

**MANEJO DE HERIDAS CON SACAROSA Y SU EFECTIVIDAD EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA VETERINARIA– MONOGRAFÍA**



CRISTIAN DANILO VARGAS BAQUERO

SANDRA LORENA JOYA ORTIZ

BRAYAN STIVEN ARIAS ROJAS

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Bogotá, Colombia 2022

**MANEJO DE HERIDAS CON SACAROSA Y SU EFECTIVIDAD EN LA
PRÁCTICA CLÍNICA VETERINARIA– MONOGRAFÍA**



CRISTIAN DANILO VARGAS BAQUERO

SANDRA LORENA JOYA ORTIZ

BRAYAN STIVEN ARIAS ROJAS

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de;

Médico Veterinario

Director

SANDRA PATRICIA GARZÓN JIMENEZ, MV, MSc

Co-Director

PATRICIA ALVAREZ CASTILLO, MV. MSc, Esp

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Bogotá, Colombia 2022

Tabla de contenido

1. Planteamiento del problema.....	4
2. Justificación.....	5
3. Objetivos.....	7
3.1 Objetivo general.....	7
3.2 Objetivo específico.....	7
4. Materiales y métodos.....	7
4.1 Tipo de estudio.....	7
4.2 Metodología.....	7
4.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	8
5. Marco teórico.....	8
5.1 Piel.....	8
5.2 Disrupción tisular	10
5.3 Herida	10
5.3.1 Tipos de heridas.....	11
5.4 Heridas más frecuentes en animales domésticos.....	14
5.5 Procesos de cicatrización.....	14
5.5.1 Tipos de cicatrización.....	16
5.6 Preparación de la herida.....	17
5.7 Azúcar cristalizado.....	19
5.7.1 Primer uso del azúcar.....	22
5.7.2 Uso de la sacarosa en la actualidad.....	23
5.7.3 Mecanismo de acción.....	24
5.7.4 Aplicación del azúcar.....	26
5.8 Miel.....	27
6. Discusión.....	33
7. Artículo resumen.....	35

Resumen

Desde los albores de la humanidad; hace más de 4.000 años, en las antiguas civilizaciones se hacía uso cotidiano del azúcar y otros compuestos para tratar heridas que eran muy frecuentes en la época, debido a la competencia subsistencia. Estas heridas no solo se presentaban en los humanos sino también en los animales de trabajo que en cuyo caso, fueron los primeros en quienes se realizó una experimentación en el manejo de las heridas; para posteriormente ser extrapolado a la práctica clínica humana. En la antigüedad las terapias alternativas, en relación a las cotidianas actuales, fueron desplazadas con el pasar del tiempo con las nuevas invenciones y descubrimientos que iban surgiendo; la llamada ‘revolución de los antibióticos’ conlleva a la pérdida de la práctica realizada por los curanderos y el sobreuso de estas nuevas tendencias; poco fueron consideradas a partir de entonces las terapias alternativas. La aparición de resistencia bacteriana por la mala práctica en el uso de antibióticos trajo consigo la presentación de heridas intratables en cuanto al manejo farmacológico condicionado. A partir de entonces la necesidad de reincorporar tratamientos alternativos que habían sido usados y datan desde la antigüedad, para tratamientos actuales solos o combinados es una medida que se encuentra en auge y que guarda un potencial bastante prometedor.

Abstract

Since the dawn of humanity more than 4,000 years ago, in ancient civilizations sugar was used daily to treat wounds that were very frequent at the time, due to the workload necessary for subsistence. These wounds were not only present in humans but also in working animals, in which case, they were the first to be experimented on in wound management; to later be extrapolated to human clinical practice. In ancient times, alternative therapies, in relation to the current daily ones, were displaced with the passing of time with the new inventions and discoveries that were emerging; the so-called 'antibiotic revolution' led to the loss of the practice carried out by healers and an overuse of these new trends; Little was considered from then on the appearance of bacterial resistance due to the malpractice in the use of antibiotics and with it the presentation of intractable wounds in terms of conditioned pharmacological management. From then on, the need to reincorporate alternative treatments that had been used and date back to ancient times, for current treatments alone or in combination, is a measure that is in need and that holds quite promising potential.

1. Planteamiento del problema

Actualmente en numerosos países de Latinoamérica los agentes de uso tópico, incluido el azúcar, siguen vigentes como alternativa para curación de heridas. La utilización de este recurso en términos médicos y académicos se basa en la evidencia y comprobación científica y en el aspecto social y cultural es una terapia reconocida y aceptada por la población especialmente donde la medicina moderna no llega (Blumtritt, 2017).

Teniendo en cuenta el alto costo de tratamientos cicatrizantes, la implementación de sacarosa (azúcar) en el tratamiento de heridas se propone como un tratamiento alternativo económico y de fácil acceso, con evidencia en su contribución a la culminación del proceso de cicatrización, aunque todavía no ha sido ampliamente estudiada en todas las especies. Cabe resaltar que se necesitan con urgencia estudios propios en el marco de la medicina veterinaria.

2. Justificación

Este compendio busca brindar y facilitar a los profesionales médicos veterinarios y estudiantes, información actualizada acerca del manejo alternativo de heridas con azúcar y subproductos de la sacarosa; teniendo en cuenta aspectos funcionales, fisiológicos, históricos y científicos de su empleo en la práctica clínica. El uso de sacarosa y sus subproductos se ostenta como un método terapéutico alternativo para las heridas cutáneas que promueve la cicatrización temprana por sus efectos osmóticos y quimiotácticos, además de suministrar la nutrición a las células dañadas, disminución de olor expulsado, drenaje de exudación,

reducción de edema inflamatorio, disminución del pH, dilatación de pequeños vasos sanguíneos, formación de una capa proteica protectora, liberación de calor al disolverse, atracción de macrófagos reduciendo la necesidad de desbridamiento quirúrgico y estimulación tisular de granulación y epitelización (Callegaro et al., 2012, p.4) disminuyendo la posibilidad de contaminación secundaria, en comparación al uso prolongado de otros medicamentos, en donde los patógenos secundarios en los pacientes generan resistencia antibiótica ocasionando que las heridas no sanen completamente o lo hagan de manera parcial; por otro lado es una sustancia de fácil adquisición como azúcar comercial, miel, panela o bien extrayéndose de algunas plantas. (presentan mayor contenido *Saccharum officinarum* y *Beta vulgaris*). De cualquier forma, representa un bajo costo económico en relación con los demás tratamientos comerciales, siendo un procedimiento poco invasivo, económico, natural, eficiente y beneficioso para el tratamiento de pacientes sanos y pacientes en donde se encuentre contraindicado el uso de xenobióticos, incluyendo las insuficiencias hepáticas, cardíacas, renales o simplemente la respuesta nula o deficiente al tratamiento antibiótico establecido (Wu et al., s. f.). El azúcar utilizado como cicatrizante de heridas se ha investigado y comparado en diferentes especies incluyendo humanos. En la Habana, Cuba, se usaron ratas de laboratorio para determinar la eficiencia de la sacarosa en la cicatrización de una herida cutánea a causa de una injuria. Se utilizó un método comparativo entre la sacarosa y otros productos antimicrobianos como lo son el yodo, suero fisiológico, Factermin y nitrofurazona; en el cual se pudo afirmar con un 95% de probabilidad que las heridas tratadas con azúcar tienen una mayor precocidad de proceso de cicatrización que el resto de productos utilizados, debido a su gran potencial osmótico. (Vizcaino 2013). La terapia con sacarosa proporciona ventajas en seguridad, simplicidad y efectividad en

humanos que en contextos similares pueden ser extrapolados a la práctica veterinaria (Pintos et al., 2015).

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el manejo alternativo de heridas con sacarosa y sus subproductos en la práctica clínica veterinaria

3.2 Objetivos específicos

Definir los aspectos básicos de la terapia con sacarosa, modo de uso y su utilidad en el contexto actual.

Describir las características fisiológicas, efectos y mecanismos de acción de la sacarosa en la evolución de las heridas.

Describir los efectos adversos o indeseables de este tratamiento reportados en la literatura veterinaria.

4. Materiales y métodos

4.1 Tipo de estudio

Revisión narrativa de literatura

4.2 Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el empleo de sacarosa como tratamiento alternativo de heridas sola o en conjunto. La información incorporada se tomó de libros, artículos científicos indexados, tesis pertenecientes a bases de datos de instituciones académicas y de investigación; tales como (Pubmed, Science direct, Web of Science, Scopus, Sinab, Journal of American Veterinary Medical Association), bibliotecas, congresos, revistas.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión de bibliografías

No se realizó una distinción entre el idioma presentado en el material bibliográfico. Tampoco se realizó selección de un periodo de tiempo específico, pero se dio prioridad a bibliografía dentro de los últimos 10 años.

Palabras clave: Disrupción tisular, cicatrización, tipos de heridas, preparación de la herida, sacarosa, osmolaridad, actividad del agua, peróxido de hidrógeno

5. Marco Teórico

5.1 Piel

Es el órgano corporal más extenso alcanzando del 12 al 24% del peso corporal del animal, dependiendo de la edad del mismo, recubre toda la superficie externa del organismo y es el órgano principal de comunicación entre el animal y el medio ambiente (Müller et al., 1989); posee unas estructuras derivadas de la misma (pelo, uñas, garras, plumas, cuernos, cascos, crestas, barbas de las aves y glándulas mamarias), las cuales efectúan diferentes funciones (Geneser, 2005) además, posee una cubierta pilosa, la cual difiere entre especies, razas, sexo y edad (Müller et al., 1989). Posee componentes sensoriales que perciben calor, frío, prurito, tacto y presión; además, la piel es sinérgica con los sistemas orgánicos internos y por ello

refleja los procesos patológicos que son primarios en otras regiones o compartidos con otros tejidos. Adicionalmente, posee funciones en la regulación de la temperatura corporal, almacenamiento (grasa, electrolitos, agua, etc.), excreción y producción de vitamina D (Scott et al., 1997).

Epidermis: Es la capa más externa de la piel, se divide en estrato basal, encontrando principalmente queratinocitos, separa la epidermis de la dermis; estrato espinoso; estrato granuloso; estrato lúcido totalmente queratinizado con mayor desarrollo en los cojinetes plantares y en el plano nasal y estrato córneo, completamente queratinizado y en constante descamación (Müller et al., 1989).

Ésta última es la parte más importante ya que gran parte de la actividad funcional reside en esta capa (Fraser, 1993). La actividad protectora de la piel está dada principalmente por la integridad del estrato córneo y sus queratinocitos, así como el pH que varía entre de 5,5 a 7,5; siendo poco atractivo para muchos microorganismos patógenos. (Müller et al. 1989).

Dermis: El 90% de las fibras dérmicas son colágeno, adicionalmente, se encuentran fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas e histiocitos, cromatóforos y células grasas; adicionalmente, contiene redes capilares, vasos linfáticos, nervios, músculos piloerectores y estructuras glandulares (Banks, 1996); la dermis se separa de la epidermis por medio de la membrana basal y a su vez presenta dos zonas, la papilar y la reticular, cuyo nombre se refiere a la distribución de las fibras de colagenasa, la zona papilar posee unas proyecciones en forma de dedos conocida como papilas dérmicas, las cuales aumentan la superficie de contacto con la epidermis (Slater, 1998).

Hipodermis: Es una capa subcutánea de tejido colágeno laxo, une la piel a estructuras profundas y permite la motilidad tegumentaria sobre estas estructuras; cuando hay infiltración de adipocitos se conoce como panículo adiposo, el cual es abundante en los cojinetes digitales el cual favorece el retorno venoso (Banks, 1996).

5.2 Disrupción tisular

La alteración tisular puede ser resultado de traumatismos provocados por lesiones de contacto mecánico, aplastamiento, frío, quemadura solar e irradiación; también lesiones sónicas, térmicas y eléctricas. En todas las anteriores, se alteran los procesos metabólicos, así como los componentes específicos de las células, en donde se ven rupturas de enlaces y producción de cambios químicos en la célula, con lo cual se pueden alterar los componentes metabólicos o estructurales de la célula (Thomson, 1984). Posterior al daño tisular, se produce la liberación de tromboplastinas que no solamente inicia la coagulación, sino también la trombosis, atrayendo neutrófilos mediante quimiotaxis a través del sistema de complemento, que es activado por los compuestos liberados por células muertas y moribundas; estos mecanismos se potencializan por la acumulación de neutrófilos, los cuales liberan también compuestos quimiotácticos (Thomson, 1984).

5.3 Herida

Las lesiones o heridas cutáneas se generan con un daño abrupto de la continuidad de la piel usualmente por un accidente, como procedimiento o una enfermedad previa; en cualquier caso, el proceso de reparación del organismo se debe dar naturalmente si no hay ninguna alteración de la conformación normal tanto como del macro como del micro ambiente de la

zona de lesión. Como bien se sabe esto no siempre sucede así y no siempre se dispone de elementos adecuados para su tratamiento, que también varía dependiendo de la causa del proceso lo que puede terminar agravando la lesión que se mantenía en primer lugar a una de mayor compromiso. El estudio de la cicatrización de las heridas se ha centrado en las semejanzas y no en las diferencias entre las especies, y la conclusión es que la cicatrización es similar a través de las especies, al menos entre los mamíferos, puesto que se encuentran las mismas fases básicas de la cicatrización, las mismas células y citoquinas, así como el mismo orden cronológico en las especies. (Pataquiva Amaris, 2016).

El orden del proceso de cicatrización también nos indica una manera de clasificación de las heridas. Las heridas agudas se reparan por sí mismas o pueden repararse en un proceso ordenado en la forma y en el tiempo (Cruz, 2008, p. 74).; mientras que las heridas crónicas son aquellas que en un periodo superior a 6 semanas no han cicatrizado y por tanto el proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado no ha finalizado, pudiendo llegar a prolongarse durante largos periodos de tiempo. Las heridas agudas siguen un proceso reparador ordenado, restaurando la integridad de la piel anatómica y funcionalmente por lo que cicatrizan, generalmente por primera intención, en un periodo entre 7 y 14 días, cuando no existen complicaciones como la infección. Por el contrario, en las heridas crónicas el proceso de hemostasia, inflamación y regeneración no siempre es adecuado, pudiendo llegar a perpetuarse en la fase inflamatoria, dejando la herida sin cicatrizar durante meses o años, manteniendo la cronicidad. (Martínez López, 2017).

5.3.1 Tipos heridas

Las heridas cerradas se producen por contusiones o injurias aplastantes. En este tipo de herida la piel está aparentemente intacta, pero las lesiones de los tejidos subyacentes pueden ser severas debido a la energía cinética disipada durante el trauma y el daño ocasionado en la circulación. (Cruz, 2008, p. 74).

Las heridas abiertas se clasifican de acuerdo con el mecanismo desencadenante en: avulsiones, laceraciones, incisiones y punciones. Una avulsión es una herida producida por fuerzas de fricción que desgarran los tejidos de sus inserciones, originan cantidades importantes de tejido necrótico por daños vasculares y suelen estar muy contaminadas con abundantes partículas incrustadas. Este tipo de herida se produce comúnmente en medicina veterinaria cuando hay contacto coche-perro-asfalto, o cuando los animales resbalan en superficies empedradas. Las avulsiones graves que afectan el aspecto distal de las extremidades con abundante pérdida de tejido blando, con frecuencia dejan áreas importantes de hueso expuesto, esto a su vez retrasa considerablemente el proceso de cicatrización al prolongar la fase inflamatoria y diferir la formación de tejido de granulación, responsable de la contracción y afrontamiento de los bordes de la herida (Cruz, 2008, p. 74).

Una laceración se produce cuando los tejidos chocan con un cuerpo inmóvil y son arrancados de sus inserciones, suelen tener grados variables de tejido necrótico. El grado de contaminación de estas heridas depende del tiempo que transcurre entre el accidente y la atención del paciente. (Cruz, 2008, p. 74).

Una incisión es una herida producida por un objeto cortante como un vidrio o una lata, generalmente tiene poco tejido necrótico, su grado de contaminación depende del tiempo que transcurre desde el accidente hasta la atención del animal. Las punciones son heridas

penetrantes que producen trauma superficial mínimo, frecuentemente es difícil determinar la profundidad, dirección y localización de las punciones. Las punciones movilizan bacterias hacia lo profundo de los tejidos, algunas veces comprometiendo estructuras vitales como vainas sinoviales o cápsulas articulares, especialmente, cuando involucran los tejidos distales del carpo o al tarso que poseen un recubrimiento muy escaso. Este tipo de herida tan común en el caballo implica un pronóstico reservado, si han transcurrido más de 8 h desde el evento injurioso, debido a que la infección se establece rápidamente en los tejidos sinoviales. (Cruz, 2008, p. 74).

Otro tipo de herida es la excoriación; que abarca epidermis y dermis, afectando solamente el estrato de la piel. Generalmente cicatrizan de forma completa e íntegra, sin dejar cicatriz. Puede presentarse de manera profunda que pueden abarcar desde la epidermis hasta la hipodermis, pudiendo incluso lesionar la fascia superficial ubicada entre el tejido adiposo y el músculo. (Zárate et al., 2019)

Las heridas abiertas se clasifican también de acuerdo con el grado de contaminación. El tiempo de exposición de la herida determina el grado de contaminación. En las heridas con más tiempo es mayor la proliferación e invasión bacteriana. Una herida contaminada suele tener menos de 10^5 bacterias por gramo de tejido, mientras que las heridas infectadas tienen un número superior de bacterias. El hecho de que una herida pueda contener 10^5 bacterias sin que se desarrolle infección es un indicativo de la resistencia del huésped a la colonización bacteriana. Sin embargo, existen factores locales o sistémicos que disminuyen esta resistencia y así la presencia de unos pocos cientos de bacterias son suficientes para causar infección cuando dichos factores entran en juego (Cruz, 2008, p. 74).

Teniendo en cuenta lo anterior las heridas se pueden presentar como: Clase 1: Laceraciones o incisiones con poco tejido necrótico y menos de 6 h de exposición. Su contaminación es mínima. Clase 2: Laceraciones o incisiones con 6 a 12 h de exposición, poseen una contaminación importante. Clase 3: Heridas con abundante tejido necrótico, contaminadas con materia fecal, arena, tierra o con más de 12 h de exposición. Se consideran heridas sucias o infectadas. (Cruz, 2008, p. 74).

5.4 Heridas más frecuentes en animales domésticos

Debido a sus hábitos como se afirma el estudio de (Kožár, M. 2018); las heridas más frecuentes son por mordeduras posteriores a encuentros con otros animales; seguidas de dehiscencia por malos mecanismos de cicatrización o un manejo inadecuado de la misma; así como las heridas quirúrgicas. Las heridas abiertas como lacerantes, cortantes, punzantes, excoriante y heridas cerradas como seromas, cuerpos extraños, contusiones y lesiones por aplastamiento se presentaron en menor medida. Se descubrió también que la aparición de estas lesiones está directamente relacionada con el entorno y hábitos de los animales.

5.5 Procesos de cicatrización

La cicatrización se define como el proceso fisiológico que realiza el cuerpo para restaurar los tejidos de la dermis y la epidermis posterior a la lesión para repararlo y regenerarlo, generando la formación de un tejido cicatricial. Además, solo cicatriza cuando los mecanismos celulares y moleculares se ponen en funcionamiento para favorecer el proceso de cicatrización. En estas heridas este proceso está alterado. La cicatrización se lleva a cabo en tres fases diferentes. (Martínez López, 2017).

Fase de inflamación (3 a 6 días): Esta fase inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno a las plaquetas, las cuales, mediante mediadores como fibronectina, serotonina, etc., provocan una desgranulación de las mismas y la activación de la cascada de la coagulación y esto provoca la movilización de células inflamatorias al sitio de la lesión. La primera célula en responder son los neutrófilos, estos penetran en la herida y comienzan a limpiar las bacterias invasoras y tejido no viable, esto lo hacen mediante enzimas proteolíticas. Dentro de las 24 a 48 horas siguientes, migran monocitos que se convierten en macrófagos activados, que juegan un rol en la fagocitosis, pero también producen una amplia gama de factores de crecimiento como interleucinas y factores de crecimiento que permiten la transición a la fase de proliferación. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Fase de proliferación (4 a 14 días): La epitelización ocurre temprano en la reparación de la herida, depende de la proliferación y migración de células epiteliales desde los bordes de la herida y de cualquier remanente de los anexos de la piel (folículos vellosos, glándulas sebáceas y sudoríparas). La estimulación se lleva a cabo mediante el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α). La angiogénesis, estimulada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), está marcada por la migración de las células endoteliales y la formación de capilares, que es crítico para la apropiada curación de la herida. La granulación es la parte final de esta fase, requiere nutrientes que son llevados por los capilares, en ella, los fibroblastos comienzan a migrar al sitio lesionado y comienzan a sintetizar colágeno desorganizado y a proliferar; las señales principales para los fibroblastos son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el EGF. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Fase de remodelación (día 8 hasta 1 año) Esta fase se caracteriza por el depósito de colágeno en una bien organizada red. La colágena que se deposita al principio es más delgada y está orientada paralela a la piel (colágena tipo III), con el paso del tiempo está se reabsorbe y se deposita una colágena más fuerte y organizada a lo largo de las líneas de stress. La síntesis de colágena dura aproximadamente de 4 a 5 semanas, pero el volumen aumenta a un año de la lesión. El tejido saludable puede observarse dentro de las 48 horas y el tejido de granulación aparece alrededor de 5 días (Castellanos Ramírez et al, 2014).

5.5.1 Tipos de cicatrización

Los tipos de cicatrización son cicatrización por primera intención; esto ocurre en heridas limpias no contaminadas o sin secreción profusa tras sutura de la misma. Estas heridas cicatrizan en un breve periodo de tiempo, los bordes no se separarán y la formación de la cicatriz será mínima. La cicatrización por segunda intención; se produce en heridas crónicas y heridas agudas que no pueden ser suturadas. Es un proceso más complicado al ser más duradero en el tiempo, ya que la carga bacteriana suele jugar un papel importante y donde, la aproximación del tejido es impreciso, y puede haber pérdida del tejido. (Martínez López, 2017). En ese sentido en algunos casos cuando se hiperagudiza la lesión o pasa a ser crónica es necesario la pronta intervención del clínico; o de ser posible previamente antes de la agravación del cuadro. La intervención del clínico debe estar basada en la fisiopatología del macro y micro ambiente de la herida basándose en un marco de condiciones asociadas que se deben prevenir para la culminación del proceso.

5.6 Preparación de la herida

El acondicionamiento de los tejidos se realiza retirando el tejido no vascularizado, ya que impide el proceso de curación, por lo que la debridación proporciona un ambiente que estimula la acumulación de tejido sano y así una curación más pronta. (Castellanos Ramírez et al, 2014). Posteriormente se realiza un control de la inflamación y la infección; Las heridas son a menudo colonizadas con organismos bacterianos o fúngicos, en parte porque estas heridas permanecen abiertas durante períodos prolongados, pero también se relaciona con otros factores como la mala circulación de la sangre, la hipoxia y las enfermedades subyacentes. Una carga bacteriana por arriba de 10 organismos o más por gramo de tejido afecta la cicatrización, por lo que es importante mantener libre a la herida de la contaminación bacteriana. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Se ha comprobado también que el mantener húmedas las heridas acelera el proceso de epitelización y esto ha llevado al desarrollo de una amplia gama de apósitos que conservan la humedad y promueven la curación de las heridas. Por lo que el equilibrio de la humedad resulta crucial. Se ha visto que el exudado de las heridas crónicas y agudas tiene diferentes propiedades, por ejemplo, en las heridas agudas el exudado estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, por el contrario, en las heridas crónicas el exudado bloquea la proliferación celular y la angiogénesis y contiene metaloproteinasas que rompe la matriz extracelular. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

La curación efectiva de las heridas requiere del restablecimiento de un epitelio intacto y de las funciones de la piel. Este proceso de epitelización se puede ver afectado cuando hay fallas en la matriz celular o hay isquemia por lo que se llega a inhibir la migración de queratinocitos o su adhesión. Por lo que el avance de los bordes generando una injuria superficial intencional

genera que se restablezca el proceso de cicatrización desde un inicio adecuado. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Diversos factores pueden producir una dehiscencia en la herida, por un lado, una mala perfusión sanguínea y la presencia de elementos extraños dificultan la cicatrización. Estos factores provocarán grandes cantidades de exudado el cual será metabolizado por las enzimas proteolíticas de los leucocitos, dando como resultado la resorción de exudado que en ausencia de necrosis celular permitirá que el tejido recupere su estructura normal; sin embargo, en acumulaciones mayores de exudado, el tejido empezará a organizarse, el tejido de granulación crecerá produciéndose la desestructuración del tejido en esa región al formarse una cicatriz.(Sudario Arainga & Acaro Chuquicaña, 2019, p. 3).

5.7 Azúcar cristalizado

La sacarosa por ser una de las sustancias más abundantes en el planeta tiene diversas fuentes de obtención entre ellas están: la caña de azúcar, remolacha de azúcar, dulces, mieles de diversos orígenes, frutas y frutos secos, jugos y edulcorantes (Cadme M, 2009)

El azúcar nombrada en los primeros años de nuestra era “sal india o miel sin abeja”, es un producto derivado de la caña de azúcar natural del sur de la India. La planta se extendió por diversos países como Sicilia, Marruecos y España, y en 1535 se introdujo en Cuba por el español Diego Velásquez. Al igual que la miel también se han encontrado testimonios escritos que datan del año 170 a.C donde señala el uso del azúcar común para el tratamiento de las heridas. (Zamora, 2006)

El azúcar (sacarosa) ha sido usada durante muchos años para la cicatrización de heridas. Este tratamiento es conveniente y económico, aunque no es aséptico (Vizcaíno, 2013). Sin embargo, algunos autores describen las soluciones sobresaturadas de azúcar como antisépticas, no siendo necesarios procesos de esterilización (Pujol, 2008).

Para su uso apenas se requiere que haya sido adecuadamente transportada y almacenada e incluso no necesita ser esterilizada. La actividad del azúcar es integral y no precisa acompañarse de otros componentes para completar su espectro de acción (Rodríguez, 2011)

El primer antecedente de su uso es a finales de 1800 en la Universidad de Estrasburgo (Francia) y en países como Chile, Bolivia y Perú. En Argentina, las primeras experiencias fueron realizadas por el Dr. León Herszage, médico cirujano, quien investigó este tipo de tratamiento y lo puso en práctica en animales y seres humanos. También en Brasil, Rabal y Pereira en 1982 y Ribero 1986, realizaron experiencias similares. También se ha aplicado en heridas quirúrgicas abdominales infectadas. (Merchan, 2006).

La sacarosa posee propiedades antibacterianas, bacteriostática, antiséptica, desbridante, antiedematosa, no es irritante, inmunológica, estimula la cicatrización y no se absorbe por vía tópica. Su aplicación en la piel y mucosa genera una presión osmótica que deshidrata el citoplasma bacteriano de las columnas presentes en el lecho de las bacterias, consiguiendo por un lado la lisis bacteriana y por otro la incapacidad reproductora de las bacterias no lisadas de las heridas (Zamora, 2006). La actividad antibacteriana dada por el azúcar granulado está dada por la deshidratación que se produce en el citoplasma bacteriano proceso que se relaciona con la actividad física del azúcar, el cual consiste en su baja actividad de agua (A_w) (Mengarelli, 2013). Lo que condiciona una alta osmolaridad en el espacio

extracelular y genera plasmólisis o muerte del germen. Está Aw del azúcar no afecta las células hísticas infectadas por el hecho de estar dispuestas unas a continuación de las otras y solo condiciona la migración de agua, linfa y sangre desde las profundidades del tejido hacia la superficie donde se encuentra el azúcar (Rodríguez, 2011). El azúcar también absorbe líquidos de las células superficiales del lecho de la herida; pero debido a la continuidad de estas no se produce deshidratación de las mismas, sino una migración de líquidos y sangre de los sustratos profundos a la superficie de la herida, favoreciendo la formación de microcapilares, haciendo una herida más nutrida y húmeda, que ayuda al desbridaje de la misma, evitando los malos olores al acabar con los esfacelos y el sustrato bacteriano, haciendo una cicatrización más fisiológica, rápida, limpia, barata y consolidada (Merchan, 2006) Las propiedades deodorizantes del azúcar se dan ya que las bacterias utilizan glucosa en vez de aminoácidos para su metabolismo, produciendo ácido láctico en lugar de amonio, aminos y compuestos azufrados, los cuales producen mal olor. (Mengarelli, 2013)

La estimulación del crecimiento del tejido de granulación en la fase inflamatoria de la cicatrización por el azúcar siempre fue potente y llevó a la rápida reducción del área de la lesión e independientemente de la mejoría de las condiciones locales, se produjo una mayor precocidad del proceso, por su potente poder osmótico (Vizcaíno, 2013)

En un informe sobre pacientes con heridas infectadas, el empleo de azúcar propició la disminución del olor y las secreciones purulentas a las 24 horas de aplicada; pero a los 5-7 días, la supuración era muy escasa y quedaban apenas restos circunscritos de esfacelo o tejido necrótico, que fueron resecaos quirúrgicamente. Luego comenzó el proceso de reparación a los 7-10 días y se observó una gruesa capa protectora brillante de tejido conjuntivo; a los 15 se había producido la cicatrización por segunda intención y ese resultado les hizo concluir

que el azúcar constituye una excelente alternativa para curar heridas, infectadas o no, pues además de actuar con rapidez, mediante un principio físico impide la proliferación bacteriana (Rodríguez, 2011)

Otra alternativa que se está usando en Costa Rica es la tapa de dulce o panela rallada como alternativa en el tratamiento tópico de infecciones causadas por bacterias resistentes a diversos antibióticos, con resultados satisfactorios. La tapa de dulce, panela o papelón, es el producto obtenido de la filtración y evaporación del jugo de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*). En Costa Rica y otros países neotropicales, constituye un producto alimenticio de consumo tradicional. Aparte de su uso como endulzante, al ser un producto con alta osmolaridad, ha sido utilizado terapéuticamente en heridas y quemaduras infectadas (Pujol, 2008)

5.7.1 Primer uso de la sacarosa

La curación de las heridas existió antes que la medicina, incluso antes que el hombre mismo, pues vemos cómo los animales obran por instinto: lamen sus heridas (las limpian), reposan, dejan sin mover el miembro herido. El hombre primitivo, antes de que creara la medicina, también obraba instintivamente. En su intento probó acciones que lo favorecían (lavado, inmovilización, cobertura con bálsamo, miel, etc.), y al transmitir estas técnicas convenientes inició la medicina empírica. En este contexto el desarrollo del manejo de las heridas tuvo un avance más rápido que el tratamiento de otros tipos de padecimientos ya que en la curación de heridas participará más la acción directa, técnica empírica, ya que no se puede reducir una fractura con palabras, ni curar una herida con magia; desde el contexto religioso y espiritual de la época. (Deluchi, 2006).

Por esta misma razón la práctica de curación de heridas con productos con alto contenido de sacarosa; como la miel y algunos apósitos de plantas, aplicados de manera empírica fueron adaptados por diferentes culturas y civilizaciones antiguas. Evidenciado por, en el caso de los egipcios, el papiro de Smith; de igual manera en los poemas relatados por Homero se evidencia el tradicional manejo experimental de los griegos en las heridas de batalla al igual que se muestra en los compendios de Hipócrates, Galeano de Pergamo, Antilo, Henri de Monteville, Guy de Chauliac, Ambrosio Pare, Baron de Dominique Jean Larre es sus respectivas culturas. (Deluchi, 2006).

5.7.2 Uso de sacarosa en la actualidad

El azúcar (sacarosa) ha sido usada durante muchos años para la cicatrización de heridas. Este tratamiento es conveniente y económico. Tras una búsqueda de trabajos, se encontró evidencia de los buenos resultados del uso del azúcar en el tratamiento de las heridas infectadas. El primer antecedente de su uso es de finales de 1800 en la Universidad de Estrasburgo y en países como Chile, Bolivia y Perú. En Argentina, el Dr. *León Herszage* investigó desde la década de los 70, este tipo de tratamiento y lo puso en práctica en seres humanos y animales; inicialmente con cuadros de fascitis necrotizante, con resultados exitosos. En la década de los 80 también se aplicó azúcar en heridas infectadas postoperatorias en abdomen abierto y contenido con malla protésica. (Vizcaíno, et al, 2013).

Todo esto conlleva a la necesidad de realizar estudios específicos de la actividad que tiene la sacarosa en el microambiente de una lesión; haciendo énfasis en la repercusión en las células y bacterias expuestas al ambiente alterado. Teniendo descubrimientos adicionales, respecto a la influencia positiva de la respuesta inflamatoria. (Blumtritt, 2017)

La actividad antibacteriana del azúcar granulado se basa en la deshidratación que produce en el citoplasma bacteriano, de modo que logra por un lado la lisis del microorganismo y por otro la incapacidad reproductora de las bacterias no lisadas; este efecto, no afecta las células hísticas infectadas y sólo condiciona la migración de agua, linfa y sangre desde las profundidades del tejido hacia la superficie donde se encuentra el azúcar (Chirife et al, 1982).

Los estudios demuestran que el azúcar se emplea en heridas causadas por infecciones o lesiones cutáneas; heridas quirúrgicas infectadas o necrosadas; úlceras, automutilación, quemaduras o fascitis debidos a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y otros organismos (Mathews y Binnington, 2002).

5.7.3 Mecanismos de acción

Estimulación de sistema inmunitario: los estudios afirmaron que la presencia de sacarosa en el lecho de la herida, aumenta la proliferación de macrófagos, fomentando así la activación de la primera fase de respuesta inflamatoria; como una reacción en cadena la presencia de macrófagos activa la diferenciación de fibroblastos y por ende la producción de colágeno, suplemento base para la resolución de la herida. Un beneficio adicional sería la prolongación de la angiogénesis por la aparición del tejido de granulación; el aumento de flujo hacia el lugar de la injuria fomenta por sí solo la migración celular acelerada. (Blumtritt, 2017).

Actividad bactericida y fungicida inespecífica: así como numerosos azúcares en diferentes estadios; (miel, maltosa, fructosa); generan cambios en el gradiente osmótico, generando salida del líquido intracelular al espacio extracelular; provocando una deshidratación y daño irreversible a la célula afectada, provocando apoptosis celular. En los estudios se muestra que

el aW (actividad del agua), en el cual se expresa la mínima cantidad de agua que requiere una célula para prolongar sus funciones fisiológicas normales; así que genera un efecto sobre el aW y en consecuencia pérdida de líquido intracelular del citoplasma bacteriano y fúngico, generando lisis. Es por esta razón que se considera un mecanismo inespecífico; pero que de un modo u otro genera una importante consideración en el tratamiento alternativo de heridas infectadas y por supuesto bacterias resistentes a antibióticos. El hecho de preferir los azúcares a otras sustancias como la sal o el almidón; es considerable debido a que el efecto osmótico de los azúcares es mucho más controlado; que el de sustancias con mayor osmolaridad; afectando así solo a la celularidad patógena (bacterias y hongos) y no en mayor medida a las células eucariotas del organismo de los mamíferos. (Blumtritt, 2017).

Auto Desbridamiento: Por medio de muestras del tejido tratado con azúcares; se pudo evidenciar a través del análisis de laboratorio, que, para el tercer día de tratamiento, el número de macrófagos presentes en la herida se triplica; cabe resaltar que la función de los macrófagos no se limita solo a fomentar la migración y otras células; si no también genera fagocitosis de células ajenas y el esfacelo; generando la limpieza del tejido viable al que sufrido necrosis. (Blumtritt, 2017).

Capa protectora de colágeno: En los estudios de laboratorio también se evidencio hacia el séptimo día de tratamiento; se observa sobre el tejido de granulación una capa de colágeno con función aislante y protectora. Esta capa es formada a partir de los fibroblastos volviendo así el lecho de la herida más resistente a la colonización bacteriana, además se teoriza por su forma y su apariencia tridimensional, se le atribuye el cierre filiforme y resistente de la herida. (Blumtritt, 2017).

5.7.4 Aplicación del azúcar

Para hacer uso del azúcar en heridas se debe realizar inicialmente una limpieza local de la herida con suero fisiológico retirando todo el material contaminante y proceder a aplicar el azúcar de manera que cubra toda la lesión, es importante renovar esta aplicación del producto (sacarosa) tres veces al día inicialmente retirando con gasa el fluido que haya en la lesión antes de añadir nuevamente el azúcar. Cuando haya disminuido la secreción de fluidos y se genere tejido de granulación se puede disminuir la aplicación a dos veces por día hasta el cierre de la lesión. (Rodríguez y González 2011)

En otra revisión realizada, la Dra. Blumtritt (2017) recomienda realizar la curación y renovación del azúcar en la herida cada 6 a 8 horas dependiendo el caso, pero no extender el tiempo más de 8 horas ya que solo así se mantendrán los niveles de sacarosa que se requieren en la herida.

5.8 Miel

Como se había mencionado anteriormente, la miel es el azúcar que se usa desde hace más tiempo; puesto que en la antigüedad no se encontraban los procesos industriales de los cuales se dispone en la actualidad; para conformar otros sacáridos. (Bryden, 2019). Se documenta en el antiguo papiro de Smith (estimado hasta la fecha del 2600 a. C.), la miel era la droga más conocida en el antiguo Egipto, donde se menciona en 500 de los 900 remedios documentados en este tratado. Se sabe también que se han realizado estudios del tiempo de conservación de la miel envasada; donde se ha almacenado manteniendo características asépticas por más de 2500 años, en ofrendas a difuntos en diferentes culturas; tales como la China antigua, griegos, nativos americanos y algunas tribus de África Oriental. .

Adicionalmente a los mecanismos de acción ya conocidos; se sabe que la miel propicia cambios en el potencial ácido-base del microambiente de la herida; generando un medio ácido que impide el crecimiento de microorganismos patógenos (pH de 3.5 a 6.0) (Curtis, 2018); esto se debe principalmente a la presencia de múltiples ácidos orgánicos en sus componentes; además produce niveles bajos y continuos de peróxido de hidrógeno; a través de la gluco oxidasa presente en la saliva de abeja con la que se elabora la miel. De igual manera su efecto antibacteriano se debe principalmente a la producción de peróxido de hidrógeno además de factores variables dependiendo de la fuente de polen que tomen las abejas productoras. En estudios se han utilizado especies de bacterias que infectan heridas como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* para probar su sensibilidad frente a la actividad del peróxido de hidrógeno de la miel a concentraciones de 11% de miel en una solución, el crecimiento de las siete especies se inhibió por completo. (Ruiter & Rijkenhuizen, 2007).

La miel también tiene un alto contenido de glucosa, que utilizan las bacterias en lugar de los aminoácidos, lo que resulta en la producción de ácido láctico, en lugar de los compuestos que generan malos olores de los aminoácidos. (Bryden, 2019).

Los componentes de la miel parecen variar de acuerdo a la zona geográfica de donde se recolecta; pero se resaltan los mismos compuestos que influyen en el proceso de cicatrización. invertasa (convierte la sacarosa en glucosa y fructosa); amilasa (descompone el almidón); gluco oxidasa (convierte la glucosa en peróxido de hidrógeno); gluconolactona (forma ácido glucónico); catalasa (convierte el peróxido en gluco oxidasa,

oxígeno y agua); y fosfatasa ácida (separa los fosfatos inorgánicos del fosfato orgánico). Hay más de 300 tipos de miel en el mundo. (Pavletic, 2018). Como se mencionó con anterioridad, la fuente de néctar determina sus cualidades. La miel de Manuka es elaborada por una población de abejas en Nueva Zelanda que se alimentan de flores de Manuka. Se cree que esta es la miel más eficaz para los vendajes de heridas; ya que posee actividad antimicrobiana adicional independiente del peróxido. Se ha demostrado que la miel de Manuka inhibe completamente el crecimiento de *Staphylococcus aureus* a una concentración del 1.8%, debido a la actividad no peróxido generada por sus componentes únicos. (Ruiter & Rijkenhuizen, 2007). De igual manera las heridas infectadas con *Staphylococcus aureus* en búfalos tratados con miel, cicatrizaron más rápido y mostraron menos signos de inflamación en comparación con las tratadas con antibióticos (Gupta et al. 1993) (Saad et al.2017)

La planta de las que se alimentan las abejas productoras de la miel Manuka; *Leptospermum scoparium*, posee dihidroxiacetona que se convierte en metilglioxal (MGO) en el proceso de elaboración de miel. Las concentraciones bajas de MGO inhiben el crecimiento y el movimiento bacteriano y las concentraciones más altas las deshidratan. No es inhibida por la enzima catalasa, por lo que es más eficaz en heridas incluso cuando hay líquido inflamatorio o exudado. (Zeltzman, 2015). Los ácidos fenólicos y flavonoides que se encuentran en la miel exhiben actividad antibacteriana. En diferentes tipos de miel de Manuka, diferentes niveles de estas sustancias pueden explicar los efectos antibacterianos sin peróxido de algunas variantes. (Ruiter & Rijkenhuizen, 2007).

En todos los informes presentados se afirma que inicialmente la herida debe recibir una preparación; previo a la aplicación de la miel para garantizar su buen funcionamiento. La procedencia de la miel también es un factor a considerar; debido a la posible presencia de

microorganismos productores de esporas, es una preocupación creciente junto con los prometedoros efectos de la miel; potencialmente se ha asociado la presencia de *Clostridium botulinum* y otros organismos con capacidad de resistencia prolongada; es por ello que se prefiere que la miel de uso sea una específicamente preparada con fines médicos, ya que los métodos de procesamiento utilizados en la miel producida para el consumo humano a menudo desactivan las enzimas y reducen la osmolaridad o la concentración lo que puede generar variación en su efecto.(Mrcvs, 2018). A pesar que la posibilidad de contaminación está latente no se ha reportado ningún caso por infección adquirida junto al tratamiento de heridas con miel, por lo que se asume que la posibilidad que genere contaminación es muy baja. La miel de grado médico disponible para las prácticas veterinarias se filtra para eliminar los desechos y la cera de abejas y se esteriliza mediante irradiación gamma o refrigeración controlada. El método de esterilización por calor se prescinde ya que la temperatura elevada inactiva la enzima glucosa oxidasa imperativa para la actividad antimicrobiana. (Pavletic, 2018).

Para su uso se puede emplear individualmente, por medio de apósitos. La doctora Karol Mathews profesora emérita del Ontario Veterinary College en Guelph, Ontario, Canadá; quien ha escrito numerosos documentos sobre la efectividad del azúcar en casos individuales sin comparaciones; afirma que la efectividad de la miel no se ve afectada por el uso con apósitos o de manera individual; plantea que no hay una pauta específica para el tiempo de cambio o limpieza de la herida, y que depende de cambios macroscópicos presentes al momento de retirar el material; en ese orden de ideas, la ausencia de miel al momento del cambio de vendaje indica que se deben reducir los intervalos de cambio o/y que se debe emplear una mayor cantidad de miel para la herida; por el contrario la presencia de abundante

cantidad de miel sobrante indica que se pueden ampliar los lapsos de cambio de vendaje, esta última medida también se puede emplear como un factor predictivo positivo del avance de la lesión; claro está junto al examen general de la lesión; se debe tener en cuenta como cualquier otro vendaje el cambio inmediato si se evidencia traspaso de fluido. (Zeltzman, 2015). Otro factor influyente es el desbridamiento generado por la miel, lo que genera que el tejido necrótico quede adherido al apósito o pueda ser retirado de la herida directamente por debridación manual; no genera dolor alguno. Otros marcadores predictivos que se mencionan son la desodorización de la herida a las 24 horas; la aparición de tejido de granulación a las 48 horas que se estabiliza a las 72 horas; generalmente estos cambios indican que la herida se volvió esteril. (Zeltzman, 2015).

En un estudio de casos aislados, realizado en diferentes tipos de heridas; en el primer caso muestran las quemaduras de rodilla de un felino senior; se realizó cambio de vendaje hasta el tercer día, el vendaje presentaba dos capas absorbentes y tres capas de vendaje. Al realizar el cambio de vendaje se pudo apreciar el amplio desbridamiento autolítico generado por la acción de la miel, junto a la prolongación del tamaño de la herida por la pérdida de tejido necrótico. Se destaca la presencia de exudado abundante con características serofibrinosas; aparentemente normal debido al poder osmótico generado por la miel; se realizó dos cambios de vendaje posteriores al día ocho y diez del tratamiento; concluyendo que al día diez la herida presentaba contracción y evidencia de tejido de granulación, por ello se asume que ha superado la fase inflamatoria de la cicatrización y se decide suspender el tratamiento. Este punto es importante ya que la efectividad que presenta radica precisamente en su uso único durante la fase inflamatoria de la cicatrización. (Curtis, 2018). En el siguiente caso un canino adulto con historial quirúrgico de remoción de masa de glándula mamaria derecha;

imposibilitando la confrontación de los bordes; por lo que se decide optar por el uso de un colgajo. El paciente ingresa con evolución de 20 días, la mitad de la herida había sanado convenientemente, mientras que la otra mitad presenta dehiscencia junto con gran cantidad de tejido necrótico. Se procedió inmediatamente al uso de miel para contrarrestar los efectos contaminantes y de falla de la cicatrización; después de realizar el desbridamiento quirúrgico; se realizó cambio de vendaje al día 23, donde se evidenciaba signos de contaminación menor, junto a la prolongación de la fase inflamatoria. Se realizó cambios posteriores los días 28 y 30, donde se evidenció la disminución de la fase inflamatoria; con aparición de tejido de granulación y contracción de la herida; a diferencia del caso anterior, en esta se mantiene el uso de la miel, debido a que aún presentaba secreción con apariencia purulenta, lo que daba por entendido que se encontraba contaminada. Para el día 33, la herida se encontraba desodorizada y no se halló el exudado por lo que se suspendió el uso de miel. Esto destaca el hecho de que, aunque se haya superado la fase inflamatoria, el hecho de presentar características de contaminación hace que se justifique el uso de miel. (Curtis, 2018). Cabe resaltar que en estudios practicados en ratones, las heridas inoculadas con tumor y recubiertas con miel antes y después de la inoculación no mostraron signos macroscópicos de implantación tumoral. En el examen histopatológico del área de la herida, ocho de los treinta ratones tenían implantación tumoral en el visor de inoculación. En el grupo de control, todos los ratones presentaron cambios macroscópicos e histopatológicos. Lo que presume un posible efecto en respuesta a la aplicación de miel; post resección tumoral (Hamzaoglu et al. 2000) .

Las numerosas ventajas documentadas de la miel, sugieren que es una mejor opción que el azúcar. No obstante, el azúcar es una opción económica que está disponible en el supermercado. (Pavletic, 2018).

6. Discusión

Las terapias alternativas pueden tener una aplicación útil, las formas de sacarosa más comúnmente utilizadas en los estudios se encuentran: azúcar comercial, miel y panela, siendo estas tres las más empleadas para la curación de heridas abiertas y aquellas que cuentan con más estudios y reportes a nivel mundial. A su vez estos productos difieren entre sí en varios aspectos; a diferencia de la miel, el azúcar puede causar molestia si se aplica directamente en la herida en su forma cristalizada por lo que la aplicación en pasta disuelta resulta más eficiente en cuanto a la comodidad del paciente; por otro lado al disolverse los gránulos de azúcar acorta el tiempo de absorción lo que conlleva a una aplicación mucho más constante; como sucede con la panela; en los presentes estudios no se ratifica una frecuencia de administración exacta, por lo que se requiere mayor profundización en esta rama de la terapéutica implicando variables como extensión y profundidad de la herida asociadas a las diferentes especies en condiciones normales. En el caso de la miel en la mayoría de informes empleados para la revisión se destaca la importancia del uso de material estéril para la terapéutica; la dificultad de obtención de miel esterilizada limita el uso de la misma por parte de los clínicos; esto a su vez repercute en la terapéutica en general al destacarse la miel como el subproducto con más posible potencial en cuanto a beneficio y menores efectos adversos.

El momento de la instauración de la terapéutica también es clave para garantizar su efectividad. La mayoría de los mecanismos por los que los azúcares ejercen su efecto son a nivel del microambiente de la lesión e intervienen en procesos internos con mediación celular; en este orden de ideas la fase inflamatoria de la consolidación de una lesión es la fase adecuada del empleo de azúcares y no se confirma su efecto en ninguno de los informes consultados en las fases posteriores. Cabe resaltar entonces, que la terapéutica única con azúcares durante todo el manejo de la lesión no resultaría eficaz; el empleo de una terapéutica multimodal aplicada a la clínica y evolución del paciente representa el pilar fundamental para garantizar su efecto en la consolidación de la lesión.

Además, en varios de los estudios consultados no se parte desde un punto inicial uniforme; debido a que factores ajenos al proceso de la herida (comorbilidad, contaminación previa, grado de la lesión, implementación de la terapéutica, clínica individual) pueden influir en la cicatrización y por tanto en los resultados arrojados por los estudios. Se requiere estudios con mayor control en cuanto a los sesgos para consolidar un protocolo de manejo de heridas más eficiente. De la misma manera y como se sabe la clínica de cada paciente representa variaciones y de la misma manera debería variar su terapéutica. La ubicación de la lesión representa un desafío para el posicionamiento del apósito o la aplicación del ungüento; las heridas presentes en las extremidades tienen un proceso de cicatrización que se ve truncado por el uso constante de las mismas, movimiento, fricción y más fácil contaminación; a su vez estos mismos factores generan que la aplicación y por lo tanto efectividad de la terapéutica sea variable dependiente de la ubicación de la lesión. El posicionamiento adecuado del material azúcar que se encuentre íntimamente adherido a la lesión es la mejor manera de prolongar y garantizar su efecto; no se recomienda en ninguno de los informes consultados

la aplicación del subproducto sin una barrera que mantenga el contenido en contacto con la herida.

Se evidenció también que el *Staphylococcus aureus*, bacteria grampositiva, es el patógeno más comúnmente aislado en heridas abiertas y se demostró en los estudios que la sacarosa alcanza hasta el 100% de inhibición para este agente. Otros informes demuestran incluso que la sacarosa en su forma comercial como miel es capaz de actuar contra patógenos resistentes a antibióticos como *enterococcus* resistente a vancomicina y bacilos multirresistentes como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Sin embargo no hay suficiente información sobre las otras presentaciones comerciales de la sacarosa como el azúcar granulada y panela y su efectividad sobre agentes multirresistentes. También es importante considerar para los tratamientos las diferentes concentraciones a las que se encuentran estos productos puesto que se demostró que esto influye sobre la cicatrización y la inhibición de los patógenos, la composición ideal para la miel oscila entre el 10 al 40% para lograr el efecto deseado, mientras que para el caso del azúcar granulada lo más importante es su correcta aplicación y renovación del producto sobre la herida en los tiempos adecuados. Finalmente se tuvo en cuenta que en algunos estudios se mencionó las condiciones de conservación de los productos (botellas oscuras protegidas de la luz solar y en un refrigerador) pero no podemos concluir si esto es un factor importante y a tener en cuenta para la efectividad de los tratamientos por lo que hace falta más información respecto a ello.

En conclusión, nuestra recopilación de datos con respecto al uso clínico del azúcar sobre las heridas abiertas sugiere que es una terapéutica eficaz sobre todo en pacientes que presentan resistencia microbiana o que esté limitado el uso de antibióticos, también podemos sugerir

que puede ser posible extrapolar el uso de la sacarosa con resultados exitosos a múltiples especies pues se ha comprobado su efectividad sobre varios patógenos, patógenos que son iguales o similares en muchas especies animales, sin embargo sería importante considerar en un futuro realizar más estudios tanto en animales de compañía como en no convencionales teniendo en cuenta las variables anteriormente mencionadas. La recopilación de información reveló que no existen pautas exactas sobre su uso; en múltiples estudios destacan su efectividad, pero su uso se expresa de una manera variable.

MANEJO DE HERIDAS CON SACAROSA Y SU EFECTIVIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA VETERINARIA– MONOGRAFÍA.

Cristian Danilo Vargas Baquero, Sandra Lorena Joya Ortiz, Brayán Stiven Arias Rojas

Universidad Antonio Nariño – Facultad de Medicina Veterinaria

Resumen:

Objetivo general: Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el manejo alternativo de heridas con sacarosa y sus subproductos en la práctica clínica veterinaria.

Objetivos específicos: Definir los aspectos básicos de la terapia con sacarosa, modo de uso y su utilidad en el contexto actual. Describir las características fisiológicas, efectos y mecanismos de acción de la sacarosa en la evolución de las heridas. Describir los efectos adversos o indeseables de este tratamiento reportados en la literatura veterinaria.

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el empleo de sacarosa como tratamiento alternativo de heridas sola o en conjunto. La información incorporada se tomó de libros, artículos científicos indexados, tesis pertenecientes a bases de datos de instituciones académicas y de investigación; tales como (Pubmed, Science direct, Web of Science, Scopus, Sinab, Journal of American Veterinary Medical Association), bibliotecas, congresos, revistas. **Resultados:** Se destaca el empleo en su mayoría de miel en relación al azúcar comercial granulado y la panela. Las pautas para su frecuencia de uso dependen de factores clínicos individuales. Se debe priorizar la comodidad del paciente, por lo que la presentación de azúcar granulado resulta más efectiva si se encuentra disuelta. Por el contrario, la miel no necesita ser disuelta; pero su empleo se ve limitado por la dificultad de obtención de un material estéril. Se destaca también la importancia del uso de los azúcares en la etapa inflamatoria del proceso de cicatrización; además que la herida debe estar en íntimo contacto con el azúcar de lo contrario disminuye su efectividad. El presente informe confirma además la necesidad de más estudios con pautas minuciosas sobre métodos de conservación del producto; variación entre especies y más estudios individualmente enfocados en el azúcar granulado comercial y la panela.

Palabras Clave: Disrupción tisular, cicatrización, tipos de heridas, preparación de la herida, sacarosa, osmolaridad, actividad del agua, peróxido de hidrógeno.

INTRODUCCION

1.1 La Piel

Es el órgano corporal más extenso alcanzando del 12 al 24% del peso corporal del animal, dependiendo de la edad del mismo, recubre toda la superficie externa del organismo y es el órgano principal de comunicación entre el animal y el medio ambiente (Müller et al., 1989); posee unas estructuras derivadas de la misma (pelo, uñas, garras, plumas, cuernos, cascos, crestas, barbas de las aves y glándulas mamarias), las cuales efectúan diferentes funciones (Geneser, 2005) además, posee una cubierta pilosa, la cual difiere entre especies, razas, sexo y edad (Müller et al., 1989). Epidermis: Es la capa más externa de la piel, se divide en estrato basal, encontrando principalmente queratinocitos, separa la epidermis de la dermis; estrato espinoso; estrato

granuloso; estrato lúcido totalmente queratinizado con mayor desarrollo en los cojinetes plantares y en el plano nasal y estrato córneo, completamente queratinizado y en constante descamación (Müller et al., 1989). Ésta última es la parte más importante ya que gran parte de la actividad funcional reside en esta capa (Fraser, 1993). La actividad protectora de la piel está dada principalmente por la integridad del estrato córneo y sus queratinocitos, así como el pH que varía entre de 5,5 a 7,5; siendo poco atractivo para muchos microorganismos patógenos. (Müller et al. 1989).

Dermis: El 90% de las fibras dérmicas son colágeno, adicionalmente, se encuentran fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas e histiocitos, cromatóforos y células grasas; adicionalmente, contiene redes capilares, vasos.

linfáticos, nervios, músculos piloerectores y estructuras glandulares (Banks, 1996); la dermis se separa de la epidermis por medio de la membrana basal y a su vez presenta dos zonas, la papilar y la reticular, cuyo nombre se refiere a la distribución de las fibras de colagenasa, la zona papilar posee unas proyecciones en forma de dedos conocida como papilas dérmicas, las cuales aumentan la superficie de contacto con la epidermis (Slater, 1998). Hipodermis: Es una capa subcutánea de tejido colágeno laxo, une la piel a estructuras profundas y permite la motilidad tegumentaria sobre estas estructuras; cuando hay infiltración de adipocitos se conoce como panículo adiposo, el cual es abundante en los cojinetes digitales el cual favorece el retorno venoso (Banks, 1996).

1.2 Disrupción tisular

La alteración tisular puede ser resultado de traumatismos provocados por lesiones de contacto mecánico, aplastamiento, frío, quemadura solar e irradiación; también lesiones sónicas, térmicas y eléctricas. En todas las anteriores, se alteran los procesos metabólicos, así como los componentes específicos de las células, en donde se ven rupturas de enlaces y producción de cambios químicos en la célula, con lo cual se pueden alterar los componentes metabólicos o estructurales de la célula (Thomson, 1984). Posterior al daño tisular, se produce la liberación de tromboplastinas que no solamente inicia la coagulación, sino también la trombosis, atrayendo neutrófilos mediante quimiotaxis a través del sistema de complemento, que es activado por los compuestos liberados por células muertas y moribundas; estos mecanismos se potencializan por la acumulación de neutrófilos, los cuales liberan también compuestos quimiotácticos (Thomson, 1984).

1.2 Herida

Las lesiones o heridas cutáneas se generan con un daño abrupto de la continuidad de la piel usualmente por un accidente, como procedimiento o una enfermedad previa; en cualquier caso, el proceso de reparación del organismo se debe dar naturalmente si no hay ninguna alteración de la conformación normal tanto como del macro como del micro ambiente de la zona de lesión. El estudio de la cicatrización de las heridas se ha centrado en las semejanzas y no en las diferencias entre las especies, y la conclusión es que la cicatrización es similar a través de las especies, al menos entre los mamíferos, puesto que se encuentran las mismas fases básicas de la cicatrización, las mismas células y citoquinas, así como el mismo orden cronológico en las especies. (Pataquiva Amaris, 2016). El orden del proceso de cicatrización también nos indica una manera de clasificación de las heridas. Las heridas agudas se reparan por sí mismas o pueden repararse en un proceso ordenado en la forma y en el tiempo (Cruz, 2008, p. 74).; mientras que las heridas crónicas son aquellas que en un periodo superior a 6 semanas no han cicatrizado y por tanto el proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado no ha finalizado, pudiendo llegar a prolongarse durante largos periodos de tiempo.

1.3 Tipos de heridas

Las heridas cerradas se producen por contusiones o injurias aplastantes. En este tipo de herida la piel está aparentemente intacta, pero las lesiones de los tejidos subyacentes pueden ser severas debido a la energía cinética disipada durante el trauma y el daño ocasionado en la circulación. (Cruz, 2008, p. 74).

Las heridas abiertas se clasifican de acuerdo con el mecanismo desencadenante en: avulsiones, laceraciones, incisiones y punciones. Una avulsión es una herida producida por fuerzas de fricción que desgarran los tejidos de sus inserciones, originan cantidades importantes de tejido necrótico por daños vasculares y suelen estar muy contaminadas con abundantes partículas incrustadas. Este tipo de herida se produce comúnmente en medicina veterinaria cuando hay contacto coche-perro-asfalto, o cuando los animales resbalan en superficies empedradas. Las avulsiones graves que afectan el aspecto distal de las extremidades con abundante pérdida de tejido blando, con frecuencia dejan áreas importantes de hueso expuesto, esto a su vez retrasa considerablemente el proceso de cicatrización al prolongar la fase inflamatoria y diferir la formación de tejido de granulación, responsable de la contracción y afrontamiento de los bordes de la herida (Cruz, 2008, p. 74).

Una laceración se produce cuando los tejidos chocan con un cuerpo inmóvil y son arrancados de sus inserciones, suelen tener grados variables de tejido necrótico. El grado de contaminación de estas heridas depende del tiempo que transcurre entre el accidente y la atención del paciente. (Cruz, 2008, p. 74).

Una incisión es una herida producida por un objeto cortante como un vidrio o una lata, generalmente tiene poco tejido necrótico, su grado de contaminación depende del tiempo que transcurre desde el accidente hasta la atención del animal. Las punciones son heridas penetrantes que producen trauma superficial mínimo, frecuentemente es difícil determinar la profundidad, dirección y localización de las punciones. Las punciones movilizan bacterias hacia lo profundo de los tejidos, algunas veces comprometiendo estructuras vitales como vainas sinoviales o cápsulas articulares, especialmente, cuando involucran los tejidos distales del carpo o al tarso que poseen un recubrimiento muy escaso. Este tipo de herida tan común en el caballo implica un pronóstico reservado, si han transcurrido más de 8 h desde el evento injuriante, debido a que la infección se establece rápidamente en los tejidos sinoviales. (Cruz, 2008, p. 74).

Otro tipo de herida es la excoriación; que abarca epidermis y dermis, afectando solamente el estrato de la piel. Generalmente cicatrizan de forma completa e íntegra, sin dejar cicatriz. Puede presentarse de manera profunda que pueden abarcar desde la epidermis hasta la hipodermis, pudiendo incluso lesionar la fascia superficial ubicada entre el tejido adiposo y el músculo. (Zárate et al., 2019).

Las heridas se pueden presentar como: Clase 1: Laceraciones o incisiones con poco tejido necrótico y menos de 6 h de exposición. Su contaminación es mínima. Clase 2: Laceraciones o incisiones con 6 a 12 h de exposición, poseen una contaminación importante. Clase 3: Heridas con abundante tejido necrótico, contaminadas con materia fecal, arena, tierra o con más de 12 h de exposición. Se consideran heridas sucias o infectadas. (Cruz, 2008, p. 74).

1.4 Proceso de cicatrización

La cicatrización se define como el proceso fisiológico que realiza el cuerpo para restaurar los tejidos de la dermis y la epidermis posterior a la lesión para repararlo y regenerarlo, generando la formación de un tejido cicatricial. Además, solo cicatriza cuando los mecanismos celulares y moleculares se ponen en funcionamiento para favorecer el proceso de cicatrización. En estas heridas este proceso está alterado. La cicatrización se lleva a cabo en tres fases diferentes. (Martínez López, 2017).

Fase de inflamación (3 a 6 días): Esta fase inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno a las plaquetas, las cuales, mediante mediadores como fibronectina, serotonina, etc., provocan una desgranulación de las mismas y la activación de la cascada de la coagulación y esto provoca la movilización de células inflamatorias al sitio de la lesión. La primera célula en responder son los neutrófilos, estos penetran en la herida y comienzan a limpiar las bacterias invasoras y tejido no viable, esto lo hacen mediante enzimas proteolíticas. Dentro de las 24 a 48 horas siguientes, migran monocitos que se convierten en macrófagos activados, que juegan un rol en la fagocitosis, pero también producen una amplia gama de factores de crecimiento como interleucinas y factores de crecimiento que permiten la transición a la fase de proliferación. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Fase de proliferación (4 a 14 días): La epitelización ocurre temprano en la reparación de la herida, depende de la proliferación y migración de células epiteliales desde los bordes de la herida y de cualquier remanente de los anexos de la piel (folículos vellosos, glándulas sebáceas y sudoríparas). La estimulación se lleva a cabo mediante el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α). La angiogénesis, estimulada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), está marcada por la migración de las

células endoteliales y la formación de capilares, que es crítico para la apropiada curación de la herida. La granulación es la parte final de esta fase, requiere nutrientes que son llevados por los capilares, en ella, los fibroblastos comienzan a migrar al sitio lesionado y comienzan a sintetizar colágeno desorganizado y a proliferar; las señales principales para los fibroblastos son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el EGF. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Fase de remodelación (día 8 hasta 1 año) Esta fase se caracteriza por el depósito de colágeno en una bien organizada red. La colágena que se deposita al principio es más delgada y está orientada paralela a la piel (colágena tipo III), con el paso del tiempo está se reabsorbe y se deposita una colágena más fuerte y organizada a lo largo de las líneas de stress. La síntesis de colágena dura aproximadamente de 4 a 5 semanas, pero el volumen aumenta a un año de la lesión. El tejido saludable puede observarse dentro de las 48 horas y el tejido de granulación aparece alrededor de 5 días (Castellanos Ramírez et al, 2014).

1.4 Tipos de cicatrización

Los tipos de cicatrización son cicatrización por primera intención; esto ocurre en heridas limpias no contaminadas o sin secreción profusa tras sutura de la misma. Estas heridas cicatrizan en un breve periodo de tiempo, los bordes no se separarán y la formación de la cicatriz será mínima. La cicatrización por segunda intención; se produce en heridas crónicas y heridas agudas que no pueden ser suturadas. Es un proceso más complicado al ser más duradero en el tiempo, ya que la carga bacteriana suele jugar un papel importante y donde, la aproximación del tejido es impreciso, y puede haber pérdida del tejido. (Martínez López, 2017). En ese sentido en algunos casos cuando se hiperagudiza la lesión o pasa a ser crónica es necesario la pronta intervención del clínico; o de ser posible previamente antes de la agravación del cuadro. La intervención del clínico debe estar basada en la fisiopatología del macro y micro ambiente de la herida basándose en un marco de condiciones asociadas que se deben prevenir para la culminación del proceso.

1.4 Preparación de la herida

El acondicionamiento de los tejidos se realiza retirando el tejido no vascularizado, ya que impide el proceso de curación, por lo que la debridación proporciona un ambiente que estimula la acumulación de tejido sano y así una curación más pronta. (Castellanos Ramírez et al, 2014). Posteriormente se realiza un control de la inflamación y la infección; Las heridas son a menudo colonizadas con organismos bacterianos o fúngicos, en parte porque estas heridas permanecen abiertas durante períodos prolongados, pero también se relaciona con otros factores como la mala circulación de la sangre, la hipoxia y las enfermedades subyacentes. Una carga bacteriana por arriba de 10 organismos o más por gramo de tejido afecta la cicatrización, por lo que es importante mantener libre a la herida de la contaminación bacteriana. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Se ha comprobado también que el mantener húmedas las heridas acelera el proceso de epitelización y esto ha llevado al desarrollo de una amplia gama de apósitos que conservan la humedad y promueven la curación de las heridas. Por lo que el equilibrio de la humedad resulta crucial. Se ha visto que el exudado de las heridas crónicas y agudas tiene diferentes propiedades, por ejemplo, en las heridas agudas el exudado estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, por el contrario, en las heridas crónicas el exudado bloquea la proliferación celular y la angiogénesis y contiene metaloproteinasas que rompe la matriz extracelular. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

La curación efectiva de las heridas requiere del restablecimiento de un epitelio intacto y de las funciones de la piel. Este proceso de epitelización se puede ver afectado cuando hay fallas en la matriz celular o hay isquemia por lo que se llega a inhibir la migración de queratinocitos o su adhesión. Por lo que el avance de los bordes generando una injuria superficial intencional genera que se restablezca el proceso de cicatrización desde un inicio adecuado. (Castellanos Ramírez et al, 2014).

Diversos factores pueden producir una dehiscencia en la herida, por un lado, una mala perfusión sanguínea y la presencia de elementos extraños dificultan la cicatrización. Estos factores provocarán grandes cantidades de exudado el cual será metabolizado por las enzimas proteolíticas de los leucocitos, dando como resultado la resorción de exudado que en ausencia de necrosis celular permitirá que el tejido recupere su estructura normal;

sin embargo, en acumulaciones mayores de exudado, el tejido empezará a organizarse, el tejido de granulación crecerá produciéndose la desestructuración del tejido en esa región al formarse una cicatriz. (Sudario Arainga & Acaro Chuquicaña, 2019, p. 3).

MATERIALES Y METODOS

2.1 Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva sobre el empleo de sacarosa como tratamiento alternativo de heridas sola o en conjunto. La información incorporada se tomó de libros, artículos científicos indexados, tesis pertenecientes a bases de datos de instituciones académicas y de investigación; tales como (Pubmed, Science direct, Web of Science, Scopus, Sinab, Journal of American Veterinary Medical Association), bibliotecas, congresos, revistas.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

No se realizó una distinción entre el idioma presentado en el material bibliográfico. Tampoco se realizó selección de un periodo de tiempo específico, pero se dio prioridad a bibliografía dentro de los últimos 10 años.

RESULTADOS

3.1 Mecanismo de acción

Estimulación de sistema inmunitario: los estudios afirmaron que la presencia de sacarosa en el lecho de la herida, aumenta la proliferación de macrófagos, fomentando así la activación de la primera fase de respuesta inflamatoria; como una reacción en cadena la presencia de macrófagos activa la diferenciación de fibroblastos y por ende la producción de colágeno, suplemento base para la resolución de la herida. Un beneficio adicional sería la prolongación del angiogénesis por la aparición del tejido de granulación; el aumento de flujo hacia el lugar de la injuria fomenta por sí solo la migración celular acelerada. (Blumtritt, 2017).

Actividad bactericida y fungicida inespecífica: así como numerosos azúcares en diferentes estadios; (miel, maltosa, fructosa); generan cambios en el gradiente osmótico, generando salida del líquido intracelular al espacio extracelular; provocando una deshidratación y daño irreversible a la célula afectada, provocando apoptosis celular. En los estudios se muestra que el aW (actividad del agua), en el cual se expresa la mínima cantidad de agua que requiere una célula para prolongar sus funciones fisiológicas normales; así que genera un efecto sobre el aW y en consecuencia pérdida de líquido intracelular del citoplasma bacteriano y fúngico, generando lisis. Es por esta razón que se considera un mecanismo inespecífico; pero que de un modo u otro genera una importante consideración en el tratamiento alternativo de heridas infectadas y por supuesto bacterias resistentes a antibióticos. El hecho de preferir los azúcares a otras sustancias como la sal o el almidón; es considerable debido a que el efecto osmótico de los azúcares es mucho más controlado; que el de sustancias con mayor osmolaridad; afectando así solo a la celularidad patógena (bacterias y hongos) y no en mayor medida a las células eucariotas del organismo de los mamíferos. (Blumtritt, 2017).

Auto Desbridamiento: Por medio de muestras del tejido tratado con azúcares; se pudo evidenciar a través del análisis de laboratorio, que, para el tercer día de tratamiento, el número de macrófagos presentes en la herida se triplica; cabe resaltar que la función de los macrófagos no se limita solo a fomentar la migración y otras células; si no también genera fagocitosis de células ajenas y el esfacelo; generando la limpieza del tejido viable al que sufrido necrosis. (Blumtritt, 2017).

Capa protectora de colágeno: En los estudios de laboratorio también se evidencio hacia el séptimo día de tratamiento; se observa sobre el tejido de granulación una capa de colágeno con función aislante y protectora. Esta capa es formada a partir de los fibroblastos volviendo así el lecho de la herida más resistente a la colonización bacteriana, además se teoriza por su forma y su apariencia tridimensional, se le atribuye el cierre filiforme y resistente de la herida. (Blumtritt, 2017).

3.2 Primer uso de los azúcares

La curación de las heridas existió antes que la medicina, incluso antes que el hombre mismo, pues vemos cómo los animales obran por instinto: lamen sus heridas (las limpian), reposan, dejan sin mover el miembro herido. El hombre primitivo, antes de que creara la medicina, también obraba instintivamente. En su intento probó acciones que lo favorecían (lavado, inmovilización, cobertura con bálsamo, miel, etc.), y al transmitir estas técnicas convenientes inició la medicina empírica. En este contexto el desarrollo del manejo de las heridas tuvo un avance más rápido que el tratamiento de otros tipos de padecimientos ya que en la curación de heridas participará más la acción directa, técnica empírica, ya que no se puede reducir una fractura con palabras, ni curar una herida con magia; desde el contexto religioso y espiritual de la época. (Deluchi, 2006).

Por esta misma razón la práctica de curación de heridas con productos con alto contenido de sacarosa; como la miel y algunos apósitos de plantas, aplicados de manera empírica fueron adaptados por diferentes culturas y civilizaciones antiguas. Evidenciado por, en el caso de los egipcios, el papiro de Smith; de igual manera en los poemas relatados por Homero se evidencia el tradicional manejo experimental de los griegos en las heridas de batalla al igual que se muestra en los compendios de Hipócrates, Galeano de Pergamo, Antilo, Henri de Monteville, Guy de Chauliac, Ambrosio Pare, Baron de Dominique Jean Larre es sus respectivas culturas. (Deluchi, 2006).

3.3 Uso de azúcares en la actualidad

El azúcar (sacarosa) ha sido usada durante muchos años para la cicatrización de heridas. Este tratamiento es conveniente y económico. Tras una búsqueda de trabajos, se encontró evidencia de los buenos resultados del uso del azúcar en el tratamiento de las heridas infectadas. El primer antecedente de su uso es de finales de 1800 en la Universidad de Estrasburgo y en países como Chile, Bolivia y Perú. En Argentina, el Dr. *León Herszage* investigó desde la década de los 70, este tipo de tratamiento y lo puso en práctica en seres humanos y animales; inicialmente con cuadros de fascitis necrotizante, con resultados exitosos. En la década de los 80 también se aplicó azúcar en heridas infectadas postoperatorias en abdomen abierto y contenido con malla protésica. (Vizcaíno, et al, 2013).

Todo esto conlleva a la necesidad de realizar estudios específicos de la actividad que tiene la sacarosa en el microambiente de una lesión; haciendo énfasis en la repercusión en las células y bacterias expuestas al ambiente alterado. Teniendo descubrimientos adicionales, respecto a la influencia positiva de la respuesta inflamatoria. (Blumtritt, 2017)

La actividad antibacteriana del azúcar granulado se basa en la deshidratación que produce en el citoplasma bacteriano, de modo que logra por un lado la lisis del microorganismo y por otro la incapacidad reproductora de las bacterias no lisadas; este efecto, no afecta las células hísticas infectadas y sólo condiciona la migración de agua, linfa y sangre desde las profundidades del tejido hacia la superficie donde se encuentra el azúcar (Chirife et al, 1982).

Los estudios demuestran que el azúcar se emplea en heridas causadas por infecciones o lesiones cutáneas; heridas quirúrgicas infectadas o necrosadas; úlceras, automutilación, quemaduras o fascitis debidos a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, y otros organismos (Mathews y Binnington, 2002).

3.4 Azúcar cristalizado

La sacarosa por ser una de las sustancias más abundantes en el planeta tiene diversas fuentes de obtención entre ellas están: la caña de azúcar, remolacha de azúcar, dulces, mieles de diversos orígenes, frutas y frutos secos, jugos y edulcorantes (Cadme M, 2009)

El azúcar nombrado en los primeros años de nuestra era “sal india o miel sin abeja”, es un producto derivado de la caña de azúcar natural del sur de la India. La planta se extendió por diversos países como Sicilia, Marruecos y España, y en 1535 se introdujo en Cuba por el español Diego Velásquez. Al igual que la miel también se han encontrado testimonios escritos que datan del año 170 a.C donde señala el uso del azúcar común para el tratamiento de las heridas. (Zamora, 2006)

El azúcar (sacarosa) ha sido usada durante muchos años para la cicatrización de heridas. Este tratamiento es conveniente y económico, aunque no es aséptico (Vizcaíno, 2013). Sin embargo, algunos autores describen las

soluciones sobresaturadas de azúcar como antisépticas, no siendo necesarios procesos de esterilización (Pujol, 2008).

Para su uso apenas se requiere que haya sido adecuadamente transportada y almacenada e incluso no necesita ser esterilizada. La actividad del azúcar es integral y no precisa acompañarse de otros componentes para completar su espectro de acción (Rodríguez, 2011) El primer antecedente de su uso es a finales de 1800 en la Universidad de Estrasburgo (Francia) y en países como Chile, Bolivia y Perú. En Argentina, las primeras experiencias fueron realizadas por el Dr. León Herszage, médico cirujano, quien investigó este tipo de tratamiento y lo puso en práctica en animales y seres humanos. También en Brasil, Rabal y Pereira en 1982 y Ribero 1986, realizaron experiencias similares. También se ha aplicado en heridas quirúrgicas abdominales infectadas. (Merchan, 2006).

La sacarosa posee propiedades antibacterianas, bacteriostática, antiséptica, desbridante, antiedematosa, no es irritante, inmunológica, estimula la cicatrización y no se absorbe por vía tópica. Su aplicación en la piel y mucosa genera una presión osmótica que deshidrata el citoplasma bacteriano de las columnas presentes en el lecho de las bacterias, consiguiendo por un lado la lisis bacteriana y por otro la incapacidad reproductora de las bacterias no lisadas de las heridas (Zamora, 2006).

La actividad antibacteriana dada por el azúcar granulado está dada por la deshidratación que se produce en el citoplasma bacteriano proceso que se relaciona con la actividad física del azúcar, el cual consiste en su baja actividad de agua (Aw) (Mengarelli, 2013). Lo que condiciona una alta osmolaridad en el espacio extracelular y genera plasmólisis o muerte del germen. Está Aw del azúcar no afecta las células hísticas infectadas por el hecho de estar dispuestas unas a continuación de las otras y solo condiciona la migración de agua, linfa y sangre desde las profundidades del tejido hacia la superficie donde se encuentra el azúcar (Rodríguez, 2011). El azúcar también absorbe líquidos de las células superficiales del lecho de la herida; pero debido a la continuidad de estas no se produce deshidratación de las mismas, sino una migración de líquidos y sangre de los sustratos profundos a la superficie de la herida, favoreciendo la formación de micro capilares, haciendo una herida más nutrida y húmeda, que ayuda al desbridaje de la misma, evitando los malos olores al acabar con los esfacelos y el sustrato bacteriano, haciendo una cicatrización más fisiológica, rápida, limpia, barata y consolidada (Merchan, 2006) Las propiedades desodorizantes del azúcar se dan ya que las bacterias utilizan glucosa en vez de aminoácidos para su metabolismo, produciendo ácido láctico en lugar de amonio, aminos y compuestos azufrados, los cuales producen mal olor. (Mengarelli, 2013)

La estimulación del crecimiento del tejido de granulación en la fase inflamatoria de la cicatrización por el azúcar siempre fue potente y llevó a la rápida reducción del área de la lesión e independientemente de la mejoría de las condiciones locales, se produjo una mayor precocidad del proceso, por su potente poder osmótico (Vizcaíno, 2013)

En un informe sobre pacientes con heridas infectadas, el empleo de azúcar propició la disminución del olor y las secreciones purulentas a las 24 horas de aplicada; pero a los 5-7 días, la supuración era muy escasa y quedaban apenas restos circunscritos de esfacelo o tejido necrótico, que fueron resecados quirúrgicamente. Luego comenzó el proceso de reparación a los 7-10 días y se observó una gruesa capa protectora brillante de tejido conjuntivo; a los 15 se había producido la cicatrización por segunda intención y ese resultado les hizo concluir que el azúcar constituye una excelente alternativa para curar heridas, infectadas o no, pues además de actuar con rapidez, mediante un principio físico impide la proliferación bacteriana (Rodríguez, 2011)

Otra alternativa que se está usando en Costa Rica es la tapa de dulce o panela rallada como alternativa en el tratamiento tópico de infecciones causadas por bacterias resistentes a diversos antibióticos, con resultados satisfactorios. La tapa de dulce, panela o papelón, es el producto obtenido de la filtración y evaporación del jugo de la caña de azúcar (*Saccharum officinarum*). En Costa Rica y otros países neotropicales, constituye un producto alimenticio de consumo tradicional. Aparte de su uso como endulzante, al ser un producto con alta osmolaridad, ha sido utilizado terapéuticamente en heridas y quemaduras infectadas (Pujol, 2008)

Para hacer uso del azúcar en heridas se debe realizar inicialmente una limpieza local de la herida con suero fisiológico retirando todo el material contaminante y proceder a aplicar el azúcar de manera que cubra toda la

lesión, es importante renovar esta aplicación del producto (sacarosa) tres veces al día inicialmente retirando con gasa el fluido que haya en la lesión antes de añadir nuevamente el azúcar. Cuando haya disminuido la secreción de fluidos y se genere tejido de granulación se puede disminuir la aplicación a dos veces por día hasta el cierre de la lesión. (Rodríguez y González 2011)

En otra revisión realizada, la Dra. Blumtritt (2017) recomienda realizar la curación y renovación del azúcar en la herida cada 6 a 8 horas dependiendo el caso, pero no extender el tiempo más de 8 horas ya que solo así se mantendrán los niveles de sacarosa que se requieren en la herida.

3.2 Miel

Como se había mencionado anteriormente, la miel es el azúcar que se usa desde hace más tiempo; puesto que en la antigüedad no se encontraban los procesos industriales de los cuales se dispone en la actualidad; para conformar otros sacáridos. (Bryden, 2019). Se documenta en el antiguo papiro de Smith (estimado hasta la fecha del 2600 a. C.), la miel era la droga más conocida en el antiguo Egipto, donde se menciona en 500 de los 900 remedios documentados en este tratado. Se sabe también que se han realizado estudios del tiempo de conservación de la miel envasada; donde se ha almacenado manteniendo características asépticas por más de 2500 años, en ofrendas a difuntos en diferentes culturas; tales como la China antigua, griegos, nativos americanos y algunas tribus de África Oriental.

Adicionalmente a los mecanismos de acción ya conocidos; se sabe que la miel propicia cambios en el potencial ácido-base del microambiente de la herida; generando un medio ácido que impide el crecimiento de microorganismos patógenos (pH de 3.5 a 6.0) (Curtis, 2018); esto se debe principalmente a la presencia de múltiples ácidos orgánicos en sus componentes; además produce niveles bajos y continuos de peróxido de hidrógeno; a través de la gluco oxidasa presente en la saliva de abeja con la que se elabora la miel. De igual manera su efecto antibacteriano se debe principalmente a la producción de peróxido de hidrógeno además de factores variables dependiendo de la fuente de polen que tomen las abejas productoras. En estudios se han utilizado especies de bacterias que infectan heridas como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* para probar su sensibilidad frente a la actividad del peróxido de hidrógeno de la miel a concentraciones de 11% de miel en una solución, el crecimiento de las siete especies se inhibió por completo. (Ruiter & Rijkenhuizen, 2007).

La miel también tiene un alto contenido de glucosa, que utilizan las bacterias en lugar de los aminoácidos, lo que resulta en la producción de ácido láctico, en lugar de los compuestos que generan malos olores de los aminoácidos. (Bryden, 2019).

Los componentes de la miel parecen variar de acuerdo a la zona geográfica de donde se recolecta; pero se resaltan los mismos compuestos que influyen en el proceso de cicatrización. invertasa (convierte la sacarosa en glucosa y fructosa); amilasa (descompone el almidón); gluco oxidasa (convierte la glucosa en peróxido de hidrógeno); gluconolactona (forma ácido glucónico); catalasa (convierte el peróxido en glucosa oxidasa, oxígeno y agua); y fosfatasa ácida (separa los fosfatos inorgánicos del fosfato orgánico). Hay más de 300 tipos de miel en el mundo. (Pavletic, 2018). Como se mencionó con anterioridad, la fuente de néctar determina sus cualidades. La miel de Manuka es elaborada por una población de abejas en Nueva Zelanda que se alimentan de flores de Manuka. Se cree que esta es la miel más eficaz para los vendajes de heridas; ya que posee actividad antimicrobiana adicional independiente del peróxido. Se ha demostrado que la miel de Manuka inhibe completamente el crecimiento de *Staphylococcus aureus* a una concentración del 1.8%, debido a la actividad no peróxido generada por sus componentes únicos. (Ruiter & Rijkenhuizen, 2007). De igual manera las heridas infectadas con *Staphylococcus aureus* en búfalos tratados con miel, cicatrizaron más rápido y mostraron menos signos de inflamación en comparación con las tratadas con antibióticos (Gupta et al. 1993) (Saad et al. 2017)

La planta de las que se alimentan las abejas productoras de la miel Manuka; *Leptospermum scoparium*, posee dihidroxiacetona que se convierte en metilglioxal (MGO) en el proceso de elaboración de miel. Las concentraciones bajas de MGO inhiben el crecimiento y el movimiento bacteriano y las concentraciones más altas las deshidratan. No es inhibida por la enzima catalasa, por lo que es más eficaz en heridas incluso cuando hay líquido inflamatorio o exudado. (Zeltzman, 2015). Los ácidos fenólicos y flavonoides que se encuentran en

la miel exhiben actividad antibacteriana. En diferentes tipos de miel de Manuka, diferentes niveles de estas sustancias pueden explicar los efectos antibacterianos sin peróxido de algunas variantes. (Ruitter & Rijkenhuizen, 2007).

En todos los informes presentados se afirma que inicialmente la herida debe recibir una preparación; previo a la aplicación de la miel para garantizar su buen funcionamiento. La procedencia de la miel también es un factor a considerar; debido a la posible presencia de microorganismos productores de esporas, es una preocupación creciente junto con los prometedores efectos de la miel; potencialmente se ha asociado la presencia de *Clostridium botulinum* y otros organismos con capacidad de resistencia prolongada; es por ello que se prefiere que la miel de uso sea una específicamente preparada con fines médicos, ya que los métodos de procesamiento utilizados en la miel producida para el consumo humano a menudo desactivan las enzimas y reducen la osmolaridad o la concentración lo que puede generar variación en su efecto. (Mrcvs, 2018). A pesar que la posibilidad de contaminación está latente no se ha reportado ningún caso por infección adquirida junto al tratamiento de heridas con miel, por lo que se asume que la posibilidad que genere contaminación es muy baja. La miel de grado médico disponible para las prácticas veterinarias se filtra para eliminar los desechos y la cera de abejas y se esteriliza mediante irradiación gamma o refrigeración controlada. El método de esterilización por calor se prescinde ya que la temperatura elevada inactiva la enzima glucosa oxidasa imperativa para la actividad antimicrobiana. (Pavletic, 2018).

Para su uso se puede emplear individualmente, por medio de apósitos. La doctora Karol Mathews profesora emérita del Ontario Veterinary College en Guelph, Ontario, Canadá; quien ha escrito numerosos documentos sobre la efectividad del azúcar en casos individuales sin comparaciones; afirma que la efectividad de la miel no se ve afectada por el uso con apósitos o de manera individual; plantea que no hay una pauta específica para el tiempo de cambio o limpieza de la herida, y que depende de cambios macroscópicos presentes al momento de retirar el material; en ese orden de ideas, la ausencia de miel al momento del cambio de vendaje indica que se deben reducir los intervalos de cambio o/y que se debe emplear una mayor cantidad de miel para la herida; por el contrario la presencia de abundante cantidad de miel sobrante indica que se pueden ampliar los lapsos de cambio de vendaje, esta última medida también se puede emplear como un factor predictivo positivo del avance de la lesión; claro está junto al examen general de la lesión; se debe tener en cuenta como cualquier otro vendaje el cambio inmediato si se evidencia traspaso de fluido. (Zeltzman, 2015). Otro factor influyente es el desbridamiento generado por la miel, lo que genera que el tejido necrótico quede adherido al apósito o pueda ser retirado de la herida directamente por debridación manual; no genera dolor alguno. Otros marcadores predictivos que se mencionan son la desodorización de la herida a las 24 horas; la aparición de tejido de granulación a las 48 horas que se estabiliza a las 72 horas; generalmente estos cambios indican que la herida se volvió esteril. (Zeltzman, 2015).

En un estudio de casos aislados, realizado en diferentes tipos de heridas; en el primer caso muestran las quemaduras de rodilla de un felino senior; se realizó cambio de vendaje hasta el tercer día, el vendaje presentaba dos capas absorbentes y tres capas de vendaje. Al realizar el cambio de vendaje se pudo apreciar el amplio desbridamiento autolítico generado por la acción de la miel, junto a la prolongación del tamaño de la herida por la pérdida de tejido necrótico. Se destaca la presencia de exudado abundante con características serofibrinosas; aparentemente normal debido al poder osmótico generado por la miel; se realizó dos cambios de vendaje posteriores al día ocho y diez del tratamiento; concluyendo que al día diez la herida presentaba contracción y evidencia de tejido de granulación, por ello se asume que ha superado la fase inflamatoria de la cicatrización y se decide suspender el tratamiento. Este punto es importante ya que la efectividad que presenta radica precisamente en su uso único durante la fase inflamatoria de la cicatrización. (Curtis, 2018). En el siguiente caso un canino adulto con historial quirúrgico de remoción de masa de glándula mamaria derecha; imposibilitando la confrontación de los bordes; por lo que se decide optar por el uso de un colgajo. El paciente ingresa con evolución de 20 días, la mitad de la herida había sanado convenientemente, mientras que la otra mitad presenta dehiscencia junto con gran cantidad de tejido necrótico. Se procedió inmediatamente al uso de miel para contrarrestar los efectos contaminantes y de falla de la cicatrización; después de realizar el desbridamiento quirúrgico; se realizó cambio de vendaje al día 23, donde se evidenciaba signos de contaminación menor, junto a la prolongación de la fase inflamatoria. Se realizó cambios posteriores los días 28 y 30, donde se evidenció la disminución de la fase inflamatoria; con aparición de tejido de granulación y contracción de la herida; a diferencia del caso anterior, en esta se mantiene el uso de la miel, debido a que aún

presentaba secreción con apariencia purulenta, lo que daba por entendido que se encontraba contaminada. Para el día 33, la herida se encontraba desodorizada y no se halló el exudado por lo que se suspendió el uso de miel. Esto destaca el hecho de que, aunque se haya superado la fase inflamatoria, el hecho de presentar características de contaminación hace que se justifique el uso de miel. (Curtis, 2018). Cabe resaltar que en estudios practicados en ratones, las heridas inoculadas con tumor y recubiertas con miel antes y después de la inoculación no mostraron signos macroscópicos de implantación tumoral. En el examen histopatológico del área de la herida, ocho de los treinta ratones tenían implantación tumoral en el visor de inoculación. En el grupo de control, todos los ratones presentaron cambios macroscópicos e histopatológicos. Lo que presume un posible efecto en respuesta a la aplicación de miel; post resección tumoral (Hamzaoglu et al. 2000). Las numerosas ventajas documentadas de la miel, sugieren que es una mejor opción que el azúcar. No obstante, el azúcar es una opción económica que está disponible en el supermercado. (Pavletic, 2018).

DISCUSION

Las terapias alternativas pueden tener una aplicación útil, las formas de sacarosa más comúnmente utilizadas en los estudios se encuentran: azúcar comercial, miel y panela, siendo estas tres las más empleadas para la curación de heridas abiertas y aquellas que cuentan con más estudios y reportes a nivel mundial. A su vez estos productos difieren entre sí en varios aspectos; a diferencia de la miel, el azúcar puede causar molestia si se aplica directamente en la herida en su forma cristalizada por lo que la aplicación en pasta disuelta resulta más eficiente en cuanto a la comodidad del paciente; por otro lado al disolverse los gránulos de azúcar acorta el tiempo de absorción lo que conlleva a una aplicación mucho más constante; como sucede con la panela; en los presentes estudios no se ratifica una frecuencia de administración exacta, por lo que se requiere mayor profundización en esta rama de la terapéutica implicando variables como extensión y profundidad de la herida asociadas a las diferentes especies en condiciones normales. En el caso de la miel en la mayoría de informes empleados para la revisión se destaca la importancia del uso de material estéril para la terapéutica; la dificultad de obtención de miel esterilizada limita el uso de la misma por parte de los clínicos; esto a su vez repercute en la terapéutica en general al destacarse la miel como el subproducto con más posible potencial en cuanto a beneficio y menores efectos adversos.

El momento de la instauración de la terapéutica también es clave para garantizar su efectividad. La mayoría de los mecanismos por los que los azúcares ejercen su efecto son a nivel del microambiente de la lesión e intervienen en procesos internos con mediación celular; en este orden de ideas la fase inflamatoria de la consolidación de una lesión es la fase adecuada del empleo de azúcares y no se confirma su efecto en ninguno de los informes consultados en las fases posteriores. Cabe resaltar entonces, que la terapéutica única con azúcares durante todo el manejo de la lesión no resultaría eficaz; el empleo de una terapéutica multimodal aplicada a la clínica y evolución del paciente representa el pilar fundamental para garantizar su efecto en la consolidación de la lesión.

Además, en varios de los estudios consultados no se parte desde un punto inicial uniforme; debido a que factores ajenos al proceso de la herida (comorbilidad, contaminación previa, grado de la lesión, implementación de la terapéutica, clínica individual) pueden influir en la cicatrización y por tanto en los resultados arrojados por los estudios. Se requiere estudios con mayor control en cuanto a los sesgos para consolidar un protocolo de manejo de heridas más eficiente. De la misma manera y como se sabe la clínica de cada paciente representa variaciones y de la misma manera debería variar su terapéutica. La ubicación de la lesión representa un desafío para el posicionamiento del apósito o la aplicación del ungüento; las heridas presentes en las extremidades tienen un proceso de cicatrización que se ve truncado por el uso constante de las mismas, movimiento, fricción y más fácil contaminación; a su vez estos mismos factores generan que la aplicación y por lo tanto efectividad de la terapéutica sea variable dependiente de la ubicación de la lesión. El posicionamiento adecuado del material azúcar que se encuentre íntimamente adherido a la lesión es la mejor manera de prolongar y garantizar su efecto; no se recomienda en ninguno de los informes consultados la aplicación del subproducto sin una barrera que mantenga el contenido en contacto con la herida.

Se evidenció también que el *Staphylococcus aureus*, bacteria grampositiva, es el patógeno más comúnmente aislado en heridas abiertas y se demostró en los estudios que la sacarosa alcanza hasta el 100% de inhibición

para este agente. Otros informes demuestran incluso que la sacarosa en su forma comercial como miel es capaz de actuar contra patógenos resistentes a antibióticos como enterococcus resistente a vancomicina y bacilos multirresistentes como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. Sin embargo, no hay suficiente información sobre las otras presentaciones comerciales de la sacarosa como el azúcar granulada y panela y su efectividad sobre agentes multirresistentes. También es importante considerar para los tratamientos las diferentes concentraciones a las que se encuentran estos productos puesto que se demostró que esto influye sobre la cicatrización y la inhibición de los patógenos, la composición ideal para la miel oscila entre el 10 al 40% para lograr el efecto deseado, mientras que para el caso de la azúcar granulada lo más importante es su correcta aplicación y renovación del producto sobre la herida en los tiempos adecuados. Finalmente se tuvo en cuenta que en algunos estudios se mencionó las condiciones de conservación de los productos (botellas oscuras protegidas de la luz solar y en un refrigerador) pero no podemos concluir si esto es un factor importante y a tener en cuenta para la efectividad de los tratamientos por lo que hace falta más información respecto a ello.

En conclusión, nuestra recopilación de datos con respecto al uso clínico del azúcar sobre las heridas abiertas sugiere que es una terapéutica eficaz sobre todo en pacientes que presentan resistencia microbiana o que esté limitado el uso de antibióticos, también podemos sugerir que puede ser posible extrapolar el uso de la sacarosa con resultados exitosos a múltiples especies pues se ha comprobado su efectividad sobre varios patógenos, patógenos que son iguales o similares en muchas especies animales, sin embargo sería importante considerar en un futuro realizar más estudios tanto en animales de compañía como en no convencionales teniendo en cuenta las variables anteriormente mencionadas. La recopilación de información reveló que no existen pautas exactas sobre su uso; en múltiples estudios destacan su efectividad, pero su uso se expresa de una manera variable.

Bibliografía

1. Banks J Histología veterinaria aplicada. Manual moderno, 1996.

2. Blumtritt G. (2017). Uso de azúcar en heridas crónicas, porque la elegimos y cuando la utilizamos. Asociación interdisciplinaria Argentina de cicatrización de heridas. Recuperado de <https://www.aiach.org.ar/wp-content/uploads/2020/07/Uso-de-az%C3%BAcar-en-heridas-cr%C3%B3nicas-porqu%C3%A9-la-elegimos-y-cu%C3%A1ndo-la-utilizamos-Blumtritt-G-.pdf>
3. Bryden, J. (2019, 8 marzo). Miel y curación de heridas. VetFolio. <https://www.vetfolio.com/learn/article/honey-and-wound-healing>
4. Cadme Cujilán, M. S., & Lindao Torres, I. A. (2019). La sacarosa y cicatrización de heridas (Bachelor's thesis). Recuperado el 14 de Febrero de 2022 <http://repositorio.unemi.edu.ec/handle/123456789/4694>
5. Callegaro, G. M., J E, W., do Amaral, A. S., Dutra, L. H., Piantá, A., & Athayde, C. L. (2012). Azúcar granulada o en gel en el tratamiento de heridas en perros. Ciencia Rural, Santa María, 42(12), 1-7. <http://coral.ufsm.br/ccr/cienciarural/indexe.htm>Herzage, L., Chirife, J., Joseph, A., Kohn, E. S. (1983, 1 mayo). In vitro study of bacterial growth inhibition in concentrated sugar solutions: microbiological basis for the use of sugar in treating infected wounds. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23(5). <https://aac.asm.org/content/23/5/766/article-info>
6. Castellanos-Ramirez, Diana Karina, Gonzalez-Villordo, David, & Gracia-Bravo, Laura Josefina. (2014). Manejo de heridas. Cirujano general, 36(2), 112-120. Recuperado el 27 de septiembre de 2020, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992014000200112&lng=es&tlng=es.

7. Cruz, J. M. (2008). Principios básicos del manejo de las heridas. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia; Departamento de Salud Animal, 2(1), 71-79. <http://vetzootec.ucaldas.edu.co/downloads/v2n1a08.pdf>
8. Curtis, A. (2018, 2 diciembre). Why use manuka honey? The Veterinary Nurse. Recuperado 5 de febrero de 2021, de <https://www.theveterinarynurse.com/review/article/why-use-manuka-honey>
9. Deluchi, A. (2006, 1 mayo). Breve historia de la curación de las heridas. Colegio Argentino de Cirugía Venosa y Linfática, 8(1). <http://cacvyl.org/numeros-antteriores/vol-8-n-1-mayo-de-2006/historia-heridas/>
10. Geneser F Histología, Medica Panamericana, 2005.
11. Gupta S. K., Singh H., Varshney A. C., Prakash P. and Singh S. P. (1993): Biochemical alterations during wound healing under the influence of natural honey and ampicillin in buffaloes. Indian veterinary journal 70, 45-47.
12. Hamzaoglu I., Saribeyoglu K., Durak H., Karahasanoglu T., Bayrak I., Altug T., Sirin F. and Sariyar M. (2000): Protective covering of surgical wounds with honey impedes tumor implantation. Archives of surgery 135, 1414-1417. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11115344/>
13. Kožár, M., Hamilton, H., & Koščová, J. (2018). TYPES OF WOUNDS AND THE PREVALENCE OF BACTERIAL CONTAMINATION OF WOUNDS IN THE CLINICAL PRACTICE OF SMALL ANIMALS. FOLIA VETERINARIA. <https://sciendo.com/pdf/10.2478/fv-2018-0036>
14. Martínez López, A. I. (2017, mayo). La eficacia de la sacarosa y la miel en heridas crónicas: Revisión bibliográfica de la literatura. (TGF). Universidad de Jaén Facultad

- de Ciencias de la Salud. Recuperado el 15 de febrero de 2022 de https://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/6579/1/MartnezLpezAnaIsabel_TFG.pdf
15. Mathews. Karol A, Binnington. Allen G. Wound management using sugar. Standards of care: emergency and critical care medicine. 2002. Recuperado el 15 de febrero de 2022 de <http://www.hungarovet.com/wp-content/uploads/2007/08/wound-management-using-sugar-2002.pdf>
16. Mengarelli, R. H., Bilevich, E., Belatti, A., & Gorosito, S. Agentes tópicos tradicionales utilizados para la cura de heridas. Recuperado el 15 de febrero de 2022 https://aiach.org.ar/ckfinder/userfiles/files/Agentes_Topicos_en_Heridas_ATD_2013.pdf
17. Merchán Mayado, Esteban, Ferry Osset, Carmen, & Melero Rubio, Esperanza. (2006). Cura de heridas infectadas post-implantación de catéter peritoneal mediante tratamiento tópico con azúcar y Vitamina C. Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica, 9(1), 65-68. Recuperado en 17 de febrero de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-13752006000100008&lng=es&tlng=es.
18. Mrcvs, C. V. T. S. M. A. (2021, 26 febrero). Is honey good for cuts in dogs? Vet Help Direct. Recuperado 22 de septiembre de 2021, de <https://vethelpdirect.com/vetblog/2021/02/04/is-honey-good-for-cuts-in-dogs/>
19. PATAQUIVA AMARIS, J. A. (2016, junio). MANEJO TERAPEÚTICO DE HERIDAS EN PEQUEÑOS ANIMALES (TGF). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.

<https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/588/1/TERAPIA%20NO%20FARMACOLOGICA%20PARA%20EL%20MANEJO%20DE%20HERIDA.pdf>

20. Pavletic, M. (2018, 2 mayo). Honey and Sugar in Open Wound Management •. MSPCA-Angell. Recuperado 5 de julio de 2021, de https://www.mspca.org/angell_services/honey-and-sugar/
21. Pintos, S., González, R., & González, E.. (2015). Cicatrización de injertos cutáneos en malla de espesor completo utilizando azúcar granulado versus nitrofurazona en caninos. *Revista veterinaria*, 26(2), 103-107. Recuperado en 29 de agosto de 2020, de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1669-68402015000200004&lng=es&tlng=es.
22. Pujol Verónica, Díaz Jendry, Rodríguez Evelyn, & Arias María Laura. (2008). Contaminación microbiológica y actividad antimicrobiana del azúcar de caña cristalizado sobre algunos agentes de interés médico en Costa Rica. *Revista de Biología Tropical*, 56 (2), 431-437. Recuperado el 08 de febrero de 2022, de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442008000200002&lng=en&tlng=es
23. Rodríguez Ramírez, Rafael, & González Tuero, Jaime Humberto. (2011). Métodos alternativos para el tratamiento de pacientes con heridas infectadas. *MEDISAN*, 15(4), 503-514. Recuperado en 16 de febrero de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000400015&lng=es&tlng=es.
24. Ruitter, M., & Rijkenhuizen, A. (2007, enero). Topical application of honey: An alternative way of treating wounds in veterinary medicine? Researchgate.

Recuperado 2 de mayo de 2021, de https://www.researchgate.net/publication/46690226_Topical_application_of_honey_An_alternative_way_of_treating_wounds_in_veterinary_medicine

25. Saad B. Almasaudi, Alaa A.M. Al-Nahari, El Sayed M. Abd El-Ghany, Elie Barbour, Saad M. Al Muhayawi, Soad Al-Jaouni, Esam Azhar, Mohamad Qari, Yousef A. Qari, Steve Harakeh, Antimicrobial effect of different types of honey on Staphylococcus aureus, Saudi Journal of Biological Sciences, 2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X16300870>
26. Scott, D. W.; Miller, W. H.; Griffin, G. E. 1997 Dermatología en pequeños animales. (Revisado 5a ed)., Editorial Inter-Médica. Buenos Aires.
27. Slater P Texto de cirugía de los pequeños animales. Salvat, 1998.
28. Sudario Arainga, J. S., & Acaro Chuquicaña, F. E. (2019). Evaluación del efecto cicatrizante del azúcar comercial en comparación con el ácido fusídico en piel de conejos. *Ágora Rev. Cient.*, 06(02)(5), 1-4. <http://www.revistaagora.com/index.php/cieUMA/article/download/132/121>.
29. Thomson R.G. General Veterinary Pathology. Tokyo : W.B. Saunders Company, 1984.
30. Vizcaíno César, Maritania, Alarcón Arango, Idelmis, Sebazco Perna, Caridad, & Maceira Cubiles, María Acelia. (2013). Importancia de la sacarosa para la cicatrización de heridas infectadas. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 42(1), 49-55. Recuperado en 27 de septiembre de 2020, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000100007&lng=es&tlng=es.

31. Wu, J. D., Figenshau, K., Rajpara, A., Aires, D. J., & Elston, D. (s. f.). Sugar-based dressings for chronic wound care. PubMed.gov. Recuperado 17 de febrero de 2021, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568807/>
32. Zamora Castro, Susana, Flamana Franco, Maria J, & Rivero Acosta, Yolaisy. (2006). Experiencia en la cura de úlceras por presión con sacarosa. Revista Cubana de Enfermería, 22(3) Recuperado en 16 de febrero de 2022, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192006000300006&lng=es&tlng=es.
33. Zarate, G., Escuela de medicina; Universidad de Finis Terrae, Piña, S., & Zarate, A. J. (2019). Manual de heridas y suturas, clasificación de las heridas. Medfinis.cl. <https://www.medfinis.cl/img/manuales/Clasificacion%20heridasv2020.pdf>.
34. Zeltzman, P. (2015, 10 marzo). The Sweet Side of Managing Open Wounds. Veterinary Practice News. Recuperado 5 de junio de 2021, de <https://www.veterinarypracticenews.com/the-sweet-side-of-managing-open-wounds/>