dolor y formación de hematomas.
- **Cortantes o incisas:** Producidas por objetos filosos pudiendo comprometer músculos, tendones y nervios. Los bordes de la herida son limpios y lineales, la hemorragia puede ser escasa o abundante.
- **Punzantes:** Producidas por objetos con punta sin filo. La lesión es dolorosa y la hemorragia es escasa. Son peligrosas porque pueden ser profundas, perforar vísceras y provocar hemorragias internas. Su mayor gravedad, es la probabilidad de contaminación con microorganismos del grupo de los anaerobios (*Clostridium*).
- **Inciso-punzantes:** Provocadas por objetos agudos y afilados como tijeras, cuchillos o hueso fracturado.
- **Lacerantes:** Producidas por objetos de bordes dentados como serruchos o latas. Hay desgarramiento de tejidos y los bordes de heridas son irregulares.
- **Mordeduras:** Producidas por dentaduras, pudiendo ser puntiformes o desgarradas. Son heridas contaminadas o mayormente infectadas. Se recomienda antibioterapia sistemática (Sopena, 2022).

De acuerdo a la presentación

- **Abrasivas:** Se producen por fricción de una superficie dura e irregular sobre la piel. Tienen distintos grados de profundidad. Son contaminadas o infectadas que arrastran tierra y piedras.
- **Netas:** Tienen bordes regulares como incisiones quirúrgicas o heridas cortantes. Tienen bordes simétricos con el lado opuesto por lo que al afrontarlos coinciden. Buena cicatrización.
- **Heridas en bisel:** Heridas contusas de corte oblicuo con bordes irregulares de y no coincidentes. Se deben regularizar bordes para alinearlos y cicatrizar.
- **Heridas con pérdida de tejido o sustancia:** Heridas que han perdido parte importante de tejido por lo que no se pueden suturar.
- **Heridas con colgajo:** La solución de continuidad compromete la piel, aponeurosis y músculos. La piel queda plegada sobre sí o adherida por un pedículo. Son irregulares y muchas veces con fondo de saco. En ocasiones necesitan plastias para su manejo.
- **Mutilantes:** El agente traumático externo destroza la piel y demás tejidos, produciéndose la pérdida de una parte del mismo.
- **Complejas:** Afecta la piel, aponeurosis, músculos, tendones, nervios, vasos sanguíneos y huesos (González, 2018).

2.2.3. Fases de cicatrización

Las fases de cicatrización son importantes en el proceso de manejo y cierre de heridas, la misma está comprendida por 3 fases; Fase inflamatoria, fase proliferativa y fase de maduración:

- **Fase inflamatoria, exudativa, debridado**

Esta etapa comienza inmediatamente luego de que se produjo la herida y predomina por 6 horas, aunque podría durar más, existe una activa vasoconstricción que es rápidamente seguida por vasodilatación que permite que se filtren proteínas plasmáticas al espacio intersticial junto con neutrófilos, monocitos y macrófagos.

Es una respuesta tisular protectora iniciada por el daño, se caracteriza por un incremento en la permeabilidad vascular y quimiotaxis de células circulantes, especialmente glóbulos blancos, que inician el desbridamiento. La concentración de neutrófilos y monocitos se incrementa debido a varios mediadores quimiotácticos aportados por la cascada de coagulación, la activación de los factores de complemento y las células mesenquimales (González, 2018).

- **Fase proliferativa con depósito de colágeno**

Comienza 12 -36 horas luego del trauma. Se produce una reducción de neutrófilos y aumento de los macrófagos continua también la proliferación de fibroblastos y células endoteliales. A los 4 a 6 días inicia la síntesis de colágeno.

A medida que el entorno se vuelve más propicio para el movimiento de fibroblastos y células epiteliales, el número de macrófagos y neutrófilos disminuyen, los fibroblastos y las células endoteliales y epiteliales superan la lesión y se reubican en la zona, multiplicándose e iniciando la recuperación y la fijación.

Esto da lugar a la instauración de un tejido de granulación que proporciona una matriz a la que las células se adhieren y por la que migran, el aspecto del tejido de granulación en heridas abiertas es característico (Guarín, 2020).

- **Fase de remodelación, maduración**

Comienza unas dos semanas después de la lesión. Dura 2 a 3 semanas en los tejidos que cicatrizan rápidamente y por periodos más prolongados aquellos que cicatrizan más lentamente.

Finalmente, la matriz extracelular y el lecho vascular maduran lentamente bajo la superficie epitelial, para formar tejido cicatricial y aportar fuerza funcional a la reparación. La duración de esta fase está determinada por la cantidad de reparación necesaria (Urbina & Rider 2022).

2.2.4. Tipos de Cicatrización

- **Cierre por primera intención**

Se observa en las heridas quirúrgicas y las heridas incisas. Se afrontan los tejidos con puntos con una mínima tensión y la menor cantidad posible de puntos (Sopena, 2022).

- **Cierre por segunda intención**

En forma lenta y a expensas de un tejido de granulación, dejando una cicatriz antiestética que ocurre cuando hay pérdida de sustancia, dificultad para afrontar los bordes de una herida, presencia de cuerpos extraños o en un proceso infeccioso en la misma (González, 2018).

- **Cierre por primera demorada**

Es un método intermedio al que se denomina cicatrización primaria demorada en el cual se realiza la sutura de la herida previo a la formación del tejido de granulación, 4 a 5 días post injuria (Sopena, 2022).

2.2.5. Factores que alteran la cicatrización

El proceso de cicatrización es mucho más lento en los casos en donde los bordes de la piel se separan o se produce una fase inflamatoria prolongada. Los bordes cutáneos pueden incluso empezar a separarse a medida que el líquido inflamatorio desaparece, impidiendo que los bordes se sellen con tejido de granulación y que la piel se repare (Guarín, 2020).

- **Factores sistémicos**

    - Anemia
    - Hipoproteinemia
    - Uremia
    - Estados de choque
    - Fármacos como corticoides y quimioterapia. (Guarín, 2020)

- **Factores locales**

    - Cuerpos extraños
    - Presencia de tejido necrótico o isquémico
    - Espacio muerto
    - Seromas y hematomas
    - Excesivo o inapropiado material de sutura
    - Número de bacterias presentes y la especie implicada (Guarín, 2020).

- **Factores extrínsecos**

Relacionados a condiciones ambientales como la temperatura y la humedad lo cual se convierte en un agente predisponente que aumenta el número de crecimiento microbiano y en consecuencia una respuesta inflamatoria exagerada que impide el correcto proceso de cicatrización (Sunyer et al., 2021).

2.3. Curación

El proceso de recuperación de lesiones es complicado e incluye unos cuantos ciclos celulares y moleculares que aún no se comprenden completamente, sin embargo, para su revisión se han dividido en 3 etapas primarias, provocativa, proliferativa y de desarrollo.

Es por ello que, el estudio de la cicatrización de las heridas se ha centrado en las semejanzas y no en las diferencias entre las especies, y la conclusión es que la cicatrización es similar a través de las especies, al menos entre los mamíferos, puesto que se encuentran las mismas fases básicas de la cicatrización, las mismas células y citoquinas, así como el mismo orden cronológico en las especies (Bohling et al., 2020).

2.3.1. Métodos de terapia y protocolos

Una herida es una disrupción de la continuidad normal de un tejido y como ya se explicó la etiología de la herida determina la extensión del daño y en consecuencia

su tratamiento, registrándose durante años varios métodos de terapia y protocolos resultantes que consisten en:

- **Desbridamiento precoz:** Retirar los tejidos muertos y desvitalizados para reducir los niveles de bacterias.
- **Lavado abundante:** Los beneficios de lavar las heridas incluyen la remoción de pequeñas partículas exógenas, bacterias y detritos para lo cual se utilizará soluciones antisépticas o antibióticos diluidos como la clorhexidina y la povidona – yodada.
- **Uso apropiado de antibióticos:** La adición de antibióticos a las soluciones de lavado como aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas han demostrado que pueden minimizar la tasa de infección sobre todo si se aplica en las primeras horas de haberse producido la herida (Bohling et al., 2020).

2.3.2. Métodos de medición la cicatrización

Existen multitud de sistemas para medir heridas o procesos de cicatrización, pudiendo ser algunos ejemplos: simples (lineales), de dos dimensiones (área de la superficie) o de tres dimensiones (volumen de la herida). Sin embargo, no hay consenso claro sobre cuál es el mejor método, que sea rápido, práctico, barato y sencillo en la práctica habitual, ya que resulta difícil medir procesos de cicatrización de heridas debido a la estructura dinámica tridimensional de la herida, el área, el volumen, la forma, incluyendo la ubicación de la herida en el cuerpo del paciente (Herranz & Santos, 2021).

- **Método de Vancouver**

Se trata de una escala de valoración que evalúa 4 variables: la vascularización, el grosor o altura, la elasticidad y la pigmentación en donde el evaluador mide la cicatriz de acuerdo a su percepción. Es una escala ampliamente utilizada en estudios clínicos (Herranz & Santos, 2021).

Tabla 2.

Escala del método de Vancouver

Variables	Características de la cicatriz	Puntuación
Vascularización	Normal	0
	Rosa	1
	Roja	2
	Violeta	3
Pigmentación	Normal	0
	Hipopigmentada	1
	Hiperpigmentada	2
Elasticidad	Normal	0
	Flexible	1
	Poco flexible	2
	Firme	3
	Tipo cuerda	4
	Contracturada	5
Grosor/altura	Plana	0
	< 2 mm	1
	2 – 5 mm	2
	>5 mm	3

Fuente: (Herranz & Santos, 2021).

- **Escala de Byung Joo**

Método cualitativo que consta de 4 características que serán evaluadas y tomadas a los 5, 10 y 15 días:

- Bordes frescos, exudado sanguinolento, ligero aumento de volumen de tejido y herida abierta
- Bordes ligeramente adosados, costra húmeda, libre de exudado, aumento del volumen del tejido y contracción de la herida.

- Bordes adosados, libre de exudado, formación de costra, sin inflamación aparente.
- Bordes firmes, costra seca, tejido ligeramente flexible.
- Bordes gruesos, cicatriz perceptible (Galarza, 2022).

2.4. Plasma rico en plaquetas

El PRP es una fracción de plasma con una concentración de plaquetas superior a la basal y un pH de aproximadamente 6,6. Puede proceder de sangre centrifugada y ser autólogo o heterólogo. Asimismo, al proceder de la sangre del propio paciente, se libera de enfermedades contagiosas y no provoca respuestas antagónicas de sensibilidad.

Para que el plasma rico en plaquetas sea funcional, lo recomendable es que contenga una concentración que oscile entre 550.000 a 1.000.000 de plaquetas/µl (Ferraz et al., 2020).

Sin embargo, se destaca que una concentración de 300.000 plaquetas/µl sería suficiente para producir un efecto terapéutico óptimo. El concentrado plaquetario contiene una gran cantidad de factores de crecimiento, derivadas de las plaquetas activadas y están involucrados en la mayoría de los procesos de remodelación del organismo (Alanis et al., 2020).

2.4.1. Trombopoyesis

La trombopoyesis es el proceso por el cual se forman los trombocitos o plaquetas, tiene una duración de 7 días y es estimulada por la trombopoyetina, la cual es sintetizada en el hígado, riñón y el musculo esquelético, esta hormona estimula la proliferación de megacariocitos en la médula ósea y subsecuentemente la liberación plaquetas en el torrente sanguíneo.

Los megacariocitos son células gigantes que se forman en la médula ósea a partir de una célula precursora en un proceso llamado megacariopoyesis. Los megacariocitos maduros migran hacia la zona sinusoide vascular, donde por acción del flujo sanguíneo se produce la fragmentación citoplasmática dando lugar a las

plaquetas, cada megacariocito tiene la capacidad de producir hasta 5 mil trombocitos (Moreno & Carreño, 2021).

2.4.2. Respuesta plaquetaria

La activación de las plaquetas desempeña un papel esencial en las respuestas tanto benignas como patológicas a lesiones vasculares y formación de trombos. Cuando se produce lesión tisular, se dispara una fuerte interacción celular. Se producen respuestas plaquetarias independientes, tales como el cambio de forma, transformación interna, secreción de gránulos, formación del tapón hemostático primario y retracción del coágulo (Sánchez & Asensio, 2020).

Las PLT y sus proteínas secretadas, principalmente FC y quimiocinas, disparan el inicio del proceso inflamatorio y secuencialmente coordinan el incremento o la disminución del efecto de muchas células y moléculas implicadas en la cicatrización de las heridas. Estos procesos aun no están totalmente elucidados.

Adhesión y cambio de forma son las primeras respuestas de PLT frente a estímulos fisiológicos como una lesión vascular que expone subendotelio que inducirá la adhesión de PLT. Además, cambian de forma hasta adoptar un aspecto característico que la diferencia de células en reposo. Las PLT en reposo presentan contorno discoide con varios organelos en su interior siendo los más abundantes los gránulos de almacenamiento (alfa-gránulos, gránulos densos, lisosomas y microperoxisomas) (López & Macaya, 2020).

2.4.3. Factores de crecimiento

El efecto terapéutico del PRP está dado por la activación plaquetaria también llamada desgranulación, principalmente de los gránulos α de las PLT con liberación de los FC y el clivaje del fibrinógeno para iniciar la formación de la matriz (Cuña, 2019).

- **Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**

Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos por un mecanismo de quimiotaxis. Corresponde a un activador de los macrófagos, facilita

la formación del colágeno tipo I y, en injurias óseas, es secretado por las plaquetas durante las fases iniciales de curación de una fractura (Cuña, 2019).

- **Factor de crecimiento transformante (TGF)**

El TGF-β interviene modulando la síntesis de la matriz ósea por varios mecanismos, incluyendo el incremento en el número de células capaces de expresar el genotipo de los osteoblastos, así como actuar directamente sobre los osteoblastos diferenciados. También es capaz de disminuir la resorción ósea al inducir la apoptosis de los osteoclastos (Flores & García, 2022).

- **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

Aumenta la angiogénesis y permeabilidad vascular, estimulando la mitogénesis de células endoteliales. Se ha visto que el VEGF juega un papel importante en la osificación endocondral mediante el acoplamiento de la angiogénesis con la remodelación hipertrófica del cartílago y formación de hueso (Cuña, 2019).

- **Factor de crecimiento insulínico (IGF)**

La síntesis de IGF se realiza mayoritariamente en el hígado, de donde se libera al torrente sanguíneo, y es capturado por las plaquetas mediante un mecanismo de endocitosis, para ser posteriormente almacenado en los gránulos alfa (Flores & García, 2022).

- **Factor de crecimiento epitelial (EGF)**

Es mitógeno, proapoptótico y quimiotáxico. También participa en la diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos (Flores & García, 2022).

- **Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)**

Contribuye a la angiogénesis en el tejido granulado, esto estimula la infiltración y proliferación de células endoteliales. Es capaz de promover la proliferación y diferenciación de los condrocitos tanto in vitro como in vivo (Flores & García, 2022).

2.4.4. Métodos de obtención PRP

La técnica de obtención de plasmas rico en plaquetas (PRP) cosiste en separar la muestra en la porción sanguínea y plasma en el cual se encuentra la mayor concentración de plaquetas, sin embargo, dicha concentración se puede ver afectada por diversos factores como la duración del tiempo y velocidad de centrifugación y del tubo de recolección. La elección del anticoagulante correcto es un elemento importante para asegurar la efectividad terapéutica del PRP, debido a que este debe detener el proceso de coagulación y evitar la activación prematura de las plaquetas sanguíneas al contacto con la superficie de vidrio. El anticoagulante a base de citrato de sodio es utilizado a nivel global para la fabricación de PRP debido a que dicho compuesto se une a lo iones de calcio sanguíneo, que son necesarios para los cambios en el estado de agregación y la activación plaquetaria (Gomez et al., 2020).

En el proceso cicatrizante es posible que el efecto del PRP esté vinculado a distintas variables entre ellas el volumen y la concentración de plaquetas en suero además del tipo de herida y condición del paciente. El considerable porcentaje de variables y su capacidad de interactuar sobre la lesión es la razón por la cual no existe un protocolo exclusivo para inducir un aumento de plaquetas y como consecuencia obtener resultados de forma apropiada (Cuadros et al., 2021).

Algunos investigadores han sugerido que el PRP debería alcanzar una concentración en plaquetas de 3 a 5 veces superior al nivel normal, aunque la relación entre el número de plaquetas añadido y el beneficio clínico obtenido es uno de los parámetros que permanecen pendientes de determinar con exactitud. Se han publicado niveles de concentración que van desde menos de 2 hasta 8,5 veces el nivel normal, o, incluso, que cada individuo necesita una concentración diferente de plaquetas para obtener un mismo beneficio (Flores & García, 2022).

Aunque es imposible predeterminar la magnitud del efecto estimulador del proceso de curación de las heridas mediante el empleo de PRP por la gran variabilidad interindividual, se pueden establecer distintos protocolos de obtención con el

objetivo de conseguir una correlación positiva en la concentración de plaquetas y factores de crecimiento teniendo a los siguientes:

- **Protocolo A:** 3000 rpm/4 minutos la primera centrifugación y la segunda centrifugación a 3000 rpm/13 minutos.
- **Protocolo B:** 1200 rpm/8 minutos las dos centrifugaciones.
- **Protocolo C:** 1000 rpm/8 minutos solo una centrifugación.
- **Protocolo D:** 1500 rpm/10 minutos la primera centrifugación y a 2000 rpm/20 minutos la segunda centrifugación.
- **Protocolo E:** 2000 rpm/10 minutos las dos centrifugaciones.

Una vez centrifugada la muestra sanguínea es posible identificar el tubo de citrato de sodio 3 partes: una parte de glóbulos rojos, un parte líquido amarillento que es el plasma y una pequeña capa blanquecina que se sitúa entre ambas que está compuesta de glóbulos blancos y plaquetas.

No toda la zona del plasma sanguíneo cuenta con una concentración elevada de plaquetas, por lo cual el pipeteo de la muestra debe realizarse de arriba hacia abajo:

- **Primera fracción:** Son los primeros 500 microlitros del plasma, este se considera como un plasma pobre en plaquetas y pobre en factores de crecimiento.
- **Segunda fracción:** Los siguientes 500 microlitros corresponderán a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica (Plasma medio en plaquetas).
- **Tercera fracción:** La fracción de plasma más rico en plaquetas y factores de crecimiento son los 500 microlitros que se encuentran encima de la serie blanca (Moreno & Carreño, 2021).

2.5. Miel de manuka

Se trata de una clase de miel de origen en Nueva Zelanda derivada de la especie botánica *Leptospermum scorparium*, que le da una excelente propiedad antibacteriana, principalmente debido a la presencia de peróxido de hidrógeno, así como a un componente llamado metilglioxal, que es un poderoso inhibidor del

crecimiento bacteriano, conteniendo además muchos otros compuestos fenólicos que le brinda una excelente actividad antioxidante.

Recientes investigaciones han demostrado que, la miel de manuka es eficiente frente a úlceras infectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y, además evita la infección en las heridas postoperatorias al reducir el pH del lecho de la úlcera gracias al efecto del metilglixal que se forma gracias a una reacción química con dihidroxiacetona el cual no es tóxico a nivel tisular potenciando su acción por otras sustancias aún desconocidas (Samaniego & Campos, 2022).

2.5.1. Características

Debido a una serie de factores fitoquímicos la miel de manuka ha posicionado su superioridad en la potencia antibacteriana que presenta comparada con otros tipos de miel. Para ello una investigación realizada en California comprobó la sensibilidad de la miel frente a microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona sp*. obteniendo un resultado un alto nivel porcentual a favor de la miel de manuka (Stewart, et al., 2022).

Lo que hace a la miel de manuka un factor de interés clínico es su agente único de manuka (UMF) el cual es la denominación que se le otorga al nivel de metilglioxal, componente que aparte de tener un efecto antimicrobiano actúa en la regulación del fibrinógeno impidiendo que se forme las estructuras de biofilm en el lecho de la herida (Ramos, 2022).

2.5.2. Aplicación

Un producto natural como la miel de manuka es una buena alternativa para este fin, ya que no produce los efectos secundarios de algunas drogas y propicia la cicatrización. Un buen número de ensayos clínicos apoyan esta propiedad de la miel, informando la reducción de los síntomas de la inflamación después de la aplicación tópica en las heridas, con disminución del edema y exudado. Los usos están orientados a la desinfección de heridas superficiales mediante apósitos, así

como también, a la aplicación tópica o sistémica como bactericida en animales (Samaniego & Campos, 2022).

2.5.3. Actividad biológica

La miel de manuka se caracteriza por acelerar el proceso de cicatrización, esto se debe a sus diferentes propiedades como, su efecto antiinflamatorio, actividad antimicrobiana, antiexudativa y antioxidante, garantizando una inflamación controlada sin obstruir la curación o causar daño en el tejido de la herida.

- **Actividad antibacteriana**

La actividad antibacteriana de la miel se les atribuye a algunas de sus características físicas como es su alta osmolaridad, acidez y contenido de peróxido de hidrogeno y metilglioxal.

- **Alta osmolaridad:** La miel es hiperosmolar debido a su bajo contenido de agua (> 20%). La elevada osmolaridad y contenido en azúcares inhiben las enzimas de las bacterias, debilitan su ADN y producen la extracción de la humedad de su interior provocando la muerte del microorganismo (Justo, 2020).

- **Acidez:** La característica acida de la miel es causada por la presencia de ácido glucónico (producto de la oxidación de la glucosa), este bajo pH en la miel inhibe el desarrollo de organismos patógenos. De acuerdo con Ramos, et al., 2020, la miel tiene una concentración inhibitoria mínima (CIM) de entre 10% y 50%, esto quiere decir que se necesita muy poca concentración de ésta para impedir el crecimiento microbiano. Además, este ambiente acido facilita la liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina, el cual es requerido para la acelerar la regeneración tisular.

- **Peróxido de hidrogeno y metilglioxal:** El peróxido de hidrógeno es el primer factor antibacterial descubierto en la miel, el cual se libera por medio de la oxidación de la glucosa, este proceso es activado cuando la miel entra en contacto con los fluidos corporales. El peróxido actúa como un antiséptico deteriorando las membranas celulares y paredes bacterianas, destruye el ADN bacteriano y provoca alteraciones en los ribosomas (Lopez, 2021). Por otro

lado, se encuentra el metilglioxal, es un antibacteriano que reacciona con la síntesis de proteína de las bacterias. Tiene un efecto antibiótico de amplio espectro, por lo que a demostrado ser efectivo contra microorganismos gram positivos y gram negativos, tanto aeróbicos como anaeróbicos (*Staphylococcus aureus, Pseudmonas, Escherichia coli, Candida albicans*, entre otros).

- **Actividad antioxidante y antinflamatoria**

Los componentes antioxidantes de la miel son los compuestos fenólicos, como los polifenoles y flavonoides, que se encuentran en mayor concentración en las mieles oscuras. Rodríguez, 2022 explica, que los compuestos fenólicos actúan en la herida neutralizando los radicales libres producidos en el proceso inflamatorio e inhiben el exceso de desarrollo de mediadores inflamatorios como la prostaglandina, por otra parte, también captan los radicales libres que pueden defender de la citotoxicidad provocada por mediadores proinflamatorios a las células. La supresión de la inflamación reduce la permeabilidad vascular disminuyendo el edema y el exudado.

- **Metilglioxal (MGO)**

El metilglioxal es un producto derivado de la dihidroxiacetona, un carbohidrato presente en el néctar del arbusto de manuka, como resultado de la ruptura de las moléculas de glucosa, por medio de un proceso conocido como glucólisis, por lo cual esta sustancia se encuentra en mayor concentración en la miel de manuka que en otro tipo de miel, potenciando su poder antibacteriano y antinflamatorio (Ramos, et al., 2020).

Si bien el principal responsable de la acción antibacteriana en la miel es el peróxido de hidrogeno, la miel de manuka se caracteriza por presentar también metilglioxal, un compuesto muy reactivo que actúa dañando los flagelos bacterianos, imposibilitando su motilidad y adhesión a superficies celulares, impidiendo la formación de estructuras de biofilm, los cuales se definen como comunidades de microorganismos que crecen sobre el lecho de la herida interfiriendo en los procesos biológico de la cicatrización.

Lopez, 2021 menciona, que este tipo de miel es incluso eficaz contra las biopelículas bacterianas, por lo que promueve el desbridamiento autolítico de tejido necrótico y esfacelos que pueden contener bacterias que impiden la cicatrización. La miel de manuka es muy utilizada como tratamiento debido a su eficacia, baja incidencia de efectos secundarios y su nula citotoxicidad, siendo su principal empleo el tratamiento de heridas infectadas en las que otros métodos de desbridamiento están contraindicados.

- **Sistema de clasificación de metilglioxal (MGO)**

El sistema de clasificación de metilglioxal (MGO) fue desarrollado por Thomas Henlen en el 2008, este sistema mide los niveles de metilglioxal en la miel de manuka, cuyas concentraciones varían entre los 100 a 550 mg por kg, de acuerdo al fabricante. Se considera que mientras mas altas sean las concentraciones de MGO, mayor será su eficacia antibacteriana y antinflamatoria.

Tabla 3.

Sistema de clasificación del metilglioxal

Sistema de clasificación de MGO	
MGO 100 mg/kg	Coadyuvante el tratamiento de los trastornos de la gripe, ayuda a fortalecer el sistema inmunológico.
MGO 250 mg/kg	Propiedades terapéuticas contra las faringitis, infecciones del tracto respiratorios.
MGO 400 mg/kg	El metilglioxal está altamente concentrado por lo cual tiene propiedades terapéuticas contra infecciones del tracto gastrointestinal, candidiasis y úlceras. Indicado para el tratamiento de lesiones e infecciones de la piel.
MGO 550 mg/kg	Concentraciones indicadas para infecciones crónicas e invasivas del sistema gastrointestinal y de la piel

Fuente: *(Rodríguez, 2022)*

- **Clasificación**

El Factor Unico de Manuka (UMF) es un sistema de calificación que determina la pureza de la miel manuka y su eficacia antibacteriana.

Tabla 4.

Sistema de calificación del factor único de manuka

Sistema de calificación del UMF	
Factor UMF 0+	No se detecta
Factor UMF 5+	Bajo nivel, no sugerido para el tratamiento terapéutico
Factor UMF 10+	Nivel de mantenimiento, indicado para mejorar la vitalidad e inmunidad
Factor UMF 15+	Nivel útil, alto factor antibacteriano
Factor UMF 20+	Nivel alto o de alta actividad, para tratamiento puntuales

Fuente: *(Lopez, 2021)*

2.5.5. Efecto de la miel de manuka en la fisiología de la herida

La miel de manuka tiene una larga historia de uso en el tratamiento de heridas, donde sus propiedades biomoleculares terapéuticas tienen un efecto en los procesos de curación y cicatrización. Los procesos fisiológicos que intervienen en la reparación de las heridas están divididos en tres fases conocidas como la fase inflamatoria, proliferativa y de remodelación. De acuerdo con Vasquez, et al., 2020, en cada una de estas etapas la miel de manuka tiene un rol primordial.

En la etapa inflamatoria la miel estimula los monocitos para liberar citoquinas como TNF-α, IL-1 e IL-6 y óxido nítrico que pueden inducir la síntesis de colágeno por los fibroblastos e iniciar y amplificar los procesos inflamatorios. Acuña, et al., 2021 informa, que existen varios estudios que han demostrado que la miel de manuka posee un componente proteico, la glucoproteína Apa 1, esta molécula estimula a las células monocíticas y macrofagos para liberar el TNF, este efecto inmunoestimulante es el reponsable de la capacidad que tiene la miel, como modulador en la fase inflamatoria provocando al inicio una inflamación activa y controlada, evitando que la inflamación se desarrolle en un estado crónico o exagerado (Ramos, 2022).

La etapa proliferativa o de granulación, presenta angiogénesis y fibroplasia dérmica, junto con el inicio de la reepitelización y la contracción de la herida. La estimulación de la angiogénesis por la miel suministra el oxígeno necesario en el proceso de curación de las heridas. La alta presión osmótica y el peróxido de hidrógeno contenido en niveles bajos en la miel estimula el desarrollo de nuevos capilares, el crecimiento y la proliferación de los fibroblastos y miofibroblastos y promueve la síntesis de colágeno y la reepitelización (Vasquez, et al., 2020).

En la etapa de remodelación, el colágeno es remodelado y realineado a lo largo de líneas de tensión y las células que ya no son necesarias se eliminan por apoptosis. García S. , 2020 manifiesta, que la miel puede reducir las cicatrices y contracturas en los pacientes con quemaduras y además mejora la remodelación de las heridas cutáneas.

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Ubicación de la investigación

- **Localización de la investigación**

La presente investigación se realizará en el sector Cooperativa El Magisterio de la parroquia Chigüilpe perteneciente al cantón Santo Domingo de los Colorados, provincia de Santo Domingo de los Tsáchilas.

- **Situación geográfica y climática**

Parámetros	**Localidad**
Latitud	01° 15' 11" S
Longitud	79° 10' 31" W
Altitud	555 msnm
Temperatura máxima	32 °C
Temperatura mínima	21 °C
Temperatura media	26,5 °C

- **Zona de vida**

De acuerdo con el sistema de clasificación de zonas de vida desde el punto de vista ecológicos en consecuencia a un estilo de vida diferente según Leslie Holdrige el sitio del experimento corresponde a bosque húmedo subtropical (bh-S).

3.2. Metodología

3.2.1. Material experimental

- 45 conejos (hembras) raza belier
- Plasma rico en plaquetas heterólogo
- Miel de manuka

3.2.2. Factores en estudio

Factor A: Conejo

A1: Raza belier

Factor B: Tratamiento de cicatrización

B1: Plasma rico en plaquetas heterólogo

B2: Miel de manuka

B3: Testigo absoluto (sin tratamiento)

3.2.3. Tratamientos

Tabla 5.

Tratamientos

Tratamiento	Código	Detalle
T1	A1B1	Plasma rico en plaquetas
T2	A1B2	Miel de manuka
T3	A1B3	Testigo absoluto (sin tratamiento)

3.2.4. Descripción técnica del ensayo

Número de localidades:	1
Número de tratamientos:	3
Número de repeticiones:	3
Número de unidades experimentales:	9
Número de animales por unidad experimental:	5
Número de animales en total:	45

3.2.5. Tipo de diseño experimental

Se realizó un Diseño de Bloques Completos al Azar (DBCA) con tres repeticiones.

3.2.6. Tipo de análisis

Análisis de varianza (ADEVA) según el siguiente detalle:

Tabla 6.

Análisis de varianza

Fuente de variación	Grados de libertad	C.M.E.*
Repeticiones (r-1)	2	$f^2e + 3\ f^2$ bloques
Tratamientos (t-1)	2	$f^2e + 3\ \theta^2$ A
Error experimental (t-1) (r-1)	4	f^2e
Total (t x r) – 1	8	

- Prueba de Tukey al 5% para comparar promedios entre los tratamientos
- Análisis de medias con relación días/tratamiento

3.2.7. Métodos de evaluación y datos a tomarse

Peso (P): Variable que se evaluó al inicio de la investigación para lo cual se utilizará una balanza digital pesando cada uno de los animales en gramos, se registró en todos los conejos correspondientes a cada tratamiento.

Edad (E): Se tomó al momento de la adquisición de los conejos correspondiendo a 8 semanas de edad.

Constantes fisiológicas (CF): Esta variable se evaluó mediante el uso de; termómetros digitales para determinar la temperatura de los pacientes expresada en °C, fonendoscopio para determinar latidos y respiraciones por minuto expresada en números.

- Temperatura ºC
- Frecuencia cardiaca lpm
- Frecuencia respiratoria rpm
- Condición corporal

Grado de cicatrización (GC): Variable que será identificada por medio de la escala de Byung Joo.

Tabla 7.

Escala de Byung Joo

Fase	Características de la herida
1	Bordes frescos, exudado sanguinolento, ligero aumento de volumen de tejido y herida abierta
2	Bordes ligeramente adosados, costra húmeda, libre de exudado, aumento del volumen del tejido y contracción de la herida.
3	Bordes adosados, libre de exudado, formación de costra, sin inflamación aparente.
4	Bordes firmes, costra seca, tejido ligeramente flexible.
5	Bordes gruesos, cicatriz perceptible.

Porcentaje de cicatrización: Se obtuvo a los 5, 10, 20 y 30 días frente área de cicatrización inicial mediante la siguiente fórmula:

$$\%\ cicatrización = \frac{área\ inicial - área\ diaria}{área\ inicial} \times 100$$

Tiempo de cicatrización: Variable que se evaluada de acuerdo al porcentaje y grado de cicatrización de la herida. El proceso de evaluación se efectuó a los 5, 10, 20 y 30 días, la cual se expresó en días.

3.2.8. Manejo de la investigación

3.2.8.1. Limpieza y desinfección del galpón

Se inició con la limpieza y asepsia del galpón, jaula, comederos, bebederos, empleando un antiséptico y desinfectante de uso externo, como el amonio cuaternario y cal, todo esto se realizó con 7 días de anticipación.

3.2.8.2. Preparación de las instalaciones

Se procedió a situar 9 jaulas, cada jaula con dimensión de 0.70 x 0.50 x 0.50 donde se alojaron las unidades experimentales formados por 5 animales con sus respectivos tratamientos y repeticiones.

3.2.8.3. Adquisición y selección del conejo

El experimento se inició con la compra y selección de 45 conejos de la raza “belier”, con un peso vivo promedio de 300 gramos, de 8 semanas destetados con características fenotípicas homogéneas.

A la llegada de los conejo se procedió a desparasitarlos con ivermectina 1% a dosis de 0,3 mg/kg, luego se distribuyeron al azar en las respectivas jaulas, donde permanecieron hasta completar los 45 días del experimento.

3.2.8.4. Procedimiento quirúrgico

Antes del procedimiento quirúrgico se evaluaron las constantes fisiológicas de los pacientes y después se realizó una preparación quirúrgica del área a incidir (tricotomía, lavado quirúrgico y embrocado). Luego por medio de anestesia local infiltrativa con Lidocaína 2%, a dosis de 4 mg/kg, se insensibilizó la zona de la incisión. Con una tijera metzenbaum se realizó un corte epidérmico de 2 cm de diámetro en el dorso del animal.

Después del procedimiento quirúrgico se aplicaron todos los tratamientos consiguientemente de un antibiótico sistémico y un AINEs, para el control del dolor y posibles infecciones, se usó enrofloxacina 5% a dosis de 5 mg/kg SC y Meloxicam 2% a dosis de 0,2 mg/kg SC.

3.2.8.5. Aplicación de los tratamientos

Se obtuvo la muestra de sangre de dos conejos donadores sanos, por medio de venopunción yugular. La muestra fue recolectada en un tubo vacutainer con citrato de sodio centrifugada a 4000 rpm por 15 minutos, para obtener PRP.

Posterior a la incisión se realizó la curación de la herida; al tratamiento 1 (T1) se le aplicó PRP heterólogo por medio de infiltración en los bordes de la herida, al tratamiento 2 (T2) se le aplicó de manera tópica miel de manuka. A todos los tratamientos se les cubrió con un apósito para proteger la herida usando una malla tubular para evitar que el paciente se retire el apósito. Se evaluó el grado y

porcentaje de cicatrización cada 10 días (5, 10, 20 y 30 días) durante 1 mes post incisión.

3.2.8.6. Evolución del paciente

Esta información se obtuvo mediante la observación a la herida en los días establecidos para el experimento.

3.2.8.7. Análisis de datos

La información obtenida fue analizada, interpretada, y editada mediante el programa estadístico, elaborando gráficos, cuadros, rangos y porcentajes, según los objetivos o resultados hallados para interpretarlos, describirlos y poder así comprobar la hipótesis.

CAPITULO IV

4.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la presente investigación se emplearon 45 conejos hembra de raza "Belier, de 8 semanas de edad y con un peso promedio de 300 gramos y constantes fisiológicas dentro de los parámetros normales, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados en base al proceso cicatrizante de heridas.

4.1.1. Grado de cicatrización

El proceso cicatrizante en el contexto de este estudio fue medido mediante la escala de Byung Joo la cual se basa en una serie de criterios que evalúan la herida mediante fases establecidas de acuerdo con las características ya presentadas (Tabla 5). Por esta razón, se realizó un análisis cualitativo de los distintos tratamientos.

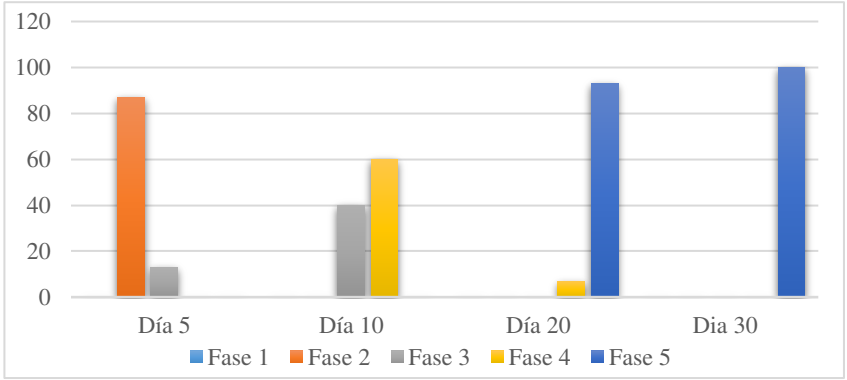
Tabla 8.

Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el tratamiento con plasma rico en plaquetas.

Fases	Día 5	Día 10	Día 20	Dia 30
Fase 1	0	0	0	0
Fase 2	87	0	0	0
Fase 3	13	40	0	0
Fase 4	0	60	7	0
Fase 5	0	0	93	100

Figura 1.

Frecuencia de etapas durante los días en los que se administró el tratamiento con plasma rico en plaquetas.



De acuerdo con los resultados obtenidos del uso de plasma rico en plaquetas para la cicatrización de heridas se puede determinar que existe una mayor prevalencia de la fase 2 al día 5 de la investigación con un 87 % del conjunto total de análisis seguida por la fase 3 con un 13%. Para el día 10 la fase 2 ha desaparecido, mientras que la fase 3 ha aumentado al 40 % a la vez que, la mayoría de las unidades experimentales avanzaron a la fase 4 lo que representó un 60% del enfoque del estudio, esta prevalencia se mantuvo hasta el día 20 con un incremento al 93 % y un inicio de la fase 5 con un 7%. Al finalizar el experimento en el día 30 todos los individuos habían alcanzado la fase 5 de cicatrización establecida en el análisis de la escala de Byung Joo.

Los resultados derivados de la aplicación de plasma rico en plaquetas en la intervención de heridas establecen una progresión lineal con relación a las diferentes fases y el tiempo transcurrido lo cual indica el potencial terapéutico que representa este tratamiento, los hallazgos coinciden con investigaciones anteriores llevadas a cabo por Tolentino, 2022 quién aplicó plasma rico en plaquetas en la cicatrización preescrotal de caninos. Los animales que recibieron este tratamiento experimentaron una evolución satisfactoria en el proceso cicatrizanteLos resultados obtenidos muestran un progreso notable en la recuperación de los pacientes demostrado ser una estrategia efectiva para promover la cicatrización desde el inicio hasta la fase más activa de reparación tisular, se evidencia una notable disminución en el tamaño de la herida, acompañada de una rápida formación de tejido de granulación de color rojo intenso, lo cual se atribuye a la neovascularización.

Considerando los datos es posible inferir que el tratamiento con plasma rico en plaquetas acelera la formación del tejido granular y el inicio de la reepitalización regulando la inflamación y regeneración tisular debido a la liberación de factores de crecimiento, citoquinas y moduladores de la matriz extracelular. Los factores de crecimiento desempeñan diversas funciones, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformador -β (TGF-β) que tienen efectos estimulantes y atractivos en los fibroblastos.

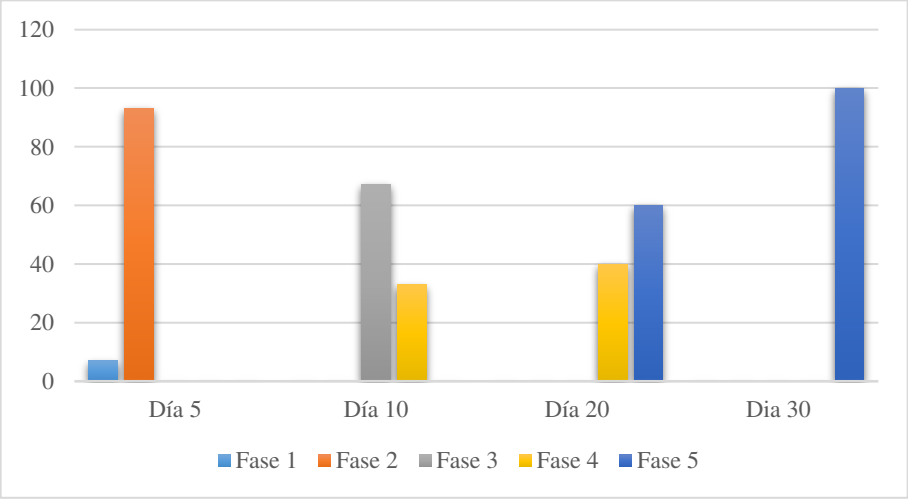
Tabla 9.

Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el tratamiento con miel de manuka.

Fases	Día 5	Día 10	Día 20	Dia 30
Fase 1	7	0	0	0
Fase 2	93	0	0	0
Fase 3	0	67	0	0
Fase 4	0	33	40	0
Fase 5	0	0	60	100

Figura 2.

Frecuencia de etapas durante los días en los que se administró el tratamiento con miel de manuka.



Con base en los resultados alcanzados sobre la aplicación de miel de manuka en lesiones cutáneas expuestas se puede determinar que al día 5 del experimento la fase 1 presentó un progreso inicial del 7% seguido de la fase 2 que alcanzó un 93% del conjunto total en estudio lo cual refleja el impacto de este tratamiento en la limpieza y desinfección de la herida al inicio del proceso de cicatrización. Por otro lado en el día 10 la fase 1 y 2 han desaparecido dando paso a la fase 3 la cual alcanzó un avance progresivo del 67 % mientras que la fase 4 comienza a manifestarse en el 33% de las unidades experimentales evidenciando una mejora continua en la cicatrización debido a la administración constante de miel de manuka. En el día 20

se puede observar un incremento al 40% de la fase 4 mientras que la fase 5 empieza su prevalencia mostrando un 60% del total de los sujetos en estudio que para el día 30 alcanza un progreso total y significativo sugiriendo una curación completa de la herida en el 100% del conjunto de estudio.

De acuerdo a los datos proporcionados se puede deducir que la miel de Manuka promueve un ambiente propicio para la curación de la herida, facilitando la rápida formación de tejido de granulación saludable y reduciendo el tiempo de cicatrización. Cuando se aplica sobre la lesión de forma tópica, crea una barrera física que mantiene un entorno húmedo, evitando una mayor contaminación. Su alta osmolaridad y acción osmótica reducen el edema y favorecen la eliminación de bacterias y tejido necrótico, esto estimula el desbridamiento autolítico y puede activar la descomposición de la fibrina, eliminando el tejido desvitalizado.

Los resultados obtenidos en el estudio respaldan la eficacia de la miel de manuka en la cicatrización de lesiones cutáneas destacando su potencial como una opción terapéutica efectiva, estos datos concuerdan con la investigación realizada por Mosteo, 2021 quien empleó miel de manuka en heridas causadas por quemaduras concluyendo que este tratamiento además de inducir la cicatrización de heridas posee propiedades antiinflamatorias y exudativas lo que contribuye a disminuir el dolor y el edema, además facilita la eliminación del tejido necrótico estimulando la formación de tejido de granulación sano promoviendo la contracción de la herida favoreciendo así su cierre, exhibiendo cualidades cicatrizantes que minimizan su aspecto por otro lado Samaniego & Campos, 2022 destacan las propiedades curativas de la miel de manuka en heridas de conejos aplicada de forma tópica como una alternativa de tratamiento apropiada debido a su efecto antibacteriano y nula adherencia a la superficie de la herida lo cual permite la formación de tejido granular, activación de fibroblastos, producción de fibras colágenas, queratinización y regeneración de la barrera epidermal.

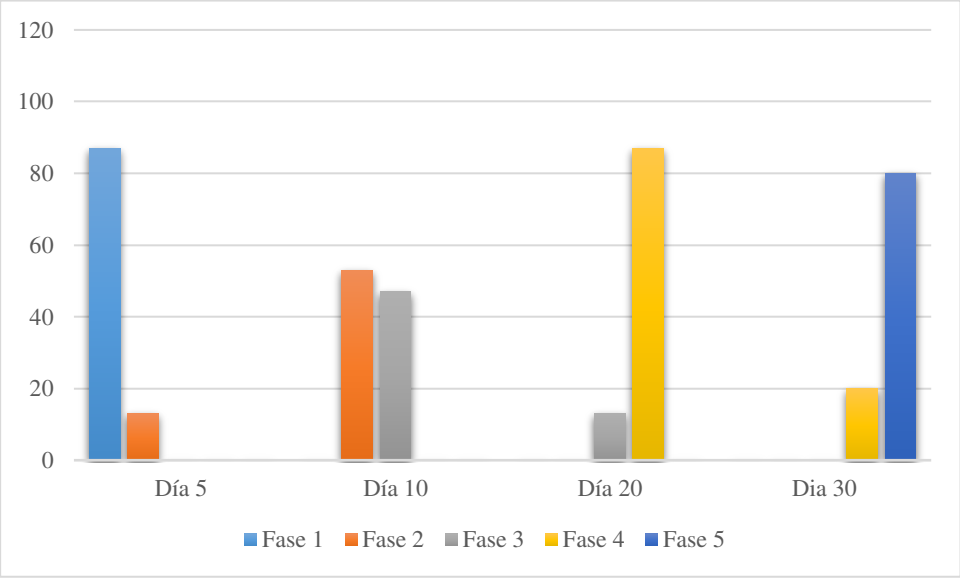
Tabla 10.

Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el grupo de testigos.

Fases	Día 5	Día 10	Día 20	Dia 30
Fase 1	87	0	0	0
Fase 2	13	53	0	0
Fase 3	0	47	13	0
Fase 4	0	0	87	20
Fase 5	0	0	0	80

Figura 3.

Frecuencia de etapas durante los días del grupo de testigos.



Los resultados del estudio en base a las unidades experimentales que desempeñaron el papel de testigos y no recibieron ningun tratamiento exponen que, al día cinco es evidente el progreso lento de cicatrización ya que la etapa predominante es la fase 1 reflejada en un 87% del conjunto total mientras que la fase 2 empieza a evidenciarse en un 13% de los sujetos en estudio, esta manifestación, en el día 10, aumenta significativamente al 53% mientras que la fase 3 comienza con un porcentaje del 47%. Por otro lado al día 20 de la investigación la fase 4 alcanzó un 87% del conjunto y la fase 3 aun persistia en un 13% de los individuos, es posible

que estos datos sugieran un proceso secuencial de cicatrización derivada en una formación lenta de tejido granular y proliferación de material regenerativo. Al final, en el día 30 del estudio la fase 5 que demuestra un grado total de cicatrización se presentó en el 80% de los animales sin embargo la fase 4 persistió en el 20% demostrando así que no todos los animales presentaron una correcta restauración de la herida dentro del tiempo estimado en el proyecto investigativo.

A partir de los hallazgos es posible determinar que para lograr una completa recuperación en lesiones cutáneas se requiere la implementación de un tratamiento adicional al estándar generalmente establecido en el manejo de heridas sobretodo cuando se trata de traumatismos ocasionados en climas cálido – húmedos ya que este tipo de condiciones favorecen la proliferación de bacterias, lo que puede aumentar el riesgo de infección y como resultado prolongar el tiempo necesario para la cicatrización dicha afirmación coincide con el estudio realizado por Martinez et al., 2022 quien evaluó el plasma rico en plaquetas autólogo en heridas crónicas de caninos exponiendo la prolongada duración del tratamiento control debido a la inhibición de la respuesta inmunológica en las etapas iniciales ocasionando una escasa presencia de elementos celulares responsables de la reparación del tejido siendo esta tardía y con una funcionalidad casi nula. Por otro lado Velasquez, 2021 probó la cicatrización de heridas tras la aplicación tópica de miel en cobayos sugiriendo que el retraso de curación en el testigo se debe a que la respuesta inmune inicial no ocurre de manera controlada impidiendo que los mecanismos reparadores ejecuten eficazmente la regeneración del tejido mientras que la miel de manuka activa una respuesta inmune necesaria que estimula la producción de citocinas iniciando así el proceso de reparación tisular.

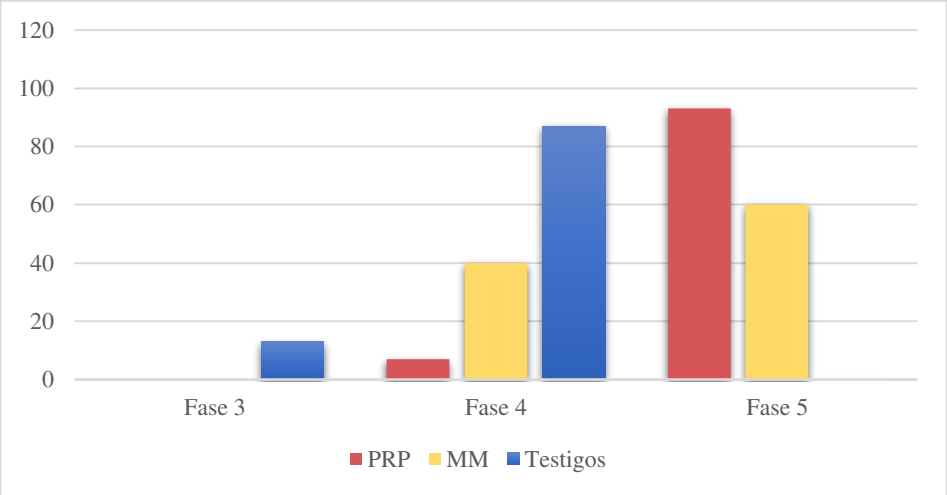
Tabla 11.

Análisis cualitativo para la variable grado de cicatrización en el día critico.

Tratamiento	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5
PRP	0	0	0	7	93
MM	0	0	0	40	60
Testigos	0	0	13	87	0

Figura 4.

Frecuencia de etapas en el día critico de todos los tratamientos



Los hallazgos derivados del análisis al día 20, reflejado como el día crítico establecen la relación entre los diferentes tratamientos y el progreso de cicatrización presentado en cinco fases obteniendo al tratamiento con plasma rico en plaquetas como la opción terapeútica más viable de la investigación ya que presento un 7% de las unidades experimentales en fase 4 y alcanzó la fase 5 en el 93% de los animales en estudio seguido del tratamiento con miel de manuka que mostró un progreso similar en la fase 4 con un 40% pero tuvo un menor impacto en la fase 5 con un 60%. Por otro lado el grupo control que no fue sometido a ningún tratamiento mostró la presencia de la fase 3 en un 8% de los individuos mientras que había progreso significativo de la fase 4 con un 87% pero no se mostró avances a la fase 5 sugiriendo el impacto positivo de los tratamientos sobre la curación de heridas.

De acuerdo con los resultados alcanzados se puede determinar que el tratamiento con plasma rico en plaquetas obtuvo una respuesta cicatrizante más significativa a comparación de los otros tratamientos aplicados en esta investigación, dicha afirmación difiere con el estudio realizado por Benites, 2021 que evaluó la interacción del plasma rico en plaquetas en heridas quirúrgicas cutáneas abdominales exponiendo que el tiempo de cicatrización del uso de PRP no presentó diferencia significativa con respecto a los otros tratamientos.

Este contraste puede deberse a los protocolos establecidos para la obtención del plasma ya que en la investigación mencionada se centrifugó la muestra por 1.5 minutos a 1200 rpm mientras que en esta investigación se aplicaron 4000 rpm durante 15 minutos y aunque no existen suficientes investigaciones que establezcan un protocolo correcto para la extracción de factores de crecimiento la bibliografia menciona que la fuerza de la centrifugación puede tener una influencia importante sobre las plaquetas y favorecer su activación temprana liberando los factores de crecimiento además es importante mencionar que los protocolos dependerán de la especie que se elija y el uso de los distintos dispositivos ya que el uso de un instrumento en mal estado pueden alterar las proporciones y calidad del PRP influyendo directamente en su beneficio.

4.1.2. Porcentaje de cicatrización

Para el cálculo del porcentaje de cicatrización se aplicó un diseño de bloques completamente al azar realizando un análisis de varianza y prueba Tukey al 5%.

Tabla 12.

Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 5

Fuentes de variación	Grados de libertad	Cuadrados medios	P valor
Bloques	2	194,25	
Tratamientos	2	7,40	0,0273*
Error exp.	4	19,21	
Total	8		

Coeficiente de variación: 25,58 %

El análisis de varianza realizado al quinto día del experimento, según se muestra en la Tabla 7, revela diferencias significativas entre los tratamientos, con un valor P menor 0,05. Esto indica que el tipo de cicatrizante aplicado influye de manera significativa en el porcentaje de cicatrización de la herida. Además, el coeficiente

de variación del 25,58%, sugiere que los datos están dispersos de manera homogénea en relación con la media.

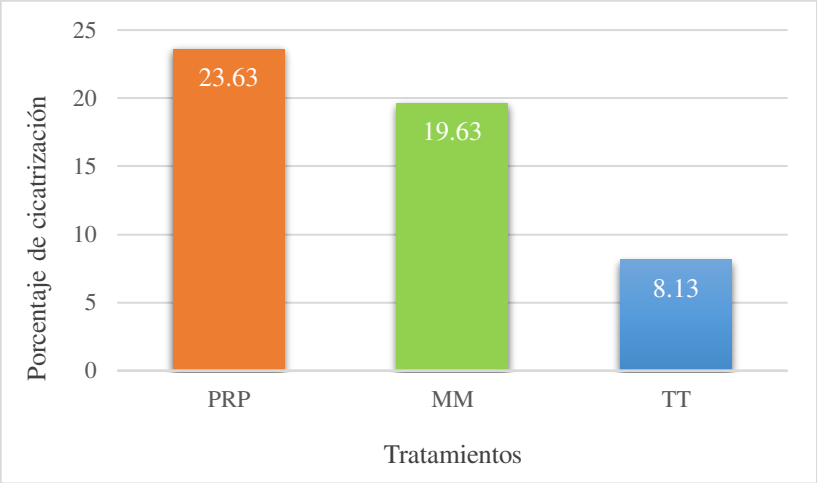
Tabla 13.

Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 5.

Tratamientos	n	Medias
T1 (PRP)	3	23,63 a
T2 (MM)	3	18,63 ab
T3 (TT)	3	8,13 b

Figura 5.

Promedios del Porcentaje de cicatrización al día 5



La prueba de Tukey al 5%, como se muestra en la Tabla 8 y la Figura 1, revela diferencias significativas entre las medias de los tratamientos. Específicamente, el tratamiento T1 (PRP) alcanzó un promedio de cicatrización del 23,63%, seguido por el tratamiento T2 (MM) con un promedio del 19,63 % y finalmente, el tratamiento T3 (TT) registró un promedio de cicatrización del 8,13%.

Los resultados indican el plasma rico en plaquetas (PRP) mostró los mejores resultados al quinto día del tratamiento, esto concuerda con investigaciones hechas por Cuña, 2021, quien también utilizó PRP en el tratamiento de heridas en caninos, observando una aceleración notable en la cicatrización durante las primeras semanas. Se sugiere que esta rápida evolución se debe a las proteínas, especialmente los factores de crecimiento, secretados por las plaquetas, que aceleran el proceso inflamatorio y coordinan la reparación de la herida

Además, se observó que el segundo tratamiento más efectivo fue la Miel de Manuka (MM), que mostró un alto porcentaje de cicatrización en comparación con el tratamiento testigo (TT). Estos hallazgos son respaldados por estudios de Gethin, 2021 en pacientes diabéticos con úlceras en las extremidades inferiores, donde se observó un control efectivo de la inflamación y el dolor en la primera semana de tratamiento con apósitos impregnados con MM

Tabla 14.

Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 10.

Fuentes de variación	Grados de libertad	Cuadrados medios	P valor
Bloques	2	24,54	
Tratamientos	2	444,41	0,0577 ns
Error exp.	4	70,29	
Total	8		

Coeficiente de variación: 16,90%

En la Tabla 9 se presenta el análisis de varianza al décimo día de la investigación. Se observa que el valor P (0,0577) es mayor que el nivel de significancia del 5% lo que sugiere que no hay diferencias significativas entre los tratamientos. El coeficiente de variación del 16,90% indica que los datos se encuentran distribuidos de manera homogénea alrededor de la media.

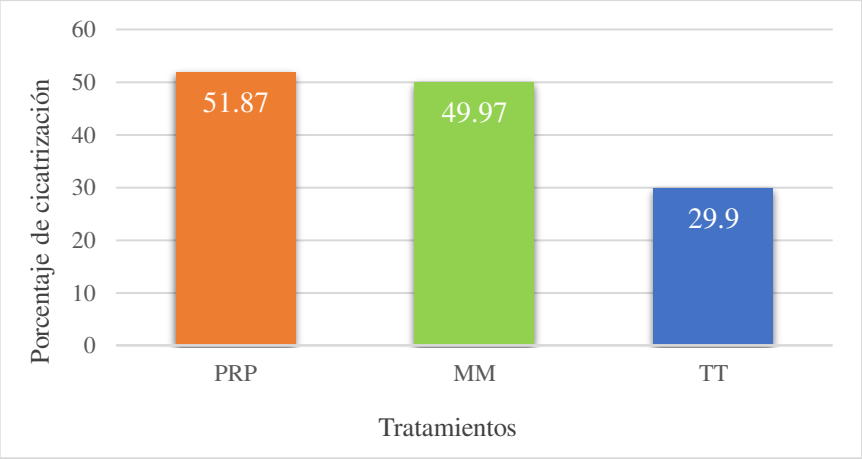
Tabla 15.

Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 10.

Tratamientos	n	Medias
T1 (PRP)	3	51,87 a
T2 (MM)	3	49,97 a
T3 (TT)	3	29,90 b

Figura 6.

Promedios del Porcentaje de cicatrización al día 10.



La Tabla 10 y la Figura 2 presentan la prueba de Tukey al 5%, donde se observa que las medias de los tratamientos T1 (51,87%) y T2 (49,97%) no difieren significativamente entre sí, pero sí varían significativamente del tratamiento T3 (29.90 %).

Los resultados del estudio con Plasma Rico en Plaquetas (PRP) coinciden con investigaciones similares realizadas por Bertone et al., 2021. En su evaluacion de la cicatrizacion de heridas en conejos, observaron que, a partir de los días 7 y 10, los animales tratados con PRP mostraron un aumento considerable de fibroblastos

y depósitos de colágeno en el lecho de la herida, mientras que los demás tratamientos no mostraron ninguna mejora similar.

Por otro lado, en los resultados obtenidos durante el análisis del tratamiento con Miel de Manuka (MM) están respaldados por diversas investigaciones (Bischofberger et al., 2021; Calva y Arturo, 2023) que emplean la MM para tratar heridas contaminadas en equinos y caninos. En estos estudios, se observó una reducción en el tamaño de las heridas y la aparición temprana de tejido granular sobre el lecho de la herida en pocos días. Se infiere que la capacidad cicatrizante de la MM se debe a su alta osmolaridad, que estimula la angiogénesis y la proliferación de fibroblastos, así como la síntesis de colageno durante la fase proliferativa.

Tabla 16.

Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 20.

Fuentes de variación	Grados de libertad	Cuadrados medios	P valor
Bloques	2	21,39	
Tratamientos	2	1114,72	0,0069**
Error exp.	4	50,55	
Total	8		

Coeficiente de variación: 7,68 %

Los resultados del análisis de varianza de la Tabla 10 indican que existen diferencias altamente significativas entre los tratamientos a los 20 días de la evaluación. Esto se debe a que el valor de p (0,0069) es menor que el nivel de significancia (0,05), lo que sugiere que el porcentaje de cicatrización varía según el tratamiento utilizado. Además, el coeficiente de variación del 7,68% sugiere que los datos se encuentran dispersos de manera homogénea en relaciona la media.

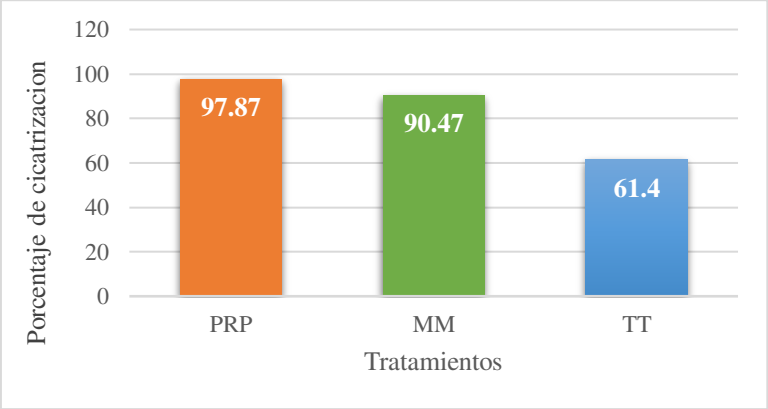
Tabla 17.

Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 20.

Tratamientos	n	Medias
T1 (PRP)	3	97,87 a
T2 (MM)	3	90,47 a
T3 (TT)	3	61,40 b

Figura 7

Promedios del Porcentaje de cicatrización al día 20.



La prueba de Tukey al 5%, como se muestra en la Tabla 11 y Figura 3, revela que las medias de los tratamientos T1 (PRP) y T2 (MM) son significativamente mayores que la del tratamiento T3 (TT). En concreto, el tratamiento T1 obtuvo un promedio del 97,87%, el tratamiento T2 un promedio del 90,47%, mientras que el tratamiento T3 solo alcanzó un promedio de 61,40%.

Los resultados obtenidos del tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas (PRP) concuerdan con investigaciones previas. Bertone et al., 2021 señala en su análisis cualitativo en heridas de conejos que el grupo tratado con PRP logro la cicatrización a los 20 dias. Además, su estudio microscópico evidenció un engrosamiento de la epidermis de la herida a apartir del dia 15, mejorando rapidamente su aspecto. Por otro lado, Cuña, 2021 en su investigo con PRP en caninos, observó una aceleración

en la cicatrización de las heridas, con una tasa de reduccion promedio del 78 % a los 21 días.

Los resultados del tratamiento con Miel de Manuka (MM) estan respañdados por investigaciones previas, como las realizadas por Gil, 2021, quien menciona que la rápida cicatrizacion se atribuye a la capacidad de la MM para crear un ambiente ácido en la herida, inhibiendo la actividad bacteriana y facilitando la regeneración de los tejidos. Varios estudios, como el de Ramires, 2020 citado por Gomila, 2021, tambien respalda estos hallazgos al demostrar la eficiencia de los apositos impregnados con MM en la reducción del tamaño de úlceras en un periodo de tres semanas, además de disminuir el olor y el dolor asociado a la úlcera.

Tabla 18.

Análisis de varianza para la variable porcentaje de cicatrización al día 30.

Fuentes de variación	Grados de libertad	Cuadrados medios	P valor
Bloques	2	6,67	
Tratamientos	2	15,47	0,2144 ns
Error exp.	4	6,67	
Total	8		

Coeficiente de variación: 2,62%

La Tabla 11 exhibe el análisis de varianza realizado al día 30 de la investigación, donde se destaca que el valor p (0,2144) supera el nivel de significancia del 5%. Esto sugiere que no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos en relación con el porcentaje de cicatrización. Además, el coeficiente de variación, equivalente al 2,62%, demuestra que los datos se distribuyeron de manera uniforme con relación a la media.

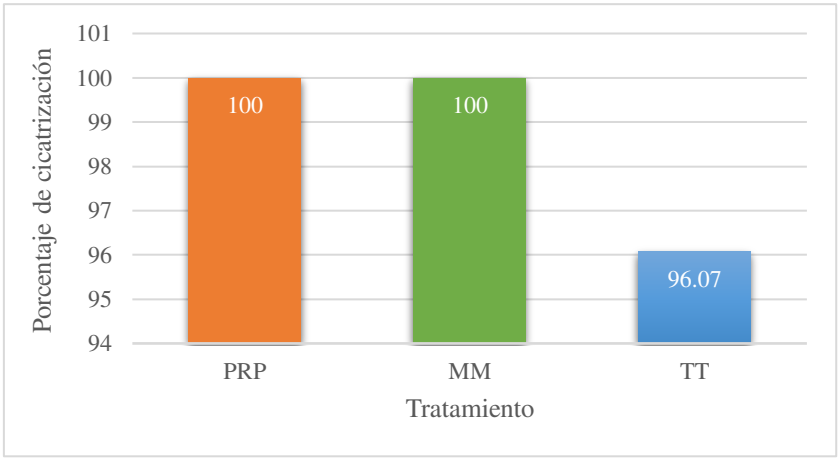
Tabla 19.

Prueba de Tukey al 5% para tratamientos en la variable porcentaje de cicatrización al día 30.

Tratamientos	n	Medias
T1 (PRP)	3	100,00 a
T2 (MM)	3	100,00 a
T3 (TT)	3	96,07 a

Figura 8.

Promedios del Porcentaje de cicatrización al día 30.



En la Tabla 12 y la Figura 4 se presenta la prueba de Tukey al 5%, la cual indica que no se encontraron diferencias significativas entre las medias de los tratamientos. Tanto el tratamiento con PRP como el tratamiento con MM alcanzaron el 100% de cicatrización, logrando los mejor resultados en comparación con el tratamiento control, que solo alcanzo el 96,07% de cicatrización al final de la investigación.

Los resultados obtenidos del tratamiento con plasma rico en plaquetas coinciden con las investigaciones realizadas por Bertone et al., 2021. En sus experimentos con conejos, observaron que al dia 30, las biopsias de piel tratadas con PRP mostraron una abundancia de fibras colágenas y una reorganización del material fibroso en la

dermis papilar. En cambio, en el grupo de control no se observó nada de esto, lo que indica que el tratamiento control aún se encontraba en la fase proliferativa, mientras que el PRP había avanzado a la fase final de cicatrizacion, la remodelación. Además, Bertone et al., 2021, señala que la rapida cicatrizacion de las heridas tratadas con PRP es debe a la modulacion y aceleracion a través de los factores de crecimiento presentes en las plaquetas, los cuales son los iniciadores de la mayoría de los procesos de regeneracion.

En cuanto al tratamiento con miel de Manuka (MM), un estudio realizado por Samaniego & Campos, 2022 difiere en los resultados obtenidos en el presente análisis. En su estudio comparativo entre la miel de grado medico Manuka y la miel común en heridas de conejo en la ciudad de Loja, los tratamientos con MM mostraron una cicatrización completa a los 18 dias. Se cree que esta discrepancia entre los análisis se debe a las condiciones climaticas de la ciudad donde se realizó el estudio mencionado. Es importante destacar que un clima frío y seco favorece la cicatrizacion al reducir la proliferación bacteriana, mientras que en zonas subtropicales húmedas como Santo Domingo, las heridas pueden infectarse fácilmente y retrasar la cicatrización. De acuerdo con Sunyer et al., 2021, las condiciones ambientales, como la temperatura y la humedad, son factores predisponentes que aumentan el crecimiento microbiano y, en consecuencia, una respuesta inflamatoria exagerada que impide el correcto proceso de cicatrización.

4.1.3. Tiempo de cicatrización

Para calcular el tiempo de cicatrización se realizó una prueba de Tukey al 5% con las medias de los tratamientos para obtener el de mejor evolución.

Tabla 20.

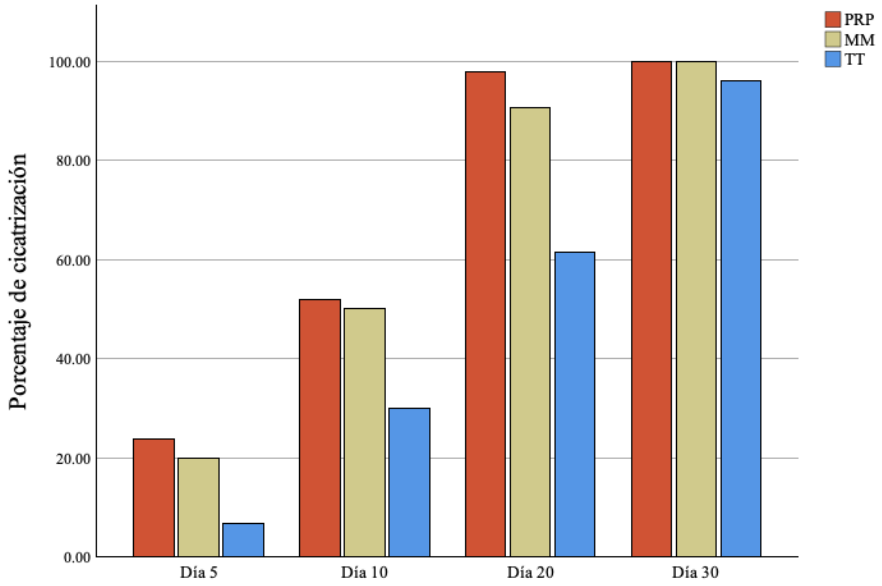
Prueba de Tukey al 5% para la relación tiempo de cicatrización por tratamientos

Días	n	PRP	MM	TT
Día 5	3	23,63	19.86	6.73
Día 10	3	51.86	49.96	29.90

Día 20	3	97.86	90.46	61.40
Día 30	3	100	100	96.06

Figura 9.

Promedios del porcentaje de cicatrización en función de los días de estudio



Basándonos en los resultados obtenidos, es posible determinar que los tratamientos tienen un impacto significativo en el tiempo del proceso cicatrizante. El tratamiento con plasma rico en plaquetas mostró consistentemente un alto porcentaje de cicatrización en todos los días analizados mientras que, la miel de manuka a pesar de tener una singularidad con el primer tratamiento siempre mantuvo una media más baja en comparación sin embargo ambos tratamientos lograron completar el proceso de curación dentro del tiempo establecido y sin complicaciones notables. En contraste, el grupo de control mostró porcentajes más bajos, y aunque algunas unidades experimentales lograron cicatrizar completamente, varias persistieron en su necesidad de cuidados adicionales después del período establecido, lo que resalta las dificultades para lograr un completo cierre de heridas sin la aplicación de un tratamiento adicional.

Según los resultados establecidos es posible determinar la influencia positiva del plasma rico en plaquetas sobre la cicatrización de heridas debido a la liberación de

los factores de crecimiento, dicha afirmación concuerda con la investigación realizada por Herrera et al., 2021 quien aplicó concentrado autólogo de plaquetas en heridas crónicas de equinos explicando que, esta opción terapeútica podría representar una alternativa para abordar heridas crónicas ya que no solo fomenta la generación de tejido epitelial, sino que también impulsa la creación de tejido vascular y nervioso contribuyendo a la formación de una nueva estructura. Por otra parte Nerina, 2022 realizó una revisión bibliográfica concluyendo que la miel de manuka crea un entorno favorable en la herida promoviendo un lecho acelerado y sano de tejido de granulación ya que aumenta la producción de citoquinas inflamatorias, lo que regula la proliferación de fibroblastos y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Además, la miel ayuda a eliminar el exudado y la linfa de la herida, reduciendo la hinchazón, la inflamación y el dolor. También neutraliza las especies reactivas del oxígeno durante la fase inflamatoria, protegiendo el tejido de posibles daños. Durante la fase de reparación, estimula aún más la formación de nuevos vasos sanguíneos, preservando un lecho de tejido sano y promoviendo la regeneración de la piel. En cuanto al grupo control y su lento progreso es importante destacar su papel como punto de referencia para evaluar la efectividad del tratamiento experimental, su inclusión y comparación con los grupos de tratamiento proporcionan una validación importante de los resultados del estudio y ayudan a determinar el verdadero impacto del tratamiento en cuestión.

4.1.4. Análisis del costo parcial de los tratamientos

Tabla 21.

Análisis del costo del tratamiento con miel de Manuka.

Tratamiento	Unidad de medida	Cantidad	Costo Unitario $	Costo Parcial $
Miel de Manuka	mg	150	0,5	75

Tabla 22.

Análisis del costo del tratamiento con Plasma rico en Plaquetas.

Tratamiento	Unidad de medida	Cantidad	Costo Unitario	Costo Parcial $
Tubos Vacuntainer de citrato de sodio	Tubos	15	0,24	3,6
Jeringa	Jeringa	15	0,07	1,05
Total			0,31	4,65

Tabla 23.

Análisis de las diferencias de los costos parciales de los tratamientos.

Tratamiento	Cantidad (mg) de producto empleadas	Precio por tratamiento (15 animales)	Costo del tratamiento por animal	Costo del tratamiento con PRP por animal	Diferencias
Miel de Manuka	150	75	5	0,31	4,69

Comparación de costos y análisis de costo beneficio

Durante los 30 días de tratamiento, se registró que el costo del tratamiento con miel de Manuka fue de 75 $, con un promedio de 5 $ por animal. En contraste, el tratamiento con Plasma rico en Plaquetas tuvo un costo de 4,65 $, con un promedio de 0,31$ por animal. La diferencia entre los costos de los tratamientos fue de 4,69 $, a favor del tratamiento con PRP. Esto sugiere que el tratamiento con PRP resulta considerablemente más económico por animal en comparación con el tratamiento con miel de Manuka.

COMPROBACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Las hipotesis que se sometieron a verificación en esta investigacion fueron las siguientes:

H0: El porcentaje de cicatrización en respuesta al tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo es igual al tratamiento de miel de manuka

H1: El porcentaje de cicatrización en respuesta al tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo es diferente al tratamiento de miel de manuka.

Al analizar los resultados estadisticos obtenidos a tráves del diseño de bloques completamente al azar es posible observar diferencias significativas entre los dias de estudio con respecto a los tratamientos empleados. Por lo tanto basandose en estos resultados se acepta la hipotesis alterna y se rechaza hipotesis nula.

Concluyendo que: *"El porcentaje de cicatrización en respuesta al tratamiento de plasma rico en plaquetas heterólogo es diferente al tratamiento de miel de manuka"*

CAPÍTULO V

5.1. CONCLUSIONES

- De acuerdo al análisis cualitativo, se concluye que el tratamiento con plasma rico en plaquetas heterólogo mostró un índice de cicatrización superior en la mayoría de los animales examinados, en base a la escala de Byung Joo. Esto se evidenció con una mejora notable en la apariencia de la herida desde la primera semana de tratamiento, evolucionando rápidamente en las siguientes semanas, en comparación con las heridas tratadas con miel de Manuka. Aunque estas últimas alcanzaron una curación completa al final del experimento, su grado de cicatrización fue significativamente menor al observado con el tratamiento de PRP. Por otro lado, el grupo control no mostró un desarrollo significativo en la reparación de las heridas y al concluir el tratamiento, no todos los animales lograron una cicatrización completa hasta el día 34.

- De acuerdo al análisis cuantitativo, se concluye que el tratamiento con plasma rico en plaquetas heterólogo mostro un porcentaje de cicatrización mayor en comparación con las heridas tratadas con miel de Manuka. A los 20 días, las heridas tratadas con PRP ya evidenciaban una cicatrización, mientras que las heridas con miel de Manuka aún presentaban costras y un cierre incompleto. Esto señala la eficacia que tiene el PRP en acelerar el proceso cicatrizante. Al finalizar el experimento ambos tratamientos lograron una cicatrización completa, mientras que el grupo control solo alcanzó el 96,07% de cicatrización, lograron el 100% cuatro días después del experimento.

- Se concluye que el plasma rico en plaquetas es el tratamiento más efectivo y económico, con una diferencia de 4,69$ en relación a la miel de Manuka.

5.2. RECOMENDACIONES

- Se recomienda, realizar un correcto manejo de la herida tomando en cuenta su grado de complicación, independientemente del tratamiento aplicado para garantizar una recuperación optima del paciente y prevenir complicaciones.

- Se recomienda que, para garantizar la eficacia de la miel de Manuka en la práctica clínica, es esencial utilizar miel de Manuka de grado medico con una concentración de metilglioxal mayor a 300 mg/Kg para el tratamiento de lesiones e infecciones de la piel.

- En zonas cálidas se recomienda que las revoluciones y el tiempo de centrifugación para obtener plasma rico en plaquetas (PRP) sea de 4000 rpm durante 15 minutos. Sin embargo, estos parámetros pueden variar. Por lo tanto, se aconseja a los futuros investigadores que realicen estudios sobre protocolos efectivos para obtener PRP, considerando las condiciones específicas de la zona y la especie.

BIBLIOGRAFÍA

Acuña, N., Domedel, P., & Castillo, C. (octubre de 2021). Efectividad de la curacion con miel comparada a la curación avanzada en pacientes con quemaduras. Obtenido de https://repositorio.udd.cl/server/api/core/bitstreams/6a8b3169-74ce-4027-863a-69e993edf676/content

Alanis, L., Zamora.P., & Cruz, A. (2020). In Anales Médicos. *Uso de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las lesiones Reporte de dos casos., 3(55)*, 147-530.

Armijos, F. (2022). *Efecto del plasma rico en factores de crecimiento para procesos de cicatrización de heridas aplicado a pacientes sometidos quirúrgicamente.* Guayaquil: Universidad Agraria del Ecuador.

Benavides, M. (2020). *Valoración y curación de heridas de acuerdo a su clasificación en pacientes que acuden a los servicios de emergencia y consulta externa del hospital Marco Vinicio Iza.* Tulcán: Universidad Politécnica Estatal del Carchi.

Benites, C. (2021). *Evaluación del tiempo de cicatrización en heridas quirúrgicas cutáneas abdominales tras la aplicación de plasma rico en plaquetas en un modelo animal.* Universidad científica del Sur. Lima: Científica.

Bertone, P., Boaglio, C., & Ruiz, F. (Agosto de 2021). Efecto del plasma rico en plaquetas en la cicatrizacion de heridas de piel. *(07)*, 36-43.

Bischofberger, A., Dardo, C., & Perkins, N. (diciembra de 2021). El efecto del tratamiento a corto y largo plazo con miel de Manuka en la curación por segunda intención de heridas contaminadas y no contaminadas en la cara distal de las extremidades anteriores en caballos. doi:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1532-950X.2012.01083.x?saml_referrer

Bohling, M., Henderson, W., & Ralph, A. (2020). Differences in Cutaneous Wound Healing Between Dogs and Cats. Elsevier.

Calva, E., & Arturo, I. (6 de septiembre de 2023). Comparación de la acción cicatrizante de la miel de manuka Leptospermum scoparium y un

cicatrizante convencional de amplio espectro en heridas contaminadas y no contaminadas de caninos Canis lupus familiaris. Guayaquil, Ecuador. Obtenido de http://201.159.223.180/bitstream/3317/21493/1/T-UCSG-PRE-TEC-MVET-34.pdf

Calvopiña, A. (2020). *Evalucion del propóleo y sulfametazina (zinaprim) sobre el control de coccidiois y su toxicidad en conejos de ceba (Oryctolagus cuniculus).* Obtenido de https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/28605/1/Tesis%20146%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-CD%20601.pdf

Cruz, J. (2020). Principios básicos del manejo de las heridas. *2(1)*, 70 - 81. Vet. zootec.

Cuadros, Y., Siabato, J., & Roque, A. (2021). Uso de los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas como un tratamiento alternativo de lesiones músculo esqueléticas en animales. *Orinoquia*, 47 - 64.

Cuña, K. (10 de Agosto de 2021). *Terapia regenerativa aplicando plasma rico en plaquetas y parches de fibrina en casos clínicos de heridas cutáneas en caninos.* Obtenido de Scielo: https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/24949/1/FV-32979.pdf (2)

FAO. (2019). *El conejo.* Obtenido de https://www.fao.org/3/t1690s/t1690s.pdf

Ferraz, V., Ferrigno, C., & Schmaedecke, A. (2020). Braz J Vet Res Anim Sc. *Platelet concentration of plateletrich plasma from dogs., 6(44)*, 435-437. doi:https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2007.26609

Flores, J., & García, D. (2022). Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Soc Esp Dolor*, 8 - 17.

Friña, P., Pulgar, R., & Molina, A. (15 de Febrero de 2020). Evaluacion de cinco protocolos estándar para la obtencion de plasma rico en plaquetas en caninos. doi:https://doi.org/10.16925/2382-4247.2020.01.03

Galarza, R. (8 de Agosto de 2022). *Uso de la piel de tilapia (Oreochromis spp) como tratamiento en heridas expuestas con pérdida de continuidad en*

caninos (Canis lupus familiaris). Obtenido de Redalyc: http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/38154

García, M. (2022). *Razas de conejos y sus características.* Obtenido de https://www.expertoanimal.com/razas-de-conejos-y-sus-caracteristicas-8286.html

García, S. (Seotiembre de 2020). La miel como alternativa a los tratamientos tópicos en el proceso de curación de quemaduras, heridas y úlceras. Obtenido de https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000100002

Gethin, G. (2021). Revista internacional de heridas. *Serie de casos de uso de miel de Manuka en ulceración de piernas., 2(1)*, 10-15. doi:https://doi.org/10.1111/j.1742-4801.2005.00078.x

Gil, M. (Septiembre de 2021). Eficacia de la miel de manuka en las quemaduras de segundo grado tratadas en atencion primaria. Obtenido de http://hdl.handle.net/10902/22863

Gomez, B., Rodríguez, F., & Díaz, J. (Marzo de 2020). *Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica*. Obtenido de medigraphic: https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim182g.pdf

Gomila, M. (2021). Tratamiento de las úlceras con apósitos de miel de manuka. Obtenido de https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/159214/Gomila_F%c3%a0bregues_Miguel_Jos%c3%a9.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Gonzalez, J. (2020). Evaluación de un método manual para producir plasma rico en plaquetas-puro (P-PRP) en conejos: estudio hematológico. *Archivos de medicina veterinaria*, 267 - 272.

Guarín. C., Q. P. (2020). Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas.

Herranz, P., & Santos, X. (2021). *Cicatrices, guía de valoración y tratamiento.* Madrid: Meda Pharma.

Herrera, E., Jaramillo, X., & Bustamante, J. (2021). Concentrado autólogo de plaquetas en el tratamiento de herida crónica en un equino. *Ciencia y tecnología agropecuaria, 5*(2), 83 - 88.

Justo, E. (2020). Eficacia de la miel y apósitos de la miel en UPP. Obtenido de https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/11873/TFG-H247.pdf;jsessionid=91E908B4792BEFD658A893D3A4EA38DF?sequence=1

López, A., & Macaya, C. (2020). Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista Española de Cardiologia*, 2 - 7.

Lopez, M. (Marzo de 2021). Revisión bibliográfica de el empleo de la miel en el tratamiento de heridas y ulceras. Obtenido de https://congresosfnn.com/wp-content/uploads/2022/09/ii-congreso-de-cuidados-dando-voz-al-cuidado/comunicacion-escrita-ii-congreso-de-cuidados-dando-voz-al-cuidado/TFGCONGRESO.pdf

Martinez, M., Martí, A., Expósito, J., Bolíbar, I., L, R., & Garcia, J. (2022). Autologous platelet rich plasma for treating chronic wounds. *The Cochrane Collaboration, 10*(9), 56 - 60.

Moreno, R., & Carreño, M. (2021). Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farmacia Hospitalaria*, 130 - 136.

Mosteo, M. (2021). *Eficacia de la miel de manuka en las quemaduras de segundo grado tratadas en atención primaria.* Cantabria: Universidad de Cantabria.

Nerina, S. (2022). Veterinary use of medical grade Manuka honey; a review of key healing features, spectrum of activity, indications and antimicrobial resistance. *Veterinary Ireland Journal, 7*(2), 65 - 67.

Pavletic, M. (2020). *Atlas of small animal wound management and reconstructive surgery.* California: John Wiley & Sons.

Piñol, A. (2020). *Razas de conejos y sus principales características.* Obtenido de https://postgradoveterinaria.com/razas-conejos-caracteristicas-cuidados/

Punina, A. (2022). *Efecto del propóleo sobre las vellosidades intestinales y microbiota cecal en conejos (Oryctolagus cuniculus).* Obtenido de

https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/27322/1/Tesis%20128%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-CD%20566.pdf

Ramos, G. (2022). Presentación de casos clínicos sobre el uso de la miel en el tratamiento de heridas. *Dermatología CMQ, 15*(4), 265 - 271.

Ramos, G., Sánchez, A., Hernández, S., Rodríguez, M., Zamarrón, E., & Chan, M. (Octubre de 2020). Presentación de casos clínicos sobre el uso de la miel en el tratamiento de heridas. Obtenido de https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2017/dcm174k.pdf

Rodríguez, I. (Junio de 2022). Curación de heridas sépticas con miel de abejas. Obtenido de http://scielo.sld.cu/pdf/cir/v50n2/cir06211.pdf

Samaniego, V., & Campos, N. (2022). Comparación de la eficacia entre la miel natural y miel de Manuka en heridas de conejos. *Revista Científica FCV-LUZ*, 3 - 6.

Sánchez, A., & Asensio, M. (15 de Septiembre de 2020). *Fisiología de la función plaquetaria.* Obtenido de Redalyc: https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol22/sup/38_Fisiologia_de_la_funcion_plaquetaria.pdf

Sánchez, M., Sánchez, M., & García, E. (1 de febrero de 2021). *Plasma rico en plaqueta en el tratamiento de la enfermedad degenerativa discal*. Obtenido de scielo: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1726-67182021000100007&script=sci_arttext&tlng=pt

Schwartz, A., & Martinez, G. (2021). *Factores de creciemiento derivadas de sus plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del us de ozono como activador de factores de crecimeinto*. Obtenido de elibrary: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29345624

Sopena, J. (2022). *Manejo de heridas y principios de cirugía plastico en pequeños animales.* España: Servet.

Stewart, J., McGrane, O., & Wedmore, I. (2022). Wound Care in the Wilderness: Isa There Evidence for Honey? *Wilderness Environment*, 1 - 6.

Sunyer, I., Serrano, S., Pulido, I., & Domenech. (2021). Clin Vet Pequeños Anim. *Shock séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)(21)*, 85-99.

Taylor, M., Norman, N., & Blaha, J. (2022). The response of rabbit patellar tendons after autologous blood injection. *Med Sci Sports Exerc*, 70 - 73.

Tolentino, M. (2022). *Uso del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de cicatrización escrotal postorquiectomia de canes (canis familiaris).* Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Huánuco.

Urbina, G., & Rider.J. (2022). Revista Chilena de Cirugia. *Manejo de heridas complejas con sustitutos dermicos., 3(63)*, 245-249. doi:https://doi.org/10.1016/j.rchic.2015.10.005

Vasquez, B., Schencke, C., Sandoval, C., & Sol, M. (Abril de 2020). El Rol de la Miel en los Procesos Morfofisiológicos de Reparación de Heridas. Tarapacá, Chile. Obtenido de https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000100056

Velasquez, M. (2021). *Valoración clínica del tiempo y proceso de cicatrización de heridas experimentales tras la aplicación tópica de miel de abeja y propoleo en cobayos.* Universidad Central del Ecuador. Quito: UCE Bibliotecas.

Zurita, M. (2021). *Uso de plasma autologo com terapia regenerativa de glandulas mamarias en vacas con mastitis subclinica*. Obtenido de Repositorio de la UTA: https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/33316/1/Tesis%20189%20Medicina%20Veterinaria%20y%20Zootecnia%20-Zurita%20O%C3%B1ate%20Maritza%20Anabel.pdf

ANEXOS

Anexo 1. Mapa de ubicación de la investigación



Anexo 2. Croquis del ensayo

RI	**RII**	**RIII**
T1	T2	T3
T2	T3	T1
T3	T1	T2

Anexo 3. Base de datos

Bloques	Tratamientos	Porcentaje de cicatrizacion	Medida herida	Fase	Tiempo
I	1	25,3	1,49	2	5
I	2	12,5	1,74	2	5
I	3	9,1	1,82	1	5
II	1	20,8	1,58	2	5
II	2	22,3	1,55	2	5
II	3	7,9	1,86	1	5
III	1	24,8	1,50	2	5
III	2	24,1	1,52	2	5
III	3	7,4	1,92	1	5
I	1	49,7	1,01	3	10
I	2	44,8	1,10	3	10
I	3	40,5	1,19	3	10
II	1	51	0,98	3	10
II	2	58,8	0,82	4	10
II	3	28,4	1,43	2	10
III	1	54,9	0,90	4	10
III	2	46,3	1,07	3	10
III	3	20,8	1,58	2	10
I	1	80,7	0,39	4	15
I	2	67,7	0,65	4	15
I	3	57,8	0,844	3	15
II	1	80,7	0,386	4	15
II	2	82,4	0,35	4	15
II	3	52,6	0,948	3	15
III	1	80	0,4	4	15
III	2	69,3	0,61	4	15
III	3	42,6	1,148	3	15
I	1	94,7	0,11	5	20
I	2	81,3	0,37	4	20
I	3	66,6	0,668	4	20
II	1	98,9	0,02	5	20
II	2	95,1	0,10	5	20
II	3	64,4	0,71	4	20

III	1	100	0	5	20
III	2	95	0,10	5	20
III	3	53,2	0,89	4	20
I	1	100	0	5	25
I	2	100	0	5	25
I	3	77,5	0,45	4	25
II	1	100	0	5	25
II	2	100	0	5	25
II	3	76,1	0,48	4	25
III	1	100	0	5	25
III	2	100	0	5	25
III	3	72,7	0,55	4	25
I	1	100	0	5	30
I	2	100	0	5	30
I	3	100	0	5	30
II	1	100	0	5	30
II	2	100	0	5	30
II	3	97	0,06	5	30
III	1	100	0	5	30
III	2	100	0	5	30
III	3	91,2	0,18	5	30

Anexo 4. Formato de ficha de recolección de datos

UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR
FACULTAD DE CIENCIAS AGROPECUARIAS, RECURSOS NATURALES Y DEL AMBIENTE
MEDICINA VETERINARIA

Información General

Número de jaula: _____ Número de conejo: _____

Tipo de tratamiento aplicar: _____

Fecha de la aplicación del tratamiento: ___/___/202___

Exploración clínica

1. Constantes fisiológicas

Peso: FR: T:

CC: FC:

2. Evaluación de la herida

Días	Fecha	Medida de la herida (cm)	Porcentaje de cicatrización	Fase de cicatrización
0				
5				
10				
15				
20				
25				
30				

3. Observaciones

_____

_____

_____

Anexo 5. Fotografías



Procedimiento quirúrgico



Aplicación de plasma rico en plaquetas



Aplicación de miel de manuka



Localidad del experimento



Herida al día 0



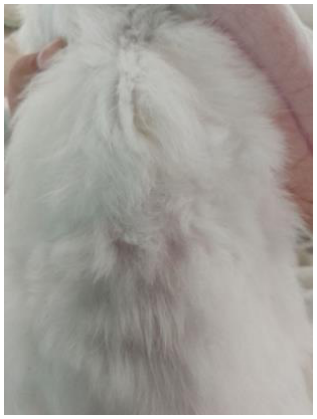
Herida con tratamiento de PRP al día 5



Herida con tratamiento de PRP al día 10



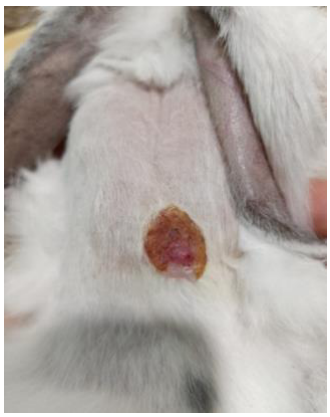
Herida con tratamiento de PRP al día 20



Herida con tratamiento de PRP al día 30



Herida con tratamiento de miel de manuka al día 5



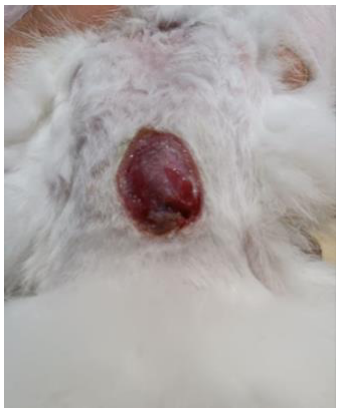
Herida con tratamiento de miel de manuka al día 10



Herida con tratamiento de miel de manuka al día 20



Herida con tratamiento de miel de manuka al día 30



Herida con tratamiento testigo al día 5



Herida con tratamiento testigo al día 10



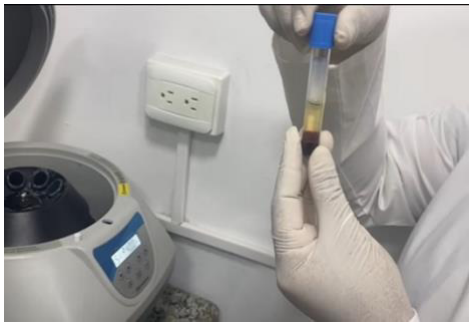
Herida con tratamiento testigo al día 20



Herida con tratamiento testigo al día 30



Evaluación de la herida



Obtención del plasma rico



Identificación de las unidades experimentales

Anexo 6. Glosario de términos técnicos

Angiogénesis: Es la formación de vasos sanguíneos nuevos. Este proceso consiste en la migración, crecimiento y diferenciación de células endoteliales, las cuales recubren las paredes internas de los vasos sanguíneos.

Antibioterapia sistémica: Son una opción de tratamiento utilizada habitualmente y actúa para eliminar o inhibir el crecimiento de los microorganismos que pueden ser responsables de la infección.

Apósitos: Producto sanitario empleados para cubrir y proteger una herida. Su función consiste en proporcionar alivio del dolor, actuar de barrera frente a la infección, absorber el exudado que ésta produce, permitir una adecuada circulación sanguínea y optimizar el proceso de cicatrización.

Células endoteliales: Tipo principal de célula que se encuentra en el revestimiento interno de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y el corazón.

Citocinas: Son pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas. Cuando se liberan, le envían una señal al sistema inmunitario para que cumpla con su función.

Citotoxicidad: se define como los efectos adversos que resultan de la interferencia con estructura, procesos celulares esenciales para el funcionamiento, supervivencia y proliferación celular.

Debridado: Consiste en la eliminación del tejido necrótico y la carga bacteriana del lecho de la herida con el fin de disminuir la infección, el dolor, olor y complicaciones.

Hematoma: Acumulación de sangre, en su mayor parte coagulada, en un órgano, tejido o espacio del cuerpo.

Heridas incisas: Es ocasionada por un objeto cortante, como un cuchillo o un vidrio. Los bordes de la herida están limpios y definidos. En este tipo de heridas, el sangrado suele ser abundante.

Hipoproteinemia: Afección en la que el nivel total de proteínas séricas está por debajo del nivel normal. La hipoproteinemia puede estar causada por una malabsorción de proteínas en el tracto gastrointestinal, Edema o Proteinuria.

Metilglioxal: Es un compuesto muy reactivo, de naturaleza dicarbonílica que se forma en el cuerpo humano como subproducto de la glucólisis, su nomenclatura oficial es 2-oxopropanal, pero se conoce también como: Acetilformaldehído. Aldehído.

Miel de manuka: Es una miel que se produce cuando las abejas utilizan el néctar de la flor de manuka (***Leptospermum scoparium***), una planta nativa de Nueva Zelanda y Australia.

Permeabilidad vascular: Menudo en forma de permeabilidad capilar o permeabilidad microvascular, caracteriza la capacidad de la pared de un capilar sanguíneo para permitir el flujo de moléculas pequeñas o incluso células enteras dentro y fuera del vaso.

Peróxido de hidrogeno: También conocida como agua oxigenada compuesto por dos moléculas de hidrogena y dos de oxígeno. Es un antiséptico indicado en heridas superficiales de la piel.

Dihidroxiacetona: Es un carbohidrato sencillo compuesto por 3 átomos de hidrogeno, se encuentra presente en el néctar de arbusto *Lestospermun scoparium*.

Biofilm: Es la forma de crecimiento bacteriano, se definido en un principio como una comunidad de bacterias adheridas a una superficie celular.

Concentración Mínima Inhibitoria (CMI): Es la concentración más baja (en μg/ml) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana.

Plasma rico en plaquetas: Es un producto derivado de la sangre, rico en péptidos y proteínas de señalización intercelular, así como citoquinas capaces de intervenir en cada una de las etapas de la regeneración de varios tejidos.

Prolificidad: Se define como el número de crías nacidas por parto y puede variar en función de condiciones ambientales y del componente genético del animal.

Quimiotaxis: Movimiento de células u organismos a favor o en contra de una sustancia, en respuesta a su gradiente de concentración.

Respuesta tisular: cualquier reacción o cambio del tejido celular vivo cuando se ve afectado por enfermedad, toxinas o por estímulos externos.

Seroma: Es la acumulación de líquidos corporales transparentes en un lugar del cuerpo de donde se ha extirpado tejido mediante cirugía.

Tejido cicatricial: Tejido fibroso que se forma cuando una enfermedad, una lesión o una cirugía destruyen el tejido normal. Por ejemplo, un tejido cicatricial se forma cuando se sana una herida después de un corte, una llaga, una quemadura u otra afección de la piel, o cuando se hace una incisión (corte) en la piel durante una cirugía.

Tejido necrótico: Está compuesto por proteínas tales como colágeno, fibrina y elastina, además de otras células y cuerpos bacterianos que constituyen una costra dura y deshidratada de color oscuro.

Tejidos blandos: Son los tejidos, órganos y espacios ubicados entre la piel y los huesos.

Ulceras corneales: Es una lesión que se produce en la capa externa de la córnea (tejido transparente que recubre la parte exterior del ojo) y que debe tratarse a tiempo para evitar que se agrave y pierda la transparencia.