

Estudio Comparativo de la Cicatrización en Quemaduras con Tratamiento en Base a Miel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) y Vitamina C oral versus Hidrogel en Cobayos (*Cavia porcellus*)

Comparative Study of Healing in Burns Treatment Based on Ulmo Honey (*Eucryphia cordifolia*) and Oral Vitamin C in Guinea Pig (*Cavia porcellus*) versus Hydrogel

Carolina Schencke*; Jessica Salvo**; Adriana Vasconcellos*** & Mariano del Sol****

SCHENCKE, C.; SALVO, J.; VASCONCELLOS, A. & DEL SOL, M. Estudio comparativo de la cicatrización en quemaduras con tratamiento en base a miel de Ulmo (*Eucryphia cordifolia*) y vitamina C oral versus hidrogel en cobayos (*Cavia porcellus*). *Int. J. Morphol.*, 31(3):839-844, 2013.

RESUMEN: La quemadura es una herida traumática que resulta en un daño local y sistémico, con cambios oxidativos. La miel posee actividad antioxidante, antiinflamatoria y antibacteriana. A su vez, la vitamina C mejora la barrera epidérmica y reduce la contracción de heridas, entre otros. El objetivo de este estudio fue evaluar morfológicamente el efecto del tratamiento con miel de ulmo + vitamina C en cobayo y comparar su capacidad cicatrizante y debridante con hidrogel+tull en heridas causadas por quemaduras tipo B al día 10 post-injuria. Se utilizaron 15 cobayos (*Cavia porcellus*) distribuidos en los grupos A (miel de ulmo tópica y vitamina C oral), B (hidrogel-tull), y Control (suero fisiológico al 0,9%). Se observó el debridamiento de las heridas, y se realizaron curaciones diarias hasta la obtención de biopsias al día 10 post-injuria. Secciones de 4 um fueron teñidas con HE, Tricrómico de Masson y PAS. En el grupo A se produjo un rápido debridamiento respecto al grupo B y Control. El tratamiento en estudio presentó una fase proliferativa avanzada al día 10 post-injuria, con tejido vascularizado, presencia de fibras colágenas y fibroblastos. La epidermis se regeneró por completo, presentando una lámina basal visible mediante la tinción PAS. El grupo B presentó una etapa fibroblástica proliferativa inicial, observándose elementos agudos a nivel dérmico. La fase de epitelización se completó solo en el 50% de las muestras. La miel ulmo + vitamina C mostraron ser sustanciasefectivas como material de tratamiento en la cicatrización de quemaduras tipo B de piel en cobayo.

PALABRAS CLAVE: Cicatrización; Miel; Vitamina C; Quemaduras.

INTRODUCCIÓN

La quemadura es una herida traumática que resulta en un daño tanto local como sistémico, con evidentes cambios oxidativos manifestados por el incremento de la actividad de radicales libres. Este tipo de lesión oxida el tejido, aumentando la enzima xantina-oxidasa y productos de peroxidación lipídica. A estas reacciones se suman los radicales libres producidos por neutrófilos (Gonzalez-Quevedo *et al.*, 2001). Jureta, (2003), indica que, además, disminuyen los valores de superóxido dismutasa, catalasa, glutatión, alpha tocoferol y ácido ascórbico. Los antioxidantes requeridos para la protección celular deberían estar presentes en la dieta diaria, sin embargo, muchos de ellos no están disponibles. En el estudio realizado por Jawad *et al.*, (2008), la administración oral de antioxidantes en pacientes quemados produjo un mejoramiento significativo en los pacientes

estudiados comparados con el grupo de pacientes no tratados con antioxidantes. Su estudio mostró claramente que el uso de antioxidantes orales disminuyó el estrés oxidativo causado por las quemaduras.

Díaz (2003), en su Tesis sobre determinación del origen floral de mieles etiquetadas como “miel de ulmo” (*Eucryphia cordifolia*), explica que conocer el origen botánico y geográfico de las mieles permite establecer una denominación de origen y darle un valor agregado, ya que muchos atributos y características de las mieles dependen de las especies vegetales que las abejas utilizan como fuente de néctar para su elaboración. Los usos de la miel de ulmo como bactericida y fungicida ya han sido patentados por Montenegro & Ortega, 2011, patente N° WO/2011/057421.

* Doctorado en Ciencias Morfológicas, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Facultad de Medicina, Universidad Mayor, Sede Temuco.

*** Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

****Centro de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Chile.

Esta se especifica para el método de obtención de un extracto fenólico de miel de ulmo unifloral al 60% para ser usado como desinfectante y sanitizante.

La miel, además de poseer una amplia actividad antimicrobiana contra diversas bacterias y hongos, presenta una excelente capacidad antioxidante, activando la línea monocítica y factores antiinflamatorios (Bang *et al.*, 2003; Tonks *et al.*, 2003; Buratti *et al.*, 2007; Evans & Flavin, 2008). Estudios en la miel evidencian histológicamente su actividad antiinflamatoria (Van den Berg *et al.*, 2008), demostrando que puede ser tan efectiva como la prednisolona (Bilsel *et al.*, 2002). Estos autores describen que la miel disminuye el estrés oxidativo generado por la liberación de radicales libres de las heridas en quemados.

El estrés asociado a una lesión resulta en una mayor necesidad de Vitamina C. Stotts *et al.* (1990) analizaron un grupo de 90 individuos de 65 años de edad promedio, con heridas por segunda intención, donde la gran mayoría presentaba una baja en los valores plasmáticos de vitaminas y minerales, principalmente de Vitamina C. Esta vitamina demuestra variadas funciones, entre las cuales se encuentra regular la viabilidad de los queratinocitos, barrera epidermal y membrana basal in vitro, reduce la contracción de la herida luego de la implantación del tejido (Steven *et al.*, 202). Rasik & Shucla (2000) demostraron que niveles adecuados de antioxidantes como catalasa, ácido ascórbico y vitamina E, juegan un rol crucial en la regeneración de heridas, especialmente en ratas diabéticas, o con lesiones al hígado y páncreas e inmunodeprimidos.

La literatura demuestra beneficiosos efectos cicatrizantes, antiinflamatorios y antioxidantes del uso tópico de la miel y Vitamina C en la cicatrización de heridas. Sin embargo, existen pocos estudios sobre su efecto cuando ambos se encuentran asociados. Subrahmanyam (1996) adicionó antioxidantes (vitamina C y E) más polyethylene glicol (PEG) a la miel, tratando a 42 pacientes quemados en profundidad parcial. Los pacientes tratados con miel adicional sanaron tempranamente en relación a los pacientes tratados solo con miel.

Dependiendo de la extensión que abarque la herida, se hará necesario el uso de tratamientos quirúrgicos y de curaciones frecuentes, para lo cual existen múltiples apósitos avanzados que promueven el ambiente húmedo fisiológico necesario para lograr una cicatrización efectiva que estimule la proliferación celular, migración de células epiteliales, debridamiento, control bacteriano y de fluidos (Baranoski, 2008). El Hidrogel es un debridante autolítico, compuesto de polímeros espesantes y humectantes más agua y absorbentes (Andrades *et al.*, 2004).

Los apósitos avanzados son altamente efectivos, pero representan mayor costo. Ante esto es necesario analizar otras alternativas, dentro de las cuales se encuentra la miel de ulmo chilena (*Eucryphia cordifolia*) con propiedades antioxidantes y antibacterianas.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar morfológicamente el efecto cicatrizante de un tratamiento en base a miel de ulmo más Vitamina C oral en cuyes (*Cavia porcellus*) y lo comparó con hidrogel más tull sintético en heridas de piel causadas por quemaduras tipo B.

Esta alternativa de tratamiento pretende ser efectivo, rápido y económico, lo que se observará histológicamente en la regeneración de las heridas.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 15 cuyes (*Cavia porcellus*) adultos, 450 gr de peso promedio, mantenidos con pellet ad libitum en el Centro de Cirugía Experimental de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Los animales fueron divididos en grupos de 5, distribuidos en los grupos A, tratados con miel de ulmo tópica más vitamina C oral, grupo B, tratados con hidrogel y tull sintético, y grupo control, tratados con suero fisiológico al 0,9%. Las injurias, de 0,7 cm de diámetro, fueron provocadas en el lomo de los animales por contacto con calor seco durante 3 segundos, bajo efectos anestésicos intraperitoneales con Atropina 40mg/kg, Ketamina 5mg/kg y Xilacina 0.05mg/kg. Estas abarcaron piel profunda, epidermis, hipodermis y parte del tejido muscular. Los bordes quirúrgicos fueron suturados y curados con suero hasta su recuperación.

Las curaciones se realizaron aplicando suero fisiológico tibio por jeringoterapia a 10 cm de distancia de la lesión, y colocando una gasa impregnada con Miel de Ulmo en el grupo A; hidrogel más tull en el grupo B; y suero fisiológico al 0,9% en el grupo control. Con este procedimiento se trataron diariamente las heridas hasta la obtención de las biopsias al día 10 post-injuria.

Las biopsias fueron lavadas en solución salina, depositadas en formalina tamponada al 10%, deshidratadas e incluidas en paraplást (Histosec-Merck®). Se realizaron cortes seriados de 10 mm hasta llegar a la injuria y zona cortada en 4 mm de espesor. Para el análisis histológico las secciones fueron teñidas con HE y tricómico de Masson (TCM). Para el análisis histoquímico, utilizamos ácido periódico de Schiff (PAS). Las láminas fueron observadas en un microscopio óptico Olympus® modelo CX31, con cá-

mara marca Moticam® modelo 480. Las imágenes fueron proyectadas en un monitor de pantalla plana marca Sony®. Se determinó además, en un recuento total de 100 células en la zona cicatrizal, el porcentaje de polimorfonucleares (PMN), macrófagos, fibroblastos activos y fibroblastos inactivos al día 10 post injuria. El presente estudio es parte del proyecto DIUFRO N° DI13-0044, y fue aceptado por el Comité de Ética de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

RESULTADOS

La biopsia de piel sana presentó epidermis delgada, con gruesa capa córnea (Fig.1). La dermis papilar, superficial, esta constituida por tejido conectivo laxo, en tanto en la dermis profunda, reticular, está constituida por abundantes haces de colageno distribuidos al azar donde se se observan folículos pilosos y glándulas sebáceas. (Fig. 1). La biopsia del animal de prueba, quemado en el lomo por 3 segundos, evidenció un daño profundo de la piel, desde la epidermis hasta la hipodermis. La biopsia del grupo control, tratado sólo con suero fisiológico, no regeneró la capa epidermal al día 10 post injuria. Se observó tejido de granulación y edema, presentando una fase inflamatoria aguda.

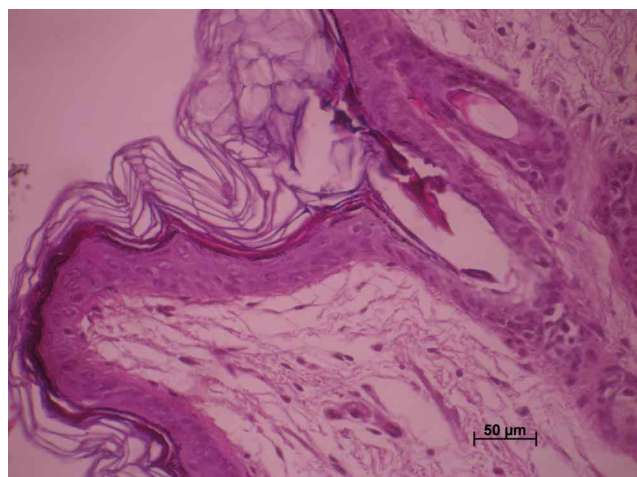


Fig. 1. Piel sana de cobayo. Dermis con tejido conectivo laxo, haces de fibras colágenas, folículos pilosos y glándulas sudoríparas. La epidermis es delgada y con una gruesa capa córnea.

Grupo A (tratado con miel más vitamina C oral). Al momento de la injuria se observó una escara necrótica inmediata por quemadura, la cual hace su desprendimiento espontáneo en el día 6 post injuria, quedando expuesta una herida de 0,4 +_1 cm de diámetro, no sangrante. Su diámetro se redujo aproximadamente un 50% al día 10 post injuria.

La biopsia presentó una fase proliferativa avanzada al día 10 post injuria. La epidermis regeneró casi por completo al día 10 post-injuria, sin presentar aún estrato córneo. El resto de las capas se encuentran diferenciadas: el estrato basal bien desarrollado, estrato espinoso diferenciado y esbozo de estrato granular. Se observa una lámina basal visible mediante la tinción PAS y TCM. A nivel dérmico se observó una reacción fibroblástica con abundante proliferación de fibras colágenas, y neoformación de vasos sanguíneos (Fig. 2.A). En esta capa se observó escasez o ausencia folículos pilosos y glándulas sebáceas. (Fig. 3.A).

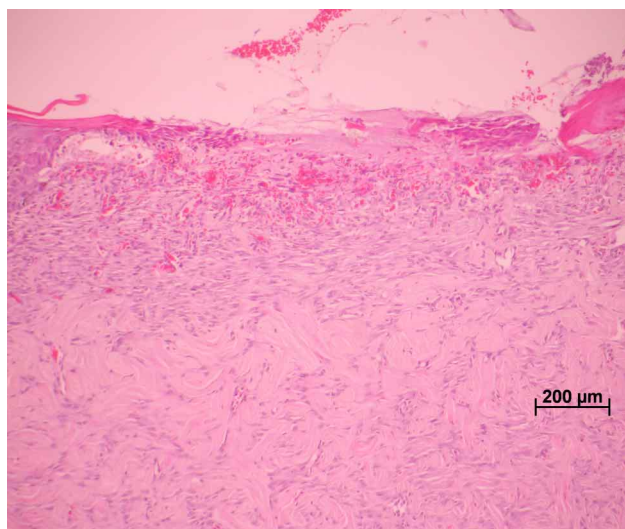
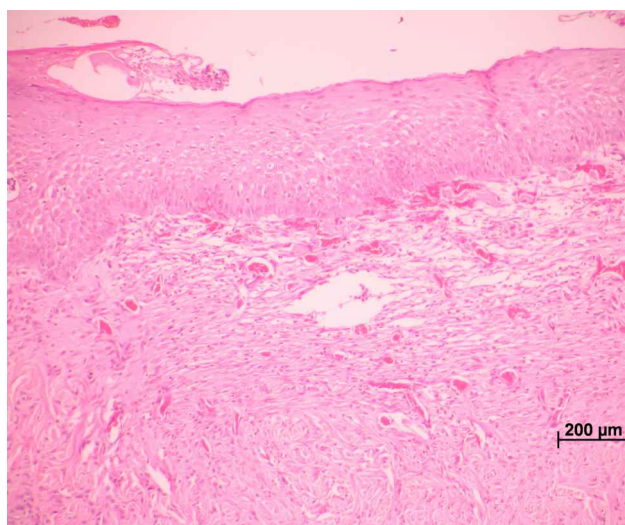


Fig. 2. Biopsias obtenidas al día 10 de tratamiento con miel + vitamina C (A) e hidrogel (B), tinción HE. A. La epidermis se regeneró con presencia de estrato basal, espinoso y esbozo de estrato granular. B. Hacia el lumen se observa la presencia de la escara. La dermis presentó tejido de granulación con abundante neoformación de vasos sanguíneos y extensa reacción fibroblástica con formación de fibras colágenas.

Grupo B (tratado con hidrogel+ tull). La escara generada por la quemadura se desprendió espontáneamente entre los días 8-9 post injuria, quedando expuesta una herida cruenta de aspecto granulatorio, sangrante al contacto, sin evidencia macroscópica de epitelización. Presentó un diámetro de 0,6 ± 1 cm con una reducción de un 15% al día 10 de la biopsia.

La biopsia extraída de la zona tratada con apósitos avanzados presentó una etapa fibroblástica proliferativa inicial observándose aún elementos inflamatorios agudos. A nivel de la capa dérmica se observó tejido de granulación, con intensa reacción fibroblástica. La epidermis no se logró regenerar por completo al día 10 pos injuria. Si hubo regeneración epidermal en los bordes de la herida, (Fig. 2.B). La

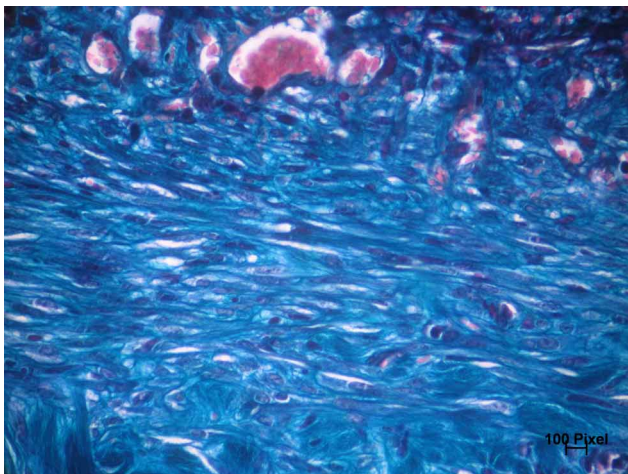
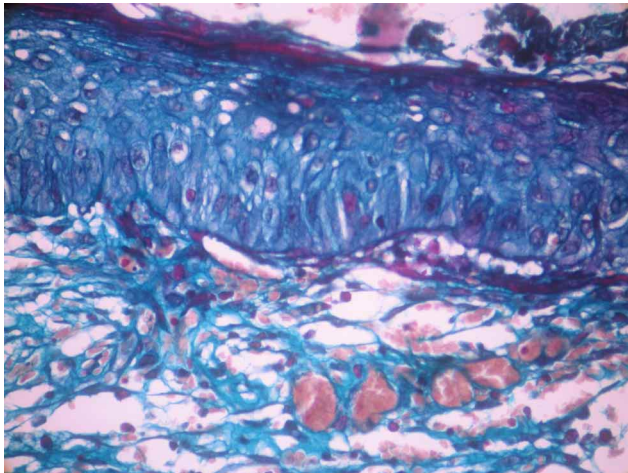


Fig. 3. Biopsias obtenidas al día 10 de tratamiento con miel + vitamina C (A) e hidrogel (B), tinción Tricrómico de Masson. A. La dermis en regeneración presentó proliferación de fibras colágenas y neofunción de vasos sanguíneos. La epidermis se regeneró observándose la presencia de lamina basal. B. La dermis presentó un tejido conectivo abundante en fibras colágenas regularmente dispuestas y neofunción de vasos sanguíneos. La epidermis se encontró en desarrollo, sin presencia de lámina basal.

dermis presentó un tejido conectivo abundante en fibras colágenas regularmente dispuestas y neofunción de vasos sanguíneos. La epidermis se encontró diferenciándose, sin presencia de lámina basal (Fig. 3B).

La Figura 4 presenta el porcentaje de fibroblastos activos e inactivos en las biopsias obtenidas al día 10 de tratamiento con miel ulmo+vitamina C (azul) e hidrogel (rojo). Se observa un porcentaje con un 16% más de fibroblastos activos en las biopsias tratadas con hidrogel, la que presentó una fase proliferativa inicial de cicatrización.

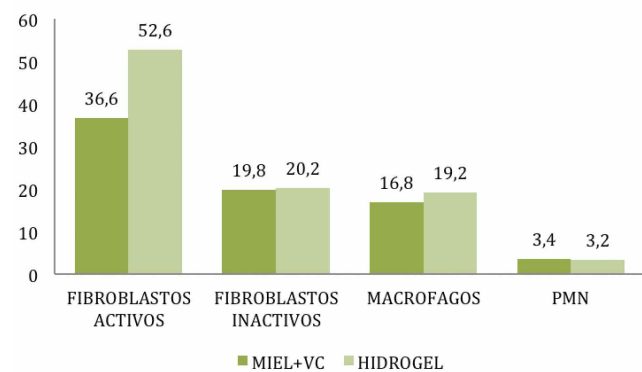


Fig. 4. Estudio planimétrico de la población celular de fibroblastos activos e inactivos, macrófagos y polimorfonucleares (PMN), de las injurias tratadas con miel+vitamina C e hidrogel.

DISCUSION

El tratamiento con miel de ulmo y vitamina C oral acorta la fase inflamatoria en el proceso de regeneración. La reacción cicatrizal al día 10 post injuria ya no es aguda, los PMN estaban disminuidos, así como también el número de macrófagos, había presencia de fibroblastos activos encontrándose en una fase proliferativa bastante avanzada. El tratamiento propuesto estimula la formación de tejido granular y proliferación de tejidos adyacentes a la lesión sin presentar signos de infección. De esta forma se logró una cicatrización rápida y de buena calidad.

Los tratamientos de heridas deben lograr una buena debridación para permitir la formación de tejido granular y la consecuente epitelización. Dado que con hidrogel la escara se mantuvo hasta el día 9 post injuria, el proceso reparativo epidérmico se vio lentificado, observándose cierre epidérmico solo en el 50% de las biopsias. Las biopsias que mostraron cierre epidérmico se presentaron delgadas, faltando aún la formación de la capa córnea. La miel de ulmo asociada a vitamina C oral presentó excelentes resultados en el debridamiento autolítico, ya que la escara se desprendió espontáneamente 3 días antes que con el tratamiento convencional, logrando una

lesión de 0,1 cm de diámetro más pequeña. La rápida debridación aceleró el crecimiento epidérmico, logrando su madurez en un plazo más corto. La acción debridante de la miel podría deberse a la activación de proteasas en el tejido a través del peróxido de hidrógeno. Las metaloproteasas pueden ser activadas por procesos de oxidación junto con la inhibición de serinas ayudando así a la debridación de las heridas (Molan, 2004; Cook, 2008).

Si a las cualidades de la miel, como son la capacidad antioxidante (Buratti *et al.*; Evans & Flavin y Bang *et al.*), activación de la línea monocítica, liberación de citoquinas, factor tumoral alfa e interleucinas (Tonks *et al.*), le sumamos los beneficios de la vitamina C, con un alto poder antiinflamatorio, estimulación directa de la síntesis de fibras colágenas, aumento de la proliferación de fibroblastos en 4 veces (Burke, 2004; Boyce *et al.*, 2002), se podría inferir que el tratamiento mixto de miel asociado a vitamina C aporta un doble beneficio. Su contribución en la cicatrización de la quemadura en cobayo (*Cavia porcellus*), fue lograr una correcta morfogénesis de la barrera epidermal, proliferación de fibroblastos, estimular el desarrollo de la membrana basal, neoformación de vasos sanguíneos y síntesis de queratinocitos. De esta manera se logró promover rápidamente el cierre de la herida provocada por la quemadura.

La elección de la miel monofloral de ulmo (*Eucryphia cordifolia*) para esta investigación se realizó basándonos en sus comprobadas propiedades antibacterianas. Sherlock *et al.*, (2010) testearon la actividad antimicrobiana de la miel chilena originaria de ulmo contra un grupo de bacterias, demostrando que esta miel presenta un mayor efecto antibacteriano para *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en comparación con la miel europea de Manuka.

La literatura demuestra beneficiosos efectos del uso tópico de la miel y Vitamina C en la cicatrización de heridas. Sin embargo, existen pocos estudios sobre su efecto cuando se encuentran asociados. Subrahmanyam, 1996, ad-

cionó antioxidantes (vitamina C y E) más polyethylene glycol (PEG) a la miel, tratando a 42 pacientes quemados en profundidad parcial. Los pacientes tratados con miel adicional sanaron tempranamente en relación a los pacientes tratados solo con miel. Schencke *et al.*, (2011), compararon morfológicamente el efecto del tratamiento de la miel de ulmo asociado a vitamina C versus el uso de miel sola, como curación alternativa en quemaduras en conejillo de indias (*Cavia porcellus*). Sus resultados demostraron que la formación de tejido granular, activación de fibroblastos y reepitelización es más rápida en el grupo tratado con miel asociada a vitamina C. Coincidiendo con estos autores, nuestros resultados presentaron una etapa regenerativa más avanzada con el tratamiento en estudio en comparación al tratamiento convencional. Las lesiones tratadas con miel y vitamina C se encontraron en etapa proliferativa avanzada al día 10 post-injuria. Mientras que con el tratamiento convencional, la cicatrización se encontraba en una fase proliferativa inicial, con una alta concentración de fibroblastos en estado activo y vasos sanguíneos.

El cobayo (*Cavia porcellus*) es un buen modelo experimental para probar la acción cicatrizante de medicamentos, ya que éste es el que presenta una menor variabilidad en el grosor de la piel (González, 2002). Además, este animal junto a otros primates y humanos, no generan ni almacenan su propia vitamina C, como si lo hacen otros mamíferos.

La miel es un producto de alto valor nutricional, (Ureña *et al.*, 2007) sin embargo, no existe en Chile como un producto de aplicación clínica para uso tópico en heridas. En este estudio, la miel asociada a vitamina C logra similitudes e incluso mejoras en sus resultados al compararlos con el tratamiento en base a apósitos avanzados.

Los resultados descritos pueden generar una línea investigativa en el tratamiento de heridas y quemaduras, siendo la miel y vitamina C sustancias ideales como material de tratamiento, fáciles de aplicar y remover.

SCHENCKE, C.; SALVO, J.; VASCONCELLOS, A. & DEL SOL, M. Comparative study of healing in burns treatment based on ulmo honey (*Eucryphia cordifolia*) and oral vitamin C in guinea pig (*Cavia porcellus*) versus hydrogel *Int. J. Morphol.*, 31(3):839-844, 2013.

SUMMARY: A burn is a traumatic injury resulting in local and systemic injury with oxidative changes. Honey has antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial properties. At the same time, among other benefits vitamin C improves the epidermal barrier and reduces wound contraction. The aim of this study was to evaluate morphologically the effect of regimen with Ulmo honey + vitamin C in guinea pigs and compare its healing and debriding potential with Hydrogel + tulle in injuries caused by type B burns at day 10 post-injury. We used 15 guinea pigs (*Cavia porcellus*) distributed in groups A (Ulmo honey and vitamin C topical, oral), B (hydrogel-tulle), and control (0.9% saline). Wound debridement was observed daily and wound treatment was performed daily until biopsies were obtained at day 10 post-injury. Four 4 um sections were stained with HE, Masson's trichrome and PAS. In group A there was rapid debridement when compared with groups B and Control. Treatment study presented advanced proliferative phase at day 10 post-injury with vascularized tissue, and presence of collagen fibers and fibroblasts. The epidermis was completely regenerated, presenting a visible basal lamina by PAS staining. Group B presented an initial proliferative fibroblastic phase, showing acute dermal elements. Epithelialization phase was completed in only 50% of the samples. Ulmo honey + vitamin C substances have been shown to be effective as treatment material in healing of type B burns in guinea pig skin.

KEYWORDS: Healing; Honey; Vitamin C; Burns.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrades, P.; Sepúlveda, S. & González J. Curación avanzada de heridas. *Rev. Chil. Cir.*, 56(4):396-403, 2004.
- Bang, L.; Bunting C. & Molan, P. The effect of dilution on the rate of hydrogen peroxide production in honey and its implications for wound healing. *T. J. Alt. Compl. Med.*, 9(2):267-73, 2003.
- Baranoski, S. Choosing a wound dressing, part 1. *Nursing*, 38(1):60-1, 2008.
- Bilsel, Y.; Bugra, D.; Yamaner, S.; Bulut, T.; Cevikbas, U.; Turkoglu, U.; Could honey have a place in colitis therapy? Effects of honey, prednisolone, and disulfiram on inflammation, nitric oxide, and free radical formation. *Digestive Surgery*, 19:306-11, 2002.
- Boyce, S.; Supp, A.; Swope, V. & Warden, D. Vitamin C regulates keratinocyte viability, epidermal barrier, and basement membrane *in vitro*, and reduces wound contraction after grafting of cultured skin substitutes. *J. Invest. Dermatol.*, 118:565-72, 2002.
- Burke, K. Photodamage of the skin: protection and reversal with topical antioxidants. *J. Cosmet. Dermatol.*, 3:149-55, 2004.
- Buratti, S.; Benedetti, S. & Cosio. Evaluation of the antioxidant power of honey, propolis and royal jelly by amperometric flow injection analysis. *Talanta*, 71:1387-92, 2007.
- Díaz, C. *Determinación del origen floral y caracterización física y química de mieles de abeja (Apis mellifera L.), etiquetadas como "miel de ulmo" (Eucryphia cordifolia Cav.)* Tesis presentada para optar al grado de Licenciado en Agronomía. Facultad Ciencias Agrarias. Universidad Austral de Chile, 2003.
- Evans & Flavin. Honey: a guide for healthcare professionals. *British J. Nursing*, 17(15):24-30, 2008.
- González-Quevedo, R.; Sotolongo, B.; Quert Álvarez; Corral Salvadó A.; Batista Veranes, M. Crema epitelizante de clorofila, carotenos y vitaminas aplicada en heridas abiertas experimentales. *Rev. Cubana Med. Milit.*, 30(4):236-40, 2001.
- González, E. Modelos experimentales para la evaluación de la acción cicatrizante de medicamentos. *Rev. Cubana farm.* 36(3):189-96, 2002.
- Jureta W. H. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology*, (189)1-2:75-88, 2003
- Jawad, F. H.; Sahib, A. S. & Kaisy, A.A. Role of antioxidants in the treatment of burn lesions. *Annals of Burns and Fire Disasters*, (21) 4:186-91, 2008.
- Montenegro, G. & Ortega, X. "Usos del extracto de miel unifloral de ulmo como bactericida y fungicida", uso de un extracto fenólico de miel unifloral de ulmo (*Eucryphia cordifolia*); procedimiento para obtener un extracto fenólico de miel unifloral de ulmo y una composición natural desinfectante y sanitizante que comprende al menos un 60% de extractos fenólicos hidrosolubles de miel unifloral de ulmo como ingrediente activo y a lo más de un 40% de un vehículo aceptable. Pub.No: WO/2011/057421.
- Molan, P.C. & Betts, J.A. Clinical usage of honey as a wound dressing: an update. *J. Wound Care*, 13(9):353-6, 2004.
- Cook M. Miel en el tratamiento de heridas: creencia o realidad? *Horizonte de Enfermería*, 19(1):81-6, 2008.
- Rasik, A. & Shucla, A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int. J. Path.*, 81:257-63, 2000.
- Steven T. Boyce, Andrew P. Supp, Viki B. Swope, and Glenn D. Warden. Vitamin C Regulates Keratinocyte Viability, Epidermal Barrier, and Basement Membrane *In Vitro*, and Reduces Wound Contraction After Grafting of Cultured Skin Substitutes. *J. Invest. Dermatology*, (118)4: 2002.
- Stotts, N. & Whitney, J. Nutritional intake and status of clients in the home with open surgical wounds. *J. Community Health Nursing*, 7(2):77-86, 1990.
- Subrahmanyam N. Addition of antioxidants and polyethylene glycol 4000 enhances the healing property of honey in burns. *Annals of Burns and Fire Disasters*, (9)2:2-4, 1996.
- Sherlock O, Dolan A, Athman R, Power A, Gethin G, Seamus C, Humphreys H. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10:47-51, 2010.
- Schencke, C.; Salvo, J.; Veuthey, C.; Hidalgo, A. & del Sol, M. Cicatrización en quemaduras tipo AB-B utilizando miel de ulmo asociada a vitamina C oral. *Int. J. Morphol.*, 29(1):69-75, 2011.
- Tonks, A.J.; Cooper, R.A.; Jones, K.P.; Blair, S.; Parton, J.; Tonks, A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 21 (2003) 242-
- Ureña, V.; Arrieta, E.; Umaña, E.; Zamora, L. & Arias, M. evaluación de la posible adulteración de mieles de abeja comerciales de origen costarricense al compararlas con mieles artesanales provenientes de apiarios específicos. *Arch. Latinoamericanos de Nutrición*, 57(1):63-6, 2007.
- Van den Berg; Van den Worm, E.; Quarles van Ufford, H.C.; Halkes, S.B.A.; Hoekstra, M.J. An *in vitro* examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J. Wound Care*, (17) 4:172-8, 2008.

Dirección para Correspondencia:

Mg. Sc. Carolina Schencke F.

Universidad de La Frontera

Temuco - CHILE

Recibido : 06-03-2013

Aceptado: 22-05-2013

E-mail: carolinaschencke@gmail.com