



UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLÍVAR

**Facultad de Ciencias Agropecuarias Recursos Naturales y del
Ambiente**

Carrera de Medicina Veterinaria

Tema:

EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE INSULINA
SOBRE LOS PROCESOS DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS POST
QUIRÚRGICAS EN CANINAS

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de Médico Veterinario.
Otorgado por la Universidad Estatal de Bolívar a través de la Facultad de Ciencias
Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente, Carrera de Medicina
Veterinaria.

Autores:

Jason Alexander Jami Toapanta

Jefferson Ricardo Oña Montenegro

Tutor:

Dr. Washington Rolando Carrasco Mancero Ms.C

Guaranda – Ecuador

2025

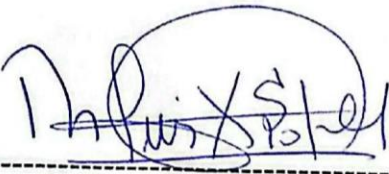
EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE INSULINA
SOBRE LOS PROCESOS DE CICATRIZACIÓN EN HERIDAS POST
QUIRÚRGICAS EN CANINAS.

REVISADO Y APROBADO POR:



Dr. Washington Rolando Carrasco Mancero Ms.C.

TUTOR



Dr. Luis Salas Mujica Ms.C.

PAR LECTOR



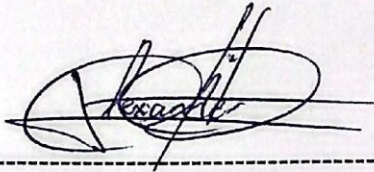
Dr. Rodrigo Guillín Núñez Ms.C.

PAR LECTOR

CERTIFICACIÓN DE AUTORIA

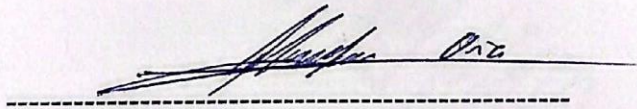
Yo, Jason Alexander Jami Toapanta con CI 1804448973 & Jefferson Ricardo Oña Montenegro con CI 1724843642, declaramos que el trabajo y los resultados presentados en este informe, no han sido previamente presentados para ningún grado o calificación profesional; y, que las referencias bibliográficas que 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.



Jason Alexander Jami Toapanta

CI: 1804448973



Jefferson Ricardo Oña Montenegro

CI: 1724843642



Dr. Washington Rolando Carrasco Mancero Ms.C



Jason Alexander y Jefferson Ri Jami Toapanta y O...

Borrador de Tesis Insulina topica[1].pdf

2025
2025
Universidad Estatal de Bolívar

Detalles del documento

Identificador de la entrega
trn:oid::3117:469740765

110 Páginas

Fecha de entrega
25 jun 2025, 3:26 p.m. GMT-5

23.349 Palabras

Fecha de descarga
26 jun 2025, 12:07 p.m. GMT-5

121.244 Caracteres

Nombre de archivo
Borrador de Tesis Insulina topica[1].pdf

Tamaño de archivo
69.7 MB






7% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca.

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 18 palabras)

Fuentes principales

- 5%  Fuentes de Internet
- 0%  Publicaciones
- 5%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

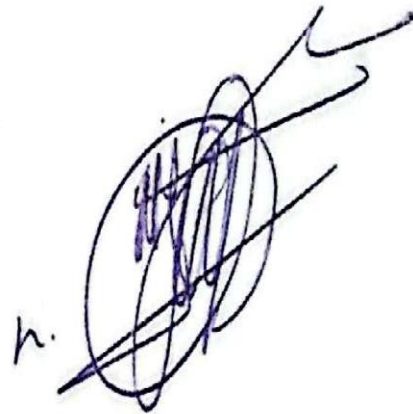
Marcas de integridad

N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.



DEDICATORIA

Dedico esta tesis, en primer lugar, a mis padres, Rafael y María, por su sacrificio, apoyo incondicional, ejemplo de lucha y perseverancia. A mis hermanos, Rigoberto, Joselo y Byron, por ser fuente de alegría y motivación a lo largo de este camino.

A mis docentes, por compartir su conocimiento y por enseñarme a ejercer esta noble profesión con responsabilidad, respeto y amor por los animales y de manera especial al Dr. Fernando Carrasco y a mi Tutor Dr. Washington Rolando Carrasco.

Gracias a todos por ser parte esencial de este logro.

"No importa lo difícil que sea o lo lejano que parezca el sueño... nunca lo abandones. Ese es el verdadero espíritu de un pirata."

— *Monkey D. Luffy, One Piece*

Jason Alexander Jami Toapanta

AGRADECIMIENTO

Con la culminación de esta tesis, concluye también una etapa muy importante de mi vida, este logro no habría sido posible sin el apoyo, la guía y el amor de muchas personas a quienes agradezco profundamente.

A Dios, por darme salud, fuerza y fe necesaria para seguir adelante incluso en los momentos más difíciles.

A mis padres, Rafael y María, por ser mi pilar más firme, gracias por sus sacrificios, confianza, consejos, amor incondicional y por creer en mí siempre, incluso cuando yo dudaba. A mis hermanos, Rigoberto, Joselo y Byron, por su apoyo constante, sus palabras de aliento y por ser fuente de alegría y motivación en todo momento. A Anita, por caminar a mi lado con paciencia, amor y comprensión, gracias por sostenerme en los días duros, celebrar conmigo cada pequeño avance y recordarme por qué vale la pena luchar por los sueños.

A mis docentes y mentores, gracias por compartir sus conocimientos con vocación y entrega, y por haber sembrado en mí el amor por la medicina veterinaria. Su ejemplo me inspira a ejercer esta profesión con responsabilidad y pasión.

A mis amigos de carrera, Bryan, Joel, Jordy, María, Melanie, Karen, Cynthia y Maelis, por haber sido como hermanos y enseñarme el verdadero compañerismo durante estos años, gracias por compartir experiencias inolvidables y por brindarme su apoyo incondicional.

Este logro no es solo mío: es el reflejo de todo el amor, esfuerzo y acompañamiento recibido a lo largo del camino.

Jason Alexander Jami Toapanta

DEDICATORIA

Con mucho amor, dedico el presente trabajo de Tesis primero a Dios y a la virgencita del Quinche, que han sido pilar fundamental en mi día a día y me han dado fortaleza en los momentos más difíciles guiándome con sabiduría para culminar esto tan preciado en mi vida, a mi madre Blanca Montenegro y a mi padre Ricardo Oña que han sido el pilar fundamental para poder cumplir este sueño por ayudarme a enfrentar los retos de la vida con ñeque y sin rendirme. Me han guiado por el buen camino y me han convertido en una persona con principios y valores. Que desde el primer día pusieron su confianza en mi en que este camino de sacrificio lo iba lograr y que lucharíamos juntos para poder conseguirlo y lo logramos juntos.

A mis Hermanos en especial a mi hermana Yessica mi segunda madre quien también ha sido un pilar fundamental ya que sin sus palabras de aliento y motivación no hubiera logrado cumplir este sueño tan preciado, a mis sobrinos y primos ya que son mi mayor motivación, este logro es por ustedes por su huellita que han dejado en mi vida.

A mis abuelitos que desde el cielo guían mis pasos y sus recuerdos viven en mi corazón un abrazo al cielo, A mi Abuelita Rosita que con su amor incondicional sus oraciones sus palabras de motivación y aliento lo pude lograr.

A la clínica Clinavet y familia Pepets al Dr. Edwin F y Marco E, por su paciencia y enseñanzas por sus palabras de motivación y sus consejos.

Jefferson Ricardo Oña Montenegro

AGRADECIMIENTO

Primeramente, quiero expresar mi gratitud a ti mi Dios por bendecirme y permitirme cumplir este sueño tan esperado, por guiarme en cada etapa de mi vida.

Agradezco infinitamente a mis padres Blanca y Ricardo, a mis sobrinos Mabel, Cristopher, Sofía. A mis tías Guadalupe y Mariana. Por ser mi apoyo e inspiración para poder llegar a culminar esta etapa de mi vida.

Como no también agradecer a mis amigos Noemí, Diego, Lucia, Margarita, Delia, Maelys, Nayeli. Por sus mensajes llamadas su compañía sobre todo sus palabras de motivación y sus consejos.

Gracias a la Universidad Estatal de Bolívar, a la Facultad de Ciencias Agropecuarias, Recursos Naturales y del Ambiente, y en especial a la Carrera de Medicina Veterinaria. Por abrirme las puertas para formarme académicamente, y profesionalmente.

Finalmente, quiero expresar un agradecimiento al Dr. Fernando Carrasco como también al Dr. Washintong Carrasco Mancero como nuestro tutor de tesis y a nuestros docentes evaluadores, quienes nos han brindado su compromiso y respaldo incondicional para llevar a cabo el trabajo de titulación.

En ti confían los que conocen tu nombre,

porque tú, Señor, jamás abandonas a los que te buscan.

(Salmo 9:10)

Jefferson Ricardo Oña Montenegro

ÍNDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	PAG.
CAPÍTULO I....	1
1.1. INTRODUCCIÓN ..	1
1.2. PROBLEMA	3
1.3. OBJETIVOS	4
1.3.1. Objetivo general	4
1.3.2. Objetivos específicos	4
1.4. HIPÓTESIS .	5
CAPÍTULO II	6
2. MARCO TEÓRICO.	6
2.1. Historia de la insulina	6
2.1.1. Primeros usos clínicos de la insulina	6
2.1.2. Estructura y química de la insulina	6
2.1.3. Clasificación de la insulina	9
2.1.4. Usos e indicaciones	13
2.1.5. Farmacología de la insulina	13
2.1.6. Farmacocinética de la insulina	13
2.2. Uso de insulina en heridas	15
2.2.1. Uso de insulina en heridas en animales	16
2.3. Procesos de cicatrización de heridas	18
2.3.1. Fase inflamatoria	18
2.3.2. Fase de proliferación y reparación celular	19
2.3.3. Fase de epitelización y remodelación	20
2.4. Ovariohisterectomía canina	22
	X

2.4.1. Topografía anatómica del sistema reproductivo de la perra	22
2.4.2. Técnica quirúrgica para OVH	24
CAPÍTULO III	27
3. MARCO METODOLÓGICO	27
3.1. Ubicación de la investigación	27
• Localización de la investigación	27
• Situación geográfica y edafoclimática	27
• Zona de vida	27
3.2. Metodología	28
3.2.1. Material en estudio	28
3.2.2. Factores en estudio	28
3.2.3. Tratamientos	28
3.2.4. Tipo de diseño experimental o estadístico	28
3.2.5. Tipo de análisis	28
3.2.6. Manejo de la investigación	29
3.2.7. Métodos de evaluación y datos a tomarse	30
CAPÍTULO IV	32
4. Resultados y discusiones	32
4.1. Interpretación de resultados	32
4.1.1. Constantes fisiológicas	32
4.1.2. Tamaño de la herida	34
4.1.3. Evaluación del dolor postoperatorio	36
4.1.4. Valoración de la herida	38
4.1.5. Tiempo de cicatrización de la herida	42
4.1.6. Glicemia	44

4.1.7. Estudio histológico	47
4.2. COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS	65
CAPÍTULO V	66
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	66
5.1. Conclusiones	66
5.2. Recomendaciones	68
BIBLIOGRAFÍA	69

ÍNDICE DE TABLAS

Nº	DETALLE	PAG.
1.	Tratamientos en estudio.	28
2.	Características del experimento.	28
3.	Estadística de las constantes fisiológicas	32
4.	Estadística del tamaño de la herida	34
5.	Estadística de la evaluación del dolor postoperatorio	36
6.	Valoración de la herida de acuerdo con la escala RESVECH	38
7.	Estadística del tiempo de cicatrización	42
8.	Estadística de la glicemia 2 horas antes y después	44

ÍNDICE DE FIGURAS

Nº	DETALLE	PAG.
1.	Estructura de la insulina humana.	7
2.	Promedios de las constantes fisiológicas	32
3.	Promedios del tamaño de las heridas	34
4.	Promedios del puntaje de la escala de dolor postoperatorio	36
5.	Valoración de la herida de acuerdo con la escala RESVECH	38
6.	Promedios del tiempo de cicatrización de la herida	42
7.	Promedios de la glicemia antes y después.	45
8.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T0	47
9.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T0	48
10.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T1R1	49
11.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T1R2	51
12.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T1R3	53
13.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T1R4	55
14.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T2R1	57
15.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T2R2	59
16.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T2R3	61
17.	Análisis histoquímico de la biopsia de la cicatriz del T2R4	63

ÍNDICE DE ANEXOS

Nº	DETALLE
1.	Lugar de investigación
2.	Base de datos
3.	Fotografías de la investigación
4.	Glosario de términos

RESUMEN

La cicatrización de heridas quirúrgicas es un acontecimiento de alta complejidad, regulados por células y sustancias biológicamente activas, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de la aplicación tópica de insulina en los procesos de cicatrización de heridas postquirúrgicas en caninas. Metodológicamente se establecieron tres tratamientos, donde el T0 fue; testigo, T1; DMSO (dimetilsulfóxido) tópico en la herida, T2; 10 UI/mL de Insulina + DMSO tópico en la herida, se utilizó una dilución 10:1, en 30 pacientes distribuidas en grupos de 10 por cada tratamiento, donde se evaluaron las constantes fisiológicas, condiciones de la herida, dolor postoperatorio con la escala de Glasgow, valoración de la herida con la escala de RESVECH, tiempo de cicatrización, glicemia 2 horas antes y después de los tratamientos, y un estudio histológico a los 8 días postquirúrgico teñido con PAS y Ziehl-Neelson. Como resultados se obtuvo que, el grupo que recibió DMSO (T1) presentó menos dolor que el grupo que se aplicó DMSO + insulina (T2) y el testigo (T0), También, antes de la aplicación de los tratamientos, el mayor promedio de glicemia se registró en el T0 con 95,10 mg/dL, seguido del T1 con 95 mg/dL y el T2 con 89,10 mg/dL. Posteriormente, tras la aplicación de los tratamientos, el grupo T1 ostentó un promedio de 104,50 mg/dL, seguido por T0 con 98,40 mg/dL, finalmente el T2 con 89,10 mg/dL. Al comparar los promedios de los días requeridos para la cicatrización, se observó que el grupo T0 presentó un tiempo promedio de 8,30 días, seguido por T1 con 6,30 días, mientras que, el T2 presentó una recuperación más rápida con 5 días. Los hallazgos histológicos sugieren que T2 actuó como un agente promotor de la regeneración tisular, al activar vías intracelulares asociadas a la estimulación de fibroblastos y células epiteliales, aumento de la síntesis de colágeno y componentes de la matriz extracelular y la regulación metabólica local de glucosa.

Palabras Claves: DMSO, histoquímica, PAS, Glicemia, Colágeno, Fibroblastos.

SUMMARY

Surgical wound healing is a highly complex process regulated by cells and biologically active substances. The objective of this research was to evaluate the effect of topical insulin application on post-surgical wound healing processes in dogs. Methodologically, three treatments were established, where T0 was the control, T1 was topical DMSO (dimethyl sulfoxide) on the wound, and T2 was 10 IU/mL of insulin + topical DMSO on the wound, using a 10:1 dilution, in 30 patients distributed in groups of 10 for each treatment. where physiological constants, wound conditions, postoperative pain using the Glasgow scale, wound assessment using the RESVECH scale, healing time, blood glucose 2 hours before and after treatment, and a histological study 8 days post-surgery stained with PAS and Ziehl-Neelson were evaluated. The results showed that the group that received DMSO (T1) experienced less pain than the group that received DMSO + insulin (T2) and the control group (T0). Also, before the application of the treatments, the highest average blood glucose level was recorded in T0 with 95.10 mg/dL, followed by T1 with 95 mg/dL and T2 with 89.10 mg/dL. Subsequently, after the application of the treatments, group T1 had an average of 104.50 mg/dL, followed by T0 with 98.40 mg/dL, and finally T2 with 89.10 mg/dL. When comparing the average number of days required for healing, it was observed that the T0 group had an average time of 8.30 days, followed by T1 with 6.30 days, while T2 showed a faster recovery with 5 days. Histological findings suggest that T2 acted as a tissue regeneration promoter by activating intracellular pathways associated with the stimulation of fibroblasts and epithelial cells, increased synthesis of collagen and extracellular matrix components, and local metabolic regulation of glucose.

Key words: DMSO, histochemistry, PAS, Glycemia, Collagen, Fibroblasts.

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El órgano más extenso reconocido es la piel, la cual desempeña numerosas funciones, siendo una de las principales la de protección ya que es una barrera física natural, aunque también posee actividad metabólica como la síntesis de la vitamina D y la regulación de la temperatura corporal, esta puede encontrarse expuesta a lesiones que en algunos casos pasan de ser un proceso agudo a crónico, lo que podría comprometer el bienestar de la mascota y deprimir su funcionalidad.

La curación de heridas es un procedimiento biológico multifacético que abarca de forma consecutiva la coagulación, la inflamación, la agregación de tejido de granulación y la reestructuración. Este proceso está influenciado y determinado por una combinación de factores patológicos, la naturaleza y la gravedad de la herida, así como el estado del individuo y el entorno circundante. Factores sistémicos como la edad del paciente, la presencia de trastornos vasculares, metabólicos y autoinmunes, junto con el tratamiento farmacológico actual, pueden impactar en el proceso de cicatrización de la herida (Freedman, *et al.*, 2023)

Una lesión termina su proceso de curación cuando el epitelio epidérmico se observa con características celulares de recambio activo, este proceso también puede presentar fallas o situaciones adversas que representan un desafío para el médico veterinario de pequeñas especies, por lo que es prescindible reconocer las etapas de la cicatrización y las decisiones que se pueden tomar para mitigar el impacto de una herida mal cicatrizada.

En base a nuestros hallazgos investigativos logramos evidencia que la insulina a nivel tópico puede modular ciertos procesos biológicos involucrados en reparación del tejido dañado, como en la fase inflamatoria donde se inhibe o reduce la activación de citoquinas proinflamatorias como las interleucinas, factores de necrosis tumoral alfa lo que actúa reduciendo significativamente la inflamación y propiciando una mejoría del daño tisular más acelerada y conservada, además promueve procesos apoptóticos induciendo a recambios celulares activos y migración celular, por lo que aplicarla de forma tópica y a justada a las necesidades del paciente podría significar una prometedora alternativa en la cicatrización.

La disponibilidad y la manera no tan prescriptible por la que se puede obtener la insulina representa una ventaja en el desarrollo de nuevas fuentes terapéuticas que influyan en la cicatrización de heridas, siempre y cuando el impacto metabólico sea controlado y medible, ya que podría ser un riesgo en la presentación de hipoglucemias y otros trastornos relacionados a su mecanismo de acción

Además de regular la reepitelización y las respuestas inflamatorias en los tejidos lesionados, la insulina también ejerce un efecto angiogénico en las heridas. La aplicación tópica de insulina incrementa la cantidad de vasos sanguíneos recién formados en los tejidos en proceso de curación. Asimismo, la inyección de insulina estimula la migración de células endoteliales microvasculares y la formación de tubos endoteliales. Estos efectos biológicos están relacionados con la señalización PI3K-Akt-SREBP1. Además, hay evidencia de que la insulina tópica tiene efectos proangiogénicos y de maduración de los vasos en heridas diabéticas, probablemente restaurando la señalización alterada de la insulina y aumentando la expresión de VEGF y angiopoyetina-1 (Chen *et al.*, 2022).

1.2. PROBLEMA

La curación de heridas en mascotas es un proceso crucial que puede presentar varios desafíos, sobre todo en casos de comprometimiento tisular grave, donde puede verse limitados ciertos procesos biológicos en estos animales como la eficaz reepitelización, la proliferación, migración y diferenciación de queratinocitos en los márgenes de la herida. No obstante, este puede resultar en complicaciones graves que generan prolongaciones en el proceso de la curación de las heridas.

Es difícil mantener un régimen adecuado del manejo de heridas en animales de compañía, debido a factores como el lamido y rascado de las áreas afectadas, lo que puede interferir con la aplicación tópica de tratamientos cicatrizantes y comprometer su eficacia limitando los beneficios esperados, haciendo necesario realizar una evaluación cuidadosa y personalizada de cada caso.

Aunque la insulina ha demostrado ser prometedora para facilitar la cicatrización de heridas, su uso en mascotas presenta desafíos importantes. A pesar de su capacidad para reducir la inflamación y actuar como un factor de crecimiento, la insulina conlleva riesgos cuando se usa en todo el cuerpo. La administración de insulina puede causar disminución de los niveles de azúcar y niveles potasio en sangre, que pueden ser letales para los animales, lo que restringe su utilidad en enfoques terapéuticos alternativos en entornos veterinarios.

Otro problema importante es la disponibilidad y aprobación del uso de la insulina para tratar heridas en animales domésticos. Aunque la insulina es relativamente asequible y accesible para tratar la diabetes, el uso de dosis y métodos de administración no están bien definidos para el enfoque terapéutico de la curación de heridas lo que podría dificultar su uso generalizado.

La limitada información sobre la utilización de insulina tópica en perros en la cicatrización de heridas constituye un obstáculo importante para su utilidad terapéutica. Por lo cual es crucial realizar más investigaciones y compartir datos específicos de este tratamiento. De tal modo en la presente investigación se promueve efectuar la aplicación tópica de insulina sobre los procesos de cicatrización en heridas de OVH en perras.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. Objetivo general

Evaluar el efecto de la aplicación tópica de insulina sobre los procesos de cicatrización en heridas post quirúrgicas en caninas.

1.3.2. Objetivos específicos

Estudiar histológicamente los cambios en el proceso de cicatrización.

Comparar el nivel de dolor en los pacientes.

Determinar los niveles de glucosa en sangre en los caninos antes y después del tratamiento.

Determinar el tiempo de cicatrización en cada uno de los tratamientos en estudio.

1.4. HIPÓTESIS

Ho: No existe diferencias en los procesos de cicatrización en heridas de OVH en perras mediante la aplicación tópica de insulina.

Hi: Existe diferencias en los procesos de cicatrización en heridas de OVH en perras mediante la aplicación tópica de insulina.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Historia de la insulina

El descubrimiento de la insulina se dio en Toronto entre 1921 y 1922 se basó en una serie de contribuciones científicas previas. Comenzando con el descubrimiento de Paul Langerhans en 1869 sobre los islotes de Langerhans en el páncreas, numerosos investigadores a lo largo de las décadas posteriores contribuyeron al entendimiento de la diabetes y la función pancreática. En 1889, Minkowski y von Mering indujeron la diabetes en perros al extirpar el páncreas, estableciendo así la conexión entre la enfermedad y el páncreas. Experimentos con extractos pancreáticos crudos siguieron, y en 1901, Eugene Opie vinculó la diabetes al daño en los islotes de Langerhans. Banting y Best lograron avances significativos al utilizar alcohol en la preparación de sus extractos pancreáticos, y con la ayuda de James Bertram Collip, desarrollaron un extracto pancreático más puro que redujo con éxito los niveles de glucosa en la sangre (Lewis & Brubaker, 2021).

2.1.1. Primeros usos clínicos de la insulina

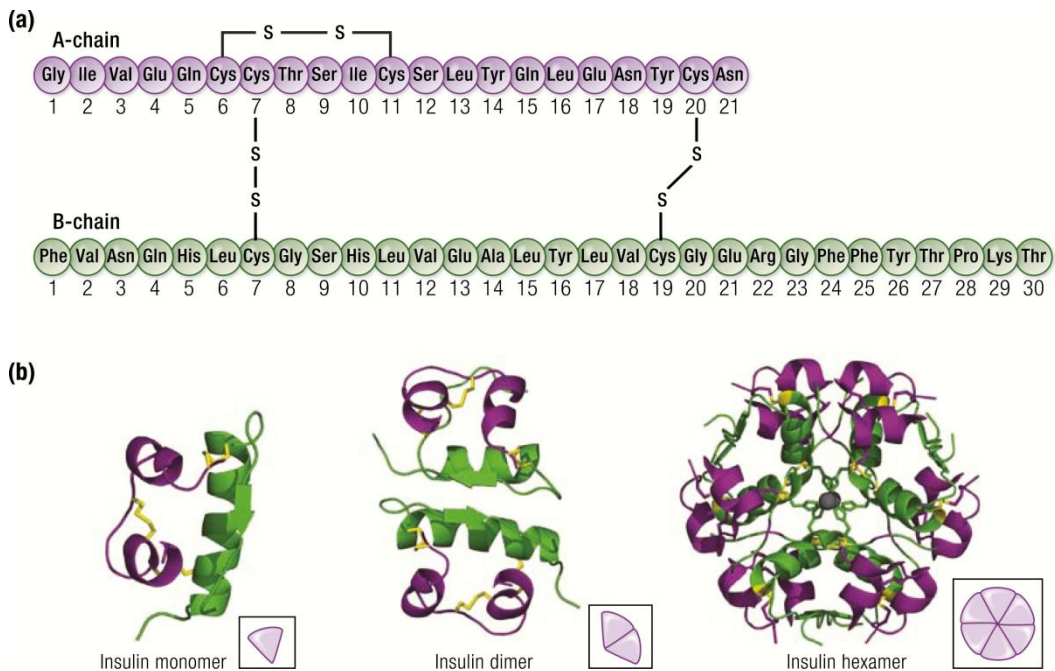
La primera aplicación exitosa de insulina en un ser humano tuvo lugar el 23 de enero de 1922 en el Hospital General de Toronto. Leonard Thompson, de 14 años, fue el paciente que a pesar de estar extremadamente delgado, sufrir de cetoacidosis y estar al borde de la muerte, Thompson mostró una respuesta clínica rápida y espectacular al recibir un extracto pancreático más refinado, administrado por el médico Walter Campbell. Otro de los primeros pacientes fue Teddy Ryder, de 5 años al inicio del tratamiento, quien experimentó una notable transformación, quien falleció en 1993 a los 76 años. Elizabeth Hughes, hija del secretario de Estado de Estados Unidos, fue otro caso exitoso, a los 14 años y pesando 45 libras al inicio del tratamiento, vivió una vida normal gracias a la insulina hasta su fallecimiento por insuficiencia cardíaca en 1981 (Gao *et al.*, 2022).

2.1.2. Estructura y química de la insulina

Todos los análogos y derivados de insulina, así como las formulaciones modernas de insulina, se basan en la insulina humana, una pequeña proteína compuesta por

51 aminoácidos, organizados en dos cadenas: la cadena A, formada por 21 aminoácidos, y la cadena B, formada por 30 aminoácidos. Estas cadenas están unidas covalentemente por dos puentes disulfuro entre cadenas (Cys A7 a Cys B7 y Cys A20 a Cys B19). Además, la cadena A contiene un puente disulfuro intracadena (Cys A6 a Cys A11). En las células β pancreáticas, la molécula activa de insulina, compuesta por dos cadenas, se produce a partir de un precursor de proinsulina de una sola cadena mediante la escisión proteolítica y la liberación del péptido C. El péptido C liberado circula y se utiliza como medida de la secreción endógena de insulina. Aunque la proinsulina se secreta al mismo tiempo que la insulina, tiene una actividad biológica baja (Hirsch *et al.*, 2020).

Figura 1. Estructura de la insulina humana.



Fuente: (Hirsch *et al.*, 2020)

La insulina se almacena en las células β del páncreas en forma de hexámeros estabilizados por iones de zinc. Estos hexámeros están formados por 6 monómeros que se ensamblan en 3 dímeros en presencia de zinc. Cuando las células β secretan la insulina, los hexámeros de zinc e insulina se liberan en el torrente sanguíneo, lo que provoca la liberación de zinc y la descomposición de los hexámeros en monómeros, que es la forma activa de la insulina. Los monómeros de insulina liberados inicialmente se distribuyen por el hígado y los riñones, donde una parte

significativa se elimina, y la insulina activa suprime la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. Finalmente, los monómeros de insulina se transportan a los tejidos periféricos, principalmente al músculo y al tejido adiposo, donde actúan estimulando la captación de glucosa, inhibiendo la degradación de los triglicéridos adiposos y promoviendo de combustible (Mathieu *et al.*, 2021).

En las formulaciones de insulina exógena, la formación de hexámeros puede ser inducida mediante la adición de aditivos especiales, lo que permite la creación de soluciones estables para viales y cartuchos. Los aditivos clásicos incluyen zinc, un conservante fenólico (como m-cresol y/o fenol) que actúa como agente antibacteriano y estabilizador de los hexámeros, y un tampón para mantener el pH adecuado. Cuando se inyecta esta insulina en el tejido subcutáneo, la dilución de los aditivos en el líquido intersticial provoca la dispersión de los hexámeros en monómeros, los cuales luego entran en el torrente sanguíneo (Soares *et al.*, 2022).

Las primeras insulinas comerciales se derivaron de fuentes animales como res y cerdo, presentando similitudes en sus efectos farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) con la insulina humana, a pesar de diferencias en su composición de aminoácidos. Sin embargo, la formación de anticuerpos antiinsulina, causando lipoatrofia y resistencia a la insulina en algunos pacientes, fue un desafío común con estas insulinas. Para superar este problema, se desarrollaron técnicas de purificación que resultaron en la producción de insulina "monocomponente" o de "pico único" en los años 70. En la década de 1980, surgieron insulinas porcinas des-phe y una forma semisintética de insulina humana, que eran menos inmunogénicas, pero solo ligeramente más eficaces biológicamente que las versiones no modificadas (Amer *et al.*, 2023).

Con el creciente aumento de la demanda de insulina y la limitación en el suministro de páncreas animal en algunos países, surgió la necesidad de una fuente escalable de insulina. El descubrimiento del gen de la insulina y el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante permitieron la producción a gran escala de insulina humana biosintética. El primer producto biosintético de insulina humana, Humulin® R, fue aprobado en 1982 y seguido por Novolin® R en 1991 y Insuman® R en 1997. La introducción de la insulina humana condujo al declive en el uso de productos de

origen animal, los cuales fueron retirados del mercado en la mayoría de los países. Aunque algunos pacientes pueden desarrollar bajos títulos de anticuerpos antiinsulina con la insulina humana, esto generalmente no tiene consecuencias clínicas significativas (Janez *et al.*, 2020).

2.1.3. Clasificación de la insulina

Ahora existen diferentes tipos de insulinas exógenas disponibles, incluyendo aquellas de acción rápida, corta, intermedia y prolongada. El tiempo de acción de la insulina depende de las características farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) específicas de cada tipo o formulación de insulina. La farmacocinética se refiere al curso temporal de la concentración de insulina en la sangre después de una inyección subcutánea u otro método de administración. Por otro lado, la farmacodinamia se refiere al efecto temporal sobre los niveles de glucosa en sangre. Dado que todas las insulinas tienen efectos sistémicos, es importante prescribirlas considerando tanto su farmacocinética como su farmacodinamia para lograr un control óptimo de la glucosa en sangre (manteniendo los niveles dentro del rango normal) sin exponer al paciente al riesgo de hipoglucemia (Wondmkun, 2020).

Los perfiles de acción de las insulinas exógenas y/o sus formulaciones varían entre sí, ya que el inicio, el pico y la duración de la acción se han ajustado para imitar los perfiles naturales de liberación de insulina. Este ajuste se logra mediante un proceso de asociación/disociación dependiente del tiempo de la insulina después de la inyección. Después de la inyección en el tejido subcutáneo, la insulina no se absorbe instantáneamente en el torrente sanguíneo. El tiempo que tarda en entrar en la circulación depende de las propiedades moleculares de la insulina y del tipo de formulación utilizada (como solución hexamérica, formulación ácida, formulación en suspensión, entre otras) (Moen, 2023).

Los análogos de insulina son versiones modificadas de la insulina, creadas mediante ingeniería genética y tecnología de ADN recombinante, que alteran la estructura de los aminoácidos. Estos cambios buscan modificar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Khan *et al.*, 2024).

2.1.3.1. Insulina analógica de acción rápida

Los primeros análogos de insulina surgieron como un intento de mejorar la experiencia terapéutica en la terapia con insulina durante las comidas. Estos análogos y formulaciones fueron diseñados específicamente para acelerar la disociación del hexámero dependiente del tiempo y aumentar la velocidad de absorción desde el sitio de inyección en comparación con la insulina humana regular. Como resultado de este esfuerzo, se desarrolló la insulina lispro, que fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) como Humalog® (Eli Lilly and Company) en 1996. Posteriormente, se introdujeron otros análogos de insulina de acción rápida, como la insulina aspart, comercializada como NovoLog® o NovoRapid® (Novo Nordisk A/S) en 2000, y la insulina glulisina, comercializada como Apidra® (Sanofi S/A, París, Francia) en 2004 (Nicolucci *et al.*, 2020).

Todos los análogos de insulina de acción rápida difieren de la insulina humana en uno o dos aminoácidos en su estructura primaria. En el caso de la insulina lispro y la insulina aspart, estas variaciones reducen la fuerza de las interacciones que mantienen unidos a los dímeros de insulina, lo que permite una disociación más rápida de los hexámeros en el tejido subcutáneo y, por lo tanto, una absorción más rápida de los monómeros. Con respecto a la insulina glulisina, se ha postulado que tiene un efecto similar en la desestabilización de los hexámeros, pero esta molécula puede formularse en un estado monomérico/dimérico, lo que elimina el retraso asociado con la disociación de los hexámeros. En resumen, estos análogos y formulaciones proporcionan un inicio de acción más rápido, alcanzan su pico de actividad más rápidamente y tienen una duración de acción más corta en comparación con la insulina humana regular, lo que los hace más adecuados para su administración durante las comidas (Haahr & Heise, 2020).

Se están introduciendo en el mercado nuevas insulinas de acción ultrarrápida que tienen un inicio de acción más rápido que las insulinas análogas de acción rápida. Estas insulinas permiten que la dosificación se realice al inicio o incluso durante una comida para controlar mejor los picos de glucosa posprandial. La primera insulina ultrarrápida, comercializada como Fiasp®, fue aprobada por la FDA en

2017. Fiasp® contiene insulina aspart formulada con dos excipientes adicionales, L-arginina y niacinamida. La L-arginina actúa como agente estabilizador, mientras que la niacinamida acelera la absorción en el lugar de la inyección. Comparando los perfiles farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) de Fiasp® y la insulina aspart, se observó que Fiasp® tiene un inicio de acción aproximadamente 5 a 6 minutos más rápido. Se recomienda inyectar Fiasp® al comienzo de una comida o dentro de los 20 minutos una comida (Heise *et al.*, 2020).

2.1.3.2. Insulina de acción intermedia

En 1936, Hans Christian Hagedorn y B. Norman Jensen lograron el primer avance en la prolongación de la acción de la insulina al descubrir que la adición de protamina, una proteína derivada del semen de trucha podía extender los efectos de la insulina inyectada. La protamina, al ser una proteína con carga positiva, se cristaliza con los hexámeros de insulina, lo que provoca su precipitación y da como resultado una formulación en suspensión de la insulina. Cuando se inyecta, los cristales de protamina/insulina se disuelven lentamente, lo que retrasa la disociación de los hexámeros de insulina y, por tanto, ralentiza la absorción de los monómeros de insulina en la circulación (Saeed *et al.*, 2022).

En las décadas de 1930 y 1940, se aprovechó la capacidad de la protamina y otros agentes para precipitar la insulina, dando lugar a formulaciones de insulina de acción prolongada. Estas formulaciones incluían insulina globina (que contiene proteína globina y zinc), insulina surfen (que contiene surfen, un compuesto bis-2-metil-4-amino-quinolil-6-carbamida), insulina protamina zinc (con protamina y zinc) y la insulina lenta (con zinc, en un tampón de acetato con un pH similar al de la sangre) (Hulsebosch *et al.*, 2022).

En la década de 1950, se introdujo la insulina neutra protamina hagedorn (NPH), también conocida como insulina isófana, como la primera insulina de acción intermedia. Esta nueva formulación tenía un inicio de acción más lento y una duración prolongada en comparación con las insulinas regulares disponibles en ese momento, lo que permitía a los pacientes mantener niveles estables de glucosa durante la noche. Inicialmente, la insulina NPH se producía a partir de fuentes

animales; sin embargo, en la actualidad, se fabrica utilizando insulina humana regular (Hulsebosch *et al.*, 2022).

Al igual que con la insulina humana regular, el perfil de acción de la insulina NPH puede variar entre individuos debido a factores fisiológicos. Dado que la insulina NPH es una suspensión de protamina y zinc, es necesario mezclarla correctamente antes de la inyección, agitándola suavemente de 12 a 15 veces. El no seguir este procedimiento puede aumentar considerablemente la variabilidad diaria, una preocupación significativa incluso en estudios (Hulsebosch *et al.*, 2022).

2.1.3.3. Insulina de acción prolongada

Ante las limitaciones de la insulina NPH para cubrir las necesidades de insulina basal, se recurrió nuevamente a la biotecnología para desarrollar el primer análogo de insulina de acción prolongada. La insulina glargina, conocida comercialmente como Lantus® (Sanofi S/A), recibió la aprobación inicial en Estados Unidos en el año 2000. La insulina glargina se diferencia de la insulina humana en que el aminoácido asparagina en la posición A21 se sustituyó por glicina, y se añadieron dos residuos de arginina (glargina) en las posiciones B31 y B32. Estos cambios alteraron el punto isoeléctrico a un pH casi neutro, y la sustitución de la asparagina en A21 con glicina proporcionó una estabilidad química mejorada en una solución de pH bajo (formulada a pH 4). Después de la inyección en el pH neutro del tejido subcutáneo, la insulina glargina precipita debido al cambio de pH. Este precipitado inducido por el pH se disuelve lentamente, proporcionando un perfil de acción con un pico aplanado y una duración media de acción de hasta 24 horas. La insulina glargina se administra una vez al día en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos casos puede ser necesario administrarla dos veces (Shiel & Mooney, 2022).

En líneas generales, los perfiles de tiempo-acción predecibles de los análogos de insulina de acción prolongada, caracterizados por picos aplanados y una duración extendida de acción, imitan de manera más precisa la secreción de insulina basal endógena en comparación con las insulinas de acción intermedia, como la NPH. Estas características de los análogos de acción prolongada también pueden reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente durante la noche (Malerba *et al.*, 2020).

2.1.4. Usos e indicaciones

Las formulaciones de insulina se utilizan para tratar la cetoacidosis diabética, la diabetes mellitus y como terapia complementaria para controlar la hiperpotasemia en una amplia variedad de especies en Medicina Veterinaria, incluyendo perros, gatos, aves, cobayos, hurones, caballos, camélidos y bovinos. La insulina regular es la opción principal para estabilizar a pacientes diabéticos, siendo la única formulación aprobada para administración intravenosa, aunque también puede administrarse por vía intramuscular y subcutánea. Recientemente, otras formulaciones como la insulina glargina, lispro y aspart, han demostrado ser igualmente efectivas en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en pacientes veterinarios (Plumb, 2023).

2.1.5. Farmacología de la insulina

La insulina, producida por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, desencadena diversas respuestas biológicas al unirse a receptores presentes en casi todas las células de mamíferos. Esta unión activa una serie de eventos intracelulares que regulan la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes en células, principalmente en el hígado, los músculos y el tejido adiposo. Además de facilitar la captación de glucosa en tejidos como el cardíaco, esquelético y adiposo, la insulina también desempeña un papel en la conversión de glucosa en glucógeno en el hígado y en la regulación del centro de saciedad en el hipotálamo. Además de su función en el metabolismo de los carbohidratos, la insulina afecta directamente el metabolismo de las grasas y las proteínas, estimulando la lipogénesis, aumentando la síntesis de proteínas e inhibiendo la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres desde los tejidos adiposos (Plumb, 2023).

2.1.6. Farmacocinética de la insulina

La insulina es principalmente metabolizada por el hígado y los riñones, y en menor medida por los músculos y el tejido adiposo, a través de una reducción enzimática a péptidos y aminoácidos. Aproximadamente el 50% de la insulina que llega al hígado a través de la vena porta es destruida y no alcanza la circulación sistémica. En los riñones, la insulina es filtrada por los glomérulos y reabsorbida por los túbulos, donde también es degradada. Se ha observado que un deterioro grave de la

función renal afecta más el aclaramiento de la insulina circulante que la enfermedad hepática. La capacidad de degradación hepática de la insulina está cerca de su límite máximo y no puede compensar la menor degradación renal (Plumb, 2023).

- **Insulina regular**

La administración de insulina recombinante humana en perros y gatos por vía intravenosa muestra un inicio de acción inmediato, alcanzando su efecto máximo en 0.5-2 horas, con una duración de acción de 1-4 horas. Cuando se administra por vía intramuscular, el inicio de la acción se produce en 10-30 minutos, alcanzando el efecto máximo en 1-4 horas, con una duración de acción de 3-8 horas. Por otro lado, la administración subcutánea tiene un inicio de acción de 10-30 minutos, alcanzando el efecto máximo en 1-5 horas, con una duración de acción que se mantiene durante 4-10 horas (Plumb, 2023).

- **Insulina lispro**

Aunque no hay estudios publicados al respecto, parece que la farmacocinética de la insulina lispro y la insulina regular administradas por vía intravenosa en perros y gatos es similar a la farmacocinética observada en humanos (Plumb, 2023).

- **Insulina isófana (NPH)**

Solo se administra por vía subcutánea. Después de la administración subcutánea del producto humano recombinante, el inicio de la acción ocurre entre 0.5 y 2 horas en perros y gatos. El efecto máximo se observa entre 2 y 10 horas en perros, y entre 2 y 8 horas en gatos. La duración de la acción es de 6 a 18 horas en perros y de 4 a 12 horas en gatos (Plumb, 2023).

- **Insulina porcina cinc**

Esta insulina, clasificada como de acción intermedia tiene dos picos de actividad después de la administración subcutánea en perros diabéticos (la primera a las 2-6 horas y la segunda a las 8-14 horas). Estos picos de acción son de ayuda para controlar la hiperglucemia posprandial, que afecta a muchos perros diabéticos. La duración de la actividad varía entre 14 y 24 horas. La actividad máxima, la duración de la actividad y las dosis requerida para lograr un control adecuado de los signos diabéticos varían de paciente a paciente (Plumb, 2023).

- **Insulina protamina cinc**

Después de la administración subcutánea, el inicio de la acción ocurre en 1-4 horas en perros y gatos. El efecto máximo se observa a las 4-8 horas, con una duración de acción de 6-28 horas en perros y 6-24 horas en gatos (Plumb, 2023).

- **Insulina glargina**

Después de la inyección subcutánea, la solución ácida se neutraliza, formando microprecipitados que liberan lentamente cantidades reducidas de insulina glargina. Esto produce un perfil de concentración-tiempo relativamente constante durante 24 horas en las personas, sin picos pronunciados (Plumb, 2023).

Un estudio comparó la farmacocinética de la insulina detemir y la insulina glargina en gatos jóvenes. Descubrieron que el inicio de acción fue de 1.8-2.3 horas después de la administración de 0.5 unidades/kg por vía subcutánea. La duración de la actividad fue de 13.5 horas (Plumb, 2023).

2.2. Uso de insulina en heridas

La aplicación de insulina tópica mejora el proceso de cicatrización de heridas al modular las respuestas oxidativas e inflamatorias. El tratamiento con insulina reduce los niveles de especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden causar daños en los lípidos, proteínas y ADN en las quemaduras de ratas. Además, la insulina tópica promueve el reclutamiento temprano de neutrófilos y ejerce un efecto antiinflamatorio en las heridas al aumentar tanto el número de macrófagos M2 como los niveles de IL-10 para eliminar los tejidos muertos. En estudios in vitro, la insulina facilita la quimiotaxis y la fagocitosis de los macrófagos, así como la secreción de mediadores inflamatorios, al regular la expresión de MCP-1 en los sitios de las heridas (Wang & Jixiong, 2020).

La aplicación de insulina tópica en las heridas cutáneas mejora la migración de queratinocitos, acelera la reepitelización y promueve una mayor respuesta fibroblástica. La migración y diferenciación de queratinocitos inducida por la insulina dependen del receptor de insulina y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); además, este efecto está mediado por la vía PI3K-Akt-Rac1. El tratamiento tópico con insulina en quemaduras cutáneas mejora la deposición y

maduración del colágeno, como se evidencia por el aumento en los niveles de hidroxiprolina (Jaworski *et al.*, 2024).

Además de regular la reepitelización y las respuestas inflamatorias en los tejidos de las heridas, la insulina también ejerce un efecto angiogénico sobre ellas. La aplicación tópica de insulina aumenta la angiogénesis, promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en los tejidos en proceso de curación. Además, la inyección subcutánea de insulina estimula la migración de células endoteliales microvasculares y la formación de tubos endoteliales. Estos efectos biológicos están asociados con la señalización PI3K-Akt-SREBP1. Además, hay cada vez más pruebas de que la insulina tópica tiene efectos proangiogénicos y promueve la maduración de los vasos en las heridas diabéticas, probablemente al restaurar la señalización alterada de la insulina, como las vías PI3K/Akt y MAPK/ERK, y al aumentar la expresión de VEGF y angiopoyetina-1 (Stuard *et al.*, 2020).

El uso de insulina tópica para la cicatrización de heridas se inició en los años 60 y 70. Aunque su uso disminuyó en ese momento, ha habido un resurgimiento de interés en las últimas décadas. Se han realizado varios estudios desde finales de los años 90, y recientemente se han utilizado con éxito soluciones, aerosoles, cremas y apósitos de insulina para tratar tanto heridas diabéticas como no diabéticas. Además, el desarrollo de materiales más avanzados para la liberación a largo plazo de insulina bioactiva ha renovado el interés (Wang & Jixiong, 2020).

2.2.1. Uso de insulina en heridas en animales

Zhang *et al.* (2007) descubrieron que la aplicación local de una suspensión de insulina zinc de acción prolongada (0.25 U) aceleró la cicatrización de heridas en el área del trasplante de piel sin causar efectos secundarios sistémicos. Inyectaron insulina en cinco sitios alrededor de la base de la herida cada dos días. El tiempo de curación de la herida fue de 11.2 ± 2.3 días, significativamente más rápido que el del grupo de control (15.1 ± 4.1 días; $p = 0.02$).

De manera similar, Zagon *et al.* (2007) administraron gotas para los ojos que contenían 1, 2 y 5 UI de insulina a ratas diabéticas con abrasión corneal cuatro veces al día durante 7 días. Esto resultó en una reepitelización corneal más rápida y un tamaño de heridas más pequeño que en el grupo de control. El tratamiento no afectó

los niveles de glucosa sérica, el espesor corneal y la presión intraocular. El estudio demostró que el tratamiento con insulina tópica promueve la curación del epitelio de la superficie ocular después de heridas corneales.

Además, Cruz-Cazarim *et al.* (2019) informaron que las micropartículas cargadas de insulina (50 μ L, 1 UI/mL de insulina) aplicadas diariamente en cada ojo durante 15 días normalizaron el volumen del líquido lagrimal, el espesor de la córnea y la morfología de las células corneales protegidas en ratas diabéticas con síndrome de ojo seco y lesiones corneales.

En la cicatrización de heridas utilizando soluciones o cremas de insulina. Apikoglu *et al.* (2010) demostraron que la aplicación de una solución de insulina dos veces al día durante 15 días acelera la cicatrización de heridas tanto en ratas diabéticas como no diabéticas al reducir el tiempo necesario para la epitelización completa.

Además, Chen *et al.* (2012) observaron que el tiempo de cierre de las heridas de escisión se redujo de 7 a 5 días en animales tratados con solución de insulina. Este hallazgo estuvo asociado con una mejor respuesta inflamatoria, reepitelización y remodelación del colágeno en las heridas del grupo tratado con insulina.

Para lograr una liberación sostenida y dinámica de insulina bioactiva, los biomateriales, como los apósitos para heridas, han recibido una atención creciente en los últimos años. Zhao *et al.* (2017) evaluaron la eficacia de hidrogeles que contienen insulina y fibroblastos como apósitos bioactivos para ratas diabéticas. La liberación de insulina de los hidrogeles se aceleró al aumentar el nivel de glucosa y disminuir el pH del medio. Los resultados revelaron que la aplicación de insulina e hidrogeles incorporados con fibroblastos mejora el proceso de curación de las heridas diabéticas en el día 6 después de la herida.

Además, Besson *et al.* (2017) investigaron el efecto de la insulina (50 U) en complejo con ciclodextrinas en heridas cutáneas por escisión. Se detectó la concentración más alta de insulina sérica a los cuatro y siete días en las heridas tratadas con el complejo, mientras que no se detectó insulina sérica en las heridas tratadas con gel de insulina. Tanto la insulina como los geles complejados estimularon significativamente la proliferación de queratinocitos después de cuatro días de tratamiento; sin embargo, este efecto se mantuvo durante siete días solo en

heridas tratadas con geles complejados. Además, encontraron que la neovascularización era más constante y prolongada con una liberación más lenta de insulina complejada.

En la actualidad se ha promovido nuevas asociaciones de la insulina por ejemplo Kaur *et al.* (2019) observaron que las nanopartículas de plata con insulina aceleraron la curación de heridas diabéticas al modular el equilibrio de las citocinas pro y antiinflamatorias en el sitio de la herida.

Adicionalmente Lee *et al.* (2019) demostraron que los andamios nanofibrosos cargados de insulina núcleo-cubierta aceleraron la reparación de heridas diabéticas al promover la epitelización. Además, Li *et al.* (2019) encontraron que la insulina conjugada con queratina del cabello humano promovió la cicatrización de heridas en ratas con heridas de espesor total al estimular la migración celular. Estos hallazgos sugieren que los apósitos cargados de insulina pueden mejorar la cicatrización de heridas de manera sostenida.

2.3. Procesos de cicatrización de heridas

2.3.1. Fase inflamatoria

Durante la fase inflamatoria, que comienza con la coagulación sanguínea y la desgranulación de las plaquetas, se produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo que resulta en eritema, hinchazón (edema) y aumento de la temperatura en el tejido lesionado. A nivel molecular, la liberación de factores de crecimiento de las plaquetas induce la vasodilatación y aumenta el flujo sanguíneo en el lugar de la lesión. Además, aumenta la permeabilidad vascular, permitiendo la entrada de células fagocíticas (macrófagos), neutrófilos, mastocitos, complemento y anticuerpos (Hong *et al.*, 2023).

Los neutrófilos son las primeras células inflamatorias en responder y su función principal es fagocitar y destruir bacterias mediante la generación de moléculas reactivas de oxígeno. También liberan proteasas que degradan y digieren los componentes dañados de la matriz extracelular (MEC), permitiendo que las moléculas recién sintetizadas de la MEC, como el colágeno, interactúen adecuadamente con los componentes de la MEC en el borde de la herida. Además, los neutrófilos liberan mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) y la interleucina-1 (IL-1), que reclutan más células inflamatorias, fibroblastos (Perdomo *et al.*, 2020).

Los monocitos comienzan a migrar hacia la herida aproximadamente 24 horas después de la lesión, diferenciándose en macrófagos tisulares cuando se exponen a las citocinas adecuadas y cuando sus receptores de integrina entran en contacto con la matriz provisional de fibrina. Los macrófagos tisulares desempeñan un papel crucial en la fagocitosis y producen colagenasas y elastasas para degradar el tejido desvitalizado. Este proceso se regula mediante la producción y secreción de inhibidores de estas enzimas, incluidos los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (Tottoli *et al.*, 2020).

Los macrófagos regulan la transición de la fase inflamatoria a la proliferativa mediante la secreción de diversos factores de crecimiento y citocinas, como TNF- α , TGF- α , PDGF, IL-1, IL-6, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), así como TGF- β . Estos factores de crecimiento también estimulan la migración de fibroblastos y queratinocitos hacia la herida, que a su vez liberan citocinas adicionales (Steiner *et al.*, 2021).

Las citoquinas son pequeños polipéptidos que tienen una variedad de acciones esenciales para el proceso de cicatrización de heridas. Por ejemplo, las citoquinas IL-1 e IL-6 estimulan la migración, proliferación y diferenciación de fibroblastos, mientras que el TNF- α estimula la producción de proteasas (especialmente metaloproteinasas de matriz) e induce la apoptosis en fibroblastos (Wilkinson & Hardman, 2020).

Los macrófagos continúan estimulando la migración interna de fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales vasculares hacia la herida para formar tejido de granulación alrededor de cinco días después (Wilkinson & Hardman, 2020).

2.3.2. Fase de proliferación y reparación celular

La matriz de fibrina provisional, que está poblada por plaquetas y macrófagos, actúa como un andamio para iniciar la activación de los fibroblastos en la herida. Los fibroblastos migran hacia la herida utilizando esta matriz como armazón y comienzan a proliferar (Peña & Martin, 2024).

A medida que los fibroblastos ingresan y pueblan la herida, utilizan metaloproteinasas de matriz (MMP) para degradar la matriz de fibrina provisional y depositar grandes cantidades de glucosaminoglicanos (GAG). Al mismo tiempo, depositan colágenos sobre la fibronectina y el armazón de GAG de manera desorganizada (Ayadi *et al.*, 2020).

Los colágenos tipo I y III son los principales componentes formadores de fibras de la matriz extracelular (MEC) y de la dermis normal, los fibroblastos inicialmente depositan colágeno tipo III y fibronectina durante la primera semana, y luego el colágeno tipo III es reemplazado por colágeno tipo I. Aproximadamente el 80% del colágeno dérmico es de tipo I, lo que proporciona resistencia a la tracción a la piel (Lux, 2021).

El colágeno está reticulado por la enzima lisil oxidasa, que también es secretada por los fibroblastos. La matriz cicatricial inicial actúa como un puente sobre el cual migran las células epidérmicas. Una vez que se ha formado la capa inicial de células epiteliales, los queratinocitos proliferan y eventualmente forman una epidermis estratificada de múltiples capas (Deyell *et al.*, 2021).

La proliferación celular y la síntesis de nueva MEC aumentan la demanda de energía en la herida, lo que se satisface con un aumento sustancial de la vascularización del área lesionada. Gradualmente, se acumula tejido de granulación, que consiste en una densa población de vasos sanguíneos, macrófagos y fibroblastos incrustados dentro de una MEC laxa (Lux, 2021).

Durante la fase de reparación, el número de células inflamatorias en la herida disminuye y los fibroblastos, las células endoteliales y los queratinocitos asumen la síntesis de factores de crecimiento para promover una mayor migración celular, proliferación (Lux, 2021).

2.3.3. Fase de epitelización y remodelación

En el borde de la herida, los queratinocitos proliferan y migran desde la membrana basal hacia la superficie recién formada. Al entrar en contacto con fibras de colágeno tipo I en la matriz extracelular, los queratinocitos se adhieren a ellas mediante un receptor de integrina específico y migran a lo largo de las fibras. Para permitir la locomoción sobre la matriz provisional, los queratinocitos liberan

colagenasa, que disocia la célula de la matriz dérmica. Durante este proceso, los queratinocitos también sintetizan y secretan otras metaloproteinasas de matriz (MMP), como MMP-2 y MMP-9 (Brame & Canning, 2025).

La migración celular y la remodelación de la matriz extracelular son esenciales para la epitelización de la herida, pero un exceso de MMP puede interferir con el proceso de curación. A medida que los queratinocitos se asientan sobre la matriz provisional, se produce una reorganización controlada de las moléculas en la matriz, lo que lleva a una mayor resistencia y estabilidad del tejido cicatricial (Muñoz *et al.*, 2020).

Los queratinocitos migratorios no se dividen hasta que se restaura la capa epitelial. Después de este proceso, tanto los queratinocitos como los fibroblastos secretan laminina y colágeno tipo IV para formar la membrana basal. Posteriormente, los queratinocitos se vuelven columnares y comienzan a dividirse, lo que contribuye a la formación de nuevas capas en la epidermis (Gushiken *et al.*, 2021).

Esta remodelación de la matriz es esencial para la reparación del tejido conectivo. Durante este proceso, los fibroblastos, especialmente los miofibroblastos en el tejido de granulación se adhieren al colágeno recién depositado y se contraen para cerrar los bordes de la herida. Esta actividad está regulada por proteasas producidas por los queratinocitos migratorios en el borde frontal del epitelio y por los queratinocitos en proliferación, que se encuentran justo detrás del borde de la herida y reestructuran la membrana basal recién formada por los queratinocitos migratorios (Malekzadeh *et al.*, 2023).

Las proteasas son enzimas que catalizan la ruptura de los enlaces peptídicos en las proteínas. La colagenasa es solo una de las más de 20 metaloproteinasas de matriz (MMP). Estas enzimas, junto con la elastasa de neutrófilos, tienen la capacidad de degradar la mayoría de los componentes de la matriz extracelular (ECM). Se secretan principalmente por neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales. Estas MMP, entre otras, participan activamente en procesos de reepitelización, remodelación y migración. La degradación proteolítica de la ECM es esencial para la reparación y remodelación de heridas, sin embargo, niveles excesivos de MMP pueden resultar en una degradación

descontrolada de la ECM, lo que obstaculiza la migración y adhesión celular (Spielman *et al.*, 2023).

A medida que el epitelio migratorio avanza sobre la matriz cicatricial inicial, es reemplazado por nuevos queratinocitos generados por queratinocitos en proliferación que se encuentran varios milímetros detrás del borde anterior de las células migratorias. Con el tiempo, el nuevo epitelio se estratifica y diferencia, mientras que la membrana basal provisional, orientada al azar, sobre la cual han migrado las células epidérmicas, se vuelve a formar para aumentar la resistencia a la tracción. Este proceso de remodelación inicial continúa durante varias semanas después del cierre inicial de la herida y la cicatriz puede enrojecerse y elevarse durante este período, debido en parte al aumento de la densidad de fibroblastos y capilares. A nivel celular, se alcanza un equilibrio entre la síntesis de los componentes de la matriz extracelular (MEC) y su degradación por las proteasas. La resistencia a la tracción finalmente alcanza un máximo una vez que se completa la reticulación de las fibrillas de colágeno (Zhang *et al.*, 2021).

2.4. Ovariohisterectomía canina

2.4.1. Topografía anatómica del sistema reproductivo de la perra

Desde una perspectiva topográfica, los ovarios se encuentran a la altura del ombligo, en la parte superior de ambos cuernos uterinos, y están suspendidos en la cavidad abdominal a la altura del extremo inferior de los riñones (López & Mayor, 2022). Tienen una forma elíptica, con un extremo superior y otro inferior, una superficie dorsal y otra ventral, y dos bordes, uno de los cuales es más curvado que el otro. En las perras, su tamaño varía entre 0.5 y 1.5 cm, dependiendo de la talla y la edad del animal (Lescano & Castillo, 2023).

Cada ovario está conectado al cuerno uterino mediante el ligamento propio, y al tejido transversal medial cerca de la última o penúltima costilla a través del ligamento suspensor (Cánteles *et al.*, 2021).

El ovario está rodeado por la bolsa ovárica, que es un pliegue del mesovario; este, a su vez, está conectado al ligamento suspensorio del ovario. En la región craneal del mesovario, continúa con el ligamento ancho y está compuesto de tejido conectivo con pequeñas fibras de músculo liso (Cánteles *et al.*, 2021).

El ligamento suspensorio se inserta en la región media sublumbar, formado por el borde superior del mesovario. El ligamento redondo también contribuye a la suspensión, y su inserción se encuentra en la unión del mesovario con el mesometrio (Lescano & Castillo, 2023).

En las hembras sexualmente maduras, el ovario derecho está ligeramente más hacia la región craneal que el izquierdo, casi a la altura del extremo inferior de los riñones. El ovario derecho se sitúa más frecuentemente dorsal o dorsolateral al colon ascendente, mientras que el ovario izquierdo se encuentra entre el extremo dorsal del bazo y el colon descendente. En las hembras que han estado en gestación, los ovarios se ubican aproximadamente a la misma altura (Lescano & Castillo, 2023).

En los caninos, el útero tiene un cuerpo y dos cuernos. El cuerpo está limitado caudalmente por la unión con la vagina y el cuello uterino, y cranealmente por la bifurcación de los cuernos derecho e izquierdo, que se unen en su extremo craneal con el mesosálpinx. Cada cuerno uterino está sostenido en la cavidad abdominal por los ligamentos ancho y redondo, compuestos principalmente de tejido conectivo, con algunas fibras de músculo liso y grasa. El ligamento ancho se une cranealmente al mesovario y termina caudalmente en el fondo de la cavidad pélvica, donde se fusiona con los ligamentos laterales (Cielo *et al.*, 2021).

El útero está formado por tres capas que se disponen de afuera hacia adentro: la serosa o perimetrio, el miometrio muscular y el endometrio mucoso. La túnica serosa, que es una continuación del ligamento ancho, envuelve completamente el útero. El miometrio consta de una capa muscular delgada longitudinal y otra circular gruesa. El endometrio, la capa mucosa más gruesa, está compuesto principalmente por epitelio cilíndrico (Marvel, 2022).

Conforme el útero incrementa su volumen, las partes medias de los cuernos se proyectan hacia adelante y hacia abajo, colocándose entre los arcos costales. Esto hace que el útero se doble sobre sí mismo, mientras que el ovario y los extremos de la vagina experimentan un mínimo desplazamiento (Lescano & Castillo, 2023).

La vagina, con una longitud de aproximadamente 12 cm, se extiende horizontalmente dentro de la pelvis antes de inclinarse hacia abajo más allá de la arcada isquiática para unirse al vestíbulo. Su luz interna está casi obstruida o

ocupada por una serie de pliegues irregulares en las paredes. Estos pliegues terminan en la unión entre la vagina y el vestíbulo. El vestíbulo, que sigue la inclinación descendente de la vagina, tiene una forma y disposición importantes a considerar al introducir un espéculo vaginal (Lescano & Castillo, 2023).

2.4.2. Técnica quirúrgica para OVH

Para la cirugía, se requiere que el paciente se acueste en la mesa quirúrgica en posición de cubito dorsal, lo que implica estar boca arriba con la cabeza a desnivel de la pelvis. Tres extremidades se aseguran a la mesa, mientras que una permanece libre para el acceso del anestesiólogo (Fossum, 2019).

Antes de comenzar la ovariectomía, es necesario vaciar la vejiga urinaria manualmente. Se realiza una incisión en la línea media abdominal, desde el ombligo hasta un punto a mitad de camino entre este y el borde púbico en la perra. Si el útero está agrandado, puede requerirse una incisión abdominal más larga (Fossum, 2019).

En perros con tórax profundo, se amplía la incisión tanto hacia arriba como hacia abajo para permitir sacar el aparato reproductor sin ejercer demasiada tensión. En cachorros prepuberales, hacer la incisión en el tercio medio del abdomen facilita la ligadura del cuerpo uterino (Fossum, 2019).

La incisión se realiza a través de la piel y el tejido subcutáneo para exponer la línea alba. Se agarra la línea alba o la fascia del recto ventral y se eleva como una tienda de campaña, luego se hace una incisión punzante en la cavidad abdominal. La incisión se extiende hacia arriba y hacia abajo con tijeras de Mayo. Para evitar daños, se eleva la pared abdominal izquierda sujetando la línea alba o la fascia del recto externo con pinzas atraumáticas (Fossum, 2019).

Para localizar el cuerno uterino izquierdo, se puede utilizar un gancho de ovariectomía (como el de Snook) o simplemente el dedo índice. Una pinza hemostática pequeña puede colocarse sobre el ligamento propio para ayudar a retraer el ovario. El ligamento suspensorio se estira o rompe con el dedo índice para facilitar el acceso. Si no es posible localizar el cuerno uterino utilizando el gancho, una opción es retroflexionar la vejiga a través de la incisión y ubicar el cuerpo uterino y los cuernos entre el colon y la vejiga (Fossum, 2019).

La tensión debe aplicarse más caudalmente a lo largo de la pared dorsal del cuerpo que de forma perpendicular para evitar el riesgo de desgarro del complejo arteriovenoso ovárico. Raramente se necesita ligar por separado el ligamento suspensorio. Una vez localizado el complejo arteriovenoso ovárico, se realiza una incisión "ventana" en el mesovario inmediatamente caudal a este (Fossum, 2019).

El complejo arteriovenoso ovárico se asegura con dos pinzas hemostáticas. Ambas se colocan a través del pedículo ovárico, siendo una proximal (profunda) al ovario y la otra a través del ligamento propio del ovario. El cirujano debe mantener un contacto digital constante con el ovario al aplicar el primer clamp para garantizar la extracción completa del tejido ovárico. Las pinzas deben colocarse lo más cerca posible del ovario sobre el pedículo ovárico para evitar la inclusión accidental del uréter (Fossum, 2019).

La pinza proximal (profunda) actúa como guía para la ligadura, la pinza media sostiene el pedículo para la ligadura, y la pinza distal previene el reflujo de sangre después de la transección. Cuando se emplean dos pinzas, la pinza colocada en el pedículo ovárico cumple la función tanto de sostener el pedículo como de servir como guía para la ligadura (Fossum, 2019).

Se recomienda utilizar material de sutura reabsorbible para todas las ligaduras. Se coloca una sutura circunferencial laxa alrededor del clamp proximal. La pinza se retira mientras se ajusta la sutura circunferencial para que quede fijada en el surco del tejido comprimido creado por el clamp. Entre la sutura circunferencial y el extremo seccionado del pedículo se coloca una sutura de transfijación (Fossum, 2019).

También se puede realizar la ligadura de la siguiente manera: comience introduciendo el extremo romo de la aguja a través de la mitad del pedículo, pase la sutura por un lado del pedículo, luego vuelva a pasar la aguja por el mismo sitio y en la misma dirección, y pase la sutura por el otro lado del pedículo. Luego, asegure el nudo de la ligadura. Retire una pinza, o abra la pinza si solo utiliza una, para permitir la compresión del pedículo. Finalmente, realice una segunda ligadura circular proximal a la primera o justo debajo de ella. El pedículo se agarra (sin atar

la ligadura) con una pinza de disección y se libera la pinza final para inspeccionar el pedículo en busca de sangrado (Fossum, 2019).

El cuerno uterino derecho se aísla siguiendo el izquierdo distalmente hasta la bifurcación. Luego, se repite el procedimiento de ligadura sobre el pedículo ovárico derecho. Se crea una apertura en el ligamento ancho cerca de la arteria y las venas uterinas. El ligamento ancho se agarra y se rompe. Aunque rara vez es necesario ligar el ligamento ancho y redondo en su totalidad, es importante ligar los vasos sanguíneos grandes del ligamento ancho (Fossum, 2019).

El cuerpo uterino se exterioriza y se localiza el cérvix. Para ligar y dividir el cuerpo uterino, se pueden emplear diversas técnicas según el tamaño del útero y las preferencias del cirujano. El cuerpo uterino se secciona entre el clamp medio y el proximal. Las arterias y venas uterinas se atan individualmente entre la pinza distal y el cuello uterino. Se coloca una sutura circunferencial laxa alrededor de la pinza distal, luego se retira la pinza y se ajusta la sutura en el surco del tejido comprimido. Entre la sutura circunferencial y la otra pinza, se coloca una sutura de transfijación. Se retira el clamp restante y se inspecciona el muñón uterino en busca de hemorragia antes de volverlo a colocar dentro del abdomen (Fossum, 2019).

Antes del cierre abdominal, es importante evaluar los pedículos ováricos y el muñón uterino en busca de sangrado. Para localizar el pedículo ovárico izquierdo, se puede retrar el colon descendente hacia el centro para exponer la fosa paralumbar izquierda. Asimismo, la retracción del duodeno descendente hacia el centro puede exponer la fosa paralumbar derecha y el pedículo ovárico derecho. Los pedículos ováricos se encuentran inmediatamente caudal al polo posterior de los riñones. El muñón uterino reside entre la vejiga urinaria y el colon. Es importante no tomar suturas mientras se evalúan los pedículos ováricos y el muñón uterino, ya que una tracción excesiva podría aflojarla (Fossum, 2019).

Para concluir, la incisión abdominal se cierra utilizando un patrón de sutura interrumpida simple con material absorbible o un patrón de sutura continua simple con material no absorbible. Sin embargo, para una mayor seguridad, también se pueden emplear puntos simples separados (Fossum, 2019).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Ubicación de la investigación

- **Localización de la investigación**

La investigación se realizó en la clínica Veterinaria de la Universidad Estatal de Bolívar, ubicada en la vía Guaranda – San Simón kilómetro 1 y 1/2, en el campus Lagucoto II, en el cantón Guaranda, de la provincia Bolívar.

- **Situación geográfica y edafoclimática**

Coordenadas geográficos y climáticos

Altitud	3200 msnm
Latitud	1°36'30"S
Longitud	78°59'52"W
Temperatura máxima	22 °C
Temperatura mínima	8 °C
Temperatura media	15 °C
Precipitación media anual	700 mm ³
Humedad relativa (%)	48%

Fuente: (Instituto Nacional de Meteorología e Hidrología, 2021).

- **Zona de vida**

La sistematización del Geólogo Leslie Holdridge permite establecer al cantón Guaranda como Formación Bosque Húmedo Montano Bajo (Holdridge, 1971).

3.2. Metodología

3.2.1. Material en estudio

- 30 caninas

3.2.2. Factores en estudio

Factor A: Tratamiento cicatrizante

3.2.3. Tratamientos

Tabla 1.

Tratamientos en estudio.

Tratamiento	Descripción
T0	Testigo
T1	Dimetilsulfóxido
T2	Insulina diluida + dimetilsulfóxido

Tabla 2.

Características del experimento.

Tratamientos	3
Número de animales por tratamiento	10
Número total de animales	30

3.2.4. Tipo de diseño experimental o estadístico

- Diseño completamente al azar (DCA)

3.2.5. Tipo de análisis

Se consideró un análisis de ANOVA, a su vez se realizó una comparación de los promedios mediante Duncan con un nivel de confianza del 95%.

3.2.6. Manejo de la investigación

- **Enfoque experimental:** Para la selección de las pacientes se realizó la difusión de información por medios de comunicación y herramientas informativas como, redes sociales, afiches, y convocatoria verbal, considerándose en este estudio perras enteras con una edad mínima de 6 meses para la realización de una ovariectomía.
- **Preparación de los tratamientos:** La insulina ADN recombinante se diluyó a razón de 10 UI/mL, es decir obtendremos una dilución 1:10 con dimetilsulfóxido, esta dilución disminuyó a 5 UI/0.5 mL en pacientes de talla pequeña.
- **Cirugía:** Se realizó la ovariectomía en los 30 pacientes, siguiendo las recomendaciones de Fussum (2019), además, se utilizó como material de sutura poliglactina 910, el mismo que se retiró a los 8 días después de la cirugía.
- **Aplicación de los tratamientos:** La insulina con las diferentes diluciones fueron aplicadas antes del cierre total de la parte superficial de la herida, con la ayuda de una jeringa se aplicará 1 mL en dosis de 10 UI/mL cada 12 horas, hasta obtener un cierre superficial de la herida.
- **Dolor Postoperatorio:** Se realizó la adjudicación del puntaje de la escala de Glasgow compuesta multidimensional, su aplicación fue cuando el animal se encontraba en la jaula. Los periodos de tiempo en los cuales los pacientes se evaluaron fueron a los 30 minutos y 24 horas postquirúrgicos.
- **Glicemia:** Se realizó mediante la valoración de los niveles de glucosa en sangre con el uso de un equipo Accucheck Instant con sus respectivas tirillas de determinación, para lo cual se tomó una gota de sangre capilar de la mucosa labial y se colocó en la tirilla y se registró el valor obtenido.
- **Estudio histológico:** con la ayuda de un punzón dérmico, se tomó una muestra de tejido cutáneo de la herida quirúrgica, además, mediante la técnica colorimétrica de PAS y Ziehl-Neelson, se evaluaron la

configuración en la agregación y los diversos procesos celulares presente a los 8 días posteriores a la cirugía.

3.2.7. Métodos de evaluación y datos a tomarse

- **Constantes fisiológicas:** variable que se determinó mediante la toma de los datos en la historia clínica como; las constantes fisiológicas, la edad, raza y condición corporal.
- **Tamaño de la herida:** variable que se determinó mediante la medición de la longitud de la herida, este procedimiento se realizó utilizando un calibrador de Vernier o una regla milimétrica, su valor fue expresado en milímetros (mm).
- **Valoración del dolor postoperatorio:** variable que se determinó mediante los datos de la valoración del dolor postoperatorio definidos por medio de la aplicación de la escala multidominio del dolor de Glasgow veterinaria, el criterio interpretativo que se consideró para el rescate analgésico fue <6 puntos.
- **Valoración de la herida:** variable que se determinó mediante la observación de la herida quirúrgica cada 12 horas, en donde se observó parámetros tisulares como; Dimensiones de la lesión, Regularidad de los bordes, Tipo de tejido en el lecho de la herida, Exudado, Infección-inflamación (Eritema, Edema, Dolor, Tejido necrótico). Su valor se definió mediante la escala RESVECH adaptada a las condiciones veterinarias.
- **Tiempo de cicatrización:** variable que se determinó mediante la valoración del desarrollo de la cicatriz en función al tiempo que conlleva el cierre completo del tejido epidérmico, su valor de registro fue en número días.
- **Glicemia:** variable que se determinó mediante la medición de la glucosa en sangre 2 horas antes y 2 horas después de la aplicación de los tratamientos, los valores fueron obtenidos por medio determinaciones rápidas del dispositivo Accu-check instant, los intervalos de medición fueron registrados como g/dL.

- **Estudio histológico:** variable que se determinó mediante observación microscópica de un microcorte de tejido de la cicatriz postquirúrgica, los cortes fueron teñidos con tinciones PAS y Ziehl-Neelson, la que permitió evaluar la agregación y configuración de células y componentes de matriz extracelular involucrados la cicatrización, el muestreo de las pacientes fue en el día 8 post quirúrgico.

3.2.8. Análisis de datos

Los resultados fueron analizados mediante el paquete estadístico SAS 9,4, para medir el efecto de los tratamientos sobre las variables en estudio, además, se realizó una comparación de los promedios mediante Duncan con una significancia del 5%.

CAPÍTULO IV

4. Resultados y discusiones

4.1. Interpretación de resultados

4.1.1. Constantes fisiológicas

Tabla 3.

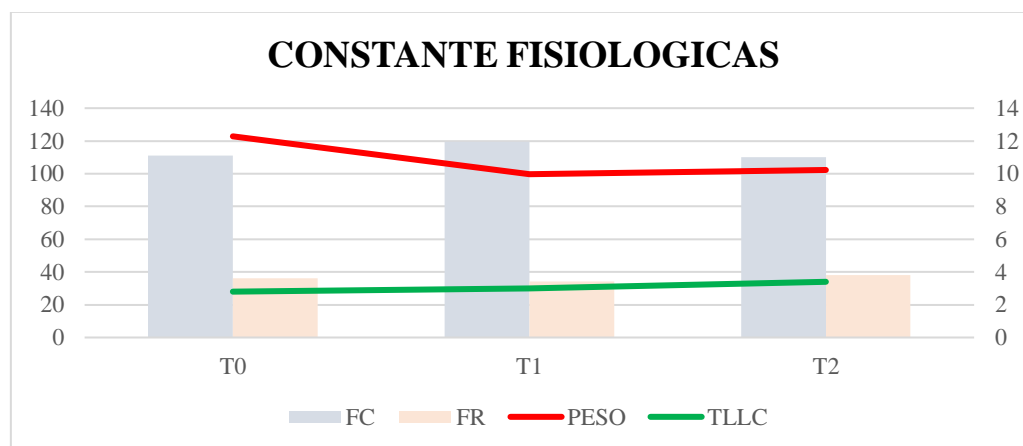
Estadística de las constantes fisiológicas

Constante fisiológica	F-Valor	Pr-F	Comparación de promedios		
			T0	T1	T2
Fc	1,52	0,2359 ^{ns}	110,90 ^a	119,50 ^a	110,00 ^a
Fr	1,33	0,2804 ^{ns}	36,00 ^a	34,20 ^a	38,00 ^a
TLLC	1,05	0,3638 ^{ns}	2,800 ^a	3,00 ^a	3,40 ^a
Peso	0,58	0,5667 ^{ns}	12,28 ^a	9,97 ^a	10,24 ^a

Nota. ns; diferencias estadísticas no significativas. Promedios que comparten la misma letra no son estadísticamente diferentes.

Figura 2.

Promedios de las constantes fisiológicas



El análisis estadístico de las constantes fisiológicas; frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), tiempo de llenado capilar (TLLC) y peso corporal, no marcó diferencias significativas entre los grupos de animales designados a cada

tratamiento ($P > 0,05$), expresando que los pacientes que fueron asignados de forma aleatoria presentaron homogeneidad en las variables fisiológicas en el estudio.

De acuerdo con los valores de referencia de la frecuencia cardiaca (60-120 lpm), ningún paciente expresó valores extralimitados o fuera del rango fisiológico, considerando, además, que en base a la comparativa de los promedios fueron estadísticamente iguales entre grupos, siendo observado el promedio más alto de la frecuencia cardiaca en el T1 con 119,50 lpm, siguiéndole el T0 con 110,90 lpm y la menor frecuencia cardiaca en promedio la determinaron los pacientes del T2 con 110,00 lpm.

Los análisis en cuanto a la frecuencia respiratoria en base a los valores referenciales (10-40 rpm), demostraron que ningún paciente expresó valores extralimitados o fuera del rango fisiológico, considerando además, que en la comparativa de los promedios fueron estadísticamente iguales entre grupos, sin embargo, el promedio más alto de la frecuencia respiratoria se determinó en el T2 con 38,00 rpm, siguiéndole el T1 con 36,00 rpm y la menor frecuencia respiratoria en promedio se definió en los pacientes del T0 con 34,20 rpm.

Los resultados de tiempo de llenado capilar (TLLC) expresaron similitud estadística, sin embargo, los pacientes correspondientes al T2 expresaron en promedio el mayor tiempo con 3,4 segundos, siguiéndole el T1 con 3,00 segundos y el menor tiempo lo expresaron los pacientes del T0 con 2,00 segundos de TLLC. Los resultados de la variable peso, no expresaron diferencias estadísticas en la comparativa de los promedios, asentándose el mayor peso promedio en el T0 con 12,28 kg, posteriormente en el T2 con 10,24 kg y el menor peso promedio lo consiguieron los del T1 con 9,97 kg.

Pacheco *et al.* (2021) investigaron el efecto analgésico postoperatorio y el tiempo de cicatrización de heridas, en el estudio incluyeron 30 perras adultas clínicamente sanas, no gestantes, con un peso entre 4,8 a 12,6 kg, no presentaron alteraciones en las constantes fisiológicas y, las mismas que no representaron riesgos durante la cirugía. Comparativamente son criterios similares en cuanto las condiciones fisiológicas de los pacientes, ya que de forma condicionante en este tipo de estudios es requerido evaluar el efecto de los tratamientos en pacientes sanos y homogéneos.

4.1.2. Tamaño de la herida

Tabla 4.

Estadística del tamaño de la herida

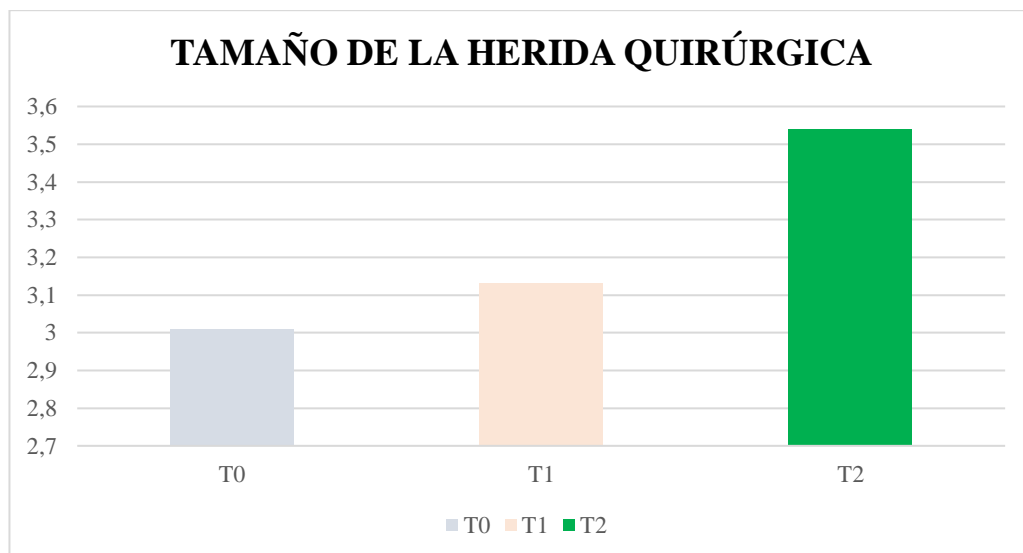
ANOVA		
Variable	F-Valor	Pr-F
Tamaño de la herida	1,35	0,2750 ^{ns}

Comparación de promedios		
Tratamientos	Promedio	Subconjunto
T0	3,01	A
T1	3,13	A
T2	3,54	A

Nota. ns; diferencias estadísticas no significativas. Promedios que comparten la misma letra no son estadísticamente diferentes.

Figura 3.

Promedios del tamaño de las heridas



El análisis estadístico del tamaño de la herida no marcó diferencias significativas entre los grupos de animales designados a cada tratamiento ($P > 0,05$), expresando que los pacientes que fueron asignados de forma aleatoria presentaron homogeneidad en cuanto al tamaño de la herida, siendo esto esencial para mantener un mismo nivel de estudio entre grupos experimentales.

En cuanto a la comparación de promedios de Duncan se definió que los promedios del tamaño de la herida entre grupos experimentales fueron estadísticamente similares al compartir el mismo rango de agrupación, siendo los pacientes del T2 los que numéricamente exhibieron el mayor promedio con 3,54 cm, siguiéndole los del T1 con 3,13 cm y finalmente los del T0 presentaron el menor promedio de tamaño de herida con 3.01 cm.

Amaya (2021) evaluó la técnica quirúrgica, ventral y lateral en la esterilización de caninos hembras, utilizaron 30 perras, repartidas en números de 15 en cada grupo experimental, y propuso que es preferente realizar una herida quirúrgica en abordaje ventral de OVH de un tamaño en promedio de 2,72 cm, ya que se reduce el riesgo de dehiscencias, y otras complicaciones en la herida quirúrgica y se potencializa los tiempos de cicatrización.

De forma comparativa se concuerda con lo propuesto por Amaya, ya que entre menor sea el tamaño de la herida, se minimizan los riesgos postoperatorios en el paciente, sin embargo, en esta investigación se observaron valores en promedio superiores en cuanto al tamaño de la herida quirúrgica, y postulamos que esta consideración depende la practicidad y experiencia del cirujano.

4.1.3. Evaluación del dolor postoperatorio

Tabla 5.

Estadística de la evaluación del dolor postoperatorio

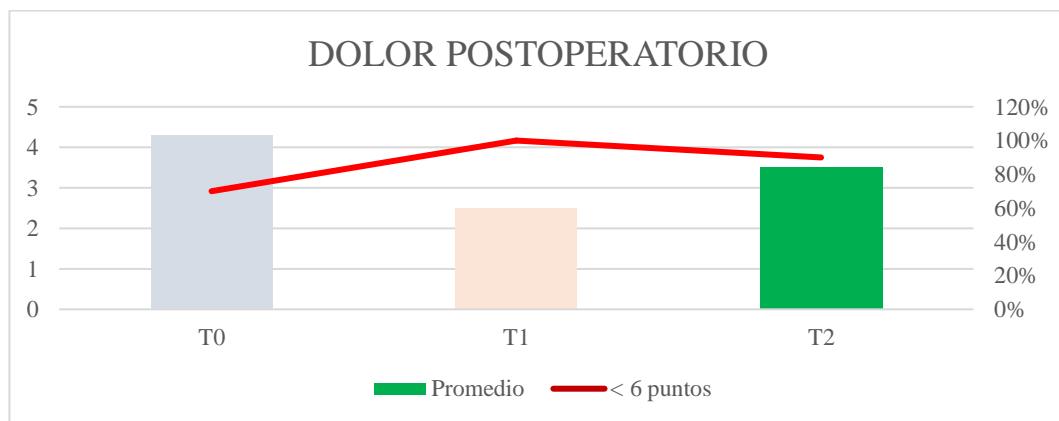
ANOVA			
Variable	F-Valor	Pr-F	
Evaluación del dolor postoperatorio	1,14	0,3338 ^{ns}	

Comparación de promedios			
Tratamientos	Promedio	< 6 puntos	≥ 6 puntos
T0	3,80 ^a	7 (70%)	3 (30%)
T1	2,40 ^a	10 (100%)	0 (0%)
T2	2,90 ^a	9 (90%)	1 (10%)

Nota. ns; diferencias estadísticas no significativas. Promedios que compartan la misma letra no son estadísticamente diferentes.

Figura 4.

Promedios del puntaje de la escala de dolor postoperatorio



El análisis estadístico de la evaluación del dolor postoperatorio no demostró diferencias estadísticas entre los grupos de animales de cada tratamiento ($P > 0,05$), expresando que los pacientes que fueron asignados de forma aleatoria presentaron homogeneidad en cuanto a dicha evaluación.

En cuanto a la comparación de promedios de Duncan se definió que los promedios de la puntuación de la evaluación del dolor postoperatorio entre grupos experimentales fueron estadísticamente similares al compartir el mismo rango de agrupación, considerando que el T1 expresó el menor promedio en el puntaje de dolor postoperatorio con 2,40 puntos, siguiéndole el T2 con 2,90 puntos y finalmente el T0 fue quien se adjudicó el mayor promedio con 3,80 puntos.

En cuanto a la escala de dolor de Glasgow veterinaria aplicada en esta investigación, se estableció que todo paciente con una adjudicación en la evaluación de >6 puntos es requerido el rescate analgésico. Por lo tanto, en este estudio se observó que el 70% de pacientes del T0 no requirieron dicha intervención medicamentosa, así mismo, el 100% del T1 no manifestaron dolor y el 90% de los pacientes designados en el T2 se puntuaron por debajo del punto de corte interpretativo, denotando que los tratamientos estudiados, propician menos dolor que el grupo testigo.

Wang & Jixiong (2020) investigaron el efecto de la insulina tópica en la cicatriz de heridas, mencionan que la insulina tópica mejora la cicatrización de heridas al regular las respuestas oxidativas e inflamatorias, induce el reclutamiento temprano de neutrófilos y ejerce un efecto antiinflamatorio al aumentar el número de macrófagos M2 y los niveles de IL-10 para eliminar los tejidos muertos y producción de mediadores proinflamatorios.

Hoang, *et al* (2021), postulan que el dimetilsulfóxido es una molécula afimática con diversas propiedades biológicas, de las cuales se destacan su actividad en la diferenciación celular, participación en la eliminación de radicales libres y se incluyen propiedades médicas como antiinflamatoria, analgésico local y antimicrobiológico. Además, reportan que estas lo hacen un elemento prometedor en la aplicación de diversos procesos incluyen la cicatrización de heridas.

En base a los reportado por las investigaciones Wang & Jixiong y Hoang y colaboradores, se concuerda con los criterios médicos acerca de las bioactividades tanto de la insulina como las del DMSO en aplicaciones tópicas, ya que en este estudio los pacientes que recibieron insulina y DMSO manifestaron menor proporción de pacientes con un menor grado de dolor frente al grupo control.

4.1.4. Valoración de la herida

Tabla 6.

Valoración de la herida de acuerdo con la escala RESVECH

Dimensión de la herida (cm)									
Intervalos de evaluación									
Tra	2 días			4 días			7 días		
	<1-2	2-4	Pr	<1-2	2-4	Pr	<1-2	2-4	Pr
T0	0%	100%		40%	60%		100%	0%	
T1	10%	90%	0,091	100%	0%	<,0001	100%	0%	0,188
T2	50%	50%		100%	0%		100%	0%	

Bordes de la herida									
Intervalo de evaluación									
Tra	2 días			4 días			7 días		
	R	I	Pr	R	I	Pr	R	I	Pr
T0	30%	70%		60%	40%		100%	0%	
T1	50%	50%	0,019	60%	40%	0,0666	70%	30%	0,164
T2	90%	10%		100%	0%		100%	0%	

Tipo de tejido en el lecho de la herida									
Intervalo de evaluación									
Tra	2 días			4 días			7 días		
	G-E	N	Pr	G-E	N	Pr	G-E	N	Pr
T0	10%	90%		50%	50%		100%	0%	
T1	90%	10%	<,0001	70%	30%	0,0375	80%	20%	0,085
T2	100%	0%		100%	0%		100%	0%	

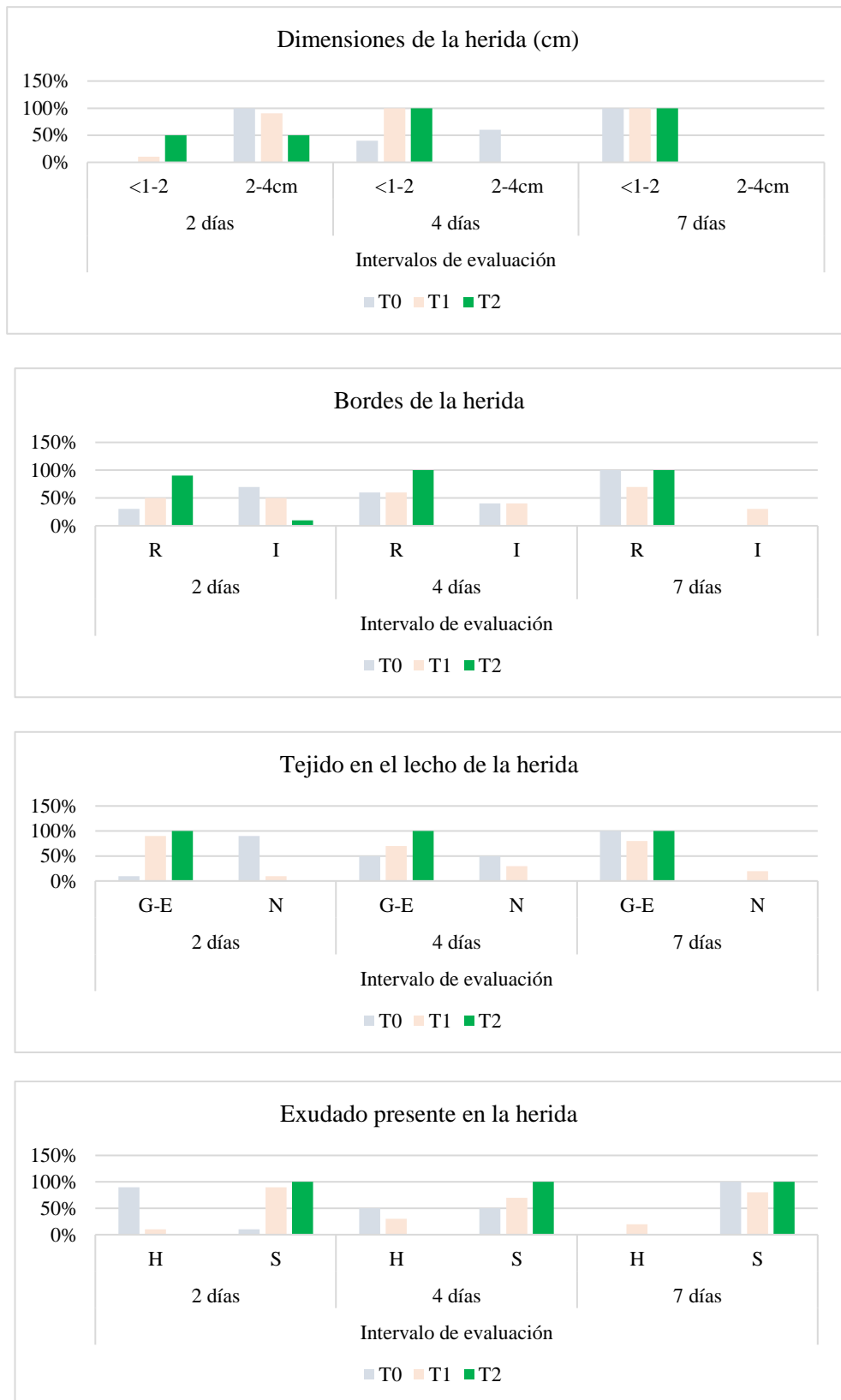
Exudado presente en la herida									
Intervalo de evaluación									
Tra	2 días			4 días			7 días		
	H	S	Pr	H	S	Pr	H	S	Pr
T0	90%	10%		50%	50%		0%	100%	
T1	10%	90%	<,0001	30%	70%	0,0375	20%	80%	0,085
T2	0%	100%		0%	100%		0%	100%	

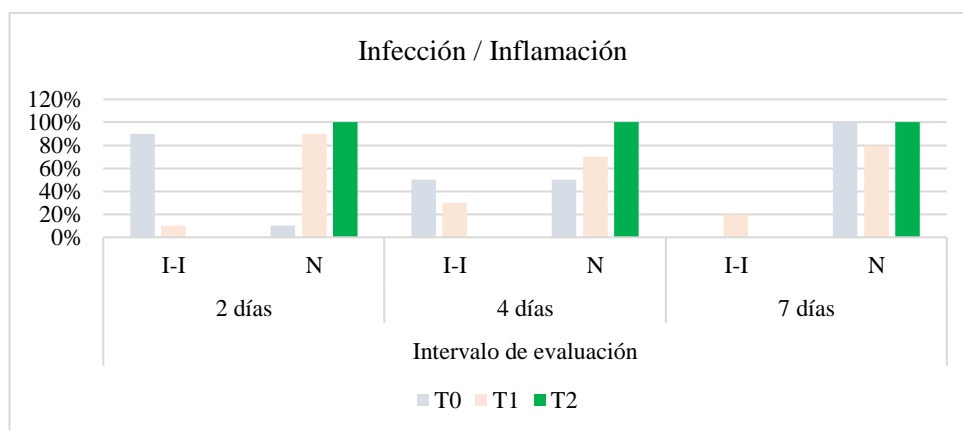
Infección inflamación									
Intervalo de evaluación									
Tra	2 días			4 días			7 días		
	I-I	N	Pr	I-I	N	Pr	I-I	N	Pr
T0	90%	10%		50%	50%		0%	100%	
T1	10%	90%	<,0001	30%	70%	0,0375	20%	80%	0,085
T2	0%	100%		0%	100%		0%	100%	

Nota. Tra: Tratamientos. R: bordes regulares, I: bordes irregulares. G-E: Tejido de granulación y epitelial, N: tejido necrótico. H: exudado húmedo, S: seco. I-I: infección e inflamación, N: normal.

Figura 5.

Valoración de la herida de acuerdo con la escala RESVECH





La evaluación en el intervalo de los 2 y 4 días, la aplicación de los tratamientos no sugiere diferencias estadísticas significativas ($p < ,0001$) en el tipo de tejido, exudado, inflamación e infección de herida y bordes de la herida, mientras que a nivel de dimensión de la herida no existió diferencias estadísticas. Mientras que en la evaluación en el intervalo a los 7 días no manifestaron diferencias estadísticas en ningún criterio de evaluación según la escala RESVECH.

La aplicación del T2 (insulina + DMSO) proporciono un mejor manejo clínico en la herida ya que el 100% de los pacientes desde el día 2 hasta el intervalo del día 7 presentaron una herida sin signos de infección e inflamación, una herida seca, con bordes regulares y un acelerado proceso de cierre de herida.

El T1 (DMSO) experimento un reducido control clínico de la herida en los tres intervalos de evaluación, ya que a nivel de la presentación de inflamación e infección consiguió que un 10% de los pacientes presentaron dicha condición, a nivel del segundo intervalo (4 días) 30%, mientras que en el último intervalo (7 día) solo un 20% de los pacientes experimentaron una infección en la herida, con un exudado húmedo, tejido necrotizante, lo que dificulto el cierre de la herida.

El grupo control o T0 experimento el mayor porcentaje de pacientes con dificultad en la herida, ya que en el primer intervalo de evaluación el 90% de los pacientes tenían un herida inflamada e infectada, se logró proporcionar una asistencia médica (antibiótico y antiinflamatorio), y se evidenció que el 100% de los pacientes lograron un cierre y una adecuada cicatrización de la herida.

Buitrón (2020) utilizaron la escala RESVECH para evaluar el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas en perras sometidas a OVH, utilizaron aceite de oliva extra virgen más la ozonificación, encontraron que en el primer intervalo de revisión los grupos experimentales presentaron secreción, eritema, inflamación, infección, finalmente en el último intervalo de revisión el grupo control presento la mayor cantidad de pacientes con inflamación, mientras que el grupo del aceite con ozonificación no se evidencio procesos de inflamación e infección.

Comparativamente son resultados similares, sin embargo, la utilización de insulina más DMSO en heridas quirúrgicas de procedimientos electivos de OVH, resulto desde un inicio una valiosa alternativa para promover una adecuada cicatrización.

4.1.5. Tiempo de cicatrización de la herida

Tabla 7.

Estadística del tiempo de cicatrización de la herida

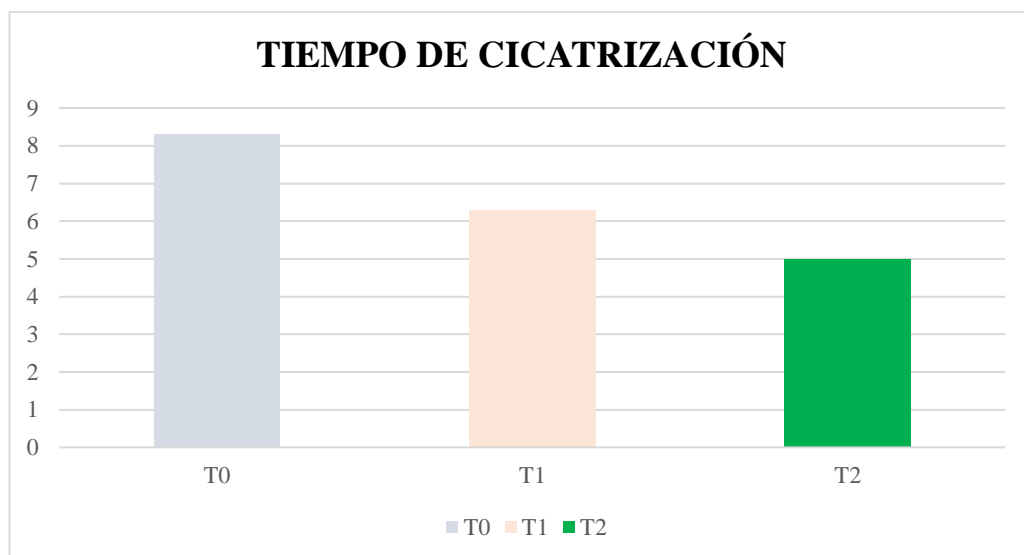
ANOVA		
Variable	F-Valor	Pr-F
Tiempo de cicatrización de la herida	61,16	<0,0001 **

Comparación de promedios		
Tratamientos	Promedio	Subconjunto
T0	8,30	A
T1	6,30	B
T2	5,00	C

Nota. **; diferencias estadísticas significativas. Medias cubiertas con la misma letra no son estadísticamente diferentes.

Figura 6.

Promedios del tiempo de cicatrización de la herida



Se observaron diferencias estadísticas altamente significativa ($Pr < 0,0001$) en el tiempo de cicatrización influenciado por los tratamientos probados, determinando que, la aplicación de insulina y DMSO influenciaron a un menor tiempo de cicatrización en aplicaciones simultáneas sobre heridas de OVH en perras.

Al comparar los promedios de los días de cicatrización o cierre del tejido epidérmico, se logró evidenciar que el grupo de animales del T0 conllevaron el tiempo de cicatrización promedio más alto con 8,30 días, siguiéndole los pacientes del T1 con 6,30 días en promedio, y finalmente los pacientes del T2 fueron los que presentaron el promedio de días de cicatrización más corto con una media de 5 días, estas diferencias fueron evidentes entre grupos debido a los efectos pleiotrópicos del DMSO y la insulina.

Wang & Jixiong (2020) en su revisión bibliográfica del efecto de la insulina tópica en la cicatriz de heridas, mencionan que la insulina tópica disminuye el tiempo de cicatrización en injertos de piel en animales, en su manuscrito compararon investigaciones donde el grupo que recibió inyecciones de insulina cada 48 horas en el sitio de la herida aminó el tiempo de cicatrización de 11,2 días, versus 15,1 días del grupo control, marcando diferencias estadísticas entre ambos grupos experimentales.

Greenway *et al.* (2017) investigaron la aplicación tópica de insulina y su efecto en la cicatrización de heridas, y realizaron un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo, en ratas de laboratorio con heridas provocadas en la parte dorsal y evaluaron el tiempo de cicatrización, y encontraron que la ratas que recibieron insulina en base zinc cicatrizaron en 7,2 días, mientras que el grupo placebo cicatrizó en 8,5 días, concluyendo que la suspensión de insulina en base zinc reduce 1,2 días el tiempo cicatrización.

Comparativamente los resultados de las investigaciones referenciadas son similares a los de este estudio, ya que se observó una reducción significativa en los días de cicatrización entre los grupos que recibieron insulina + DMSO, DMSO comparado con el grupo de animales del testigo.

4.1.6. Glicemia

Tabla 8.

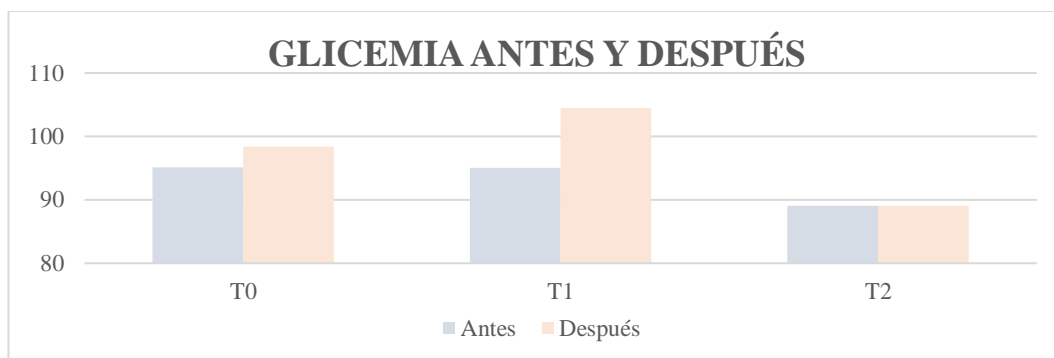
Estadística de la glicemia 2 horas antes y después de la aplicación de los tratamientos.

ANOVA				
Variable	F-Valor	Pr-F		
2 horas antes	0,83	0,4471 ^{ns}		
2 horas después	1,93	0,1648 ^{ns}		
Comparación de promedios 2 horas antes				
Tratamientos	Promedio	Referencial (74-145) *		
		En rango	Sobre	Debajo
T0	95,10 ^a	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
T1	95,00 ^a	9 (90%)	0 (0%)	1 (10%)
T2	89,10 ^a	80 (80%)	0 (0%)	2 (20%)
Comparación de promedios 2 horas después				
Tratamientos	Promedio	Referencial (74-145) *		
		En rango	Sobre	Debajo
T0	98,40 ^a	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
T1	104,50 ^a	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
T2	89,10 ^a	8 (80%)	0 (0%)	2 (20%)

Nota. ns; diferencias estadísticas no significativas. a: Medias cubiertas con la misma letra no son estadísticamente diferentes. *: Los rangos referenciales fueron tomados de Marshfiel Clinical Laboratories, Veterinary Diagnostic Service (2025).

Figura 7.

Promedios de la glicemia antes y después.



El estudio estadístico de la valoración de la glicemia antes y después de la aplicación de los tratamientos, reveló que no existió influencia de la aplicación tópica de los tratamientos sobre cambios en los valores de la glicemia dos horas antes y después, sin embargo, considerando que, los tres tratamientos estudiados en promedios se mantienen dentro del rango referencial establecido. El análisis de comparación de los promedios antes y después de la aplicación de los tratamientos sugiere igualdad estadística en las determinaciones entre experimentos.

La valoración del nivel de glicemia antes de la aplicación de los tratamientos manifestó que el mayor valor fue observado en el T0 con 95,10 mg/dL, siguiéndole el T1 con 95 mg/dL y el menor valor de glicemia se observó en el T2 con 89,10 mg/dL. Adicionalmente, en la comparación de los valores referenciales se determinó que el 100% de los pacientes del T0 presentaron valores dentro del rango referencial, el 90% de los pacientes del T1 presentaron valores normales y el 10% restantes presentaron valores por debajo de 74 mg/dL de glucosa, finalmente en los pacientes del T2 el 80% presentaron valores en rango referencial y el 20% restante experimentaron valores inferiores al referencial.

La valoración del nivel de glicemia después de la aplicación de los tratamientos reveló que el mayor promedio de la glicemia se evidenció en el T1 con 104,50 mg/dL, siguiéndole el T0 con 98,40 mg/dL y el menor promedio de glicemia se observó en el T2 con 89,10 mg/dL. Adicionalmente, se determinó que el 100% de los pacientes del T0 y T1 presentaron valores dentro del rango, así mismo, el 80%

de los pacientes del T2 presentaron valores en rango y el 20% restante valores inferiores al referencial.

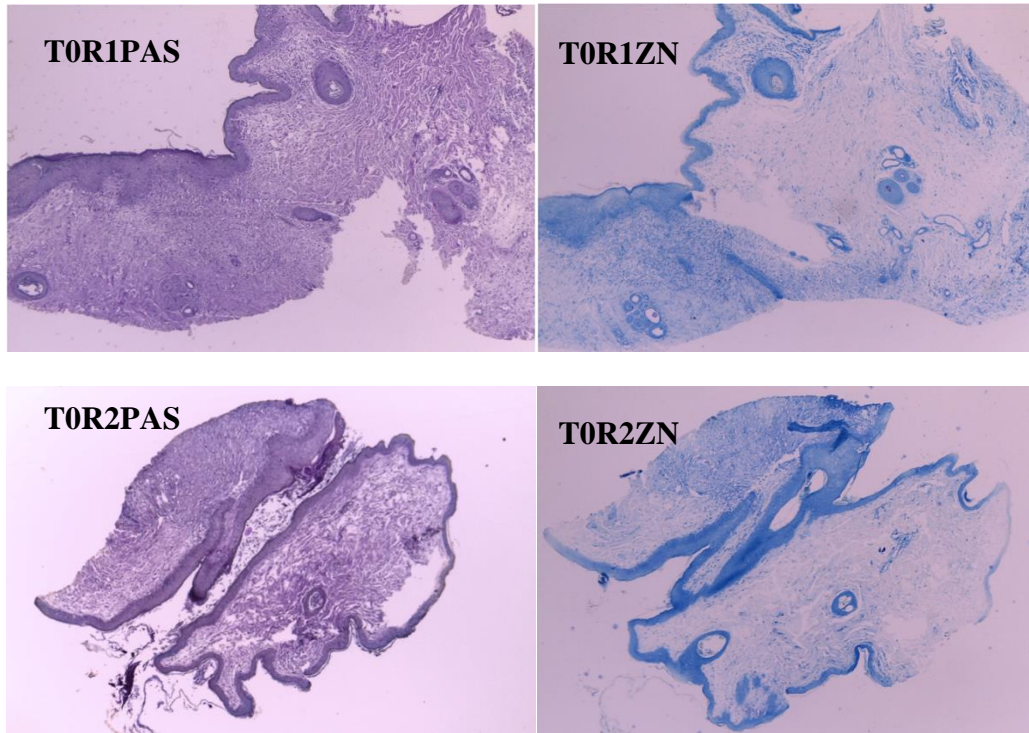
Carreira *et al.* (2024) investigaron el uso de una solución tópica de insulina de acción rápida sobre la piel para promover la cicatrización de heridas quirúrgicas en gatos, y en su investigación mencionan que la terapia con insulina tópica ofrece varias ventajas, ya que a diferencia de la administración sistémica de insulina, la cual puede estar relacionada con el riesgo de hipoglucemia, la aplicación tópica minimiza esta posible eventualidad, y concluyen que la insulina aplicada de forma tópica posee efectos mitogénicos lo que favorece la cicatrización de heridas.

Concordamos con los criterios de Carreira *et al.*, ya que la aplicación tópica de insulina no redujo significativamente los niveles basales de glucosa después de dos horas de la aplicación de los tratamientos, además, provocó una reducción en el tiempo de cicatrización de la herida y minimizó los efectos adversos proinflamatorios.

4.1.7. Estudio histológico

Figura 8.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen de biopsia de la cicatriz del T0 (testigo)

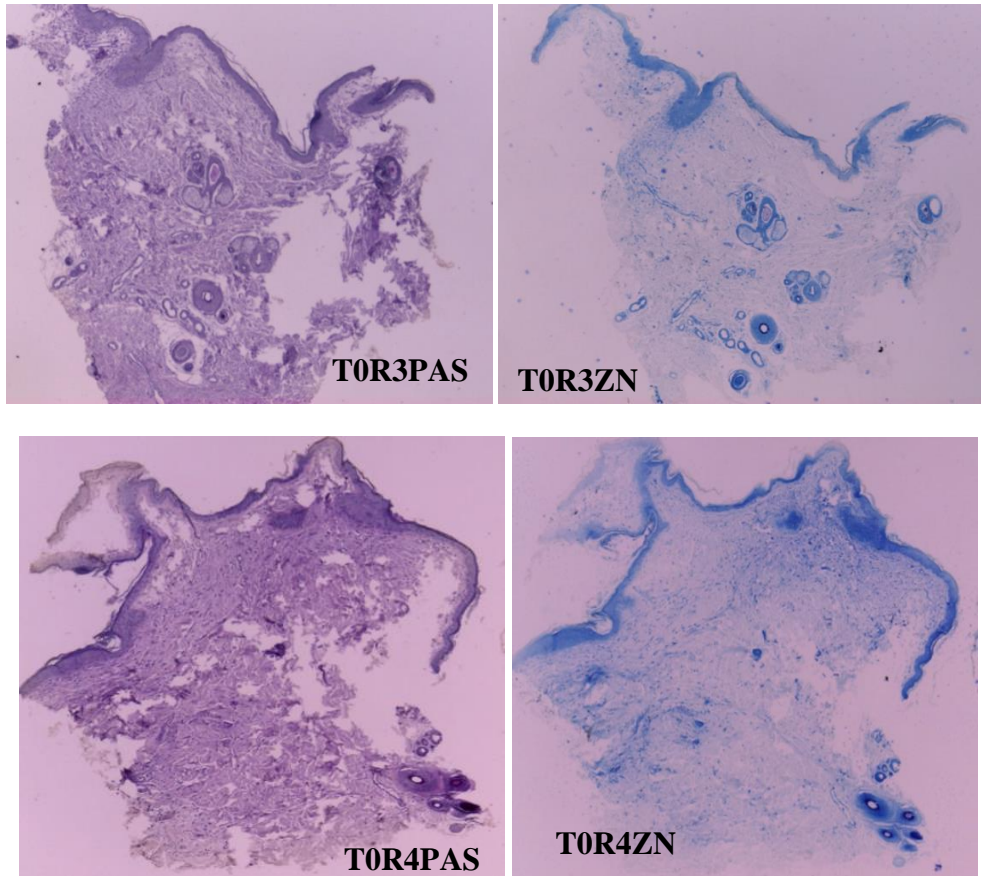


La biopsia del tejido cicatrizal teñido con PAS, reveló que los dos paciente del T0 mostraron una arquitectura cutánea parcialmente conservada, con poca evidencia de displasia y con una queratinización superficial, en la parte de la dermis media y profunda se observó una proliferación fibroblástica moderada a marcada, con depósito de colágeno laxo, se observan estructuras anexiales atróficas con presencia de deposición de tejido fibroso, sin acumulación de material infeccioso como bacterias, además, en estos pacientes se observa mayor grado de infiltración de células inflamatorias no extendido y de tipo focalizado.

Los hallazgos de la tinción de Ziehl-Neelson son concurrente con los proporcionado con la tinción PAS, ya que se observa una epidermis conservada y con deposición en la dermis de tejido denso colagenizado, con moderada agregación de células inflamatorias en mayor cantidad que las muestras de los otros grupos de estudio.

Figura 9.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen de biopsia de la cicatriz del T0 (testigo)

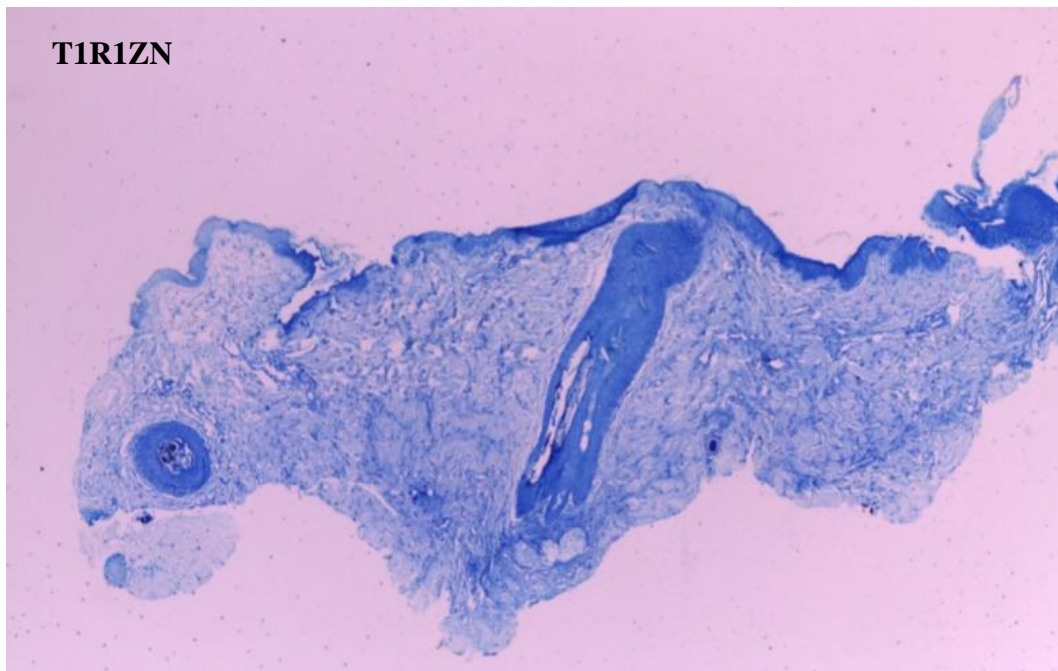
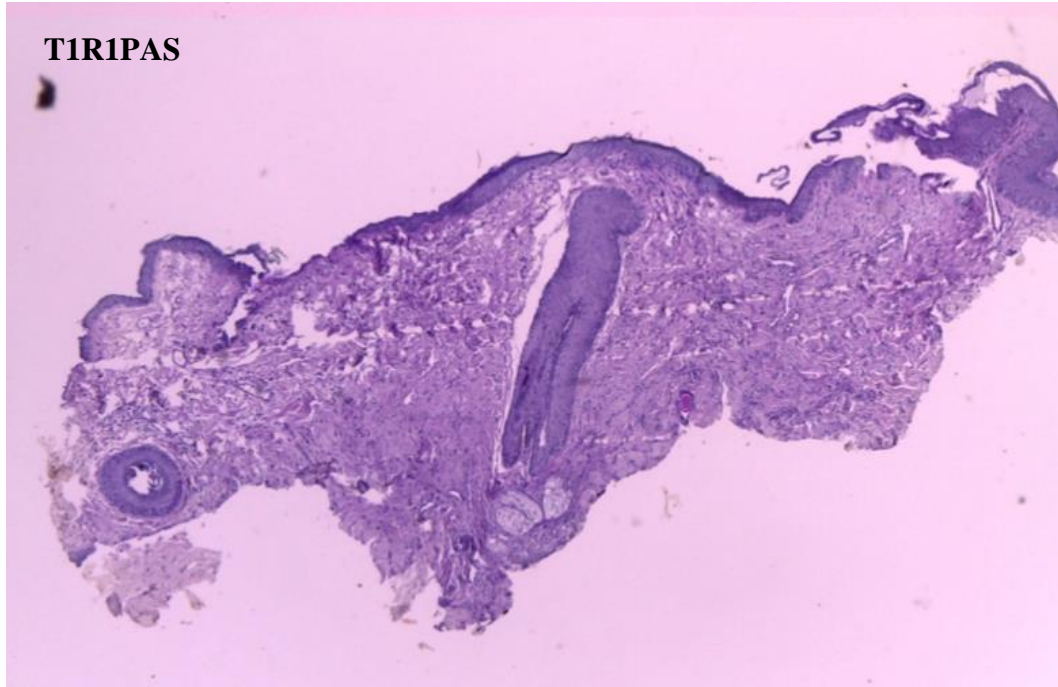


Las biopsias teñidas con PAS, revelaron la presencia de fibrosis compacta, bien organizada con colágeno laxo dispuesta en haces paralelos, con un moderado infiltrado celular, sin presencia de células epitelioides, no se evidenció glucógeno intracitoplasmático excesivo, depósitos de mucopolisacáridos extracelulares (tumores mucinosos) o procesos degenerativos, la membrana basal con condiciones normales, confirmando que la deposición de colágenos cicatrizal es adecuado, no mixoide y no asociado a alteraciones en la matriz extracelular.

Los hallazgos en la tinción Ziehl-Neelson sugieren que no hay evidencia de infecciones por bacterias, predominio de matriz extracelular colágena organizada, correspondiendo a una fase de cicatrización sin cambios patológicos. También se observa un moderado grado de descamación celular demostrando un proceso cicatrizal más ralentizado.

Figura 10.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen de biopsia de la cicatriz del T1R1 (Dimetilsulfóxido)



Los hallazgos de la tinción PAS, permitieron demostrar una cicatriz en fase proliferativa sin alteraciones patológicas evidentes, ya que, la epidermis presentó una morfología general conservada, sin patrones de hiperplasia o displasia, en esta estructura se observa un epitelio delgado con un proceso de reepitelización en curso, no presentó necrosis anexial con procesos glandulares conservados.

A nivel de la dermis media y superficial se contempló una fibroplasia activa caracterizada por la proliferación de fibroblastos fusiformes con moderada deposición de colágeno proporcionalmente desorganizado, pero bien orientado y glicoproteínas extracelulares, mientras, que en la dermis profunda existió ausencia de eventos degenerativos e infiltrados.

La cicatrización presentó un proceso de angiogénesis activo, con evidencia de vasos de pequeños calibres con carácter inmaduro, con una luz irregular y un epitelio aplanado. También, se observó un escaso a moderado infiltrado predominantemente mononuclear con una distribución perivascular en la dermis media y profunda, en este infiltrado celular no se evidenció la presencia de neutrófilos, lo que es indicativo que el proceso inflamatorio agudo ha remitido.

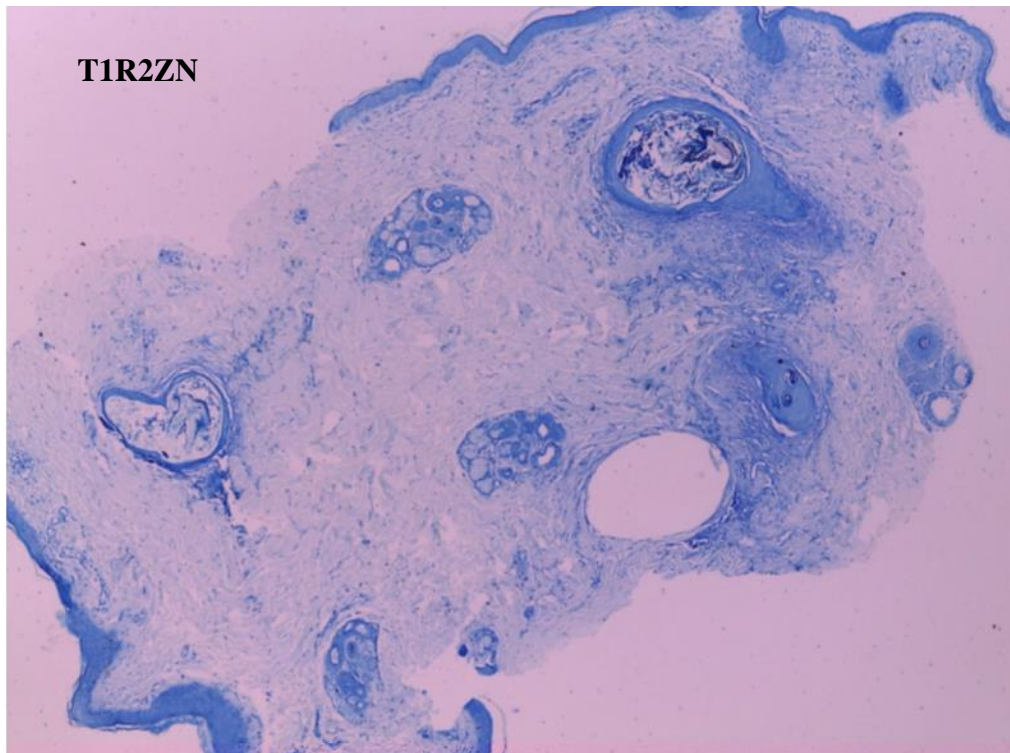
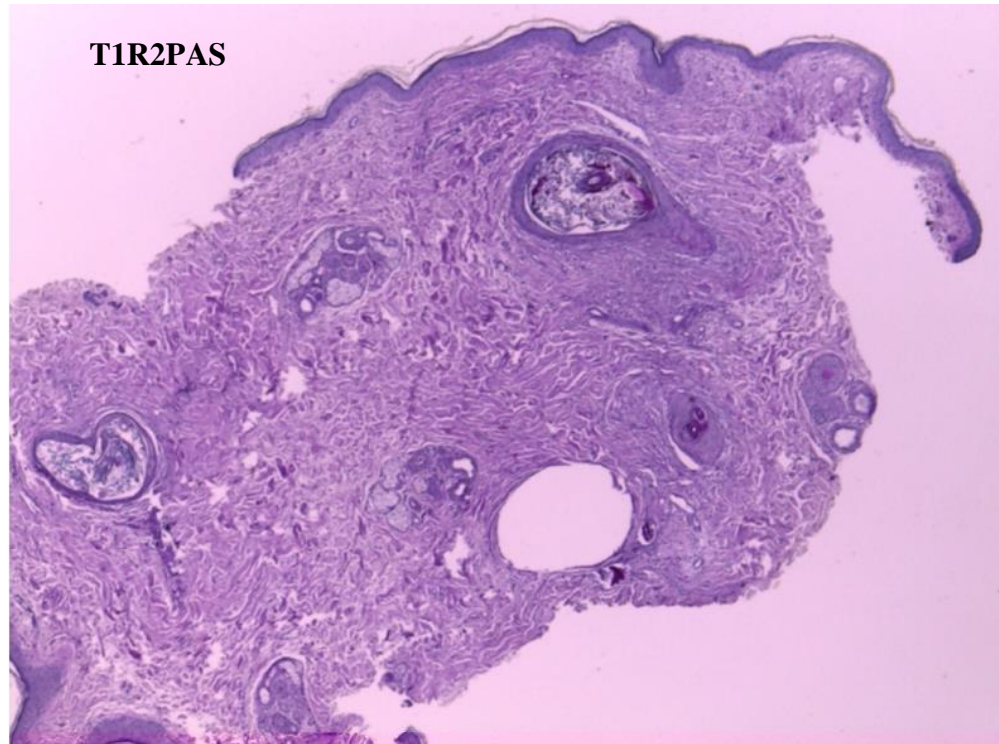
La tinción de Ziehl-Neelsen presentó un patrón normal, compatible con lo encontrado en la tinción PAS, ya que, conserva las características generales de la piel y de una cicatrización normal y activa, en esta tinción se observó de igual forma la dermis en un proceso de regeneración, con una buena deposición de colágeno, glándulas anexiales preservadas y sin evidencia de necrosis o procesos patológicos.

Escuin *et al.* (2021) investigaron la cicatrización de heridas con terapia tópica, utilizaron como grupo control la aplicación tópica de DMSO (dimetilsulfóxido), los hallazgos histológicos revelaron que mostraron un apariencia cicatrizal típica con epidermis aplanada con haces de colágeno paralelos y vasos sanguíneos verticales dentro de una dermis desprovista de estructuras anexiales con mínima o ninguna formación de folículo pilosos y de grado inflamatorio variables.

Los resultados de Escuin *et al.*, son coincidentes con lo apreciado en los estudios histológicos de esta investigación ya que de igual forma se determinó que el DMSO promueve la deposición del colágeno y puede favorecer a disminuir la exocitosis inflamatoria en el lecho de la herida.

Figura 11.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T1R2 (Dimetilsulfóxido)



Los resultados de la tinción PAS permitieron determinar que el epitelio escamoso estratificado queratinizado mantiene una configuración conservada, la membrana basal de la epidermis se observó con buena continuidad e integridad estructural y sin evento de disrupción basal, no se observaron cambio de tipo hiperplásico ni acantosis, en la dermis se evidenció proliferación de tejido conectivo fibrocolagenoso, además, deposición de glicoproteínas y mucopolisacáridos presente en la matriz extracelular coincidente de un evento de remodelación.

A nivel vascular, se observó neovascularización con un orientación perianexial, los anexos cutáneos se evidenciaron conservados, sin características de atrofia, necrosis ni degeneración, eventualmente los folículo pilosos se encuentran en fase anágena y catágena rodeados por estroma fibroso reactivo, también se observó un ligero infiltrado celular con predominancia linfoplasmocitario, ausencia de células multinucleadas, histiocitos epitelioides o patrón granulomatoso, finalmente todo estos hallazgos descritos son evidencia de un respuesta cicatrizal tisular fisiológica en etapa proliferativa.

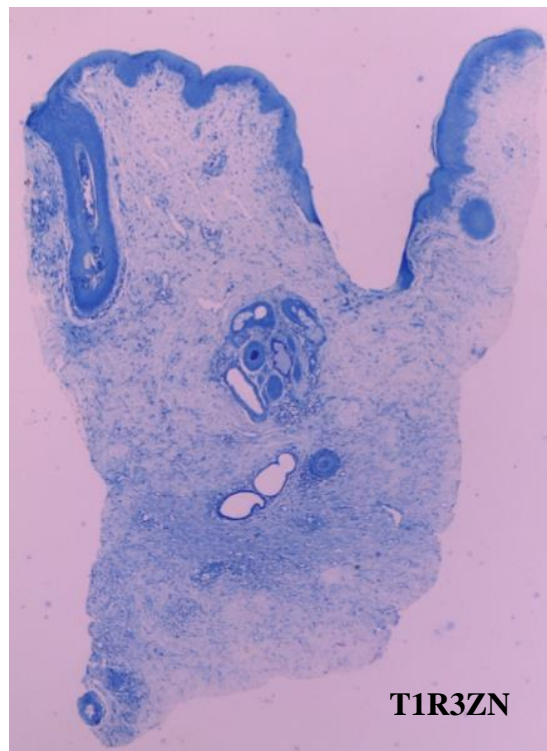
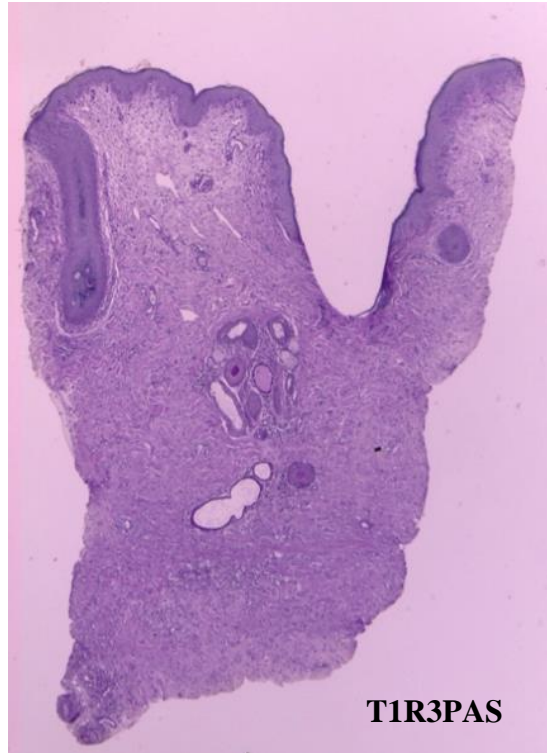
Los hallazgos de la tinción Ziehl-Neelsen son compatibles con los descritos por la tinción PAS, y son concluyentes con los patrones histológicos del proceso de cicatrización en fase de reparación fibrovascular sin evidencia de agente infeccioso, o un proceso inflamatorio agudo de tipo granulomatoso.

Sari *et al.* (2017) evaluaron el efecto del DMSO en un modelo de cicatriz hipertrófica en animales, los animales que recibieron DMSO histológicamente mostraron mayor deposición de colágeno tipo I y III, avanzada vascularización que los el grupo que no se aplicó nada, además, logró reducir el tejido cicatrizal hipertrófico sin aumentar la agregación de tejido conectivo, la deposición de colágeno fue mejor, la vascularidad no se fue afecta ya que presentaron capilares maduros, adicionalmente, sugieren que el DMSO podría ser eficaz en la maduración de las cicatrices.

Los resultados de Sari *et al.*, son concordante con los hallazgos encontrados en esta experimentación, ya que la aplicación tópica de DMSO manifestó mejor deposición de colágeno, lo que le permite a la cicatriz tener una remodelación más rápida al compararse con los hallazgos del grupo testigo.

Figura 12.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T1R3 (Dimetilsulfóxido)



En la biopsia de un segmento de piel cicatrizada teñida con PAS se distinguió a nivel de la epidermis una buena configuración relacionada a un epitelio escamoso estratificado bien conformado, sin alteraciones como acantosis o ulceración, también se logró divisar una leve hiperqueratosis compacta limitada sin paraqueratosis o exocitosis focalizada o extendida.

En la dermis se observó proliferación fibroblástica con disposición inmediata de fibras de colágeno, indicando una reparación fibrótica progresiva, también se observó infiltrado celular inespecífico escaso y concéntrico a las zonas perivasculares, asimismo glándulas y folículos estructuralmente conservados, a nivel de la membrana basal, esta se observó íntegra y los anexos glandulares conservados con patrones normales, en la placa no se logró identificar mucopolisacáridos extracelulares con disposición de glucógeno patológico.

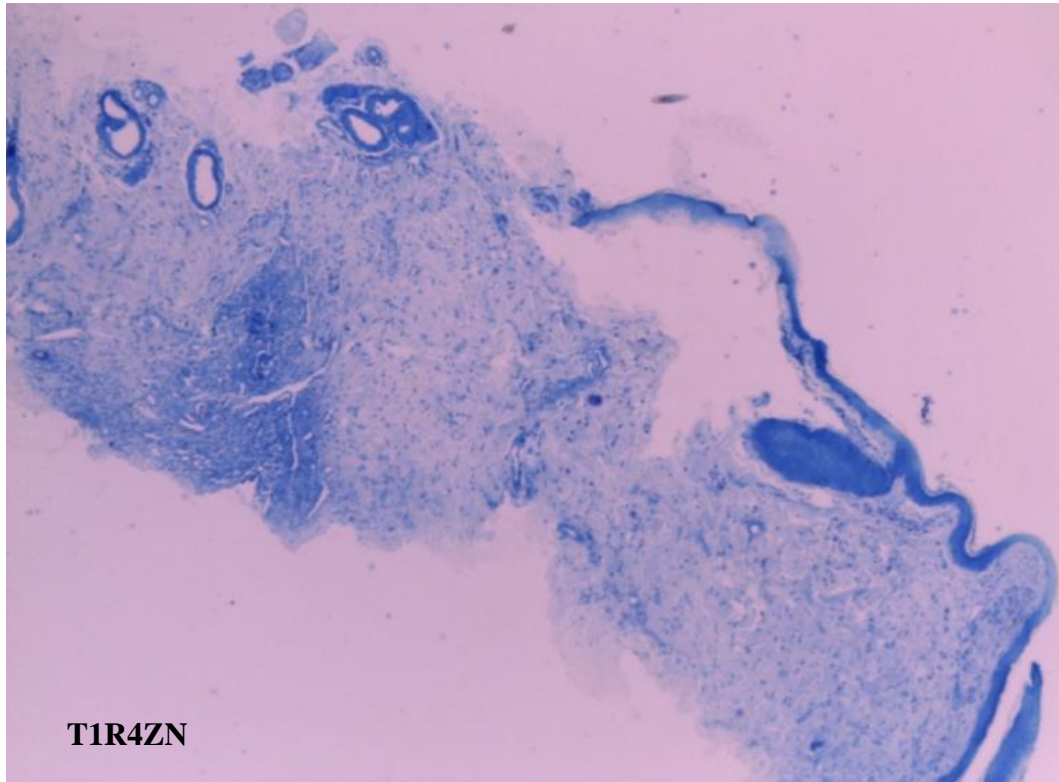
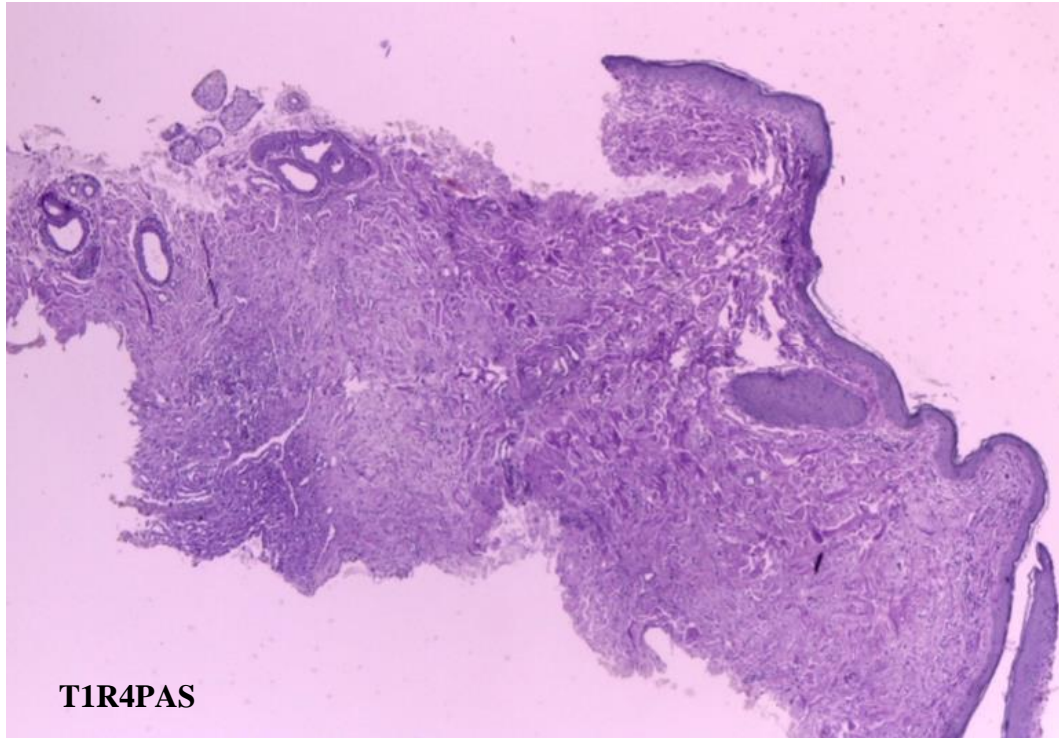
Los hallazgos evidenciados en la tinción de Ziehl-Neelsen son concurrente con los proporcionados en la tinción PAS anteriormente interpretada, ya que se observó una morfología tisular bien conservada, no se observó displasia celular, con estructuras anexiales visibles en buenas condiciones histológicas, coincidente con una reparación dérmica postquirúrgica sin evidencia de infección, compatible con un tejido dérmico en fase de reparación progresiva y activa.

Kant *et al.* (2020) midieron el efecto del DMSO en el proceso de cicatrización de heridas, histológicamente como resultados encontraron que mostraron la presencia de fibroblastos, vasos sanguíneos y una ligera deposición de colágeno, considerando que el DMSO interactúa entra las membranas celulares en la porción proteína-lípido proporcionando mayor cantidad de factores nutricionales a las células.

Los hallazgos de Kant *et al.*, son comparable a los observados en los análisis de esta investigación, ya que se corroboró que el DMSO mejora las condiciones histológicas en los procesos de cicatrización a través de un efecto bioestimulante que mejora la organización del colágeno y la progresión de la cicatrización, además, previene alteraciones queloidales, así como acantosis, displasias, hipertrofia celular, etc.

Figura 13.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T1R4 (Dimetilsulfóxido)



Los resultados de la tinción PAS revelaron existencia de un denso infiltrado de tejido conectivo, con fibras colágenas densamente compactadas y eosinófilas con orientaciones en múltiples direcciones, con alta concentración de colágeno y glucoproteínas extracelulares, coincidente con un leve a moderado proceso fibrótico, adicionalmente, la membranas basal se observó bien constituida, sin acumulación excesiva de glicoproteínas, además, se denota un escaso o ausente infiltrado inflamatorio, a nivel de los anexos glandulares se observó alteración en la arquitectura y conformación de las mismas, con presencia de dilatación e irregularmente dispuestas con interposición de tejido fibroso, con un ligero infiltrado linfoplasmocitarios periductal discreto.

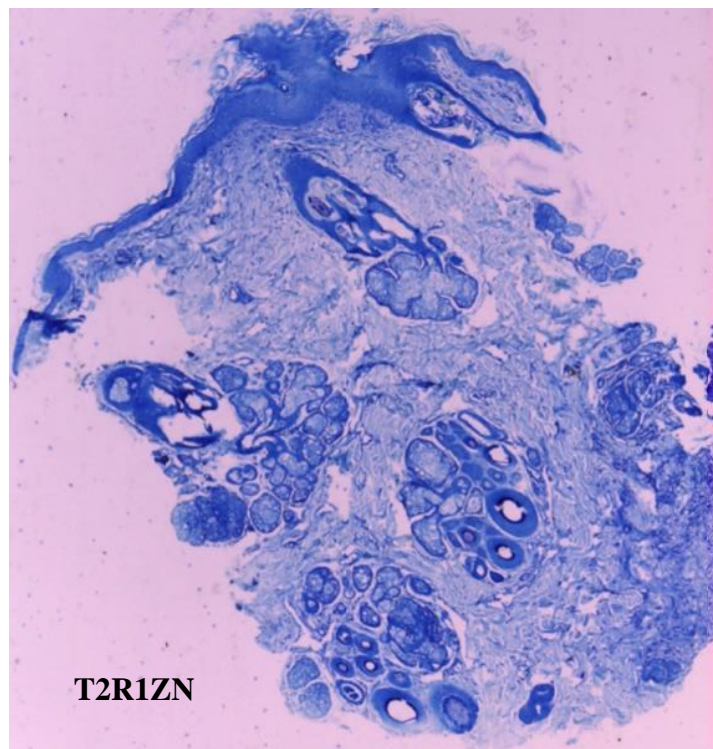
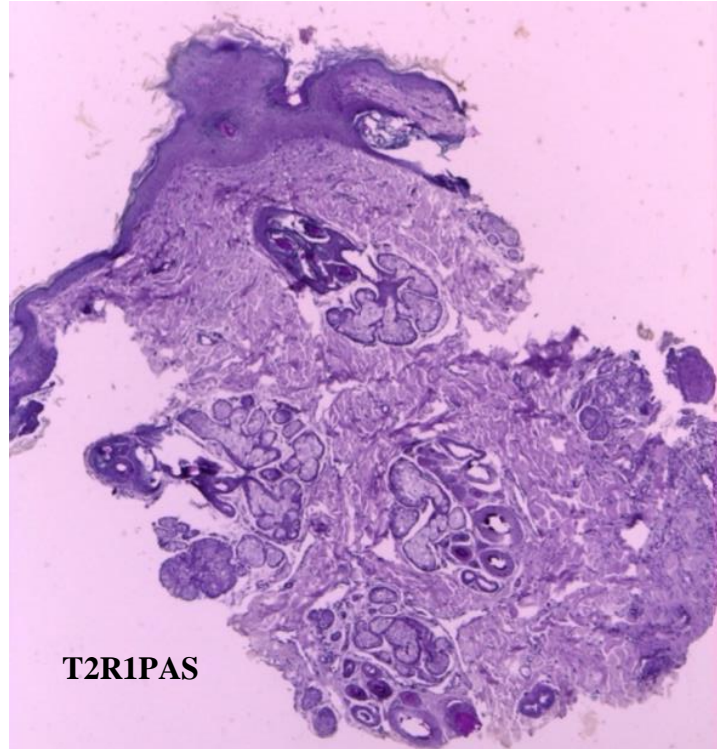
En la tinción de Ziehl Neelsen se observan estructuras glandulares similares a las evidenciadas en PAS, con un estroma considerablemente denso, además, se observó concurrentemente fibrosis característica de un adecuado proceso de cicatrización, con abundante colágeno.

Guo *et al.* (2020) investigaron el efecto del DMSO sobre la cicatrización de heridas, como resultados encontraron que el DMSO promovió favorablemente la cicatrización de heridas cutáneas y la proliferación de fibroblastos en estudios *in vitro*, ya que, a partir del sexto día el DMSO promovió tasas de cierre de heridas significativamente mayores y alcanzaron el cierre completo antes que los grupos controles, también demostraron que este induce la proliferación de fibroblastos primarios de la piel, la síntesis activa de colágeno y la cicatrización crónica de heridas secundarias a comorbilidades.

Comparativamente los resultados de Guo *et al.*, similares a los obtenidos en esta investigación ya que mediante la observación de las microfotografías de cortes histológicos de biopsia de la cicatriz postquirúrgica se apreció que aplicar DMSO induce una considerable migración y disposición de fibroblastos metabólicamente activos que depositan progresivamente colágeno y otras sustancias que mejoran la reducción de eventos proinflamatorios induciendo una mejor cicatrización eventualmente más rápida.

Figura 14.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T2R1 (Insulina más Dimetilsulfóxido)



En la tinción de PAS (T2R1PAS) se evidenció una histoarquitectura parcialmente desorganizada, con discontinuidad de la dermis, además, una evidente disposición de tejido de granulación, configurado por una presencia abundante de fibroblastos y deposición abundante de fibras de colágenos organizadas irregularmente, además, indicios de neovascularización y agregación de matriz extracelular, también, se observaron membranas basales conservadas, además, estructuras glandulares y vasos capilares recién formados, con presencia de mucopolisacáridos en el intersticio disperso entre los haces de colágeno, escasos folículos pilosos y glándulas sebáceas parcialmente conservadas en medio de un tejido denso con características fibrosas, concurrente con un proceso de reparación tisular activo. No se observan signos de infección, necrosis ni cuerpos extraños, siendo estos hallazgos esperados en un proceso de reparación normal.

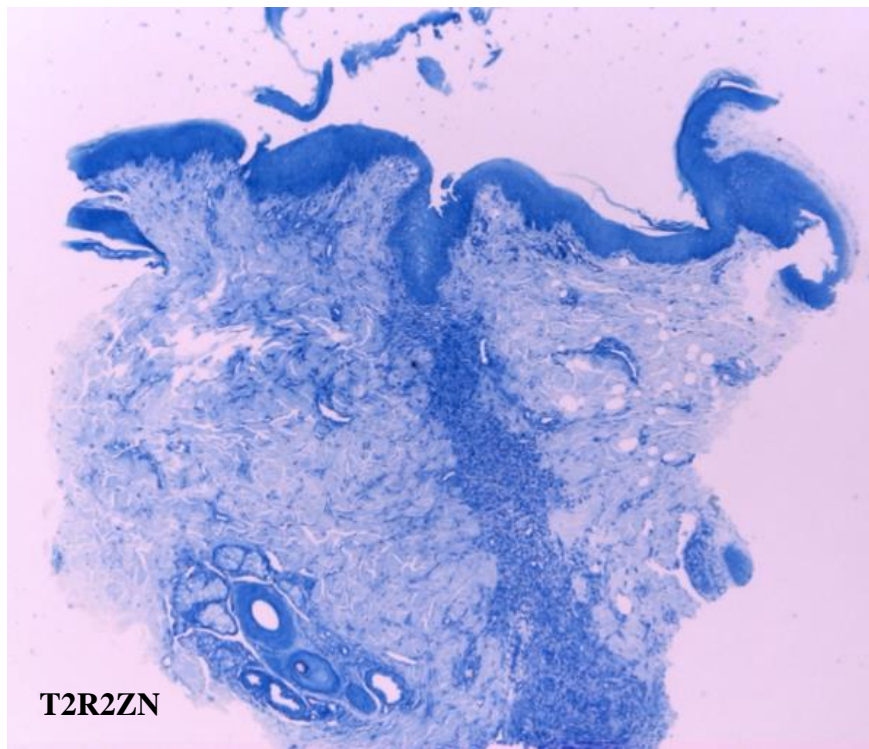
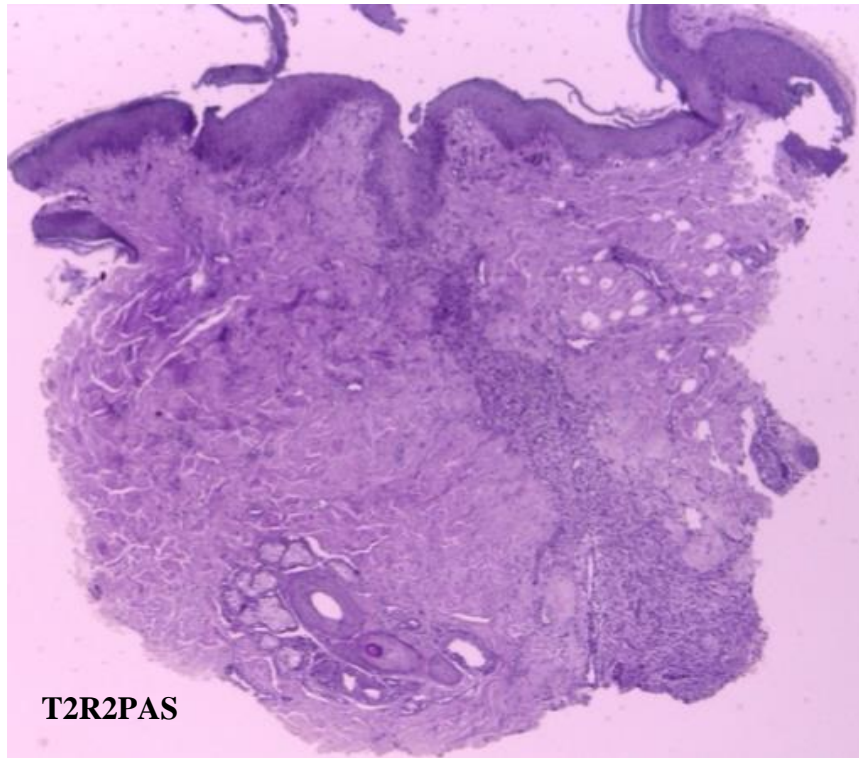
A nivel del corte histológico teñido con la Tinción Ziehl-Neelsen (T2R1Z) reveló una dermis en reparación activa, descartando la presencia de alteraciones relacionadas con necrosis tisular, abscesos, granulomas o infiltración de células inflamatorias, tampoco se observaron evidencias de fibrosis patológicas ni deposición de colágeno aberrante.

Apolinário *et al.* (2023) investigaron las propiedades antiinflamatorias, procolágenas y reparadoras de heridas con la colocación de insulina tópicamente, en los resultados histológicos revelaron que a los 7 días después de la cirugía la herida tuvo una reepitelización más avanzada, con menos edema, más vasos sanguíneos nuevos, menos células inflamatorias y tejido de granulación más organizado, en comparación con el grupo control.

Los resultados de Apolinário *et al.*, son concordantes con los hallazgos histológicos encontrados en esta investigación, ya que, la aplicación tópica de insulina provocó una mejor reorganización histológica, con mayor angiogénesis y escasa exocitosis inflamatoria y reepitelización más temprana que los otros grupos de estudio en la cicatriz postquirúrgicas.

Figura 15.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T2R2 (Insulina más Dimetilsulfóxido)



En la biopsia de la tinción de PAS (T2R2PAS) se logró determinar que a nivel de la epidermis mantuvo su integridad juntamente con una queratinización normal, sin acantosis manifiesta ni cambios degenerativos, manteniendo una preservada integridad de la membrana basal en la unión dermoepidérmica sin cambios patológico en este sitio, concurrentemente, en la dermis se observaron diversas células fusiformes con evidencia de núcleos ovalados alargados “fibroblastos activos” con un escaso citoplasma sin características eosinofílicas, también, se observaron miofibroblastos en la parte más superficial, también se observa una red de fibras de colágeno con disposición laxa y mínimamente desorganizada, en este corte también se exhiben numerosos capilares con una membrana basal incipiente recién formada, particularmente en la porción media derecha del tejido se evidenció una banda de infiltrado de linfocitos y macrófagos coincidente con la transición de la fase inflamatoria aguda a crónica dentro del proceso de cicatrización normal.

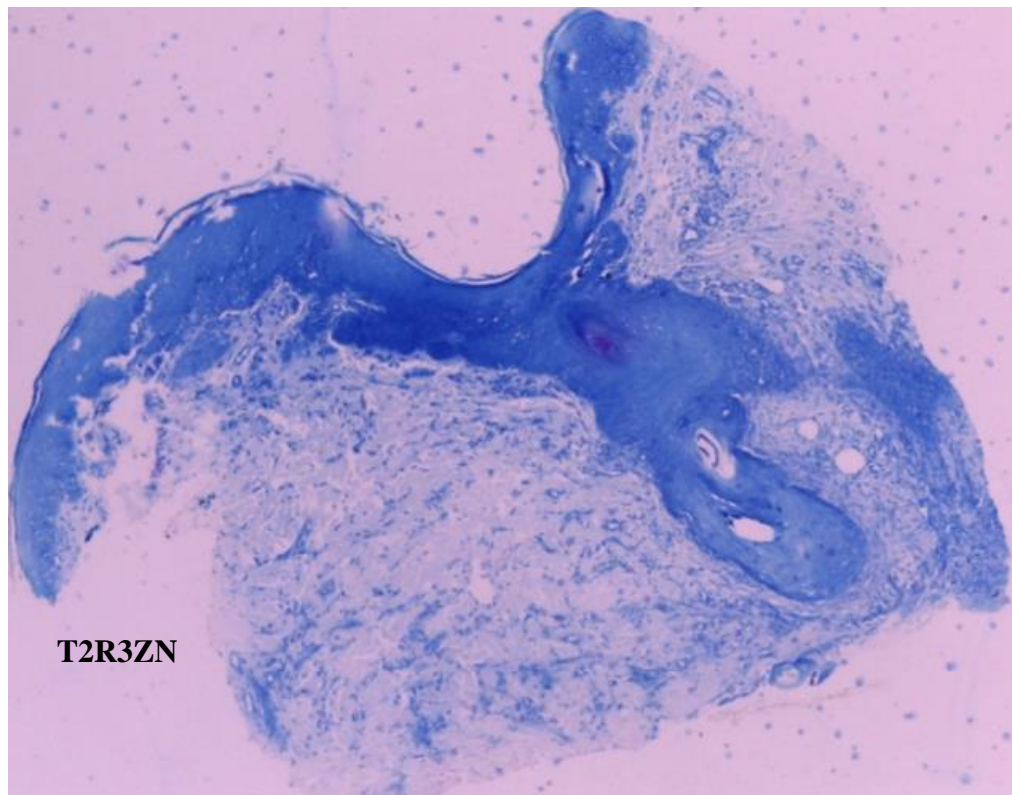
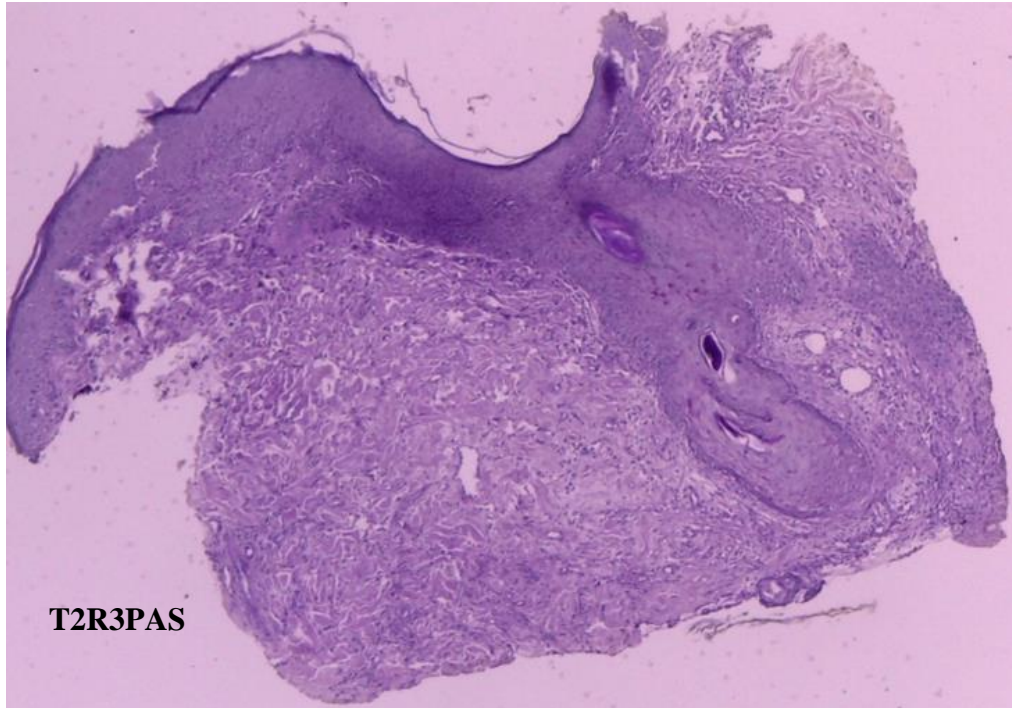
Los hallazgos de Ziehl-Neelsen son interpretativos a la tinción PAS, aunque en esta tinción se demuestra que la porción del epitelio se encuentra sin áreas de necrosis o ulceración, también observando que el colágeno preserva su reorganización sin existencia de hialinización patológica ni deposición de fibrina intradérmica, en cuanto a la organización de fibroblastos se observa una adecuada disposición con células con nucleolo visibles y con patrones normales ligeramente hipercromáticos con indicios de producción de procolágeno y sin atipias citológicas, además, se observó patrones definidos de angiogénesis correcta sin evidencia de isquemia vascular, ni oclusiones.

Mirhoseini *et al.* (2021) estudiaron el efecto de la aplicación tópica de insulina en heridas en ratas de laboratorio, como resultados encontraron que al séptimo día la herida que recibió insulina tópica exhibió más tejido de granulación que cubría parte del área de la herida en comparación con el grupo control, además, presentaron mayor cantidad de fibras de colágeno maduras y más vasos sanguíneos.

Los resultados de Mirhoseini *et al.*, son concordantes con los hallazgos histológicos encontrados en esta investigación, ya que, la aplicación tópica de insulina mejoró significativamente la deposición de colágeno, provocó mayor grado angiogénesis activa más temprana que los otros grupos de estudio en la cicatriz postquirúrgicas.

Figura 16.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T2R3 (Insulina más Dimetilsulfóxido)



La biopsia con la tinción PAS, demuestra que a nivel de la capa epidérmica existió un contorno continuo con un espesor variable, además, se evidenció en la parte central una epidermis más delgada con pocas capas espinosas, signo evidente de reepitelización reciente, mientras que en los bordes se observó una configuración normal con disposición adecuada en su grosor, sin embargo, a nivel del estrato corneo se observó una leve queratinización aparentemente, a nivel de la unión dermoepidérmica esta se observó intacta.

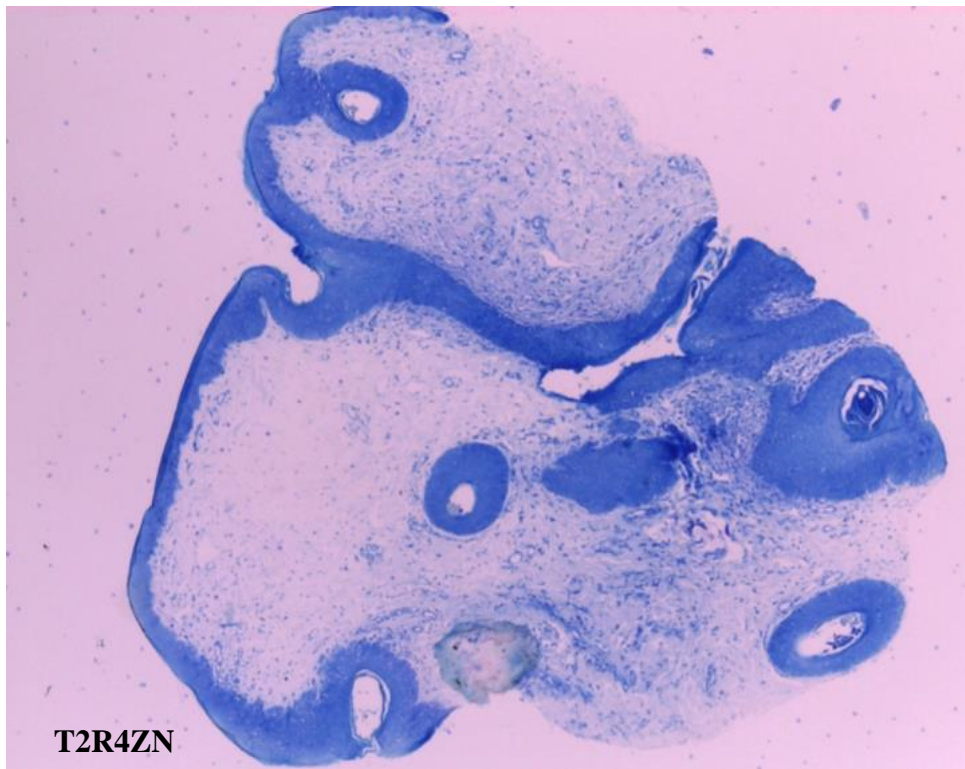
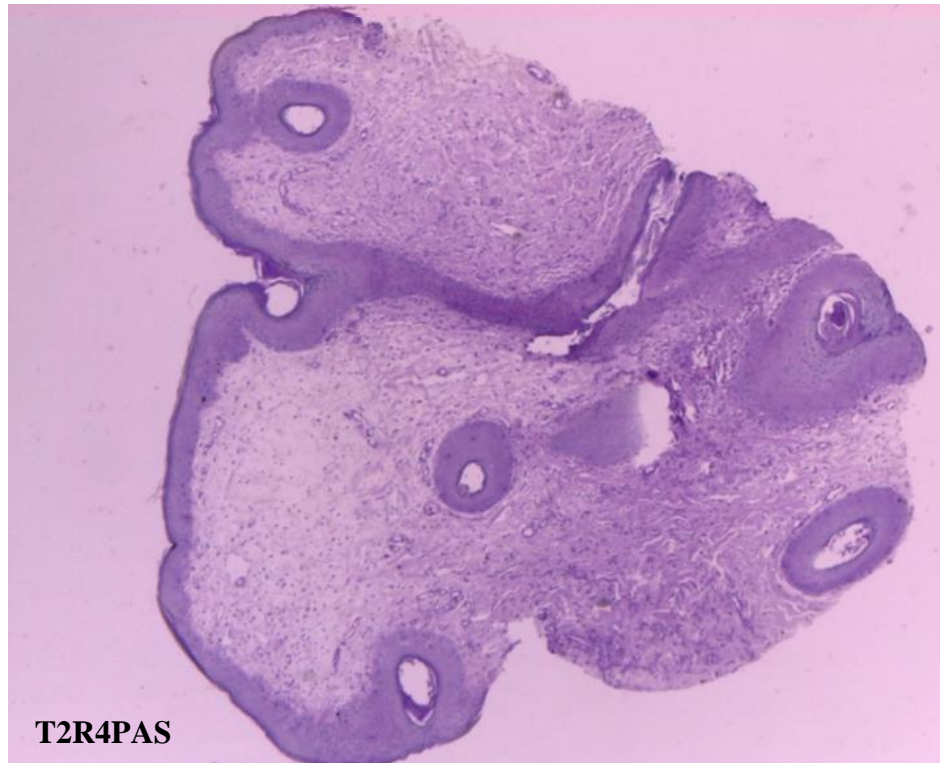
En la disposición de la dermis no se observaron circunstancias de acantólisis, con una buena disposición de las fibras de colágeno predispuestas de forma ordenada paralelamente a la superficie, además se observaron patrones indicativos de remodelación activa de la cicatriz por la abundante forma de disposición de los fibroblastos observados como células fusiformes dispuesta en grupos, característicamente con presencia de núcleo ovalado, alargados, con cromatina fina y escaso citoplasma, sin atipias o estructuras pleomórficas, categorizándose como un agregado celular activo responsable de la síntesis de la matriz extracelular, también se observa una buena revascularización con indicios de angiogénesis en el lecho de la cicatriz y por último no se logró distinguir daños de los anexos cutáneos.

Los criterios interpretativos de la tinción de Ziehl-Neelsen son coincidente con los hallazgos de la tinción de PAS, demostró que la deposición de colágeno fue organizada, aunque, en la zona perivascular predominante se observa infiltración de linfocitos y monocitos de forma difusa con ausencia de polimorfonucleares lo que es indicativa de la transición entre la fase proliferativa a los procesos de remodelación definitivos.

Güngör *et al.* (2022) evaluaron el efecto de la insulina tópica en la cicatrización de heridas en un modelo *in vivo* con ratas de laboratorio, como resultados encontraron que la aplicación tópica de insulina provocó regeneración epitelial significativa y formación abundante de tejido fibroblástico subepitelial, también un aumento del número de vasos sanguíneos y escaso número de células inflamatorias. Los resultados de Güngör *et al.*, son comparativos con los hallazgos histológicos encontrados en esta investigación, ya que, la insulina mejoró significativamente la cicatrización, al provocar una reepitelización más compacta y abundante.

Figura 17.

Análisis histoquímico mediante la tinción de PAS (Periodic Acid-Schiff) y Ziehl-Neelsen (ZN) de biopsia de la cicatriz del T2R4 (Insulina más Dimetilsulfóxido)



Presencia de epitelio escamoso estratificado, delgado, sin denotarse un proceso hiperplasia, con un membrana basal en condiciones normales, no se evidencia depósitos anormales ni engrosamiento de la membrana basal, sin eventos degenerativos, adicionalmente, a nivel del estroma de la dermis se observó abundante tejido conectivo laxo a denso sin infiltrado inflamatorio significativo, cambios confirmatorio de un estroma fisiológicamente estable asociado a reorganización de la cicatriz normal, adicionalmente, el complejo glandular presentaron un epitelio glandular bien organizado de un configuración adecuada, con escasas glándulas dilatadas sin contenido patológico, compatibles con estructuras anexial dérmica normal en contexto con el procesos de cicatrización.

La biopsia de la tinción Ziehl-Neelsen revelo un corte amplio con buena orientación, con apariencia de glándulas anexiales, se observó abundante tejido conectivo laxo en la periferia y denso en el centro, no hay evento de necrosis ni fibrosis extensa, no existió cambios patológicos como hiperqueratosis o displasia ni atrofia, a nivel de la matriz extracelular no se observaron procesos patológicos ni edema intersticial, sin la presencia de infiltrado inflamatorio, la parte de los capilares sanguíneos se observó un tejido estromal estables con vasos preexistentes bien conformados.

Chakraborty *et al.* (2021) estudiaron el potencial efecto cicatrizante de la insulina en un modelo de *in vivo* con ratas de laboratorio, los resultados revelaron que el mecanismos de acción de la insulina tópica en la cicatrización de heridas es la estimulación de la migración de PI3-K/AKT-Rac1 en los queratinocitos, mejora en la expresión del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), PI3-K, AKT, glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) y el factor de crecimiento endotelial vasoactivo en la piel, lo que activa la diferenciación y el crecimiento celular en la herida.

Al comparar los resultados del autor citado son coincidente con los obtenidos en esta investigación, ya que la Insulina actuó como un agente promotor de la regeneración tisular, al activar vías intracelulares asociadas a la estimulación de fibroblastos y células epiteliales, aumento de la síntesis de colágeno y componentes de la matriz extracelular y la regulación metabólica local de glucosa.

4.2. COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

Por medio de los resultados obtenidos de las variables; valoración de herida, tiempo de cicatrización, dolor posoperatorio, se observaron diferencias estadísticas ($p < 0,05$) significativas, identificando que los tres grupos experimentales proporcionaron un diferente efecto en el proceso de cicatrización, en base a este criterio clínico de interpretación se rechazar la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna la misma que refiere que; Existe diferencias en los procesos de cicatrización en heridas de OVH en perras mediante la aplicación tópica de insulina.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

El análisis de la escala de dolor no infirió diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimentales ($p > 0,05$). Relacionadamente a la aplicación de la escala de dolor de Glasgow se observó que el grupo T1 presentó una media de 2,40 puntos con una distribución uniforme de puntuaciones < 6 (100% de los casos), mientras que a nivel del grupo T2 se obtuvo una media de 2,90, con el 90% de los individuos por debajo del umbral clínico de dolor y un 10% por encima. En cuanto al grupo control (T0), la media fue de 3,80, observándose un 70% de pacientes con puntuaciones < 6 y un 30% > 6 puntos.

Antes de la aplicación de los tratamientos, el mayor valor promedio de glicemia se registró en el T0 con 95,10 mg/dL, seguido del T1 con 95 mg/dL y el menor valor de glicemia se observó en el T2 con 89,10 mg/dL. Posteriormente, tras la aplicación de los tratamientos, el grupo T1 mostró un mayor incremento en los niveles de glicemia con un promedio de 104,50 mg/dL, seguido por T0 con 98,40 mg/dL, finalmente identificándose al grupo T2 como el grupo con menor promedio de glicemia con 89,10 mg/dL.

Al comparar los promedios de los días requeridos para la cicatrización del tejido epidérmico de la herida, se observó que el grupo T0 presentó el mayor tiempo de cicatrización con una media de 8,30 días, seguido por T1 con 6,30 días, mientras que, el grupo T2 mostró la recuperación más rápida con un promedio de 5 días. Las diferencias observadas entre los grupos se atribuyen a los efectos pleiotrópicos del DMSO y la insulina sobre los procesos de reparación tisular.

El análisis histológico de las biopsias de piel cicatrizada postquirúrgica de OVH en caninas permitió evidenciar que a nivel del tratamiento testigo (T0) se observó una ralentización del proceso cicatrizal, conjuntamente con evidencias de un mayor grado de infiltrado celular de tipo inflamatorio inespecífico, además, limitada agregación de matriz extracelular, que al equipararse con las evidencias histológicas del T1 donde se observa un mayor grado de densidad fibroblástica, mayor deposición de colágeno inmaduro pero desorganizado y con un patrón laxo,

y menor cantidad de infiltrado celular de inflamación, se denotan diferencias notables en la biología del proceso de cicatrización, sin embargo, si estos se comparan con los hallazgos histológicos del T2 donde la organización de las estructuras y elementos histológicos observados, es más estable y definida, marcada por un mayor grado de densidad fibroblástica acompañado de mayor deposición de colágeno y matriz extracelular evidentemente madura así como un mayor grado de angiogénesis activa y escaso infiltrado celular inflamatorio inespecífico permiten concluir que aplicar DMSO+ insulina promueven un proceso de cicatrización menos reactivo y más acelerado que los otros tratamientos.

5.2. Recomendaciones

Utilizar la combinación de insulina + DMSO para favorecer el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas de procedimientos electivos como ovariectomía en caninos.

Realizar ensayos con la implementación de insulina + DMSO en diversas heridas en caninos en la Clínica Veterinaria UEB.

Investigar la interacción de insulina con otros disolventes y su función en el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas y heridas patológicas no cicatrizadas.

Elaborar un medicamento con formulación única a base de insulina + DMSO para utilizar en procesos de cicatrización de heridas en medicina veterinaria.

Estudiar la relación de la aplicación tópica de insulina con enfermedades patológicas que afecta la cicatrización de heridas.

BIBLIOGRAFÍA

- Amaya, K. (2021). Evaluación De Técnica Quirúrgicas, Ventral Y Lateral, En La Esterilización De Caninos Hembras. *Tesis De Pregrado. Universidad Técnica De Cotopaxi*.
- Amer, A., Goda, A., & Khattab, F. (2023). Topical Insulin And Fractional Laser In Management Of Acne Scars: Reviw Article. *The Egyptian Journal Of Hospital Medicine*, 91, 4323-4326.
- Apikoglu-Rabus, S., Izzettin, F., Turan, P., & Ercan, F. (2010). Effect Of Topical Insulin On Cutaneous Wound Healing In Rats With Or Without Acute Diabetes. *Clin Exp Dermatol*, 35(2), pag. 180-185.
- Apolinário, A., Zanchetta, F., Breder, J., Adams, G., Consonni, S., Gillis, R., Lima, M. (2023). Anti-Inflammatory, Procollagen, And Wound Repair Properties Of Topical Insulin Gel. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 56, 1-10.
- Ayadi, A., Jay, J., & Prasai, A. (2020). Current Approaches Targeting The Wound Healing Phases To Attenuate Fibrosis And Scarring. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(3), 1105.
- Brame, B., & Canning, P. (2025). Small Animal Dermatology: Update On Canine Atopic Dermatitis, Cutaneous Infectious Disease, Autoimmune Disease, And Treatment Modalities. *Small Animal Dermatology*, 55, 11-12.
- Buitrón, B. (2020). Comparación Macroscópica De Los Efecto Cicatrizantes Del Aciete De Oliva Extra Virgen En Relación Al Aceite Ozonificado En El Cierre Primario De Heridas Postorquiectomía En La Clínica Veterinaria UDLA. *Tesis De Pregrado. Universidad de las Americas*.
- Cánteles, H., Acevedo, T., Vassallo, M., Villegas, I., Sequera, R., Inchusti, C., & Quattie, G. (2021). Ovario Histerectomía Laparoscópica Canina A Propósito De Un Primer Caso Informado En Venezuela. *Revista Venezolana De Cirugía*, 74(2), 59-62.
- Carreira, M., Silva, R., Alves, J., Inácio, F., Pires, G., & Azevedo, P. (2024). The Use Of Fast-Acting Insulin Topical Solution On Skin To Promote Surgical Wound Healing In Cats. *Animals*, 14(9), 1358.

- Chakraborty, T., Gupta, S., Nair, A., Chauhan, S., & Saini, V. (2021). Wound Healing Potential Of Insulin-Loaded Nanoemulsion With Aloe Vera Gel In Diabetic Rats. *Journal Of Drug Delivery Science And Technology*, 64(11), 1-10.
- Chen, J., Chen, D., Chen, J., Shen, T., Jin, T., Zeng, B., Cai, X. (2022). An All-In-One CO Gas Therapy Based Hydrogel Dressing With Sustained Insuline Release, Anti-Oxidative Stress, Antibacterial And Anti-Inflammatory Capabilities For Infected Diabetic Wounds. *Acta Biomaterialia*, 146(1), 49-65.
- Chen, X., Liu, Y., & Zhang, X. (2012). Topical Insulin Application Improves Healing By Regulating The Wound Inflammatory Response. *Wound Repair Regener*, 20(3), pag. 425-434.
- Cielo, T., Ramón, R., Llse, T., Jocelyn, B., Ricardo, G., & Carlos, R. (2021). Systematic Review Of Different Surgical Contraception Techniques In Queens. *Abanico Veterinario*, 11(1), 1-10.
- Cruz-Cazarim, E., Cazarim, M., Ogunjimi, T., Petrilli, R., Rocha, E., & Lopez, R. (2019). Prospective Insulin-Based Ophthalmic Delivery Systems For The Treatment Od Fry Eye Syndrome And Corneal Injuries. *Eur J. Pharm Biopharm*, 130, pag. 1-10.
- Deed, G., Kilvo, G., Dunning, T., Cufield, R., Overland, J., & Wu, T. (2017). Use Of 50/50 Premixrd Insulin Analogs In Type 2 Diabetes: Systematic Review And Clinical Recommendations. *Diabetes Ther*, 8(6), pag. 1264.
- Deyell, M., Garris, C., & Laughney, A. (2021). Cancer Metastasis As A Non-Healing Wound. *British Journal Of Cancer*, 124, 1491-1502.
- Escuin, H., Liu, Y., Hugo, W., Dimatteo, R., Huang, R., Krystofinski, P., Ribas, A. (2021). Wound Healing With Topical Braf Inhibitor Therapy In A Diabetic Model Suggests Tissue Regenerative Effects. *Plos One*, 16(6), E0252597.
- Fossum, T. (2019). *Cirugia En Pequeños Animales* (Vol. 5 Edición). USA: Editorial; Elsevier.

- Freedman, B., Hwang, C., Talbot, S., Hibler, B., Matoori, S., & Mooney, D. (2023). Breakthrough Treatments For Accelerated Wound Healing. *Science Advance*, 9(20), Eade7007.
- Gao, X., Huang, R., Jiao, Y., Groth, T., Yang, W., Tu, C., Zhao, M. (2022). Enhanced Wound Healing In Diabetic Mice By Hyaluronan/Chitosan Multilayer-Coated Plla Nanofibrous Mats With Sustained Release Of Insulin. *Applied Surface Science*, 576(1), 1-10.
- Greenway, S., Filler, L., & Greenway, L. (2017). Topical Insulin In Wound Healing A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trail. *Journal Of Wound Care*, 8(10), 1-5.
- Güngör, A., Gültekin, C., Kükner, A., Etikan, I., Temizel, M., & Özgencil, F. (2022). Effect Of Topical Insulin And Ozonized Cream For The Treatment Of Full-Thickness Dermal Burn Injuries: A Clinical And Histopathological Study In Diabetic Rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 42(2), 229-235.
- Guo, W., Qiu, W., Ao, X., Li, W., He, X., Luoquan, A., Xu, X. (2020). Low-Concentration DMSO Accelerates Skin Wound Healing By Akt/Mtor-Mediated Cell Proliferation And Migration In Diabetic Mice. *British Journal Of Pharmacology*, 177(14), 3327-3341.
- Gushiken, L., Beserra, F., Kenupp, J., Jackson, C., & Pellizzon, C. (2021). Cutaneous Wound Healing: An Update From Physiopathology To Current Therapie. *Life*, 11(7), pag. 665.
- Haahr, H., & Heise, T. (2020). Fast Acting Insulin Aspart: A Review Of Its Pharmacokinetic And Pharmacodynamic Properties And The Clinical Consequences. *Clinical Pharmacokinetics*, 58, pag. 155-172.
- Heise, T., Linnebjerg, H., Coutant, D., Labell, E., Zijlstra, E., Kapitza, C., Leohr, J. (2020). Ultra Rapid Lispro Lowers Postprandial Glucose And More Closely matches Normal Physiological Glucose Response Compared To other Rapid Insulin Analogues: A Phase 1 Randomized, Crossoverstudy. *Wilwy*, 22, pag. 1789-1798.

- Hirsch, I., Juneja, R., Beals, J., Antalis, C., & Wright, E. (2020). The Evolution Of Insulin And How It Informs Therapy And Treatment Choices. *Endocrine Reviews*, 41(5), pag. 733-755.
- Hoang, C., Nguyen, A., Nguyen, T., Fang, W., Han, B., Hoang , B., & Tran, H. (2021). Application Of Dimethyl Sulfoxide As A Therapeutic Agent And Drug Vehicle For Eye Diseases. *Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics*, 37(8), 441-451.
- Hong, Y., Chang, Y., Lin, Y., Chen, B., Guevara, B., & Hsu, C. (2023). Inflammation In Wound Healing And Pathological Scarring. *Advances In Wound Care*, 12(5), 288-300.
- Hulsebosch, S., Pires, J., Bannasch, M., Lancaster, T., Delpero, A., Ragupathy, R., Gilor, C. (2022). Ultra-Long-Acting Recombinant Insulin For The Treatment Of Diabetes Mellitus In Dogs. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 36, pag. 1211-1219.
- Janez, A., Guja, C., Mitrakou, A., Lalic, N., Tankova, T., Czupryniak, L., Smircic, L. (2020). Insulin Therapy In Adults With Type 1 Diabetes Mellitus A Narrative Review. *Diabetes Ther*, 11, pag. 387-409.
- Jaworski, M., Lorenc, A., Leszczyński, R., & Mrukwa-Kominek, E. (2024). Topical Insulin In Neutrophic Keratopathy: A Review Of Current Understanding Of The Mechanism Of Action And Therapeutic Approach. *Pharmaceutics*, 16(1), 15.
- Kant, V., Kumar, M., Jangir, B., & Kumar, V. (2020). Temporal Effects Of Different Vehicles On Wound Healing Potentials Of Quercetin: Biochemical, Molecular And Histopathological Approaches. *The International Journal Of Lower Extremity Wounds*, 21(4), 588-600.
- Kaur, P., & Choudhury, D. (2019). Insulin Promotes Wound Healing By Inactivating Nfκβp50/P65 And Activating Protein And Lipid Biosynthesis And Alternating Pro/Anti-Inflammatory Cytokines Dynamics. *Biomolecular Concepts*, 10(1), pag. 11-24.

- Kaur, P., Sharma, A., Nag, D., & Al., E. (2019). Novel Nano-Insulin Formulation Modulates Cytokine Secretion And Remodeling To Accelerate Diabetic Wound Healing. *Nonamedicine*, 15(1), pag. 47-57.
- Khan, S., Khan, A., Ullah, R., Ali, M., & Ullah, R. (2024). Insulin Dna Sequence Classification Using Levy Fight Bat With Back Propagation Algorithm. *Research Anthology On Bioinformatics, Genomics, And Computational Biology*, pag. 1017-1037.
- Kibar, M., Tuna, B., Kisadere, I., & Guzelbektas, H. (2021). Efficacy Of Oral Transmucosal Administrations Of Phenybutazone For Posyoperative Analgesia In Dogs Undergoing Ovariohysterectomy. *Israel Journal Of Veterinary Medicine*, 76(2), 63.
- Lee, C., Hung, K., Hsieh, M., & Al., E. (2019). Core-Shell Insulin-Loaded Nanofibrosus Scaffolds For Repairing Diabetic Wounds. *Nanomedicine*, 24, pag. 102123.
- Lescano, J., & Castillo, E. (2023). Evaluación Analgésica Del Cannabidiol En Ovariohisterectomía Canina. *Revista Multidisciplinara Arbitrada De Investigación Científica*, 7(2), 1433-1450.
- Lewis, G., & Brubaker, P. (2021). The Discovery Of Insulin Revisited: Lessons For The Modern Era. *The Journal Of Clinical Investigation*, 131(1), E142239.
- Li, W., Gao, F., Kan, J., Deng, J., Wang, B., & Hao, S. (2019). Synthesis And Fabrication Of A Keratin-Conjugated Insulin Hydrogel For The Enhancement Of Wound Healing. *Colloids Surf B Biointerface*, 175, pag. 436-444.
- López, C., & Mayor, P. (2022). *Atlas De Anatomía Seccional En El Perro*. UFRA/UBA. pag. 150.
- Lux, C. (2021). Wound Healing In Animals: A Review Of Physiology And Clinical Evaluation. *Veterinari Dermatology*, 33(1), pag. 91-E27.
- Malekzadeh, H., Tirmizi, Z., Arellano, J., Egro, F., & Ejaz, A. (2023). Application Of Adipose-Tissue Derived Products For Burn Wound Healing. *Pharmaceuticals*, 16(9), pag. 1302.

- Malerba, E., Alessandrini, F., Grossi, G., Giunti, M., & Fracassi, F. (2020). Efficacy And Safety Of Intramuscular Insulin Lispro Vs. Continuous Intravenous Regular Insulin For The Treatment Of Dogs With Diabetic Ketoacidosis. *Frontiers In Veterinary Science*, 7, pag. 559008.
- Marvel, S. (2022). Concepts In Sterilization. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 52(2), 419-436.
- Mathieu, C., Martens, P., & Vangoitsenhoven, R. (2021). One Hundred Years Of Insulin Therapy. *Nature Reviews Endocrinology*, 17, pag. 715-725.
- Mirhoseini, M., Kianezhad, M., Rezaeipour, B., Ghasemi, M., Gatabi, Z., Sharif, G., & Talebpour, A. (2021). The Synergistic Effect Of Topical Insulin And Clindamycin On Acute Dermal Wound Healing In Rat Model: A Histological Study. *Journal Of Histotechnology*, 44(2), 70-79.
- Moen, J. (2023). The Reponic Classification Of Insulin. *Canadian Journal Of Diabetes*, 47(8), pag. 680-681.
- Muñoz, M., Vásquez, B., & Sol, M. (2020). Molecular Mechanisms In The Process Of Re-Epithelization In Wound Healing And The Action Of Honey In Keratinocytes. *Int. J. Morphol*, 38(6), pag. 1700-1760.
- Nicolucci, A., Ceriello, A., Bartolo, P., Corcos, A., & Orsini, M. (2020). Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis Of Effects On Glycemic Control In Patients With Diabetes. *Diabetes Ther*, 11, pag. 573-584.
- Pacheco, L., Marangoni, M., De Oliveira, E., Marques, K., & Coelho, G. (2021). Postoperative Analgesic Effects Of Reiki Therapy In Bitches Undergoing Ovariohysterectomy. *Ciência Rural*, 51(10), E20200511.
- Peña, O., & Martin, P. (2024). Cellular And Molecular Mechanisms Of Skin Wound Healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, pag. 1-18.
- Perdomo, E., Soldevilla, J., & García, F. (2020). Relación Entre Calidad De Vida Y Proceso De Cicatrización En Heridas Crónicas Complicadas. *Gerokomos*, 31(3), pag. 166-172.

- Plumb, D. (2023). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (Vol. 10). USA: Wiley-Blackwell.
- Rahman, S., Hossain, K., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E., Rahman, A., Pang, M. (2021). Role Of Insuline In Health And Disease: An Update. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(12), 6403.
- Saeed, A., Lambojon, K., Saeed, H., Saleem, Z., Anwer, N., Majid, M., Babar, Z. (2022). Access To Insulin Products In Pakistan A National Scale Cross-Sectional Survey On Prices, Availability, And Affordability. *Frontiers In Pharmacology*, 12, pag. 820621.
- Sari, E., Bakar, B., Dincel, G., & Yildiran, B. (2017). Effects Of Dms0 An Rabbit Ear Hypertrophic Scar Model: A Controlled Randomized Experimental Study. *British Journal Of Plastic Surgery*, 70(4), 509-517.
- Shiel, R., & Mooney, C. (2022). Insulins For The Long Term Management Of Diabetes Mellitus In Dogs: A Review. *Shiel And Mooney, Canine Medicine And Genetics*, 9(1), pag. 1-11.
- Soares, R., Arede, C., Sousa, F., Da Silva, J., Cunha, C., & Sequeira, J. (2022). Topical Insulin-Utility And Results In Refractory Neurotrophic Keratopathy In Stages 2 And 3. *Cornea The Journal Of Cornea And External Disease*, 41(8), 990-994.
- Spielman, A., Griffin, M., Parker, J., Cotterell, A., Wan, D., & Longaker, M. (2023). A Basic Science Review Of Wound Remodelind. *Adv. Wound Care*, 12, pag. 57-67.
- Steiner, S., Roy, S., & Sen, C. (2021). *Collagen In Wound Healing. Bioengineering*, 8(5), pag. 63.
- Stuard, W., Titone, R., & Robertson, D. (2020). The Igf/Insulin-Igfbp, Axis In Corneal Development, Wound Healing, And Diseasa. *Frontiers In Endocrinology*, 11(24), pag. 1-15.
- Tottoli, E., Dorati, R., Genta , I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process And New Emerging Technologies For Skin Wound Care And Regeneration. *Pharmaceutics*, 12(8), pag. 735.

- Van Amersfort, K., Van Der Lee, A., & Hagen, E. (2023). Evidence-Base For The Beneficial Effect Of Nutraceuticals In Canine Dermatological Immune-Mediated Inflammatory Diseases - A Literature Review. *Veterinary Dermatology*, 34(4), 266-283.
- Wang, J., & Jixiong, X. (2020). Effects Of Topical Insulin On Wound Healing: A Review Of Animal And Human Evidences. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity*, 13(1), pag. 719-727.
- Wilkinson, H., & Hardman, M. (2020). Wound Healing: Cellular Mechanisms And Pathological Outcomes. *Open Biol.*, 10, pag. 200223.
- Wondmkun, T. (2020). Obesity, Insulin Resistance, And Type 2 Diabetes: Associations And Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity*, 13, pag. 3611-3616.
- Xiao, T., Yan, Z., Xiao, S., & Xia, Y. (2020). Proinflammatory Cytokines Regulate Epidermal Stem Cells In Wound Epithelialization. *Stem Cell Research & Therapy*, 11, pag. 232.
- Zagon, S., Klocek, M., Sassani, J., & Mclaughlin, P. (2007). Use Of Topical Insulin To Normalize Corneal Epithelial Healing In Diabetes Mellitus. *Arch Ophthalmol*, 125(8), pag. 1082-1088.
- Zhang, Q., Tang, W., Yang, Y., Yi, J., Wei, W., Hong, Y., Ouyang, H. (2021). Wound Dressing Gel With Resisted Bacterial Penetration And Enhanced Re-Epithelization Regeneration. *Applied Materialstoday*, 24, pag. 101119.
- Zhang, X., Wu, X., Wolf, S., Hawkins, H., Chinkes, D., & Wolfe, R. (2007). Local Insulin-Zinc Injection Accelerates Skin Donor Site Wound Healing. *J. Surg Res.*, 142(1), pag. 90-96.
- Zhao, L., Niu, L., Liang, H., Tan, H., Liu, C., & Zhu, F. (2017). Ph And Glucose Dual Responsive Injectable Hydrogels With Insulin And Fibroblasts As Bioactive Dressings For Diabetic Wound Healing. *Acs Appl Mater Interfaces*, 9(43), pag. 37563-37574.

ANEXOS

Anexo 1. Lugar de investigación.



Anexo 2. Base de datos.

T0 (Testigo)

#	Nombre de los pacientes	Constantes fisiológicas			
		Fc	Fr	TLLC	Peso
1	Bela	110	40	2	9,8
2	Loca	100	30	1	20,3
3	Caramelo	103	44	2	22,5
4	Muñeca	112	32	4	5,7
5	Blanca	140	32	4	14,4
6	Lobita	92	36	3	11,4
7	Negra	120	40	2	19,6
8	Amarrilla	132	36	4	4,4
9	Osa	110	30	3	9,8
10	Chocolate	90	40	3	4,9

T1 (DMSO)

#	Nombre de los pacientes	Constantes fisiológicas			
		Fc	Fr	TLLC	Peso
1	Luna	120	30	3	16,4
2	Polita	136	28	4	4,4
3	Caramelo 2	112	30	4	7,2
4	Canela	120	40	2	7,3
5	Nyla	108	40	2	6,9
6	Luna 2	128	40	2	8
7	Lulu	119	30	3	9,1
8	Monalisa	128	32	4	14
9	Cocoa	124	40	4	10,4
10	Kiara	100	32	2	16

T2 (Insulina + DMSO)						
#	Nombre de los pacientes	Constantes fisiológicas				
		Fc	Fr	TLLC	Peso	
1	Camila	140	32	3	6,5	
2	Nena	104	48	3	6	
3	Loca 2	108	40	3	10,3	
4	Macarena	112	42	5	10,7	
5	Quira	96	42	3	12,4	
6	Princesa	96	32	3	15,7	
7	Martajulia	100	32	5	18,9	
8	Luna 3	116	36	3	7,2	
9	Princesa	112	34	3	4,1	
10	Osa 2	116	42	3	10,6	

T0						
#	Nombre	Tamaño HQ	Dolor	Tim. Cic.	Glucosa A	Glucosa D.
1	Bela	2,3	8	8	88	123
2	Loca	3,1	1	8	96	115
3	Caramelo	3,6	2	7	105	110
4	Muñeca	3,1	1	8	103	97
5	Blanca	2,6	4	9	92	98
6	Lobita	3,2	4	8	97	84
7	Negra	3,6	6	10	86	88
8	Amarrilla	2,8	1	9	90	82
9	Osa	3,2	5	8	96	82
10	Chocolate	2,6	6	8	98	105

T1

#	Nombre	Tamaño HQ	Dolor	Tim. Cic.	Glucosa A	Glucosa D.
1	Luna	3,1	3	7	103	111
2	Polita	2,3	2	6	96	82
3	Caramelo	2,8	2	7	120	108
4	Canela	2,8	4	6	78	94
5	Nyla	3,1	0	6	71	103
6	Luna 2	5	3	6	84	85
7	Lulu	2,5	4	7	81	85
8	Monalisa	3	0	6	99	167
9	Cocoa	3,5	2	7	98	102
10	Kiara	3,2	4	5	120	108

T2

#	Nombre	Tamaño HQ	Dolor	Tim. Cic.	Glucosa A	Glucosa D.
1	Camila	2	2	5	87	94
2	Nena	3,7	2	5	72	96
3	Loca 2	3	5	4	101	72
4	Macarena	2	0	5	98	89
5	Quira	4,2	4	5	90	97
6	Princesa	3,5	4	5	73	81
7	Martajulia	4	2	6	92	91
8	Luna 3	3,5	0	5	83	104
9	Princesa	5	7	5	95	97
10	Osa 2	4,5	3	5	100	70

Valoración (Dimensión) de la herida del T0							
#	Nombre	2 día		4 días		7 días	
		< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4
1	Bela		2,1	1,8			0,2
2	Loca		2,8		2,2		0,9
3	Caramelo		3,4		2,4		0,2
4	Muñeca		3		2,7		0,3
5	Blanca		2,5	1,9			0,1
6	Lobita		2,8		2,1		0,2
7	Negra		3,2		2,5		0,3
8	Amarrilla		2,4	1,8			0,1
9	Osa		2,9		2,1		0,2
10	Chocolate		2,3	1,9			0,1

Valoración (Dimensión) de la herida del T1							
#	Nombre	2 día		4 días		7 días	
		< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4
1	Luna		2,2	1,1			0
2	Polita	1,9		0,9			0,2
3	Caramelo 2		2,1	0,8			0,3
4	Canela		2,2	0,3			0
5	Nyla		2,7	0,2			0
6	Luna 2		3,8	0,3			0
7	Lulu		2,2	1			0,1
8	Monalisa		2,4	0,4			0
9	Cocoa		2,9	0,8			0,1
10	Kiara		2,5	0,2			0

Valoración (Dimensión) de la herida del T2							
#	Nombre	2 día		4 días		7 días	
		< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4	< 1 - 2	2 a 4
1	Camila	1,3		0,2		0	
2	Nena		2,9	0,1		0	
3	Loca 2	0,8		0		0	
4	Macarena	1,4		0,3		0	
5	Quira	2		0,2		0	
6	Princesa	2		0,1		0	
7	Martajulia		2,1	0,7		0	
8	Luna 3		2,3	0,3		0	
9	Princesa		3,1	0,2		0	
10	Osa 2		3,2	0,1		0	

Borde de la herida T1							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		R	I	R	I	R	I
1	Luna	x		x		x	
2	Polita	x		x		x	
3	Caramelo 2	x		x		x	
4	Canela	x		x		x	
5	Nyla		x	x		x	
6	Luna 2		x	x		x	
7	Lulu		x		x	x	
8	Monalisa		x		x		x
9	Cocoa		x		x		x
10	Kiara		x		x		x

Borde de la herida del T2							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		R	I	R	I	R	I
1	Camila	x		x		x	
2	Nena	x		x		x	
3	Loca 2	x		x		x	
4	Macarena	x		x		x	
5	Quira		x	x		x	
6	Princesa	x		x		x	
7	Martajulia	x		x		x	
8	Luna 3	x		x		x	
9	Princesa	x		x		x	
10	Osa 2	x		x		x	

Tipo de tejido del T0							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		G-E	N	G-E	N	G-E	N
1	Bela		x	x		x	
2	Loca		x	x		x	
3	Caramelo		x	x		x	
4	Muñeca		x	x		x	
5	Blanca		x	x		x	
6	Lobita		x		x	x	
7	Negra		x		x	x	
8	Amarrilla		x		x	x	
9	Osa	x				x	x
10	Chocolate		x		x	x	

Tipo de tejido del T1							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		G-E	N	G-E	N	G-E	N
1	Luna	x		x		x	
2	Polita	x		x		x	
3	Caramelo 2	x			x	x	
4	Canela	x		x		x	
5	Nyla	x			x	x	
6	Luna 2		x	x			x
7	Lulu	x		x			x
8	Monalisa	x		x		x	
9	Cocoa	x		x		x	
10	Kiara	x			x	x	

Tipo de tejido del T2							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		G-E	N	G-E	N	G-E	N
1	Camila	x		x		x	
2	Nena	x		x		x	
3	Loca 2	x		x		x	
4	Macarena	x		x		x	
5	Quira	x		x		x	
6	Princesa	x		x		x	
7	Martajulia	x		x		x	
8	Luna 3	x		x		x	
9	Princesa	x		x		x	
10	Osa 2	x		x		x	

Exudado del T0							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		H	S	H	S	H	S
1	Bela	x		x			x
2	Loca	x		x			x
3	Caramelo	x		x			x
4	Muñeca	x		x			x
5	Blanca	x		x			x
6	Lobita	x			x		x
7	Negra	x			x		x
8	Amarrilla	x			x		x
9	Osa		x		x		x
10	Chocolate	x			x		x

Exudado del T1							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		H	S	H	S	H	S
1	Luna		x		x		x
2	Polita		x		x		x
3	Caramelo 2		x	x			x
4	Canela		x		x		x
5	Nyla		x	x			x
6	Luna 2	x			x	x	
7	Lulu		x		x	x	
8	Monalisa		x		x		x
9	Cocoa		x		x		x
10	Kiara		x	x			x

Exudado del T2							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		H	S	H	S	H	S
1	Camila		x	x		x	
2	Nena		x	x		x	
3	Loca 2		x	x		x	
4	Macarena		x	x		x	
5	Quira		x	x		x	
6	Princesa		x	x		x	
7	Martajulia		x	x		x	
8	Luna 3		x	x		x	
9	Princesa		x	x		x	
10	Osa 2		x	x		x	

Infección e inflamación del T0							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		I-I	N	I-I	N	I-I	N
1	Bela	x		x			x
2	Loca	x		x			x
3	Caramelo	x		x			x
4	Muñeca	x		x			x
5	Blanca	x		x			x
6	Lobita	x			x		x
7	Negra	x			x		x
8	Amarrilla	x			x		x
9	Osa		x		x		x
10	Chocolate	x			x		x

Infección e inflamación del T0							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		I-I	N	I-I	N	I-I	N
1	Bela	x		x			x
2	Loca	x		x			x
3	Caramelo	x		x			x
4	Muñeca	x		x			x
5	Blanca	x		x			x
6	Lobita	x				x	x
7	Negra	x				x	x
8	Amarrilla	x				x	x
9	Osa		x			x	x
10	Chocolate	x				x	x

Infección e inflamación del T1							
#	Nombre de los pacientes	2 día		4 días		7 días	
		I-I	N	I-I	N	I-I	N
1	Luna		x		x		x
2	Polita		x		x		x
3	Caramelo 2		x	x			x
4	Canela		x		x		x
5	Nyla		x	x			x
6	Luna 2	x			x	x	
7	Lulu		x		x	x	
8	Monalisa		x		x		x
9	Cocoa		x		x		x
10	Kiara		x	x			x

Infección e inflamación del T2							
Nombre de los pacientes		2 día		4 días		7 días	
		I-I	N	I-I	N	I-I	N
1	Camila		x		x		x
2	Nena		x		x		x
3	Loca 2		x		x		x
4	Macarena		x		x		x
5	Quira		x		x		x
6	Princesa		x		x		x
7	Martajulia		x		x		x
8	Luna 3		x		x		x
9	Princesa		x		x		x
10	Osa 2		x		x		x

Anexo 3. Fotografías de la investigación



Foto 1. Paciente en revisión prequirúrgica



Foto 2. Paciente en pre-oxigenación



Foto 3. Paciente en cirugía



Foto 4. Paciente en cirugía



Foto 5. Paciente en cirugía



Foto 6. Aplicación de los tratamientos en la herida quirúrgica.



Foto 7. Aplicación del tratamiento en la herida postquirúrgica



Foto 8. Aplicación del tratamiento en la herida postquirúrgica



Foto 9. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 10. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 11. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 12. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 13. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 14. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 15. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 16. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 17. Valoración de la herida postquirúrgica



Foto 18. Toma de biopsia cutánea del tejido cicatrizal de la herida postquirúrgica.



Foto 19. Toma de biopsia del tejido cicatrizal de los pacientes, remitido al laboratorio.



Foto 20. Procesamiento de la muestra, tejido cicatrizal se realizó el parafinado en bloques.

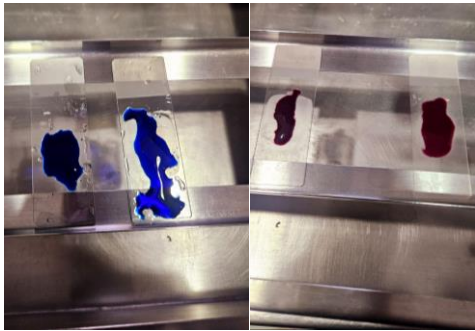


Foto 21. Tinción histoquímica de las placas con dos cortes, tinción de PAS y Ziehl-Neelson

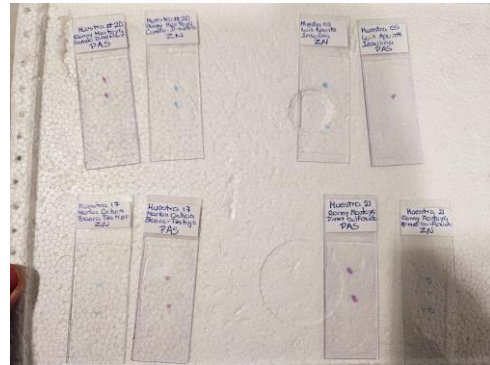


Foto 22. Placas histológicas con su respectiva rotulación para la interpretación.



Foto 23. Medición de la glicemia de los pacientes antes y después de la cirugía



Foto 24. Herida cicatrizada



Foto 25. Herida cicatrizada



Foto 26. Herida cicatrizada



Foto 27. Cirugía con el docente tutor, Dr. Washington Rolando Carrasco M.



Foto 28. Visita de campo por parte del tutor y docentes evaluadores

Anexo 4. Glosario de términos

Analgesia multimodal: involucra el utilizar distintos medicamentos con diversos mecanismos de acción para potenciar su acción (sinergia) y disminuir los efectos secundarios. Los opioides siguen siendo la piedra angular en el tratamiento del dolor agudo en la UCI.

Biofilm: Comunidad de microorganismos que se adhieren a una superficie, integrados en el limo que producen y que los protege de los agentes antimicrobianos y las defensas del huésped retrasando la cicatrización al interferir en la formación de tejido Cicatrización de heridas.

Desbridamiento: El desbridamiento quirúrgico es el procedimiento utilizado para eliminar el tejido desvitalizado, necrótico y otros desechos acumulados en el lecho de las heridas, a fin de brindar condiciones óptimas para el proceso de cicatrización

Dehiscencia: La separación de la unión con puntos de los bordes de una herida quirúrgica.

Escoriación: Es una solución de continuidad lineal, en general múltiple que lesa la epidermis con exposición del cuerpo mucoso de Malpighi y pérdida mínima de sangre.

Esfacelo: Restos de material fibrinoso de color amarillo-verdoso o blanco-grisáceo, muy difíciles de aprehender por su consistencia blanda.

Fase de proliferación: Fase de la cicatrización en la que tras rellenarse con tejido neoformado el lecho de la lesión, éste se va revistiendo de nuevo tejido epitelial, desde los bordes de la herida hasta recubrirla totalmente.

Flictema: Lesión cutánea en forma de vesícula o ampolla que se caracteriza por la presencia de acumulación de líquido bajo la piel de contenido seroso o sero-hemorrágico, producida generalmente por quemaduras. Se puede denominar también como vesícula o ampolla en función de su tamaño.

Granulación: Los macrófagos segregan mediadores para iniciar la reparación de la dermis. Los fibroblastos, las células principales de la dermis, migran hacia el tejido lesionado y producen colágeno, el componente más importante de la dermis.

Se forma tejido conectivo fresco que rellena la brecha y recibe el nombre de tejido de granulación debido a su aspecto granular. Además, se forman nuevos vasos sanguíneos, proceso denominado angiogénesis.

Heridas incisas: Se denomina a las soluciones de continuidad nítidas, de bordes regulares y bien delimitados. En la herida incisa encontramos dos dimensiones: Extensión y profundidad. La longitud del corte en estas heridas en su superficie supera la profundidad de su penetración.

Intención primaria: Curación de la herida por adhesión directa de sus bordes y relleno de la hendidura con tejido conjuntivo abundante.

Queloides: Son lesiones proliferativas benignas, de crecimiento exagerado que sobresalen en la piel, por acumulación de colágeno, que se desarrolla dentro del proceso de cicatrización normal.

Remodelado tisular: Corresponde al tejido recién formado que no es idéntico al tejido original. Si se lesiona la dermis se formará una cicatriz (reparación normal). Los trastornos de la curación de la herida pueden propiciar una formación cicatricial insuficiente o excesiva.

Slough: Exudado inflamatorio que es de color amarillo claro, suave y húmedo y debe eliminarse para que se produzca la cicatrización de heridas.