

Efecto del Propóleo y Apitoxina de Abeja Melífera (*Apis mellifera scutellata*) en el proceso de cicatrización de heridas en animales

Effect of Propolis and Apitoxin from Honey Bee (*Apis mellifera scutellata*) on the wound healing process in animals

Bayardo Montalván, Reynaldo Palma, Nelson Rodríguez, Gladys Castillo y José Luís Bonilla

Carrera de Medicina Veterinaria. Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinaria
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León

Autora para correspondencia: gladys.castillo@ev.unanleon.edu.ni

Recibido: 18-10-2023

Aceptado: 15-12-2023

Resumen

El propóleo y la apitoxina, son sustancias naturales producidas por las abejas, poseen propiedades bactericidas y regenerativas, no genera resistencia bacteriana. Estas sustancias contienen péptidos y flavonoides que favorecen el proceso de regeneración epitelial estimulando los eventos que participan en el proceso de cicatrización. En el presente estudio se determinó la eficacia del Extracto Etílico de Propóleo (EEP) y la Apitoxina de abeja melífera (*Apis mellifera scutellata*) en hámsteres, como tratamiento alternativo natural en el proceso de cicatrización de heridas.

Los grupos estuvieron conformados por 5 hámster, grupo 1 y 2 (control, Solución Salina Fisiológica), grupo 3 (EEP al 10 %), grupo 4 (EEP al 20%), grupo 5 (EEP al 30 %), grupo 6 (apitoxina), grupo 7 (aloe vera) y grupo 8 (ungüento). A cada espécimen se les realizó una incisión ovoide de un centímetro con bisturí estéril, bajo anestesia y con previa desinfección de la zona. Se realizaron mediciones diarias de la herida a cada hámster y se observó el proceso de cicatrización completa durante 16 días. Se aplicó la prueba de Games-Howells post hoc para comparaciones múltiples, en donde los tratamientos del propóleo no se encontró diferencias estadísticas significativas entre ellos. Al realizar la prueba estadística U de Mann Whitney, se determinó que existe diferencia estadísticamente significativa para los tratamientos (Apitoxina, Aloe vera y Ungüento), correspondiente al tamaño de la herida entre los tratamientos, con una significancia del valor de $P < 0.017$, teniendo la apitoxina, un mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas.

Palabras clave: apitoxina, cicatrización, herida, hámster propóleo.

Abstract

Propolis and apitoxin are natural substances produced by bees, they have bactericidal and regenerative properties, they do not generate bacterial resistance. These substances contain peptides and flavonoids that promote the epithelial regeneration process by stimulating the events that participate in the healing process. In the present study, the effectiveness of Propolis Ethyl Extract (EEP) and honey bee Apitoxin (*Apis mellifera scutellata*) in hamsters was determined, as a natural alternative treatment in the wound healing process.

The groups were made up of 5 hamsters, group 1 and 2 (control, Physiological Saline Solution), group 3 (EEP at 10 %), group 4 (EEP at 20%), group 5 (EEP at 30 %), group 6 (apitoxin), group 7 (aloe vera) and group 8 (ointment). A one-centimeter ovoid incision was made on each specimen with a sterile scalpel, under anesthesia and with prior disinfection of the area. Daily wound measurements were taken on each hamster and the complete healing process was observed for 16 days. The post hoc Games-Howells test was applied for multiple comparisons, where no significant statistical differences were found between the propolis treatments. When performing the Mann Whitney U statistical test, it was determined that there is a statistically significant difference for the treatments (Apitoxin, Aloe vera and Ointment), corresponding to the size of the wound between the treatments, with a significance value of $P < 0.017$, having Apitoxin, a better effect on the wound healing process.

Keywords: apitoxin, healing, wound, hamster propolis.

Introducción

La cicatrización de heridas es parte del mecanismo de defensa inespecífico del hospedador, y está generada por agentes inflamatorios, cuya función principal es la reparación tisular. La respuesta inflamatoria ocurre sólo en tejidos conectivos vascularizados y surge con el fin defensivo de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado. Los principales eventos de la inflamación son vasodilatación, incremento de la permeabilidad capilar y la entrada de fagocitos. En la vasodilatación ocurre un engrosamiento de la red capilar, por lo que se puede observar un enrojecimiento de los tejidos, conocido como eritema, produciendo además incremento de la temperatura de los tejidos; esto es producido por la liberación de factores vasoactivos y quimiotácticos liberados por las células inflamatorias (Wallace et al., 2024).

El aumento de la permeabilidad capilar se da por la contracción de las células endoteliales, en donde además expresan moléculas de adhesión que facilitarán más adelante la adhesión de los neutrófilos para la extravasación hacia tejidos; para que se produzca el aumento de la permeabilidad vascular se da una vasoconstricción de las vénulas, provocando una vasodilatación en las arteriolas y con esto aumento del diámetro de los vasos sanguíneos aumentando el flujo sanguíneo (Wallace et al., 2024). Con el incremento del diámetro de los vasos sanguíneos se da paso a la emigración de los fagocitos, el cual, mediante un mecanismo denominado diapedesis los neutrófilos extravasan los tejidos dirigiéndose a través de señales quimiotácticas donde se encuentra la disrupción e infección tisular. Estas células inflamatorias, a su vez, liberan una variedad de mediadores y citocinas para promover la angiogénesis, la trombosis y la reepitelización. Los fibroblastos, a su vez, depositan componentes extracelulares que servirán como andamio (Wallace et al., 2024).

El veneno de abeja, también llamado apitoxina, es producido por las glándulas venenosas de las abejas obreras y sirve para proteger la colmena. Este producto natural contiene muchos componentes biológicamente activos que pertenecen a diferentes clases y grupos de compuestos químicos. Estos incluyen proteínas y aminoácidos libres, fosfolípidos, aminos biogénicos, azúcares y sus derivados, e hidrocarburos alifáticos y aromáticos y sus derivados. Además, las glándulas venenosas de las abejas melíferas producen compuestos orgánicos volátiles de bajo peso molecular que actúan como feromonas de alarma (Isidorov et al., 2023).

El veneno de abeja es un líquido venenoso con una gravedad específica de 1,3, un pH de 5,2, un sabor amargo y un aroma débil. Cuando se evapora a temperatura ambiente, queda aproximadamente el 30 % del material seco y su composición es complicada. El veneno de abeja tiene un 75 % de proteínas y sus ingredientes principales son potasio, sodio, magnesio, fósforo, alanina, valina, arginina, triptófano, metionina e histidina. Se sabe que el veneno de abeja controla la artritis reumatoide y tiene efectos anticancerígenos, antiinflamatorios y antinociceptivos (Sangmi Han, Yeoju Hong, Hong Inpyo et al., 2015).

Los componentes principales del veneno de abeja son la melitina, la apamina, la adolapina y el péptido de desgranulación de los mastocitos (péptido MCD), que son proteínas (Corrales Freire, 2015). En particular, muchos estudios han informado que la acción antiinflamatoria del veneno de abeja inhibe la expresión de iNOS y COX-2, así como la actividad de TNF- α y NF- κ B e inhibe la producción de prostaglandina E2 (Sangmi Han, Yeoju Hong, Hong Inpyo et al., 2015). La fracción Péptido 401 del veneno de abejas ejerce una potente acción antiinflamatoria, al inhibir la acción de la Ciclooxygenasa y la biosíntesis de las Prostaglandinas generadoras de inflamación. Otra fracción de la Apitoxina, la Apamina, posee también acción antiinflamatoria, la Apamina, la Melitina y el veneno entero de abejas (Apitoxina) en perros, estimulan hipófisis y suprarrenales para elevar los niveles de cortisol endógeno, con potente y duradera acción antiinflamatoria.

Esos mismos efectos se obtienen en humanos (Corrales Freire, 2015). La acción antibacteriana del veneno de abejas es por la fracción Melitina. Acción bactericida sobre *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *S. fecalis*, *Diplococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Neisseria catarrhalis* (Corrales Freire, 2015). El efecto estimulante de la Apitoxina sobre el sistema inmunológico, se manifiesta en la formación de células multinucleares, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, además de reducir el contenido de proteína en el plasma sanguíneo por la variación de la permeabilidad de los vasos, así como el ritmo cardíaco y la presión arterial, pues posee propiedades antiarrítmicas, ya que elimina las arritmias producidas por la excitación eléctrica y la inoculación de estrofantina (Korani et al., 2024) (El Adham et al., 2022). El propóleo es una sustancia gomosa y resinosa que son segregadas por la corteza y yemas de algunas plantas, el cual, son procesadas con secreciones glandulares de las abejas hasta conseguir el producto final conocido como propóleo (Padrón González et al., 2012).

Es utilizado en la colmena con fines múltiples, para cerrar grietas, impedir la entrada de enemigos como otros insectos, embalsamar cadáveres de enemigos que pudieran entrar, aprovechando su efecto bactericida, además, de barnizar la colmena confines desinfectantes protegiéndola contra bacterias hongos y virus (Padrón González et al., 2012). La composición química es bastante compleja, se compone de un 50-55 % de resinas y bálsamos, 30-40 % de cera de abeja, 5-10 % de aceites esenciales o volátiles, 5 % de polen y 5 % de materiales diversos (orgánicos y minerales) (Guaraca Merchán & Palomino Calderón, 2018). Los principales compuestos encontrados en el propóleo de abeja que están relacionados con la regeneración de tejidos son los derivados de ácidos grasos, compuestos terpénicos, β -esteroides, flavonoides, vitaminas y sales minerales (Sehn et al., 2009) (Jongjitaree et al., 2022). Diversos estudios han demostrado que el propóleo influye en el proceso de cicatrización estimulando la proliferación celular de queratinocitos, obteniendo una mayor reducción del área de la herida (Sehn et al., 2009), también se ha

demostrado que el propóleo acelera la reparación de tejidos al estimular la síntesis y liberación de glicosaminoglicanos, que es necesaria para la formación de tejido de granulación en el lecho de la herida, el crecimiento del tejido y el cierre de la herida (Oryan et al., 2018). El ácido fenetil cafeico extraído del propóleo de abeja es un activador del receptor que regula el estado de oxidación y la señal del ligando NF-κB (RANKL)/osteoprotegerina (OPG), y puede promover la deposición de colágeno, la reepitelización y la cicatrización de heridas en ratones 12 días después de la úlcera por presión.

Además, promueve la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la expresión de NRF2 cutánea de la úlcera por presión en ratones sanara (Yang et al., 2022). Aunque los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado los efectos positivos de la Apitoxina y del Propóleo en la cicatrización de heridas, falta información sobre la dosis, los efectos secundarios y la eficacia clínica de este producto natural en la cicatrización de heridas. El presente estudio pretende evaluar el proceso de cicatrización de heridas con el uso de Apitoxina y Propóleo como alternativas de la reparación tisular en hámster.

Diseño Metodológico

Tipo de estudio y ubicación. Se realizó un estudio experimental controlado. Este se llevó a en el Centro Veterinario de Diagnóstico e Investigación (CEVEDI) de la Escuela de Ciencias Agrarias y Veterinaria de la UNAN – León, ubicada a 1.5 km carretera a la Ceiba, León. Preparación del Extracto Etílico de Propóleo (EEP). Primeramente, se procedió a realizar la «Maceración del propóleo», el cual consistió en triturar el propóleo crudo congelado en trozos pequeños haciendo uso de un mortero y pistilo. Se pesaron aproximadamente 300 gramos de propóleo y se sumergió en 700 ml de alcohol al 96 %, para obtener una concentración al 30 %, la mezcla del alcohol con el propóleo se dejó reposando durante 14 días, agitándose 3 veces al día.

Luego de 14 días se procedió a la “filtración del propóleo”, colocando una gasa sobre un beaker, vertiendo la solución. Para la obtención de las concentraciones al 10 % y 20 %, se realizaron las siguientes diluciones, para el caso de la solución al 10 %, se mezcló 33.33 ml de la solución al 30 % (previamente preparada) en 66.67 ml de alcohol al 70 %, para un volumen final de 100 ml. Para el caso de la solución al 20 %, se mezcló 66.67 ml de la solución al 30 % (previamente preparada) en 33.33 ml de alcohol al 70 %, para un volumen final de 100 ml. Los extractos fueron transferidos a un recipiente ámbar para protegerlo de la luz conservando a 25 °C.

Preparación de la Apitoxina. Se utilizó alcanfor en pastilla, alcohol al 96 %, apitoxina (veneno de abeja) al 5.8 % y esencia de rosa. Preparación del aloe vera. Se realizó el corte de la penca, se dejó reposar en un ángulo de 45 °C para escurrir, después realizar la extracción del aloe, se procedió a licuar el aloe, dejando reposar por 24 horas para luego la aplicación a los animales de experimentación. Preparación del ungüento. Se utilizó lanolina anhidra, vaselina blanca y apitoxina (veneno de abejas) al 5.8 %.

Preparación del área de estudio. Antes de realizar los ensayos con los hámsteres, se procedió a la preparación del área de estudio, el cual, consistió en la limpieza y desinfección del lugar con amonio cuaternario, esterilización del equipo quirúrgico (instrumental, campos, gasas) en autoclave a 150 °C por 1 hora, las jaulas, comederos y bebederos fueron desinfectadas con amonio cuaternario, la cama utilizada fue a base de grana de arroz, previamente autoclavada a 50 °C por 15 minutos. Selección de los especímenes. Para el estudio se utilizaron Hámster de sirio dorado (*Mesocricetus auratus*), 20 machos y 20 hembras, todos tenían 8 meses de edad, con un peso promedio de 100 gramos. Estos fueron divididos en ocho grupos de 5 hámster cada uno, teniendo 4 grupos de 3 machos y 2 hembras, y 4 grupos de 2 machos y 3 hembras, posteriormente fueron llevados al área de estudio previamente desinfectado y climatizado, pasando 3 días de adaptación, siendo alimentados con concentrado jamonina (concentrado peletizado, 82 gramos por día).

Procedimiento de la incisión quirúrgica. Primeramente, se procedió a la aplicación de la anestesia general, utilizando Ketamina a una dosis de 50 mg/Kg, Diazepam 5 mg/Kg y Atropina 1 mg/Kg vía Intraperitoneal, esto permitió un periodo de sedación de 20 a 30 minutos para realizar el procedimiento. Posteriormente, se colocó el espécimen en decúbito dorsal y se procedió a colocar los campos quirúrgicos, realizando una desinfección en la zona de incisión con yodo povidona al 5 % sin alcohol.

Se realizó una medición previa a la incisión con un cutímetro, remarcando la zona con un rotulador estéril, luego se realizó la incisión de un centímetro de diámetro en forma circular, retirando el trozo de piel (dermis), luego estos fueron colocados en jaulas previamente identificadas por grupo para la recuperación de la anestesia. Una vez recuperados de la anestesia, se procedió a la aplicación de los tratamientos en estudio sobre la herida, a partir del día de la herida hasta el día 16.

Tratamientos evaluados con propóleos. Se realizaron cuatro grupos, distribuidos de la siguiente manera, Tratamiento A. grupo No. 1: 2 machos/3 hembras, tratamiento testigo, solución salina fisiológica. Tratamiento B. grupo No.2: 3 machos/ 2 hembras, Extracto Etílico de propóleo al 10 %. Tratamiento C. grupo No. 3: 3 machos/2 hembras, Extracto Etílico de propóleo al 20 %. Tratamiento D. Grupo No. 4: 2 machos/ 3 hembras, Extracto Etílico de propóleo al 30 %. Para ello se realizó mediciones diarias de la herida con un cutímetro, además de valorarse la temperatura, coloración de la cicatriz, presencia de costra.

Tratamientos evaluados con apitoxina. Se realizaron cuatro grupos, distribuidos de la siguiente manera, Tratamiento A. grupo No. 1: tratamiento testigo, solución salina fisiológica. Tratamiento B. grupo No. 2: Apitoxina al 5.84 %. Tratamiento C. grupo No. 3: aloe vera. Tratamiento D. Grupo No. 4: ungüento de Aloe vera y Apitoxina. Para ello se realizó mediciones diarias de la herida con un cutímetro, además de valorarse la temperatura, coloración de la cicatriz y presencia de costra. Análisis estadístico. Los datos se recolectaron en una base de datos en el programa estadístico Microsoft EXCEL 2010.

Consideraciones éticas del estudio. En el procedimiento experimental con los hámsteres, se consideraron las normas éticas, descritas en la Ley Nacional No.747 para la protección y el bienestar de los animales domésticos y animales silvestres domésticos.

Resultados y discusión

De acuerdo con la evaluación del proceso de reparación y regeneración tisular de la herida in vivo, mediante la medición de la longitud y ancho de la herida en hámsteres en el tiempo del estudio, los tratamientos de las tres diluciones del propóleo y los tres a base de apitoxina fueron eficaces en función del tiempo para lograr la reparación completa, tal como se observa en l figura 1 y 2.

Figura 1. Número de Hámster que se observaron con cicatrizaron completa a los 16 días del estudio por cada uno de los tratamientos de propóleo

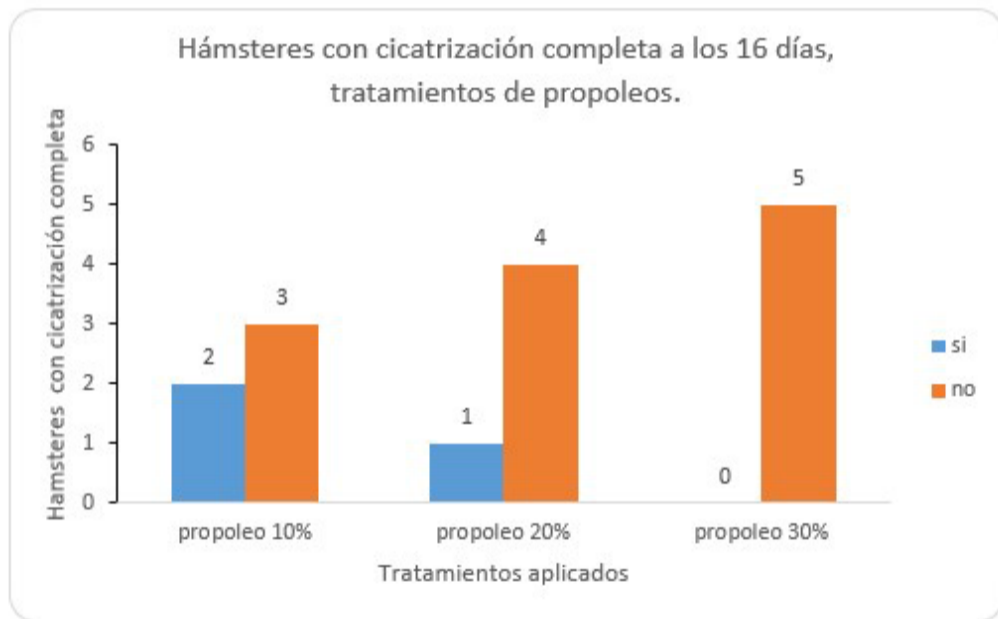
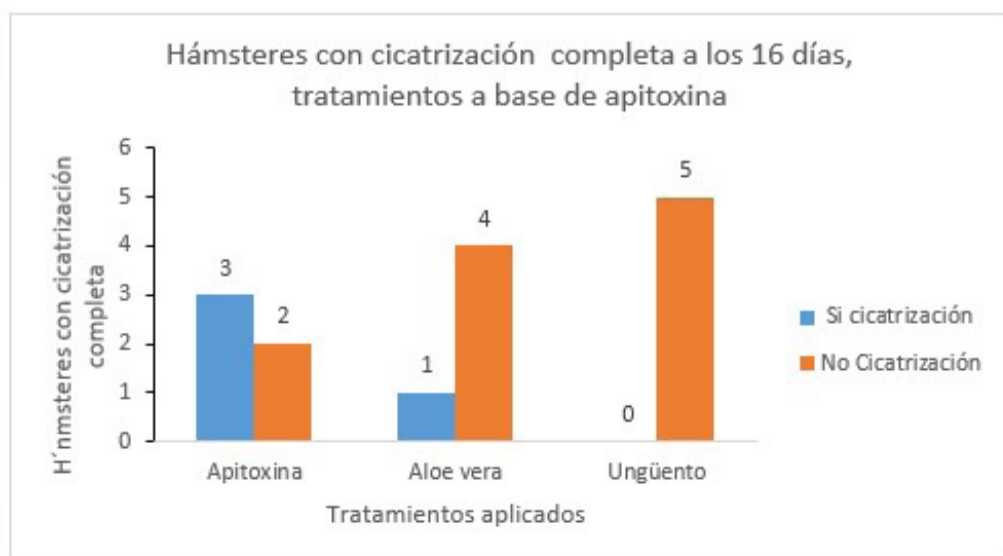


Figura 2. Número de Hámster que se observaron con cicatrizaron completa a los 16 días del estudio por cada uno de los tratamientos a base de apitoxina



En las figuras 3 y 4, se observan las mediciones de la herida con respecto al tiempo de cicatrización para el caso de los controles, solución salina fisiológica, mostrando una disminución lenta en el proceso de la cicatrización de la herida, llegando a 0.2 mm grupo control 1 y 0.08mm grupo control 2.

Figura 3. Medición del tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el grupo Control 1 (solución salina fisiológica).

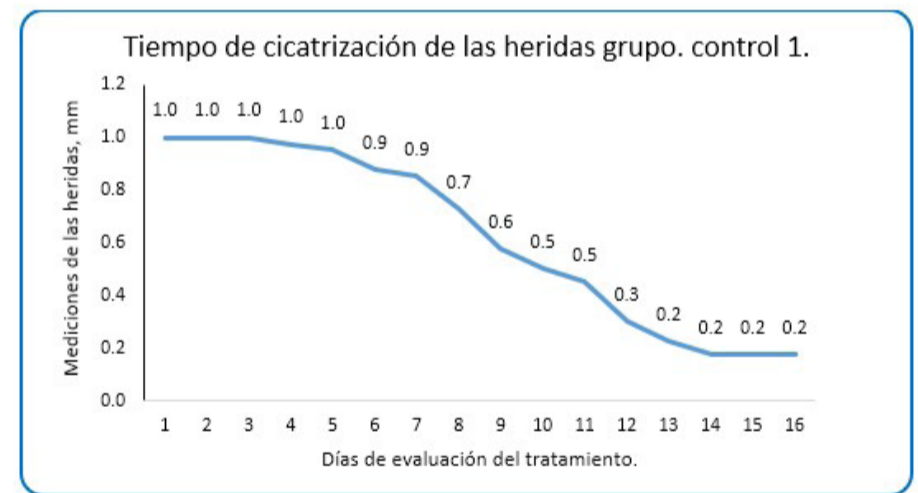


Figura 4. Medición del tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el grupo Control 2 (solución salina fisiológica).

La figura 5, en la medición de las heridas y tiempo de cicatrización para el EEP al 10 %, observó un comportamiento similar al grupo control 1 en los primeros 7 días, disminuyendo drásticamente el tamaño de la herida en los días posteriores, llegando a una medición de 0.2 mm, en la figura 6 con el EEP al 20 %, con un comportamiento discreto en el cierre de la herida, de 0.3 mm. En el caso de la figura 7 EEP al 30 %, el comportamiento de la cicatrización fue más lenta en comparación con los otros grupos, teniendo un tamaño de cicatriz de 0.6 mm.

Figura 5. Medición del tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para extracto etílico de propóleo al 10 %.

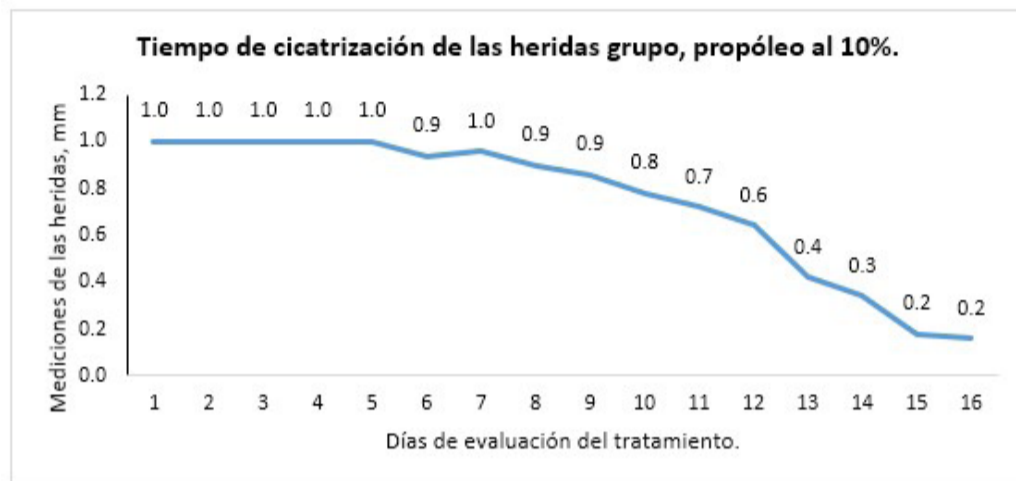


Figura 6. Medición del Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para extracto etílico de propóleo al 20 %.

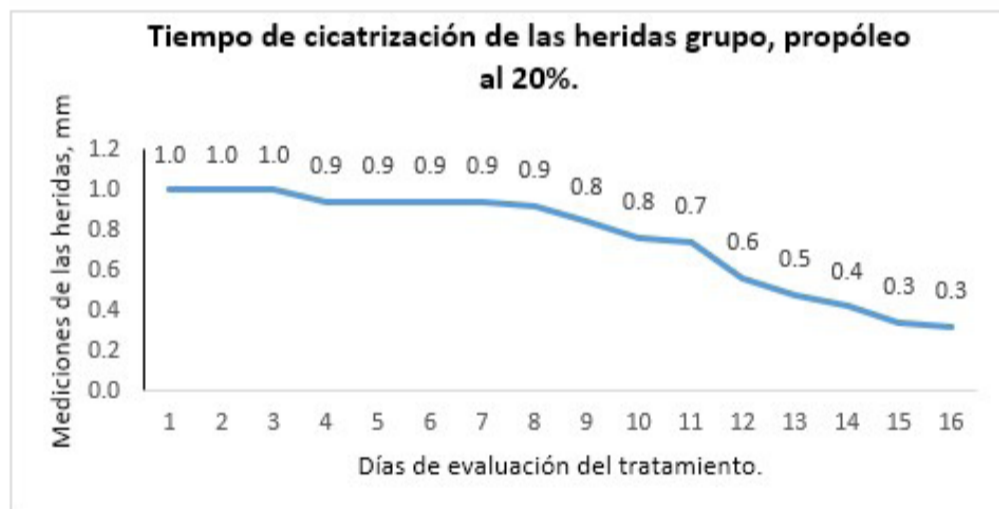
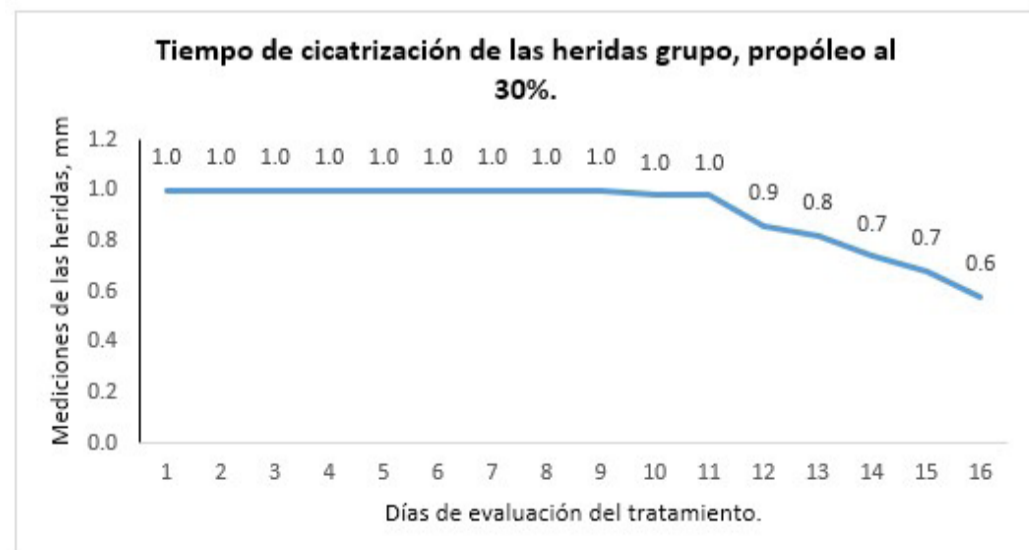


Figura 7. Medición del tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para extracto etílico de propóleo al 30 %.



Se observó el cierre de las heridas durante 16 días, realizando las mediciones correspondientes, hasta el cierre total de la herida, en donde se describen en las figuras 1, 5, 6 y 7. Indicando que el tratamiento de 10 % obtuvo, 2 de 5 hámster con cicatrización completa a los 15 días. En comparación con los otros dos tratamientos del 20 % y 30 % del extracto etílico de propóleo, donde el proceso de cicatrización fue después de los 16 días de observación del estudio (hasta el día 21). No se encontró diferencia estadística significativa entre los tratamientos de propóleo para sus diferentes concentraciones (10 %, 20 %,30 %); sin embargo, existen diferencias visibles sobre el progreso de la cicatrización para el tiempo y disminución de las heridas. Se aplicó la prueba de Games-Howells post hoc para comparaciones múltiples, donde para los tratamientos del propóleo no se encontró diferencias estadísticas significativas entre ellos.

Peláez (2001), demostró que el propóleo ejerce un efecto cicatrizante, ya que el tiempo de cicatrización promedio en horas para el propóleo fue de 262, con porcentajes de infección de la siguiente forma: el primer día el 75 %, el segundo día el 50 %, y a partir del tercer día 0 %. Orellana H. (2003), indica que la herida del miembro anterior derecho se le aplicó el ungüento de Propóleo al 20 %, la del miembro anterior izquierdo fue tratada con Miel de abejas y la herida del miembro posterior izquierdo se trató únicamente con agua y jabón demuestran una mayor efectividad de la Miel sobre el Propóleo con un porcentaje del 69.35 %. Figueroa L, (2013), incorporo el extracto blando de propóleos en pomada con la concentración de 10 % la que presentó los mejores resultados en el proceso de cicatrización.

Benavides S.et al., (2016), determinaron que el mejor tratamiento fue el extracto etílico de propóleo al 50 % en el proceso de cicatrización. Velásquez M., (2018), demuestra que la miel de abejas y los propóleos, una relación específica de 75 %/25 % respectivamente, fue el que menor tiempo tomó para alcanzar una regeneración completa con diferencia significativa, devolviendo la viabilidad a los animales al día 21, casi 10 días antes que el tratamiento testigo.

Figura 8. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para la Apitoxina.



Figura 9. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el aloe vera.

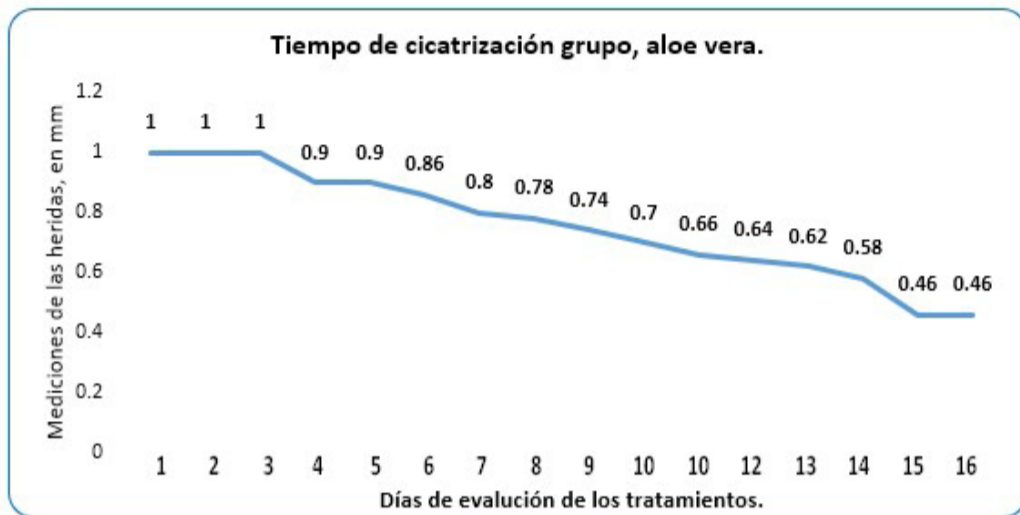
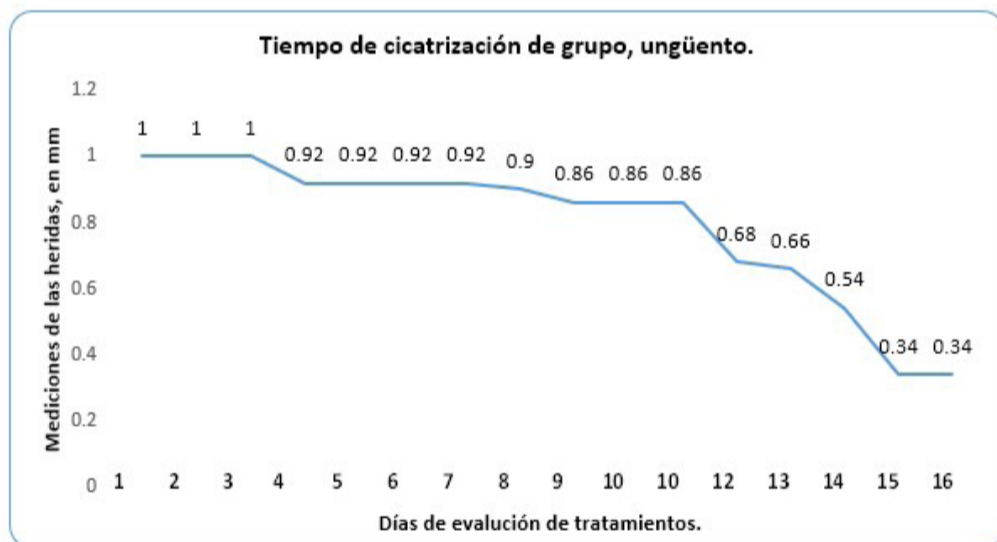


Figura 10. Tamaño de la herida y tiempo de cicatrización de los Hámsteres para el Ungüento (Aloe vera y apitoxina).



Luego de evaluar los tratamientos a base de apitoxina, se llevó a cabo la valoración de la capacidad de reparación y regeneración tisular de la herida in vivo. Los resultados del tiempo de cicatrización total donde se determinó que el tratamiento con apitoxina fue el más eficaz, tal como lo muestra la figura 2. En la figura 8, se muestra una disminución considerable de la cicatriz con la aplicación de la Apitoxina, ya que a partir del día 9, empezó a disminuir rápidamente, obteniendo así al día 14, una cicatrización completa.

En la figura 9, se observa que la disminución del diámetro de la cicatriz en lenta con la aplicación del Aloe vera, llegando al día 16 con 0.46 mm. En la figura 10, se observó que el proceso de cicatrización con el uso del ungüento es muy lento, ya que al día 11, aún tiene 0.86 mm de diámetro, además los hámsteres, presentaron algún tipo de infección; por lo que se suspendió el uso del ungüento y se le aplicó una mezcla de Apitoxina con miel a partir del día 11, observándose que en apenas 5 días la cicatriz había disminuido considerablemente a 0.34 mm hasta el día 16.

Se calculó el cierre de la herida durante el periodo de observación de 16 días, los resultados obtenidos se observan en las figuras 8, 9 y 10. Se encontró que el grupo de Apitoxina demostró una recuperación acelerada de la herida y regeneración (figura 8). El tamaño de la herida disminuyó drásticamente en el grupo de Apitoxina en comparación con el grupo control (figura 2), Aloe vera (figura 9) y el ungüento (figura 10).

Al realizar la prueba estadística U de Mann Whitney, se determinó que existe diferencia estadísticamente significativa para los tratamientos (Apitoxina, Aloe vera y Ungüento), correspondiente al tamaño de la herida entre los tratamientos, con una significancia del valor de $P < 0.017$, en el tiempo de estudio de 16 días, teniendo la apitoxina, un mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas.

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

Conclusiones

El extracto etílico de propóleo al 10 %, sí actúa en los procesos de cicatrización, favoreciendo la reducción del tiempo y recuperación total de la herida.

El extracto etílico de propóleo al 10 %, fue el que menor tiempo tomó para alcanzar una regeneración completa, y devolviendo la viabilidad a los animales.

Las tres diluciones del extracto etílico de propóleos utilizado como tratamientos para cicatrización fueron eficaces en función del tiempo para lograr la reparación completa.

La Apitoxina tuvo mejor efecto en el proceso de la cicatrización de heridas, reflejándose en la reducción del tiempo de recuperación total.

El Aloe Vera implica un mayor tiempo como tratamiento para mejorar la cicatrización.

El Ungüento que contenía Aloe vera y Apitoxina no favoreció al proceso de cicatrización.

No se presentaron reacciones de hipersensibilidad en los hámsteres al aplicar los tratamientos.

Referencias bibliográficas

- Amin, M.A., Adbel-Raheem, I.T. (2013). Cicatrización acelerada de heridas y efectos anti-inflamatorios del hidrogel de quitosano-alcohol polivinílico físicamente reticulado que contiene veneno de abeja melífera en ratas diabéticas. *Arch. Pharm. Res.* 37, 1016 (2014). <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0308-y>
- Corrales Freire, G. A. (2015). Utilización de un gel base de superficial apitoxina en el tratamiento de dermatitis bacteriana localizada, en perros domésticos, en la clínica veterinaria "Dino sur" del Distrito Metropolitano de Quito [bachelorThesis, LATACUNGA / UTC / 2015]. <http://localhost/handle/27000/2814>
- Benavides-Wolmers, S.L., Rivas-Ortiz, M.S., Oviedo-Zelaya, R., Brizuela-Hernández, P.M. & Ruano-Iraheta, C.E. (2018), Efecto de extracto etílico de propóleo de abeja melífera (*Apis mellifera scutellata*) como alternativa natural en el proceso de cicatrización de heridas en cabras raza saanen. *Guatemala. Agrociencias.* ISSN 2522-6509, Año I, No 6
- El Adham, E. K., Hassan, A. I., & A. Dawoud, M. M. (2022). RETRACTED ARTICLE: Evaluating the role of propolis and bee venom on the oxidative stress induced by gamma rays in rats. *Scientific Reports*, 12(1), 2656. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05979-1>
- Figueroa LA. (2013) Efecto del extracto blando de propóleos en pomada en la castración escrotal de lechones, Rio Hondo, Zacapa. [Internet] [other]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2013 [cited 2023 Feb 8]. Available from: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/12436/>
- González M. L. (2003). Evaluación del Propóleo de Abejas (*Apis Melífera*), Como Cicatrizante y Antiinflamatorio en la castración de lechone. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/5686/1/Tesis%20Med.%20Vet.%20Mónica%20González%20Nicholson.pdf>
- Guaraca Merchán, A. L., & Palomino Calderón, D. L. (2018). Estudio de la composición química y actividad antibacteriana de muestras de propóleos de diferente localización geográfica [masterThesis]. <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/15371>
- Isidorov, V., Zalewski, A., Zambrowski, G., & Swiecicka, I. (2023). Chemical Composition and Antimicrobial Properties of Honey Bee Venom. *Molecules*, 28(10), 4135. <https://doi.org/10.3390/molecules28104135>
- Jongjitaree, S., Koontongkaew, S., Niyomtham, N., Yingyongnarongkul, B., & Utispan, K. (2022). The Oral Wound Healing Potential of Thai Propolis Based on Its Antioxidant Activity and Stimulation of Oral Fibroblast Migration and Proliferation. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2022, 3503164. <https://doi.org/10.1155/2022/3503164>
- Korani, S., Khalesi, N., Korani, M., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2024). Applications of honeybee-derived products in bone tissue engineering. *Bone Reports*, 20, 101740. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2024.101740>
- Maack T. R. (2020). Evaluación de inmunoglobulinas (G y M) en el tratamiento de piodermas en perros domésticos (*canis lupus familiaris*) mediante el uso de Apitoxina natural. Latacunga, Ecuador. <http://repositorio.utc.edu.ec/handle/27000/6723>
- Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2018). Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98, 469-483. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.069>
- Orellana Barzanallana, Héctor Raúl (2003). Comparación clínica e histológica de dos tratamientos: miel y propóleo en heridas que cicatrizan por segunda intención en perros. Licenciatura thesis, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Padrón González, A. A., Naranjo Domínguez, A. A., Javier Díaz, J., & Llera Almenteros, R. E. (2012). El propóleo una alternativa de todos los tiempos. *Universidad Médica Pinareña*, 8(1), 3.
- Pelaez Alvarez, Elfego Estuardo (2001). Evaluación del propóleo de abejas (*Apis mellifera*) en la cicatrización de heridas en conejos. Licenciatura thesis, Universidad de San Carlos de Guatemala. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/id/eprint/5517>
- Sangmi Han, Yeoju Hong, Hong Inpyo, Parque Kwan Gyu, Kyung Hyun Kim, Wooram Lee, Hyunjin Ahn, Jeongyeon Kim, Sangmi Han, 여주홍, 홍인표, 우순옥, 박관규, 김경현, 이우람, 안현진, & 김정연. (2015). Pharmaceutical composition comprising bee venom, melittin or apamin for prevention or treatment of kidney disease (Patent KR20150137314A). <https://patents.google.com/patent/KR20150137314A/en>
- Sang Mi Hana, KwangGill Lee, Joo Hong Yeo, kimwontae y P. KwanKyu. (2010). Efectos biológicos del tratamiento de una herida en la piel de un animal con veneno de abeja (*Apis melifera*. L). Elsevier.
- Sehn, E., Hernandez, L., Franco, S. L., Gonçalves, C. C. M., & Baesso, M. L. (2009). Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*, 635(1), 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.01.019>
- Velasquez Espinosa, Manuel Alberto (2018). Valoración clínica del tiempo y proceso de cicatrización de heridas experimentales tras la aplicación tópica de miel de abejas y propóleos en Cobayos. Trabajo de titulación previo a la obtención del Título de Médico Veterinario y Zootecnista. Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Quito: UCE. 64 p.
- Wallace, H. A., Basehore, B. M., & Zito, P. M. (2024). Wound Healing Phases. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470443/>
- Yang, J., Pi, A., Yan, L., Li, J., Nan, S., Zhang, J., & Hao, Y. (2022). Research Progress on Therapeutic Effect and Mechanism of Propolis on Wound Healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 5798941. <https://doi.org/10.1155/2022/5798941>