



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA**

TESIS
**ACCIÓN CICATRIZANTE DE LA MIEL DE ABEJA
MELIPONA, L-MESITRAN, NEOMICINA MÁS
CLOSTEBOL Y SULFADIAZINA DE PLATA EN
COBAYOS – 2023**

**PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO(A)
CIRUJANO**

Autores:

Bach. Pacheco Chinchay Denis Marx
<https://orcid.org/0000-0001-9277-1635>

Bach.Perez Calixto Jose Renato
<https://orcid.org/0000-0002-0912-5681>

Asesor:

Dr. Elmer Lopez Lopez
<https://orcid.org/0000-0002-8414-7805>

Línea de investigación:

Ciencias de la vida y cuidado de la salud humana
Pimentel – Perú

2023

Aprobado por el jurado



Dr. Perez Delgado Orlando
Presidente



Dr. Chavarry Torres Ricardo Carlos Arturo
Secretario



Dr. Lopez Lopez Elmer
Vocal



DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Quienes suscriben la **DECLARACIÓN JURADA**, somos **egresado (s)** del Programa de Estudios de **Medicina Humana** de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaramos bajo juramento que soy (somos) autor(es) del trabajo titulado:

ACCIÓN CICATRIZANTE DE LA MIEL DE ABEJA MELIPONA, L-MESITRAN, NEOMICINA MÁS CLOSTEBOL Y SULFADIAZINA DE PLATA EN COBAYOS – 2023

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán (CIEI USS) conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación a las citas y referencias bibliográficas, respetando al derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y autentico.

En virtud de lo antes mencionado, firman:

Pacheco Chinchay Denis Marx	DNI: 45695329	
Pérez Calixto José Renato	DNI: 70304484	

Pimentel, 26 de abril de 2023.

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis a mis padres, **Rodrigo Pacheco y Gertrudys Chinchay**, por su comprensión, buenos consejos y apoyo incondicional para lograr ser un profesional.

A mi hermana, **Rosely Pacheco** por su apoyo y comprensión que me brindaron en el transcurso de mi carrera Universitaria.

A mis sobrinos **Geliza y Luis Fabiano** que me sacaron una sonrisa en cada momento y demás familiares y amigos que formaron parte de esta gran experiencia.

DENIS MARX PACHECO CHINCHAY

Dedico esta Tesis a mis padres, **José Perez y Carmen Calixto**, por su comprensión, buenos consejos y apoyo incondicional para lograr ser un profesional.

A mis hermanas, **Kriss y Gihara** por su apoyo y comprensión que me brindaron en el transcurso de mi carrera Universitaria.

JOSÉ RENATO PÉREZ CALIXTO

AGRADECIMIENTO

Agradecer a Dios por permitir
culminar esta etapa de formación
académica y darme la fortaleza para
enfrentar cada obstáculo que se
presentó en esta profesión

Gracias **Dr Elmer Lopez Lopez, Dr. Jorge Fupuy Chung, Dr Jorge Luis Chaname
Céspedes, Dr Alberto Gomes Fuertes y Dra Carmen Calderón Arias.**

Por el apoyo incondicional en el proceso de esta investigación

INDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. Realidad Problemática.	10
1.2. Trabajos previos.....	13
1.3. Teorías relacionadas al tema.....	16
1.3.1. Cicatrización de la herida.....	16
1.3.2. Mecanismo de curación de heridas por miel de abeja Melipona	16
1.3.3. Proceso de curación de heridas y microbiología de heridas en la piel.....	16
1.3.4. Abejas sin aguijón	18
1.4. Formulación del Problema.....	18
1.5. Justificación e importancia	18
1.6. Hipótesis	19
1.7. Objetivos.....	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos.....	19
II. METODOS	20
2.1. Tipo y diseño de investigación	20
2.2. Variables, Operacionalización	20
2.2.1. Variable independiente:.....	20

2.2.2. Variable dependiente:	20
2.2.3. Operacionalización	20
2.3. Población y muestra.....	21
Criterios de inclusión:	22
Criterios de exclusión:.....	22
2.4. Procedimiento	22
2.4.1. Selección y agrupación de los cobayos	22
2.4.2. Preparación y método de ulceración de los cobayos	23
2.4.3. Aplicación de los tratamientos	24
2.4.4. Evaluación clínica y medición de las heridas	25
2.5. Procedimiento de análisis de datos	26
2.6. Criterios éticos	27
2.7. Criterios de rigor científico	28
III. RESULTADOS.....	29
3.4 Discusión de resultados.	32
IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	34
4.1. Conclusiones	34
4.2. Recomendaciones	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
ANEXOS	49

RESUMEN

Esta investigación se llevó a cabo con el objetivo de comparar la acción cicatrizante de la miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos - 2023.

Método: Estudio cuantitativo, de tipo transversal y de diseño experimental. La muestra fue de 10 cobayos a quienes se les lesionó con un metal de forma circular de 1 cm de diámetro, a quienes se les aplicó los tratamientos miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata.

Resultados: se encontró que la miel de abeja Melipona y la L-Mesitran tienen un promedio similar con lo que respecta a la reducción del tamaño de las heridas, seguido por la Neomicina más Clostebol, y la presento más baja cicatrización es la Sulfadiazina de plata respectivamente y con respecto al tiempo la miel de abeja Melipona y la L-Mesitran son similares seguido por la Neomicina más Clostebol y la que más tiempo empleo para cicatrizar fue la Sulfadiazina de plata respectivamente.

Conclusión: la miel de abeja Melipona y L-Mesitran presentan mayor acción cicatrizante frente a la Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata con respecto al tamaño de la herida y al tiempo.

PALABRAS CLAVES: Heridas por quemaduras, miel de abeja Melipona, L – Mesitran, neomicina más clostebol

ABSTRACT

This research was carried out with the objective of comparing the healing action of Melipona honey, L-Mesitran, Neomycin plus Clostebol and silver sulfadiazine in guinea pigs - 2023.

Methods: Quantitative, cross-sectional study of experimental design. The sample consisted of 10 guinea pigs that were injured with a circular metal of 1 cm in diameter, to which the treatments Melipona honey, L-Mesitran, Neomycin plus Clostebol and silver Sulfadiazine were applied.

Results: it was found that Melipona honey and L-Mesitran have a similar average with respect to the reduction of the size of the wounds, followed by Neomycin plus Clostebol, and the one that presented the lowest healing was silver sulfadiazine respectively, and with respect to time, Melipona honey and L-Mesitran are similar followed by Neomycin plus Clostebol and the one that took the longest time to heal was silver sulfadiazine respectively.

Conclusion: Melipona bee honey and L-Mesitran have a greater healing action than Neomycin plus Clostebol and silver sulfadiazine with respect to wound size and time.

KEY WORDS: Burn wounds, Melipona bee honey, L - Mesitran, neomycin plus clostebol

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Realidad Problemática.

Actualmente las heridas por quemaduras es un problema mundial de salud pública debido que está asociado a mortalidad y morbilidad, estas se asocian frecuentemente con infecciones por microorganismos (1). Estas heridas generalmente son producidas por exposición al fuego, sólidos calientes, líquidos o gases calientes, bases/ácidos fuertes, radiación, electricidad o abrasión, punción, incisión, traumatismo por fuerza contundente, (2). El objetivo primordial en el ámbito clínicos hospitalario es prevenir y tratar la infección, asegurando una buena recuperación (3). Según estadística internacionales los países pobres son los que presentan una mayor tasa de incidencia y prevalencia (4).

Reportes e informes internacionales y nacionales afirman que hay muchos tratamientos antiguos como modernos, actualmente la miel de abeja es una alternativa debido a sus múltiples propiedades razón por la cual ha sido utilizada desde la antigüedad (5) hay evidencias que muestran pinturas de edad de piedra, mesopotámicos, egipcios, griegos, romanos. Hipócrates en su obra “Consideraciones sobre el tratamiento de las heridas” menciona que en la curación se puede colocar miel (6).

El tratamiento para quemaduras sigue en evolución (7), dentro de las alternativas esta miel de abeja *Melipona* o sin aguijón (8) se encuentran en constante investigación por la biotecnología (9) y ciencias afines para ser más efectivas que las terapias convencionales (10) otro problema a las terapias convencionales es resistencia de los microorganismos (11) que han hecho mirar a terapias antiguas (12). Se ha evidenciado que la miel y sus derivados tiene un efecto inhibitorio sobre alrededor de 60 especies de bacterias, algunas especies de hongos y virus (6), esto es gracias a los compuestos que presenta mayormente

por agua, glucosa, fructosa, vitaminas, flavonoides, aminoácidos, enzimas, minerales, ácidos fenólicos, peróxido de hidrógeno, dicarbonilo, defensina de abeja y otros (13).

Estos compuestos están siendo estudiados de manera individual como grupal en animales de laboratorio como en humanos (14), los resultados encontrados son muy prometedores debido que estos productos son muy económicos y de fácil adquisición (15) y la mejoría presentan en las heridas tras la aplicación de estos productos (16), además generan una buena respuesta inmunitaria e inflamatoria (17).

Datos internacionales afirman que las lesiones por quemaduras ocupa el cuarto lugar en frecuencia, después de los accidentes de tráfico, las caídas y la violencia física (18). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) mueren alrededor de 180 000 por año siendo mayoría en países de bajos y medianos ingresos, casi dos tercios en las regiones de África y Asia sudoriental, en India más de 1 millón de personas sufren quemaduras moderadas o graves cada año, las tasas mortalidad es mayor en mujeres que hombres, las mujeres adultas como los niños son los vulnerables de sufrir una quemadura, esta es la quinta causa más común de lesiones no fatales durante la infancia (19).

En América Latina y el Caribe presenta un alto porcentaje de quemados debido precarias condiciones de vivienda, de trabajo y las mínimas normas de vivienda.

Según la Global Burden of Disease (GBD) los fallecidos por quemaduras de fuego, calor y sustancias calientes en el Perú ha sido mayor en el 2019 (277.56) que el 2018 (272.35) y 2017 (266.60), la incidencia fue mayor en el 2019 (81,627.77) que 2018 (81,390.80) y 2017 (80,373.18), la prevalencia fue mayor 2019 (770,168.05) que 2018 (760,474.51) y 2017 (744,904.41) respectivamente (20).

Se han desarrollado diferentes formas de tratamientos con el fin de proteger de la contaminación y también para acelerar la cicatrización de heridas (21). Estos tratamientos

van desde las investigaciones sobre células madre, injertos, biomarcadores, control de la inflamación y rehabilitación, hasta el resurgimiento de tratamientos de los antepasados como es la miel de abeja y sus derivados (propóleo, jalea real, polen de abeja, cera de abeja y veneno de abeja) (22).

La miel de abeja *Melipona* es poco estudiada (23) actualmente el interés está creciendo debido que presenta propiedades potenciales para la salud (24), estudios *in vitro* han demostrado que es antiinflamatoria (25), antimicrobiana (26), antidiabética (27) y antioxidante (28) además presenta efectos hipolipemiantes y protección frente a lesiones provocadas por la dislipidemia (29) y control de microorganismos como el *Staphylococcus aureus* estudio realizado en heridas infectadas de ensayos *in vivo* (ratas) (30), *Escherichia coli* O157:H7 (31), estas mieles se están combinado con tecnologías de punta para aumentar la eficacia (32). A una concentración de 20% (v/v) y superiores inhibían el crecimiento de *C. albicans* e inducían cambios drásticos en la estructura e integridad de la pared celular a 35% (v/v) causaron un efecto fungicida *in vitro* contra este patógeno oportunista (33).

Se ha demostrado que la miel posee propiedades beneficiosas con diversas aplicaciones en otorrinolaringología (34), enfermedades del tracto respiratorio (35), enfermedades cardiovasculares (36), trastornos metabólicos (37,38), cataratas (39) y oncología (40,41). Los resultados de las investigaciones *in vitro* sobre la acción antibacteriana de la miel de abeja *Melipona* son muy prometedoras (42). Es por ello que le dan mucho importancia clínica (43). Estas características benéficas es gracias a su composición química que está influenciada por el origen botánico (44), este producto orgánico es mayormente utilizado en la cicatrización de heridas, actualmente se están desarrollando varios diseños biotecnológicos farmacéuticos (45), como sistemas de administración inteligente y

apósitos avanzados, para potenciar las valiosas propiedades de la miel para un mejor rendimiento y un mejor resultado final (46).

Actualmente hay información científica que apoya la miel para aplicaciones clínicas, se introdujo la miel de grado médico este producto está cambiando el panorama del tratamiento convencional debido a su alta efectividad a momento de ser aplicado en una herida (47). Estos productos se encuentran comercialmente con diferentes indicaciones como por ejemplo Actilite ®, Activon Tulle ®, L-Mesitran™, TheraHoney ®, MediHoney ®, Revamil ®, Principelle IF TM (48). Estos vienen siendo utilizados en el tratamiento de diferentes heridas (49).

L-Mesitran Foam que es un apósito de espuma hidrofílica con características de alta absorción y retención ha sido utilizada en pacientes diabéticos con heridas crónicas trayendo buenos resultados en cicatrización de estas heridas (50).

Para garantizar su seguridad y eficacia para usos terapéuticos la miel debe cumplir con estándares de calidad como por ejemplo la forma de recolección, posible contaminación, esterilización, producción, almacenamiento, aspectos fisicoquímicos, legales y de seguridad (51), para ello se debe seguir normas y reglamentos estrictos de calidad, procesamiento y almacenamiento (52,53).

Dentro de las investigaciones que sustentadas los beneficios de la miel se encuentra una revisión Cochrane del 2017 donde comparó diferentes antisépticos versus la miel de abeja para el tratamiento de lesiones por quemaduras encontrándose que tratamientos con miel tienden a curarse más rápido frente a los antibióticos tópicos o medicamentos no convencionales (54).

1.2. Trabajos previos

En el 2018 Nufio evaluó la acción cicatrizante de la miel de abeja maya versus la miel de abeja melífera en heridas de conejos seleccionados al azar, se formaron 3 grupos

experimentales. Al primer grupo se aplicó una pomada cicatrizante comercial (neomicina y Clostebol), al segundo y tercer grupo se les aplicó 0.1-0.2 ml de miel de abeja melífera y la de abeja maya, tras el análisis de varianza se encontró diferencia altamente significativa entre los grupos de las mieles y el control con respecto al tiempo promedio de cicatrización total. Se concluye que cualquiera de las mieles son una alternativa para el tratamiento de heridas que sanan por segunda intención (55).

En el 2018 Grajales-Conesa et al estudio la miel de abeja sin aguijón en úlceras de pie diabético. Donde se utilizó miel de abeja sin aguijón (*Melipona beecheii* n=5) y (*Melipona solani* n=4) y (M. beecheii + colágeno y cloranfenicol n=5) y (M. solani + colágeno y cloranfenicol n=5), se evaluó tasa de epitelización y las características de los pacientes, en los resultados se encontró que la miel sin combinar presenta mayor tasa de epitelización frente a las combinadas (56).

Malik et al en el 2010 evaluó en el Centro de Quemados del Hospital POF, Wah Cantt, Pakistán la miel versus sulfadiazina de plata en el tratamiento de 150 pacientes con heridas superficiales de espesor parcial por quemaduras, en este estudio, la parte 'B' del cuerpo se trató con sulfadiazina de plata y la parte 'A' se trató con miel, en los resultados se observó los tratados con miel sanó completamente en menos de 21 días frente a los 24 días del sitio tratado con sulfadiazina de plata evidenciándose claramente la eficacia de la miel sobre la crema sulfadiazina de plata para el tratamiento de quemaduras superficiales y de espesor parcial (57).

Hosseini en el 2020 estudió la miel, la leche, combinación de ambos y sulfadiazina de plata al 5% en quemaduras de segundo grado inducidos por un metal de 1x1 cm² en

conejos, se evaluó el tiempo de cicatrización y el tamaño de la herida, en los resultados se encontró que la combinación de apósitos de leche y miel tuvo un efecto más significativo que el resto de tratamientos, el tamaño de la herida al finalizar el ensayo fue: combinación de miel y leche $0,428 \text{ cm}^2$, miel $0,547 \text{ cm}^2$, leche $0,579 \text{ cm}^2$ y sulfadiazina $0,873 \text{ cm}^2$ (58).

Nizama en el 2018 evaluó la acción cicatrizante de la miel de abeja frente a la violeta de genciana en cuyes de 3 a 4 meses de edad de diferentes sexos, la evaluación se realizó cada 24 horas hasta el cierre de la herida, en los resultados se encontró que la Violeta de genciana presentó un tiempo de cicatrización de 7 días frente a la miel de abeja de 8 días (59).

Artieda en el 2018 evaluaron la acción cicatrizante del ácido hialurónico y miel de abeja en la mucosa de cobayos a los cuales se les realizó un corte circular de 4 mm en la parte ínfero-lateral izquierda de los incisivos, en los resultados se encontró que el ácido hialurónico presenta mejor actividad cicatrizante y anti infecciosa frente al tratamiento con miel (60).

Loya en el 2018 estudio la acción cicatrizante la violeta de genciana, miel de abejas y aloe vera en heridas dérmicas en el dorso de 3 cm en 20 cobayos, a cada uno se le realizó tres heridas a las cuales se les aplicó cada uno el tratamiento, luego se comparó cada tratamiento en los resultados se observó que la miel de abejas presenta mejor calidad cicatrizal y costos (61).

1.3. Teorías relacionadas al tema

1.3.1. Cicatrización de la herida

La curación de heridas es un proceso biológico que implica reemplazar el tejido dañado con tejido vivo. El proceso de curación de la piel incluye cuatro fases que pueden superponerse: de homeostasis, inflamatoria, proliferación y remodelación (62).

Los factores que causan una progresión anormal en la cicatrización son la oxigenación, la infección, la edad y las hormonas sexuales, el estrés, la diabetes, la obesidad, los medicamentos, el alcoholismo, el tabaquismo y la nutrición (63).

Las heridas se pueden clasificar en agudas y crónicas (64). Las heridas agudas representan la piel lesionada (p. ej., resultado de quemaduras y lesiones químicas) que cicatriza a través de las fases regulares de reparación de heridas; por el contrario, las heridas crónicas necesitan un tiempo de curación más prolongado (65).

1.3.2. Mecanismo de curación de heridas por miel de abeja *Melipona*

Fue descubierta desde la antigüedad es un elemento activo ideal en formulaciones para curar heridas (66), la miel promueve la actividad angiogénica e induce la formación de tejido de granulación y la reepitelización (30,67).

Varios estudios han indicado otras bioactividades fascinantes de la miel, como antinociceptivas (68), inmunomoduladoras (17,69) y nematocidas (70). Los más estudiados son las propiedades antioxidantes (71), antibacterianas y antiinflamatorias (72).

1.3.3. Proceso de curación de heridas y microbiología de heridas en la piel

Las heridas se pueden clasificar en agudas y crónicas. Las heridas agudas representan la

piel lesionada (p. ej., resultado de quemaduras y lesiones químicas) que cicatriza a través de las fases regulares de reparación de heridas; por el contrario (73), las heridas crónicas necesitan un tiempo de curación más prolongado (74). Este tiempo de curación más largo generalmente se puede atribuir a muchos factores, incluidos los niveles amplificados de mediadores inflamatorios, la infección de la herida, la hipoxia y la mala nutrición (75). Al mismo tiempo, puede depender de la edad del paciente o de las comorbilidades subyacentes (como diabetes, sequedad de heridas) (76).

La diversidad del microbiota cutáneo y el microambiente cutáneo (seco, húmedo y sebáceo) pueden influir en el proceso de reparación de heridas y en la aparición de infecciones cutáneas (77). La microbiota de la piel es buena en principio si está en equilibrio con el sistema inmunitario de la piel y la protege de los patógenos ayudando a estimular la cicatrización (78).

Tan pronto como la piel se daña, los microorganismos típicos de la flora normal de la piel y las bacterias y hongos exógenos pronto pueden acceder a los tejidos subyacentes, lo que ofrece un ambiente húmedo, cálido y rico en nutrientes para su desarrollo (79).

Sin embargo, cuando la cicatrización se retrasa, la microbiota normal de la herida cambia y se alojan tipos microbianos más agresivos (80). Por lo tanto, una herida abierta puede ser un lugar propicio para la proliferación y colonización microbiana (81). En las fases iniciales de la construcción de heridas crónicas, las entidades Gram-positivas, en su mayoría *S. aureus*, son las que más aparecen (82). En fases avanzadas, las especies Gram negativas (p. ejm. *Escherichia coli* y *Pseudomonas sp*) están presentes en su mayoría y es probable que entren en las capas más profundas de la piel, afectando significativamente los tejidos (83). Además, los tipos de cocos están presentes en 50% de las heridas crónicas (84).

1.3.4. Abejas sin aguijón

Están registradas aproximadamente 500 especies la mayoría se encuentran en América Latina, Australia, África y Asia oriental y meridional se clasifican en 2 géneros 1 Melipona y Trigona, las Meliponas siendo el más grande (85).

1.4. Formulación del Problema

¿Cuál es la diferencia de la acción cicatrizante entre la miel de abeja Melipona comercial, L- Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos - 2023?

1.5. Justificación e importancia

La alta prevalencia e incidencia de heridas por quemaduras, la resistencia a microorganismos patógenos no solo en nuestro país sino en el mundo y las recientes investigaciones en el campo clínico con productos alternativos nos ha llevado a realizar esta investigación comparando tratamientos biológicos a base de miel de abeja melipona, L-mesitran y químicos como la neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata en lesiones generadas por quemadura en cobayos.

Este trabajo de investigación es importante realizar, debido que actualmente no hay una información estandarizada de carácter científico sobre el uso de miel de abeja Melipona en heridas por quemaduras en animales y humanos, por ello que se ha iniciado esta búsqueda de alternativa que mejore el tratamiento convencional, sienta este un producto alternativo que se encuentra en muchas regiones de nuestro país y de menor costo que los tratamientos farmacológicos.

Nuestros resultados serán útiles para investigaciones futuras en los diferentes ámbitos de la medicina a nivel nacional e internacional, posteriormente establecer nuevas líneas de investigación no solamente del punto de vista clínico sino desde el ámbito farmacológico, industrial y económico.

1.6. Hipótesis

Presenta diferencia significativa la acción cicatrizante entre la miel de abeja Melipoma comercial, L-Mesitrán, Neomicina + Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos-2023.

1.7. Objetivos

Objetivo general

Comparar la acción cicatrizante de la miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos - 2023

Objetivos específicos

- Determinar la reducción diaria del tamaño de las heridas postquemados con la aplicación tópica de la miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos - 2023.
- Determinar el tiempo de cicatrización total de las heridas postquemados con aplicación tópica de la miel de abeja Melipona, L- Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata en cobayos - 2023.

II. METODOS

2.1. Tipo y diseño de investigación

El tipo de investigación tuvo un enfoque cuantitativo

En esta investigación se utilizó el diseño experimental, transversal y prospectivo.

Debido que se manipularon las variables y se formaron dos grupos de forma aleatoria y al azar uno recibió el tratamiento especial y el otro será control, y de corte transversal debido que se realizó en un determinado tiempo en una sola oportunidad.

El diseño experimental que se utilizó fue el "Diseño Intra- sujeto o de medidas repetidas" (86,87), es un diseño unifactorial donde el grupo control y experimental está formado por los mismos sujetos (cobayos).

2.2. Variables, Operacionalización

2.2.1. Variable independiente: Miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata

2.2.2. Variable dependiente: Acción cicatrizante

2.2.3. Operacionalización

VARIABLE	DIMENSIONES	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DEMEDICION	INSTRUMENTO
Variable independiente: Miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata	Miel de abeja Melipona	0.2 ml de miel de abeja Melipona	Cuantitativa continua	De razón	Jeringa estéril de un mililitro e hisopos estériles
	L- Mesitran	gel que contiene 40% miel grado médico			
	Neomicina más Clostebol	Cada 100 gramos contiene: Neomicina Sulfato eq. A neomicina...500.00 mg Clostebol Acetato eq. A clostebol...500.00 mg			
	Sulfadiazina de plata	Sulfadiazina de plata al 1%			
Variable dependiente: Acción cicatrizante	Tamaño de reducción diaria de las heridas	<ul style="list-style-type: none"> • Milímetros 	Cuantitativa continua	De razón	<ul style="list-style-type: none"> • Regla milimetrada y/o papel milimetrado • Calendario en días
	Tiempo de cicatrización de las heridas	<ul style="list-style-type: none"> • Días 			

2.3. Población y muestra

El ensayo se llevó a cabo en 10 cobayos (*Cavia porcellus*) raza Perú, procedentes del Instituto de Innovación Agraria – Lambayeque, con una edad entre 70 a 90 días de nacidos con un peso de entre 800 y 1000 gramos, los cuales fueron asignados aleatoriamente en jaulas de forma independiente.

Diseño y selección de la población y muestra fue tomado de la investigación realizada por Hosseini 2020 (51)

Para disminuir los sesgos de selección se tomaron en cuenta los siguientes criterios

Criterios de inclusión:

- Cobayos de raza Perú
- Cobayos de 70 a 90 días de edad
- Cobayos con un peso de 800 a 1000 gramos
- Cobayos aparentemente sanos (sin deformidades u otros hallazgos patológicos)

Criterios de exclusión:

- Cobayos en estado de gravidez
- Cobayos que hayan sido utilizados en estudios anteriores
- Cobayos que presenten alguna malformación congénita o patología generada en el transcurso de desarrollo

2.4. Procedimiento

2.4.1. Selección y agrupación de los cobayos

Se seleccionaron 10 cobayos de 70 a 90 días de nacidos con un peso de entre 800 a 1000 gramos obtenidos del Instituto de Innovación Agraria – Lambayeque, posteriormente estos fueron llevados en jaulas a través de transporte terrestre (carro) al Laboratorio General de Zoología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo con mucho cuidado para que no sufran lesiones y daños generado por el transporte.

En el laboratorio a cada cobayo se le acondicionó en jaulas independientes con su respectiva numeración para una mejor evaluación, además se evitó que se peleen o sufran daños debidos que son animales agresivos, a todos se les brindó las mismas condiciones temperatura ambiente: 24 °C, humedad: 70–80 %, ciclo regular de luz de 12 horas, oscuridad, cuidados necesarios, comida a base de alfalfa dos veces por día y agua suficiente para que no sufran deshidratación, los restos de la alimentación y de heces fueron eliminados cada vez que se cambie su alimentación debido que pueden alterar el bienestar del animal a demás pueden generar contaminación y alteración del ensayo.

Por el bienestar de los cobayos y el buen desarrollo de la investigación los animales tuvieron todas las condiciones necesarias básicas para una buena calidad de vida.

2.4.2. Preparación y método de ulceración de los cobayos

Con una hoja de navaja estéril para evitar contaminación se afeitó el pelo de la región dorsal específicamente en la parte de los hombros de todos los cobayos, el pelo cortado se colocó dentro de una bolsa biodegradable y se eliminó en el lugar de residuos biológicos, luego una jeringa y aguja estéril se administró anestesia local intramuscular a una dosis de 50 mg por kg de peso corporal de una mezcla 3:1 de ketamina y xilazina, posteriormente se procedió a limpiar el área con una gasa estéril embebida en solución salina al 0.9% luego con otra gasa estéril se colocó povidona yodada para desinfectar , seguido con la gasa estéril embebida en solución salina al 0.9% le limpio los residuos dejado por la aplicación de la povidona yodada y se secó el área de la lesión.

Las lesiones fueron de 1x1 cm, el método consistió en calentar una placa de metal al rojo vivo en mechero que presente la dimensión de 1x1 cm, luego llevarlo sobre la

piel por 10 segundos y retirar para producir una herida de segundo grado, cada vez que se utilizó la plaza de metal se procedió a lavar con agua y detergente para eliminar los restos que queden impregnados y no altere las medidas de las siguientes lesiones (anexo 5).

Cada procedimiento y manipulación de los cobayos se realizó con guantes estériles para evitar el contacto directo de las lesiones con las manos evitando así la contaminación con microorganismos que pueden alterar el proceso de cicatrización generando daño al animal y también alteraciones en la recolección y procesamientos de datos.

2.4.3. Aplicación de los tratamientos

Las lesiones se enumeraron (1, 2, 3, 4) para evitar confusiones, en la herida número “1” se le aplicó con una jeringa estéril 0.2 ml de miel de abeja Melipona (*Melipona ebúrnea*), la cual fue previamente pasteurizada a 80 °C en autoclave para evitar posibles contaminantes del momento de la recolección luego se cubrió con una gasa estéril y se fijó con un esparadrapo, esta miel será adquirida de la empresa SAMACA SAC, meliponario ubicado en el fundo Cristina caserío Nuevo Belén del centro poblado San Miguel de Sumuya Distrito Honoría provincia Puerto Inca, Huánuco – Perú, en la herida número “2” se le aplicó con un hisopo estéril el gel de L-Mesitran esta no recibió ningún tratamiento físico-químico de esterilización debido que tiene un estándar de calidad alto para su uso clínico, esta fue proporcionada por la empresa DROPE SAC, en la herida número “3” se aplicó con una hisopo estéril el ungüento neomicina más Clostebol esta no recibió ningún tratamiento físico-químico de esterilización debido que es un producto químico fabricada por un industria farmacéutica que brinda algo grado de calidad para su uso clínico este fue adquirido de una farmacia de la localidad y en la herida “4” que

corresponderá al grupo control al cual se le aplicó con un hisopo estéril la sulfadiazina de plata que es un producto químico de elaboración farmacéutica, este no recibió ningún tratamiento de esterilización debido que presenta alto grado de calidad para el uso clínico.

El cambio de las gasas con su respectivo tratamiento se realizó cada 24 horas previa limpieza del remanente con gasas estériles y solución salina al 0.9%, estas se almacenaron y se eliminaron en el área de resto biológicos, posteriormente se colocó su respectivo tratamiento, para evitar que el animal se manipule o se contamine la lesión fue cubierta con nuevas gasas estériles.

Tras la realización del cambio de gasas se aprovechó en evaluar el tiempo y el tamaño de la herida estos datos se anotaron en una base de datos generado en un Excel (anexo 3 y anexo 5).

Todos los procedimientos realizados sobre el cuidado y evaluación de las heridas de los animales en el ensayo se realizó con su respectivo uso de guantes estériles como manda la Guía para instalaciones y cuidado de animales de laboratorio (88).

2.4.4. Evaluación clínica y medición de las heridas

Para el mejor manejo y control del ensayo la recolección de los datos se realizó en una ficha diseñada por investigadores anexo 3.

Las evaluaciones del tamaño de la herida, la medida fue cada 24 horas con una regla milimetrada o con papel milimetrado para obtener mejor certeza, estos datos se apuntaron en base de datos generado por los investigadores (anexo 3 y anexo 5).

La primera medida se realizó al finalizar la lesión y se anota en la ficha de cada animal, posteriormente se midió cada día después de cada limpieza estos se anotaron en la ficha de control de cada animal según su identificación y número asignado.

La reducción diaria de la herida se obtuvo al restar entre el tamaño de la herida medido el día anterior menos el tamaño de la herida medido el día actual, al finalizar la investigación se sumaron los datos obtenidos y se calculó el promedio de reducción diaria del tamaño de la herida.

Tiempo de cicatrización total: Se calculó midiendo el tiempo en que la herida cerró completamente en cada individuo de cada tratamiento. La evaluación del cierre total de la herida se realizó de forma visual, se declaró herida cicatrizada totalmente cuando la epidermis este íntegra y del mismo color que la piel adyacente. En la ficha control se anotó el número de días, desde la realización de la cirugía hasta el cierre total de la herida. Al finalizar se realizó la suma de los datos y se calculó el promedio del tiempo de cicatrización total para cada tratamiento.

El presente estudio tuvo un tiempo de evaluación de 20 días tiempo promedio en que una herida logra cicatrizar según el estudio realizada por Hosseini 2020 (51).

2.5. Procedimiento de análisis de datos

El procesamiento estadístico de datos se realizó con el programa Microsoft Excel versión 2019 y el programa estadístico IBM SPSS.V.25 para Windows.

Los datos obtenidos se ordenaron en tablas y figuras que permitieron mejorar la interpretación, para las variables cualitativas se utilizó la distribución de frecuencias, mientras que para las variables numéricas se utilizó la media o promedio \pm la desviación estándar de la media.

Los datos y la información obtenidos se analizaron mediante ANOVA de dos vías y pruebas de Duncan.

2.6. Criterios éticos

El uso de los animales para la investigación científica ha sido y será de gran importancia para el desarrollo humano, gracias a estos animales hay grandes descubrimientos en la biología, fisiología y salud humana, es por ello que el uso de animales en experimentación y docencia debe ser realizado con respeto.

La presente investigación tuvo en cuenta los principios éticos del uso de animales en la experimentación y enseñanza, sujetos a la supervisión y regulación por los comités institucionales de cuidado y uso de animales (IACUC), la cual están contempladas en la mejora de las prácticas y uso en investigación con animales de experimentación para generar el menor daño posible y sufrimiento animal y El Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán vela el por respeto a la vida, la naturaleza y salud de los seres vivos que participen en el proceso de investigación (anexo 2).

Se empleó solamente el número necesario para demostrar o rechazar las hipótesis expuestas en la investigación, a estos no se les generó cualquier daño, dolor y sufrimiento fuera o innecesario del tiempo requerido, por tal motivo estos animales estuvieron en un ambiente donde tengan todas las condiciones necesarias por una buena calidad de vida, con luz, agua y alimentación necesaria, al momento de la experimentación estos fueron expuestos al dolor mínimo para alcanzar los objetivos de la investigación, de igual manera, la duración de la experimentación fue lo más corta posible.

Los investigadores se hicieron cargo de velar por la integridad de todos los animales del ensayo y también se hicieron cargo de que estos sufran lo menos posible en el transcurso del experimento. Cuando el experimento haya finalizado y las heridas hayan cicatrizado, los investigadores se aseguraron que todos los animales fueron regresados a su lugar

correspondiente con el mínimo daño posible, en caso sufran un daño irreparable que pelagra su vida estos serán sacrificados.

2.7. Criterios de rigor científico

- En este estudio, se han implementado varias estrategias para asegurar el rigor en la investigación. Estas estrategias incluyen una metodología clara, un diseño de investigación adecuado, una muestra adecuada para la investigación, un análisis estadístico adecuado, una revisión exhaustiva de la literatura, se revisaron los datos y los resultados, se analizaron los resultados con un sentido crítico, se documentó los procedimientos de investigación, se obtuvo la confirmación de los resultados mediante la replicación a través de la consistencia de los datos y resultados y finalmente mediante la evaluación de la relación de cada uno de los tratamientos.
- Para garantizar la validez externa se logró mediante la aplicación de estrategias tales como la comparación con estudios previos, la triangulación de métodos o la obtención de confirmación de los resultados mediante la comparación con estudios independientes y la discusión de los resultados con otros trabajos de similar investigación.
- Para garantizar la fiabilidad interna se logró mediante la aplicación de estrategias tales como la evaluación de criterios, el análisis estadístico como la prueba de ANOVA y la prueba de Duncan
- Para garantizar la objetividad o fiabilidad externa se logró mediante la realización de pruebas de replicación en diferentes grupos, la comparación de los resultados de los participantes entre sí, la realización de pruebas de transferencia de conocimiento y la verificación de los resultados con datos de fuentes externas como trabajos de investigación similares.

III. RESULTADOS

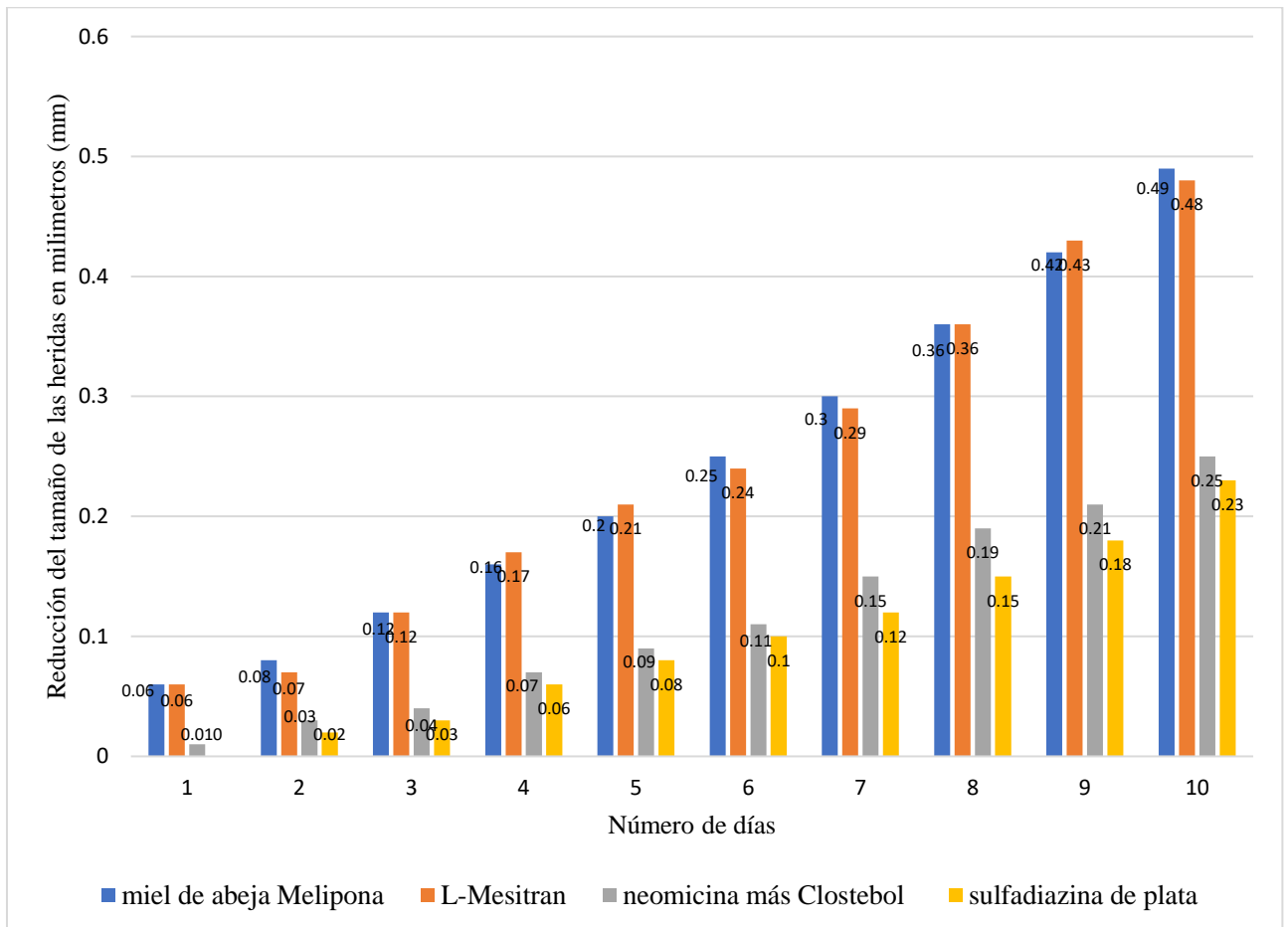
Tabla 1 Acción cicatrizante de la miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata

TRATAMIENTOS	MEDIA	<i>P</i> (0.05)
Miel de abeja Melipona	0.2440	
L-Mesitran	0.2430	0.008
Neomicina + Clostebol	0.1150	
Sulfadiazina de plata	0.0970	

Nota: datos de la investigación- elaboración propia

De los cuatro tratamiento empleados y analizados por análisis de varianza, se demuestra que existe diferencia significativa frente a la acción cicatrizante ($P < 0.05$), inclusive también al comparar la miel de Melipona y L-Mesitran, neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata ($P < 0.05$) respectivamente (anexo3).

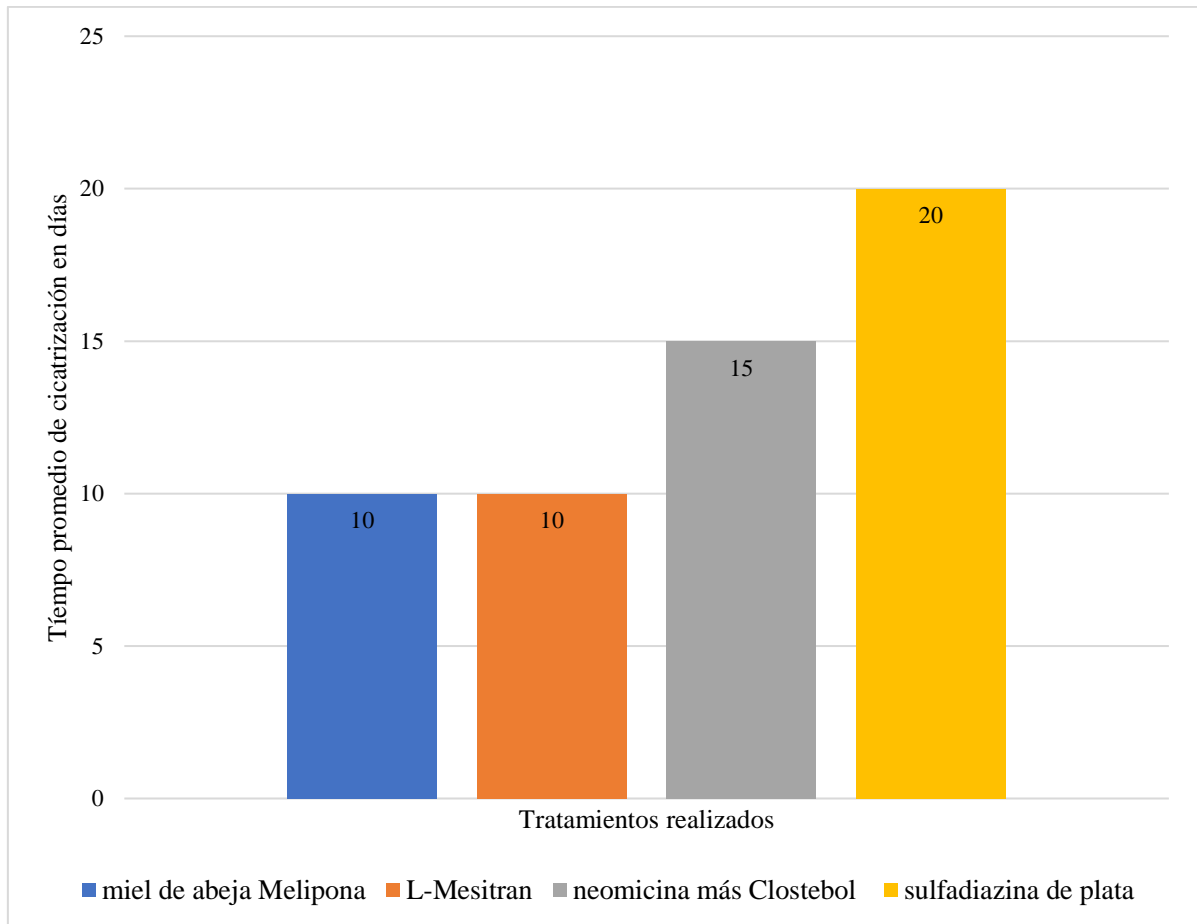
Figura 1. Reducción diaria del tamaño de las heridas postquemados con la aplicación tópica de la miel de abeja Melipona, L-Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina



Nota: datos de la investigación- elaboración propia

Reducción diaria del tamaño de las heridas postquemadura confirmado en los cuatro tratamientos, en la figura 1 se muestra que la miel de abeja Melipona y la L-Mesitran tienen un promedio similar con lo que respecta a la reducción del tamaño de las heridas, en comparación con los que recibieron la neomicina más clostebol y el tratamiento que presentó más baja tasa de reducción en el tamaño de la herida fue la sulfadiazina de plata respectivamente (anexo 6).

Figura 2. Tiempo de cicatrización total de las heridas post quemados con aplicación tópica de la miel de abeja Melipona, L- Mesitran, Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata



Nota: datos de la investigación- elaboración propia

Tiempo de cicatrización en días de las heridas postquemadura confirmado en los cuarto tratamientos en la Figura 2 se muestra que las heridas tratadas con miel de abeja Melipona y la L- Mesitran son similares a comparación de las heridas tratadas con neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata durando un tiempo de 15 y 20 días respectivamente

3.4 Discusión de resultados.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la investigación se encontró que cada lesión post tratamiento si presentaron cicatrización siendo menor tiempo para los tratamientos a base de miel de abeja Melipona y la L-Mesitran y mayor tiempo de cicatrización para las heridas tratadas con neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata. Nuestros resultados fueron coherentes con Nufio (2018) donde afirma que cualquier derivado de miel de abeja presenta buena acción cicatrizante debido que esta presenta muchas propiedades (55) como hidratante, epitelización y regenerador de tejidos (78,79) además es antibacterianas, antimicóticas y antivirales (25, 26) ya que estos últimos son factores que retardan la cicatrización (76), para Grajales-Conesa et al (2018) la miel de abeja Melipona sin combinar presentó alta tasa de epitelización en el tratamiento de heridas, datos similares encontrado en la evaluación de las heridas de nuestra investigación tratadas con miel de abeja Melipona (56).

Tras realizar el análisis estadístico de los resultados se encontró diferencias entre cada uno de los tratamientos, las heridas tratadas con miel de abeja Melipona y L-Mesitran tienen similar efecto cicatrizante, las heridas tratadas con miel de abeja Melipona y las heridas tratadas Sulfadiazina de plata se encontró diferencia estadísticamente significativa, por otro lado las heridas tratadas con la L-Mesitran y las heridas tratadas con Sulfadiazina de plata también presentaron diferencias significativas con estos datos se afirma que la miel de abeja Melipona y L-Mesitran presenta mayor acción cicatrizante que la neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata, resultados similares a la investigación realizada por Malik et al (2010) donde encontró que la miel de abeja presenta mayor acción cicatrizante y menor estadía hospitalaria frente a la sulfadiazina de plata (55), Hosseini et al (2020) afirma que la miel presenta alta acción cicatrizante debido a sus compuestos y propiedades bioquímicas, además menciona al combinar la

miel con leche esté presente mejor acción cicatrizantes frente a la miel sola (58), de estos resultados se puede inferir que la acción cicatrizante de la miel de abeja Melipona y L-Mesitran es debido a su composición química la cual está influenciada por el origen botánico (43, 44), estudios han demostrado la existencia de aproximadamente 200 compuestos diferentes (89) dentro de los cuales incluyen agua, azúcares, vitaminas, enzimas, aminoácidos, minerales, ácidos fenólicos y flavonoides (90), los ácidos fenólicos (ácidos cafeico, elágico, ferúlico y p -cumárico), flavonoides (apigenina, crisina, galangina, hesperetina, kaempferol, pinocembrina y quercetina) y antioxidantes, como tocoferoles, ácido ascórbico, superóxido dismutasa, catalasa y glutatión reducido juegan (91,92) son los que influyen en la cicatrización (93), estos compuestos actúan de manera sinérgica no de forma independiente (94).

Además brinda otras propiedades como controlar el crecimiento bacteriano (27, 28), antimicrobianas (26), inflamatorias (25) y antioxidantes (92) que son factores que interfieren en una buena cicatrización (75,78) estas propiedades hacen que se rompa la cadena de radicales libres y reduzca la contaminación de la herida (23,24) también cumple una función como agente hidratante generando protección al tejido de los mediadores inflamatorios tóxicos promoviendo la angiogénesis y circulación de oxígeno (30,67).

Se necesita más investigación para establecer el potencial de una mezcla tópica (45), los productos de la miel de abejas parecen completar las deficiencias de los demás de uso farmacéutico comercial es por ello que tiene un mejor impacto en el proceso de cicatrización (34,42).

Es esencial comprender el mecanismo farmacológico de la miel de abeja enfocado hacia la fisiología de la piel herida para optimizar la tasa de curación en el futuro (68) y así lograr la cicatrización de la herida en un menor tiempo posible.

IV. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. Conclusiones

De la investigación se puede concluir:

- Los tratamientos con miel de abeja Melipona y L-Mesitran presentaron mayor acción cicatrizante frente a los tratamientos de Neomicina más Clostebol y Sulfadiazina de plata con respecto al tamaño y tiempo de cicatrización de las heridas por quemadura.
- La miel de abeja Melipona y el L-Mesitran por ser productos naturales tienen aspectos y características muy similares estos lograron reducir más rápido el tamaño de las heridas post quemadura en relación a los tratamientos de neomicina más clostebol y sulfadiazina de plata.
- La miel de abeja Melipona y el L-Mesitran emplearon menor tiempo en cicatrizar las heridas post quemadura a comparación de las heridas tratadas con neomicina y la sulfadiazina de plata que son productos químicos.

4.2. Recomendaciones

- Realizar más estudios en poblaciones más amplias para poder tener una mejor validez con lo que respecta a la acción cicatrizante de la miel de abeja y la L-Mesitran y así poder tener un mejor enfoque a la hora de la aplicación.
- Considerando la importancia de esta investigación y de los resultados obtenidos, se recomienda el uso clínico de la miel de abeja Melipona y el L-Mesitran en el tratamiento de las heridas por quemaduras, puesto que mejoran notablemente la acción cicatrizante, siempre teniendo en cuenta que es un producto natural y puede estar contaminado por microorganismos que se encuentran en el medio ambiente.
- Se recomienda que el uso de la miel de abeja Melipona siempre y cuando pase por procesos exhaustivos y rigurosos de esterilización con el fin de evitar posibles contaminantes para la correcta aplicación en el tratamiento de la cicatrización.
- Se recomienda profundizar el estudio en seres humano para poder comprobar y garantizar el uso y eficacia de la miel de abeja Melipona.
- Ampliar investigaciones con lo que respecta al costo de producción para promover el desarrollo de esta miel y así lograr reducir el costo para poder competir en el mercado con los productos químicos como la neomicina, sulfadiazina de plata así tener una buena aceptación por la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Negut I, Grumezescu V, Grumezescu A. Treatment Strategies for Infected Wounds. *Mol Basel Switz.* 2018;23(9):E2392.
2. Derkenne C, Ronchi L, Prunet B. Management of Burns. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1188.
3. Ozthail D, Wolf S. Prevention and treatment of burn wound infections: the role of topical antimicrobials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(6):881-96.
4. Collier Z, Bourcier A, Naidu P, Magee W, Potokar T, Gillenwater J. 57 Understanding the Burden of Burn Injury in Latin America & the Caribbean. *J Burn Care Res.* 2022;43(Supplement_1):S39-40.
5. Kuropatnicki A, Kłósek M, Kucharzewski M. Honey as medicine: historical perspectives. *J Apic Res.* 2018;57(1):113-8.
6. Eteraf-Oskouei T, Najafi M. Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(6):731-42.
7. Greenhalgh D. Management of Burns. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2349-59.
8. Santos A, Biluca F, Braghini F, Gonzaga L, Costa A, Fett R. Phenolic composition and biological activities of stingless bee honey: An overview based on its aglycone and glycoside compounds. *Food Res Int Ott Ont.* 2021;147:110553.
9. Biluca F, da Silva B, Caon T, Mohr E, Vieira G, Gonzaga L, et al. Investigation of phenolic compounds, antioxidant and anti-inflammatory activities in stingless bee honey (Meliponinae). *Food Res Int Ott Ont.* 2020;129:108756.

10. Lachiewicz A, Hauck C, Weber D, Cairns B, van Duin D. Bacterial Infections After Burn Injuries: Impact of Multidrug Resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2017;65(12):2130-6.
11. Robben P, Ayalew M, Chung K, Ressler R. Multi-Drug-Resistant Organisms in Burn Infections. *Surg Infect.* 2021;22(1):103-12.
12. Cleland H, Tracy L, Padiglione A, Stewardson A. Patterns of multidrug resistant organism acquisition in an adult specialist burns service: a retrospective review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):82.
13. Durazzo A, Lucarini M, Plutino M, Lucini L, Aromolo R, Martinelli E, et al. Bee Products: A Representation of Biodiversity, Sustainability, and Health. *Life Basel Switz.* 2021;11(9):970.
14. Tsagkaris A, Koulis G, Danezis G, Martakos I, Dasenaki M, Georgiou C, et al. Honey authenticity: analytical techniques, state of the art and challenges. *RSC Adv.* 2021;11(19):11273-94.
15. Ratajezak M, Kaminska D, Matuszewska E, Hołderna-Kedzia E, Rogacki J, Matysiak J. Promising Antimicrobial Properties of Bioactive Compounds from Different Honeybee Products. *Mol Basel Switz.* 2021;26(13):4007.
16. Jeschke M, van Baar M, Choudhry M, Chung K, Gibran N, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primer.* 2020;6(1):11.
17. Hall C, Hardin C, Corkins C, Jiwani A, Fletcher J, Carlsson A, et al. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds. *Compr Physiol.* 2017;8(1):371-405.

18. Wang Y, Beekman J, Hew J, Jackson S, Issler-Fisher A, Parungao R, et al. Burn injury: Challenges and advances in burn wound healing, infection, pain and scarring. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:3-17.
19. Organización Mundial de la Salud. Quemaduras [Internet]. 2018 [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/burns>
20. Global Burden of Disease (GBD). GBD Results [Internet]. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019 [citado 3 de julio de 2022]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
21. Gacto-Sanchez P. Surgical treatment and management of the severely burn patient: Review and update. *Med Intensiva.* 2017;41(6):356-64.
22. Dumitru C, Neacsu I, Grumezescu A, Andronescu E. Bee-Derived Products: Chemical Composition and Applications in Skin Tissue Engineering. *Pharmaceutics.* 2022;14(4):750.
23. Esa N, Ansari M, Razak S, Ismail N, Jusoh N, Zawawi N, et al. A Review on Recent Progress of Stingless Bee Honey and Its Hydrogel-Based Compound for Wound Care Management. *Mol Basel Switz.* 2022;27(10):3080.
24. Abd Jalil M, Kasmuri A, Hadi H. Stingless Bee Honey, the Natural Wound Healer: A Review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30(2):66-75.
25. Borsato D, Prudente A, Döll-Boscardin P, Borsato A, Luz C, Maia B, et al. Topical anti-inflammatory activity of a monofloral honey of *Mimosa scabrella* provided by *Melipona marginata* during winter in southern Brazil. *J Med Food.* 2014;17(7):817-25.

26. Ramón-Sierra J, Martínez-Guevara J, Pool-Yam L, Magaña-Ortiz D, Yam-Puc A, Ortiz-Vázquez E. Effects of phenolic and protein extracts from *Melipona beecheii* honey on pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Sci Biotechnol*. 2020;29(7):1013-21.
27. Zulkhairi Amin F, Sabri S, Mohammad S, Ismail M, Chan K, Ismail N, et al. Therapeutic Properties of Stingless Bee Honey in Comparison with European Bee Honey. *Adv Pharmacol Sci*. 2018;2018:e6179596.
28. Zapata-Vahos I, Henao-Rojas J, Yepes-Betancur D, Marín-Henao D, Giraldo Sánchez C, Calvo-Cardona S, et al. Physicochemical Parameters, Antioxidant Capacity, and Antimicrobial Activity of Honeys from Tropical Forests of Colombia: *Apis mellifera* and *Melipona eburnea*. *Foods Basel Switz*. 2023;12(5):1001.
29. Luiza Rolim Bezerra M, Gouveia-Nhanca M, D' Angelo da Silva Andrade A, Oliveira Pinheiro R, Francisco Alves A, Carolina de Paiva Sousa M, et al. Malicia honey (*Mimosa quadrivalvis* L.) produced by the jandaíra bee (*Melipona subnitida* D.) improves depressive-like behaviour, somatic, biochemical and inflammatory parameters of obese rats. *Food Res Int Ott Ont*. 2023;164:112391.
30. Pimentel T, Rosset M, de Sousa J, de Oliveira L, Mafaldo I, Pintado M, et al. Stingless bee honey: An overview of health benefits and main market challenges. *J Food Biochem*. 2022;46(3):e13883.
31. Ramón-Sierra J, Villanueva M, Rodríguez-Mendiola M, Reséndez-Pérez D, Ortiz-Vázquez E, Arias-Castro C. Characterization of a non-glycosylated fraction from honey proteins of *Melipona beecheii* with antimicrobial activity against *Escherichia coli* O157:H7. *J Appl Microbiol*. 2021;130(6):1913-24.

32. Gopal R, Lo A, Masrol M, Lai C, Zain N, Saidin S. Susceptibility of Stingless Bee, Giant Bee and Asian Bee Honeys Incorporated Cellulose Hydrogels in Treating Wound Infection. *Malays J Fundam Appl Sci.* 2021;17(3):242-52.
33. Hau-Yama N, Magaña-Ortiz D, Oliva A, Ortiz-Vázquez E. Antifungal activity of honey from stingless bee *Melipona beecheii* against *Candida albicans*. *J Apic Res.* 2020;59(1):12-8.
34. Tharakan T, Bent J, Tavaluc R. La miel como tratamiento en otorrinolaringología: una revisión por subespecialidad. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019;128(3):193-207.
35. Abuelgasim H, Albury C, Lee J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid-Based Med.* 2021;26(2):57-64.
36. Olas B. Honey and Its Phenolic Compounds as an Effective Natural Medicine for Cardiovascular Diseases in Humans? *Nutrients.* 2020;12(2):283.
37. Mohd Ramli E, Sukalingam K, Kamaruzzaman M, Soelaiman I, Pang K, Chin K. Direct and Indirect Effect of Honey as a Functional Food Against Metabolic Syndrome and Its Skeletal Complications. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14:241-56.
38. Ramli N, Chin K, Zarkasi K, Ahmad F. A Review on the Protective Effects of Honey against Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2018;10(8):1009.
39. Rosli F, Hazemi M, Akbar M, Basir S, Kassim H, Bunawan H. Stingless Bee Honey: Evaluating Its Antibacterial Activity and Bacterial Diversity. *Insects.* 2020;11(8):500.

40. Masad R, Haneefa S Mohamed Y, Al-Sbiei A, Bashir G, Fernandez-Cabezudo M, et al. The Immunomodulatory Effects of Honey and Associated Flavonoids in Cancer. *Nutrients*. 2021;13(4):1269.
41. Badolato M, Carullo G, Cione E, Aiello F, Caroleo M. From the hive: Honey, a novel weapon against cancer. *Eur J Med Chem*. 2017;142:290-9.
42. Domingos S, Clebis V, Nakazato G, de Oliveira Jr A, Takayama Kobayashi RK, Peruquetti RC, et al. Antibacterial activity of honeys from Amazonian stingless bees of *Melipona* spp. and its effects on bacterial cell morphology. *J Sci Food Agric*. 2021;101(5):2072-7.
43. Rao P, Krishnan K, Salleh N, Gan S. Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees and stingless bees: a comparative review. *Rev Bras Farmacogn*. 2016;26:657-64.
44. Salonen A, Virjamo V, Tammela P, Fauch L, Julkunen-Tiitto R. Screening bioactivity and bioactive constituents of Nordic unifloral honeys. *Food Chem*. 2017;237:214-24.
45. Martinotti S, Laforenza U, Patrone M, Moccia F, Ranzato E. Honey-Mediated Wound Healing: H₂O₂ Entry through AQP3 Determines Extracellular Ca²⁺ Influx. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):764.
46. Angioi R, Morrin A, White B. The Rediscovery of Honey for Skin Repair: Recent Advances in Mechanisms for Honey-Mediated Wound Healing and Scaffolded Application Techniques. *Appl Sci*. 2021;11(11):5192.

47. Nair H, Tatavilis N, Pospíšilová I, Kučerová J, Cremers N. Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria and Prevents Amputation in Diabetics with Infected Ulcers: A Prospective Case Series. *Antibiotics*. 2020;9(9):529.
48. Advancis Medical Activon Manuka Honey. Wound Dressing Selection Guide [Internet]. 2022 [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://us.advancismedical.com/>
49. Smaropoulos E, Cremers N. The pro-healing effects of medical grade honey supported by a pediatric case series. *Complement Ther Med*. 2019;45:14-8.
50. Mthanti S, Pelle G, Cremers N. L-Mesitran Foam: Evaluation of a New Wound Care Product. *Case Rep Dermatol Med*. 2022;2022:e4833409.
51. Hermanns R, Mateescu C, Thrasyvoulou A, Tananaki C, Wagener F, Cremers NAJ. Defining the standards for medical grade honey. *J Apic Res*. 2020;59(2):125-35.
52. Bogdanov S, Lüllmann C, Martin P, von der Ohe W, Russmann H, Vorwohl G, et al. Honey quality and international regulatory standards: review by the International Honey Commission. *Bee World*. 1999;80(2):61-9.
53. Thrasyvoulou A, Tananaki C, Goras G, Karazafiris E, Dimou M, Liolios V, et al. Legislation of honey criteria and standards. *J Apic Res*. 2018;57(1):88-96.
54. Norman G, Christie J, Liu Z, Westby M, Jefferies J, Hudson T, et al. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 13 de julio de 2022];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011821.pub2/full>

55. Nufio Oliva M. Comparación del efecto cicatrizante de la miel de abeja maya (*Melipona beecheii*) versus la miel de abeja melífera (*Apis mellifera*) en heridas post-castración en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) [Internet] [other]. Universidad de San Carlos de Guatemala; 2018 [citado 7 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.repositorio.usac.edu.gt/8950/>
56. Grajales-Conesa J, Ibarias-Toledo C, Ruíz-Toledo J, Sánchez D. Mieles de abejas sin aguijón en el tratamiento de úlceras de pie diabético. *Salud Pública México*. 2018;60(1):102-4.
57. Malik K, Malik M, Aslam A. Honey compared with silver sulphadiazine in the treatment of superficial partial-thickness burns. *Int Wound J*. 2010;7(5):413-7.
58. Hosseini S, Fekrazad R, Malekzadeh H, Farzadinia P, Hajiani M. Evaluation and comparison of the effect of honey, milk and combination of honey–milk on experimental induced second-degree burns of Rabbit. *J Fam Med Prim Care*. 2020;9(2):915-20.
59. Nizama M. Comparación de la Miel de Abeja y Violeta de Genciana en la Cicatrización de Heridas en Cuyes (*Cavia Porcellus*)” [Internet]. [Lambayeque - Perú]: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo; 2018 [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/1415>
60. Artieda C. Efectividad cicatrizante y anti infecciosa del ácido hialurónico y miel de abeja en la mucosa de cobayos, Universidad Central del Ecuador, periodo 2019 [Internet]. [Quito - Ecuador]: Universidad Central del Ecuador; 2020 [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/21409>

61. Loya Y. Comparación histopatológica del efecto cicatrizante de 2 tratamientos alternativos versus 1 tratamiento convencional en heridas experimentales dérmicas en cobayos en campo [Internet]. [Quito - Ecuador]: Universidad Central del Ecuador; 2018 [citado 14 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/17186>
62. Tottoli E, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):E735.
63. Guo S, Dipietro L. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219-29.
64. Wilkinson H, Hardman M. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol*. 2020;10(9):200223.
65. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11(5):700.
66. Ahmed A, Hoekstra M, Hage J, Karim R. Honey-medicated dressing: transformation of an ancient remedy into modern therapy. *Ann Plast Surg*. 2003;50(2):143-7.
67. Ramón-Sierra J, Villanueva M, Yam-Puc A, Rodríguez-Mendiola M, Arias-Castro C, Ortiz-Vázquez E. Antimicrobial and antioxidant activity of proteins isolated from *Melipona beecheii* honey. *Food Chem X*. 2022;13:100177.
68. Azim M, Perveen H, Mesaik M, Simjee S. Antinociceptive activity of natural honey in thermal-nociception models in mice. *Phytother Res PTR*. 2007;21(2):194-7.

69. Alwaeely F, Madlum K, Alsaadi M. Immunomodulatory Effect of Propolis on Foxp3 Gene Expression in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Stimulated in vitro with Pseudomonas Aeruginosa Ag. Arch Razi Inst. 2021;76(4):887-94.
70. Sajid M, Azim M. Characterization of the nematicidal activity of natural honey. J Agric Food Chem. 2012;60(30):7428-34.
71. Al-Hatamleh M, Boer J, Wilson K, Plebanski M, Mohamud R, Mustafa M. Antioxidant-Based Medicinal Properties of Stingless Bee Products: Recent Progress and Future Directions. Biomolecules. 2020;10(6):E923.
72. Almasaudi S. The antibacterial activities of honey. Saudi J Biol Sci. 2021;28(4):2188-96.
73. Demidova-Rice T, Durham J, Herman I. Wound Healing Angiogenesis: Innovations and Challenges in Acute and Chronic Wound Healing. Adv Wound Care. 2012;1(1):17-22.
74. Bowers S, Franco E. Chronic Wounds: Evaluation and Management. Am Fam Physician. 2020;101(3):159-66.
75. Roshangar L, Soleimani Rad J, Kheirjou R, Reza Ranjkesh M, Ferdowsi Khosroshahi A. Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. Wounds Compend Clin Res Pract. 2019;31(12):308-15.
76. Rowan M, Cancio L, Elster E, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. Crit Care Lond Engl. 2015;19:243.

77. Tacconelli E, Górska A, De Angelis G, Lammens C, Restuccia G, Schrenzel J, et al. Estimating the association between antibiotic exposure and colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative bacteria using machine learning methods: a multicentre, prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(1):87-94.
78. Luqman A, Götz F. The Ambivalent Role of Skin Microbiota and Adrenaline in Wound Healing and the Interplay between Them. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4996.
79. Park J, Seo Y, Choi Y, Kym D, Lee J. Changes in the prevalence of causative pathogens isolated from severe burn patients from 2012 to 2017. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2020;46(3):695-701.
80. Palmieri T. Infection Prevention: Unique Aspects of Burn Units. *Surg Infect.* 2019;20(2):111-4.
81. Ho A, Chambers R, Malic C, Papp A. Universal contact precautions do not change the prevalence of antibiotic resistant organisms in a tertiary burn unit. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2017;43(2):265-72.
82. Gallaher J, Banda W, Lachiewicz A, Krysiak R, Purcell L, Charles A. Predictors of multi-drug resistance in burn wound colonization following burn injury in a resource-limited setting. *Burns J Int Soc Burn Inj.* 2021;47(6):1308-13.
83. van Duin D, Strassle P, DiBiase L, Lachiewicz A, Rutala W, Eitas T, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control.* 2016;44(12):1511-6.

84. Vickers M, Malacova E, Milinovich G, Harris P, Eriksson L, Dulhunty J, et al. Modifiable risk factors for multidrug-resistant Gram-negative infection in critically ill burn patients: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2019;89(10):1256-60.
85. Rasmussen C, Cameron S. Global stingless bee phylogeny supports ancient divergence, vicariance, and long distance dispersal. *Biol J Linn Soc.* 2010;99(1):206-32.
86. Chinchilli V, Esinhart J. Design and Analysis of Intra-Subject Variability in Cross-Over Experiments. *Stat Med.* 1996;15(15):1619-34.
87. Center B, Skiba R, Casey A. A Methodology for the Quantitative Synthesis of Intra-Subject Design Research. *J Spec Educ.* 1985;19(4):387-400.
88. Prepared by the Animal Facilities Standards Committee of the Animal Care Panel. Guide for Laboratory Animal Facilities and Care. *ILAR J.* 2021;62(3):345-58.
89. Ramanauskiene K, Stelmakiene A, Briedis V, Ivanauskas L, Jakštas V. The quantitative analysis of biologically active compounds in Lithuanian honey. *Food Chem.* 2012;132(3):1544-8.
90. Ciulu M, Solinas S, Floris I, Panzanelli A, Pilo MI, Piu PC, et al. RP-HPLC determination of water-soluble vitamins in honey. *Talanta.* 2011;83(3):924-9.
91. Can Z, Yildiz O, Sahin H, Akyuz Turumtay E, Silici S, Kolayli S. An investigation of Turkish honeys: Their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. *Food Chem.* 2015;180:133-41.

92. Escriche I, Kadar M, Juan-Borrás M, Domenech E. Suitability of antioxidant capacity, flavonoids and phenolic acids for floral authentication of honey. Impact of industrial thermal treatment. *Food Chem.* 2014;142:135-43.
93. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. *Burns.* 1998;24(2):157-61.
94. Patricia V, Oliverio V, Triny L, Favián M. Meliponini biodiversity and medicinal uses of pot-honey from El Oro province in Ecuador. *Emir J Food Agric.* 2015;27(6):502-6.

ANEXOS

ANEXO N° 1. PREVALENCIA DE QUEMADOS EN PERÚ

The screenshot shows the IHME GHDx GBD Results interface. The main content is a table titled "Cause of death or injury" with the following data:

Mea...	Me...	Cause	Locat...	Age	Sex	Year	Val	Upper	Lower
Prevalence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2019	770,168.05	920,063.89	646,502.82
Prevalence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2018	760,474.51	908,886.74	639,556.29
Prevalence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2017	744,904.41	891,589.32	624,805.89
Incidence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2019	81,627.77	102,321.88	60,831.67
Incidence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2018	81,390.80	103,245.05	60,969.25
Incidence	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2017	80,373.18	102,638.01	59,587.52
Deaths	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2019	277.56	443.60	185.67
Deaths	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2018	272.35	439.87	182.35
Deaths	Number	Fire, heat, and hot substances	Peru	All ages	Both sexes	2017	266.60	432.17	184.13

The interface includes navigation options for "Table", "Charts", and "About", a "Sign out" button, and a footer with the text: "Institute for Health Metrics and Evaluation GBD 2019 © 2022 University of Washington".

Fuente: Global Burden of Disease (GBD) <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

ANEXO N° 2: DICTAMEN DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ETICA

COMITÉ INSTITUCIONAL DE
ÉTICA EN INVESTIGACIÓN - CIEI

USS | UNIVERSIDAD
SEÑOR DE SIPÁN

DICTAMEN DE APROBACIÓN DEL CIEI

“Año de la Unidad, la Paz y el Desarrollo”

Chiclayo, 14 de febrero del 2023.

El Comité Institucional de Ética para la Investigación de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, habiendo deliberado siguiendo los procedimientos vigentes, fundamentados en los principios éticos de la investigación y sus normativas, respecto al proyecto titulado: ACCIÓN CICATRIZANTE DE LA MIEL DE ABEJA MELIPONA, L-MESITRAN, NEOMICINA MÁS CLOSTEBOL Y SULFADIAZINA DE PLATA EN COBAYOS – 2023 con código 0341-14022023-CIEI, tomó la siguiente decisión: **APROBADO** con vigencia por 1 año.

Presidencia CIEI David Yeret Rodríguez Salazar	DNI 40556856	
Secretaría Técnica Delia Florencia Dávila Vigil	DNI 17623265	
Miembro titular Isabel Graciela Lizárraga de Maguiña	DNI 43154501	
Miembro titular Anibal Alviz Meza	CE 003974953	
Miembro titular Edward Aurora Vigo	DNI 47153998	

ANEXO N° 3: EVALUACIÓN DIARIA DEL TAMAÑO DE LA HERIDA

Evaluación/día	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
miel de abeja Melipona	0.06	0.08	0.12	0.16	0.2	0.25	0.3	0.36	0.42	0.49
L-Mesitran	0.06	0.07	0.12	0.17	0.21	0.24	0.29	0.36	0.43	0.48
neomicina más Clostebol	0.01	0.03	0.04	0.07	0.09	0.11	0.15	0.19	0.21	0.25
sulfadiazina de plata	0	0.02	0.03	0.06	0.08	0.1	0.12	0.15	0.18	0.23

ANEXO N° 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS CUATRO TRATAMIENTOS EN EL PROGRAMA SPSS

ANOVA

DIAS

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	,191	3	,064	4,620	,008
Dentro de grupos	,495	36	,014		
Total	,686	39			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: DIAS

HSD Tukey

(I) TRATAMIENTOS	(J) TRATAMIENTOS	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
MIEL DE ABEJA	L-mesitran	,00100	,05246	1,000	-,1403	,1423
MELIPONA	Neomicina más	,12900	,05246	,084	-,0123	,2703
	Clostebol					
	Sulfadiazina de plata	,14700*	,05246	,039	,0057	,2883
L-mesitran	MIEL DE ABEJA	-,00100	,05246	1,000	-,1423	,1403
	MELIPONA					
	Neomicina más	,12800	,05246	,087	-,0133	,2693
	Clostebol					
Sulfadiazina de plata	MIEL DE ABEJA	,14600*	,05246	,041	,0047	,2873
	MELIPONA					
	Neomicina más	-,12900	,05246	,084	-,2703	,0123
	Clostebol					
L-mesitran	MIEL DE ABEJA	-,12800	,05246	,087	-,2693	,0133
	MELIPONA					
	Sulfadiazina de plata	,01800	,05246	,986	-,1233	,1593
Sulfadiazina de plata	MIEL DE ABEJA	-,14700*	,05246	,039	-,2883	-,0057
	MELIPONA					
	L-mesitran	-,14600*	,05246	,041	-,2873	-,0047
	Neomicina más	-,01800	,05246	,986	-,1593	,1233
Clostebol						

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

DIAS

HSD Tukey^a

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Sulfadiazina de plata	10	,0970	
Neomicina más Clostebol	10	,1150	,1150
L-mesitran	10		,2430
MIEL DE ABEJA MELIPONA	10		,2440
Sig.		,986	,084

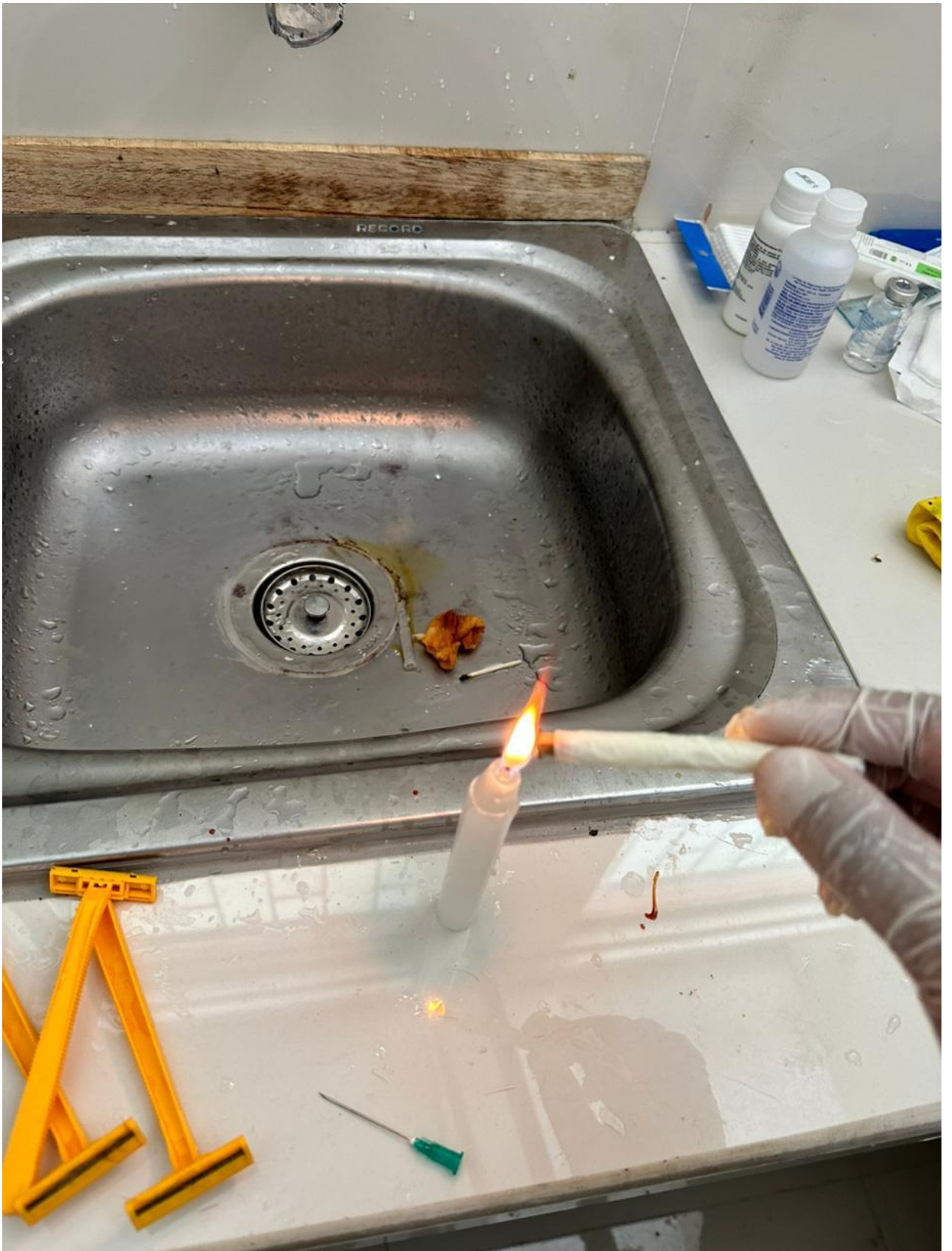
Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 10,000.

**ANEXO N° 4: PROCEDIMIENTO Y EVALUACIÓN DE CADA
TRATAMIENTO**





































ANEXO N° 6: TAMANO DE LAS HERIDAS AL 6TO DIA DE EVALUACION

