



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS DE LA PRODUCCION Y DE LA SALUD ANIMAL**  
**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**EVALUACIÓN DE GELES DE ALGINATO-ENROFLOXACINA  
DIHIDRATO CLORHIDRATO EN LOS PROCESOS DE  
CICATRIZACIÓN CUTÁNEAS EN AVES**

**TESIS**  
**QUE PARA OPTAR EL GRADO DE:**  
**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**  
**MARIELI ZACNITE CHAVIRA VENEGAS**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**Dr. Lilia Gutiérrez Olvera**  
**Facultad de Medicina Veterinaria**  
**y Zootecnia**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres por estar en cada sueño que he tenido, los cuales sin importar nada me han alentado a seguirlos.*

*Mi Hermano por ser un gran ejemplo a seguir, porque me ha enseñado a sentirme orgullosa de lo que soy y de cada logro que he tenido a lo largo de estos años; y a prender de mis fracasos para ser mejor cada día.*

*A cada uno de mis tutores que, por estar en cada paso de este proyecto guiandome para poder completar está gran etapa de mi vida.*

*A mis amigos que siempre me dan ánimos para no rendirme ante ningún obstáculo.*

*A mi facultad, ya que en ella tuve las mejores experiencias personales y un crecimiento profesional que me há servido para desarrollarme profesionalmente.*

# CONTENIDO

Resumen-----	i
Summary-----	iii
1. Antecedentes -----	1
1.1 Definición de heridas-----	1
1.1.1 Reparación de heridas o cicatrización-----	1
1.1.2 Mecanismos de reparación de heridas-----	2
1.2 Características básicas de la piel de las aves-----	4
1.3 Enrofloxacin-----	5
1.3.1 Generalidades-----	5
1.3.2 Propiedades físico-químicas-----	7
1.3.3 Estructura química de Enrofloxacin-----	7
1.3.4 Mecanismo de acción-----	8
1.3.5 Actividad microbiana-----	9
1.3.6 Farmacocinética-----	10
1.3.7 Enrofloxacin en la avicultura-----	11
1.4 Enro "C"-----	12
1.5 Alginatos -----	14
1.5.1 Generalidades-----	14
1.5.2 Usos del alginato-----	16
1.5.3 Alginatos y fármacos en la reparación de las heridas-----	17
2. Justificación-----	18
3. Hipótesis -----	18
4. Objetivos -----	18
4.1 Objetivo general -----	18
4.2 Objetivo específico-----	18
5. Material Método-----	19
5.1 Elaboración de gel de algiato-enrofloxacin-----	20
5.2 Modelo animal-----	20

5.3 Procedimiento-----	22
5.3.1 Técnica para retiro de cresta y barbilla -----	22
5.3.2 Sujeción Manual-----	22
5.4 Gallinas de postura Rhode Island colorada -----	24
5.6 Gallos de combate-----	24
6. Resultados-----	25
6.1 Imágenes gallinas de postura días de prueba del gel -----	25
6.2 Estadísticos gallinas de postura -----	32
6.3 Imágenes gallos de combate días de prueba del gel-----	34
6.4 Estadísticos gallinas de combate -----	37
6.5 Imágenes con cámara termografica-----	39
6.6 Interpretación de resultados-----	41
7. Discusión-----	42
8. Conclusión-----	43
9. Bibliografía-----	44

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Fases de la cicatrización -----	4
Figura 2.- Estructura de (a) Acido Nalidixico; (b) Ciprofloxacino y (c) Enrofloxacina-----	7
Figura 3.- Estructura química de la Enrofloxacina -----	8
Figura 4.- Esquema de estructuras bacterianas que incluye pared, membrana, ribosoma y ácidos nucleicos, conjuntamente con algunos ejemplos de antimicrobianos que actúan a esos niveles.-----	9
Figura 5.- Estructura de clorhidrato de enrofloxacina dehidrato (enro c)-----	13
Figura 6.- Estructura de las secuencias de D-manurómico y de L-gulurónico -----	15
Figura 7.- Modelo “caja de huevo” que describe la estructura del alginato. -----	15
Figura 8.- Sujeción manual de un ave de corral -----	23
Figura 9.- Grupo 1 (retiro de cresta y barbillas) -----	25
Figura 10.- Aplicación del gel en la herida después del retiro de la cresta -----	25
Figura 11.- Grupo 2 (retiro de cresta y barbilla) -----	26
Figura 12.- Gallina del grupo 2 (herida con gel ya aplicado) -----	26
Figura 13.- Grupo 3 retiro de cresta y barbilla (lado izquierdo gallina sin cresta, lado derecho gallina sin barbilla) -----	26
Figura 14.- Grupo 4 (control) retiro de cresta y barbilla único grupo que no se aplicó gel- 27	
Figura 15.- Grupo 1, 2 y 3 (después de 6 horas); las heridas ya tienen coagulo seco-----	27
Figura 16.- Grupo 4 (control después de 6 horas) las heridas se ven frescas-----	28
Figura 17.- Grupo 1, 2 y 3 (después de 24 horas) gallinas a las que se les aplicó gel, la inflamación disminuyó notoriamente-----	28
Figura 18.- Grupo 4 (control después de 24 horas) la inflamación no ha bajado del todo, y las heridas aún sangran al contacto -----	29

Figura 19.- Grupo 1, 2 y 3 (después de 6 días) ya hay formación de costra en la zona de la herida-----	29
Figura 20.- Grupo 4 (control después de 6 días) la inflamación no ha desaparecido del todo, y las heridas aun sangran al contacto -----	30
Figura 21.- Grupo 1, 2 y 3 (después de 9 días) caída de la mayoría de las costras. Es notable la recuperación de las heridas-----	30
Figura 22.- Grupo 4 (control después de 9 días) empieza con la caída de costras-----	31
Figura 23. Grupo 1, 2 y 3 (después de 10 días) caída de costra. En el grupo 3 la herida está cerrada completamente tanto en el área de la cresta como en la barbilla (cicatriz). En los Grupos 1 y 2 aún se ve costra pero en una cantidad mínima en la cresta, mientras que en la barbilla es nula-----	31
Figura 24.- Grupo 4 (control después de 10 días) aún hay presencia de costra y la caída de está a mitad del proceso en el área de la cresta. En el área de la barbilla no se observa costra-----	32
Figura 25.- Gallo con cresta, barbilla y orejillas-----	34
Figura 26.- Retiro de cresta, barbillas y orejillas-----	34
Figura 27.- Aplicación de gel en la herida (Cresta)-----	34
Figura 28.- Gallo con cresta, barbilla y orejillas-----	35
Figura 29.- Herida con gel (a) herida sin gel (b) -----	35
Figura 30.- Heridas a las cuales no se les aplico gel después de 3 días-----	35
Figura 31.- Heridas a las cuales se les aplico gel después de 3 días-----	36
Figura 32.-Heridas sin gel (a) después de 10 días. Heridas con gel (b) después de 10 días-----	36
Figura 33. Se observa como al momento de aplicar el gel la temperatura de la herida disminuye notoriamente-----	39
Figura 34. La temperatura es alta en la zona de la herida-----	39

## INDICE DE TABLAS

Cuadro 1.- Generaciones a las que pertenecen las principales quinolonas fluorquinolonas de uso veterinario-----	6
Cuadro 2.- CMI de enrofloxacin para eliminar el tipo de bacterias asiladas en aves -----	10
Cuadro 3.- Solubilidades en agua de tres formas de enrofloxacin, en la que destaca la solubilidad de la enro-c por sobre otras formas-----	13
Cuadro 4.- Grupos de gallinas de postura y clasificaci3n de los geles (por su composici3n) por grupo-----	21
Cuadro 5.- Grupo de gallos de combate-----	22
Cuadro 6.- Medias y medianas del tiempo de supervivencia gallinas de postura-----	32
Cuadro 7.- Medias y medianas del tiempo de supervivencia gallos de combate-----	37
Cuadro 8.-Temperaturas promedio en grados cent3grados durante el tratamiento (tomadas con la c3mara termograf3a) -----	40
Grafica 1.- Tiempo de cicatrizaci3n con y sin gel cicatrizante en gallinas de postura Rhode Island colorada-----	33
Grafica 2.- Se observa el grafico en color azul nos muestran a los gallos que fueron tratados con gel y de color verde los gallos que no fueron tratados con el gel-----	38
Grafica 3.- Se observa en la gr3fica de barras la temperatura disminuy3 al momento de aplicar el gel y durante todo el tratamiento-----	40



## RESUMEN

Los procesos de cicatrización de heridas en medicina veterinaria son un área de gran interés dado que cada especie tiene estructuras histológicas y procesos de cicatrización distintos, por lo que el uso de cicatrizantes no puede ser extrapolables entre especies y menos en el caso de mamíferos a aves.

Una herida cutánea es la alteración de la integridad epitelial de la piel tanto estructural como funcional. Puede ser ocasionada por el corte de un objeto punzo cortante como un bisturí o por un daño masivo generado por acción mecánica o química que desnaturalice las estructuras. Una herida también puede ser provocada por una contusión (golpe contuso que genera un hematoma), laceración o abrasión del tejido epitelial. La etiología de la herida frecuentemente determina la extensión del daño.

Los antibióticos cumplen diferentes finalidades en medicina veterinaria. El uso de antibióticos de forma terapéutica se realiza para el tratamiento de ciertas enfermedades de origen infeccioso.

El grupo de las quinolonas está compuesto por una gran cantidad de compuestos antibacterianos sintéticos, cuyo origen fue el ácido nalidíxico descubierto por Leshner en 1960.

La enrofloxacin es una fluorquinolona derivada del ácido nalidíxico, y como todos los compuestos genéricamente llamados quinolonas tiene un núcleo químico básico denominado "dihidroquinolina" o anillo 4-quinolónico.

El principal mecanismo de acción de las quinolonas es la inhibición de la DNA girasa, enzima bacteriana involucrada en la mayoría de los procesos biológicos que comprometen al DNA bacteriano, tales como la transcripción, recombinación, replicación y reparación del mismo.

El DNA girasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un superenrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula de DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal.

Hace algunos años el hablar de biomateriales se refería a productos inertes que no podían interactuar con materiales biológicos. En la actualidad existen biomateriales que se han utilizado para reemplazar tejidos vivos dañados. La evolución más reciente en este campo ha llevado a la definición de un biomaterial como: material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, y los límites para el uso de biomateriales siguen en expansión.

Los alginatos son biomateriales constituidos por sales del ácido algínico que forma parte de la pared celular y de las regiones intercelulares de las feofitas (algas). En su estado natural, se encuentran formando geles con iones  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  y  $\text{Ba}^{+2}$ . Su función es conferir fuerza y flexibilidad al tejido del alga. El alginato es un polímero aniónico natural del ácido  $\beta$ -D-manurónico y el ácido  $\alpha$ -L-gulurónico, unidos por enlaces glucosídicos, agrupados en tres tipos de segmentos: D-manurónico (M), L-gulurónico (G) y un tercer segmento de diadas con ambos ácidos alternados (MM, GG, MG.). Estudios de resonancia magnética nuclear han demostrado que también hay secuencias de triadas (GGG, MGG, MGM).

Objetivo. - Producir y evaluar un gel de alginato para administración tópica, que contenga 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato para favorecer los procesos de cicatrización en aves.

Metodología. - Se realizaron dos fases la fase I: Se evaluó el gel en 32 aves de postura de la raza Hy-line en la Unidad Experimental del Departamento de Medicina y Zootecnia de aves de la FMVZ-UNAM, y La fase II: un total de 20 aves de combate ubicadas en la alcaldía de Milpa Alta. En las dos fases se les extrajo quirúrgicamente, la cresta y barbillas y bajo condiciones de asepsia, al grupo tratado se le administró el gel de alginato-enrofloxacin dehidrato clorhidrato sobre la herida y al grupo testigo no se le administró ningún tipo de cicatrizante, manejo común en campo y producción. Y se evaluó durante 10 días de la cicatrización cutánea.

Resultados. – Los geles que se probaron en los grupos de gallinas determinaron diferencias significativas entre los tratamientos aplicados.

Los grupos en los que se administró el gel de alginato experimental cicatrizaron 70% más rápido que los grupos controles, encontrando diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre los tratamientos aplicados. Las variables se analizaron mediante una prueba de Chi-cuadrada.

Conclusiones. -La eficacia del gel de alginato-enrofloxacin dehidrato clorhidrato se demostró siendo más rápida la cicatrización en las aves a las que se les aplicó el tratamiento, con lo cual se demostró que este alginato puede utilizarse en aves a las que les fue retirado una porción del sistema tegumentario.

## ABSTRACT

Wound healing processes in veterinary medicine are an area of great interest since each species has a different histological conformation and the processes of healing and use of healers cannot be extrapolated between species and less in the case of mammals to the birds given the great anatomophysiological differences.

Primary or first-intention repair: It is done in a minimum time, without separation of the wound edges, and with minimal scar formation (the epithelium of the epidermis regenerates perfectly and the substitution of connective tissue of the dermis is minimal by fibrous connective tissue). It is the first intention in aseptic incisions in which the amount of tissue destroyed is small and the edges can be perfectly attached to each other.

Antibiotics serve different purposes in veterinary medicine. The use of antibiotics therapeutically is done for the treatment of certain diseases of infectious origin.

The quinolone group consists of a large number of synthetic antibacterial compounds, the origin of which was nalidixic acid discovered by Leshner in 1960.

The main mechanism of action of quinolones is the inhibition of DNA gyrase, a bacterial enzyme involved in most of the biological processes that compromise DNA, such as its transcription, recombination, replication and repair of the same.

DNA gyrase is a Type II Topoisomerase, and it is the only one of its kind capable of introducing a negative helical supercoil into the DNA molecule, playing a critical role in maintaining superhelical genomic density

Some years ago, talking about biomaterials referred to inert products that could not interact with biological materials. Today there are biomaterials that have been used to replace damaged living tissues. The most recent evolution in this field has led to the definition of a biomaterial as: material intended to interact with biological systems to evaluate, treat, augment or replace any tissue, organ or function of the body, and the limits for the use of biomaterials follow expanding.

Alginates are alginic acid salts that are part of the cell wall and intercellular regions of the pheophytes. In their natural state, they are found forming gels with  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  and  $\text{Ba}^{+2}$  ions. Their function is to confer strength and flexibility to the algae tissue. Alginate is a natural anionic polymer of  $\beta$ -D-manuronic acid and  $\alpha$ -L-guluronic acid, linked by glycosidic bonds, grouped into three types of segments: D-manuronic (M), L-guluronic (G) and a third segment of dyads with both acids alternating (MM, GG, MG,) Nuclear magnetic resonance studies have shown that there are also triad sequences (GGG, MGG, MGM).

Objective. - Produce and evaluate an alginate gel for topical administration, which contains 3% enrofloxacin dehydrate hydrochloride to promote healing processes in birds.

Methodology. - Two phases were carried out in phase I: The gel was evaluated in 32 laying birds of the Hy-line breed in the Experimental Unit of the Department of Medicine and Zootechnics of birds of the FMVZ-UNAM, and Phase II: a total of 20 combat birds located in the municipality of Milpa Alta. In the two phases, the crest and chins were surgically extracted and under aseptic conditions, the treated group was administered alginate-enrofloxacin dehydrate hydrochloride gel on the wound and the control group was not administered any type of healing, management common in field and production. And it was evaluated during 10 days of skin healing

Results. - The gels that were tested in the hen groups determined significant differences between the applied treatments.

The groups in which the experimental alginate gel was administered healed 70% faster than the control groups, finding significant differences ( $P < 0.05$ ) between the applied treatments. The variables were analyzed using a Chi-square test.

Conclusions. -The efficacy of the alginate-enrofloxacin dehydrate hydrochloride gel was shown to be faster healing in the birds to which the treatment was applied, with which it was shown that this alginate can be used in birds from which a portion was withdrawn of the integumentary system.

## **1. ANTECEDENTES**

Los procesos de cicatrización de heridas en medicina veterinaria son un área de gran interés dado que cada especie tiene estructuras histológicas y procesos de cicatrización distintos por lo que el uso de cicatrizantes no puede ser extrapolables entre especies y menos en el caso de mamíferos y aves dadas las grandes diferencias anatomofisiológicas.

### **1.1 Definición de herida**

Una herida cutánea es la alteración de la integridad de la piel acompañada por una disrupción de la estructura y disfunción del tejido normal. Puede ser ocasionada por el corte de un bisturí o por el daño masivo al tejido que puede ser generado por acción mecánica o química que desnaturalice las estructuras. Una herida también puede ser provocada por una contusión, laceración o abrasión del tejido. La etiología de la herida frecuentemente determina la extensión del daño [1].

#### **1.1.1 Reparación de heridas o cicatrización**

Se reconocen dos tipos de reparación:

Reparación primaria o por primera intención que se lleva a cabo en un tiempo mínimo, sin separación de los bordes de la herida, y con mínima formación de cicatriz (se regenera perfectamente el epitelio de la epidermis y es mínima la sustitución de tejido conjuntivo propio de la dermis por tejido conjuntivo fibroso) [1,2]. Es por primera intención en las incisiones asépticas en las que es poca la cantidad de tejido destruido y los bordes quedan adosados perfectamente uno al otro [2]

La reparación secundaria o por segunda intención es la que ocurre en una herida con gran pérdida de tejido blando de la dermis, provocada por traumatismo, quemaduras graves, después de algunas intervenciones quirúrgicas o aproximación imprecisa del tejido [1]. En estos casos es muy amplio el daño y por lo tanto es muy extenso el espacio que separa los bordes de la lesión, por lo que no se logra adosar uno al otro [2].

En este caso, la regeneración de las células de la epidermis y de la dermis no restablecen la arquitectura original, por lo que el crecimiento de tejido de granulación y del tejido fibroso ocupa todo el espacio vacío entre los bordes de la herida. Al cabo del tiempo, el tejido fibroso se retrae y la herida es recubierta por la regeneración de la epidermis. La cicatrización de este tipo de heridas es lenta,

puede generar contracturas (principalmente en articulaciones) y disfunción de la zona afectada [1].

### **1.1.2 Mecanismos de reparación de heridas**

La cicatrización es un proceso dinámico que combina eventos físicos, químicos y celulares, para restaurar el tejido lesionado o sustituirlo por colágeno y tejido conjuntivo fibroso [3]. Los mecanismos exactos que rigen la reparación cutánea no han sido comprendidos totalmente, el proceso involucra interacciones complejas entre varios tipos de células, sus mediadores (especialmente las citoquinas y los factores de crecimiento) y la matriz extracelular [4] **FIGURA 1**.

Para el estudio del proceso de reparación de las heridas ha sido dividido en 3 fases, principalmente [5].

1) Fase de inflamación, que inicia con una lesión que lleva a la exposición del colágeno a las plaquetas, la degranulación de las células cebadas con liberación de mediadores como fibronectina, serotonina, etc., y la activación de la cascada de la coagulación lo cual provoca la movilización por quimio-taxis de células inflamatorias al sitio de la lesión [5]. Simultáneamente, la herida queda recubierta por un coágulo que, al sufrir deshidratación, da lugar a una costra que aísla el área dañada temporal y eficientemente, de agentes bacterianos del medio ambiente [2].

Además de eritrocitos atrapados, el coágulo contiene fibrina y fibronectina. La fibronectina plasmática es soluble, desencadena la coagulación, la cicatrización y la fagocitosis. El coágulo sirve, entre otras cosas, como andamiaje para las células que migran y que son atraídas por los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas liberadas en la zona [1]. Las primeras células en responder y llegar por quimio-taxis a la lesión, son los neutrófilos que aparecen en las primeras horas, estos penetran en la herida y comienzan a eliminar las bacterias invasoras y tejido no viable, mediante enzimas proteolíticas [5]. Los neutrófilos permanecen en gran cantidad por el lapso de uno o dos días, y van desapareciendo rápidamente, si no hay infección bacteriana concomitante [2].

Al entrar en el área de la lesión, los monocitos sanguíneos se transforman en macrófagos. Cuando la cantidad de neutrófilos declina, la de los macrófagos se incrementa y perdura durante varias semanas en las heridas que son reparadas por primera intención, y perduran aún más tiempo en aquellas que sanan por segunda intención. En las lesiones crónicas, estas células forman parte del tejido de granulación mientras este continúa proliferando [2,6]. Los macrófagos, además de fagocitar y estimular a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos, también elaboran ciertos factores que promueven la síntesis de ADN y la proliferación de fibroblastos. La fibroplasia se desarrolla en forma importante solo cuando ha sido

debridada la herida casi por completo, de detritus tisular resultante de la necrosis [2].

Histológicamente se aprecia que los macrófagos forman un frente de avance atrás del cual surgen rápidamente, numerosos brotes vasculares de neoformación que crecen en arcadas y se fusionan para restablecer el lecho vascular indispensable para el proceso de reparación. Alrededor de estos capilares se observan células mesenquimatosas visiblemente indiferenciadas [2,6].

2) Fase de proliferación: La epitelización ocurre temprano en la reparación por primera intención de la herida y depende de la proliferación y migración de las células epiteliales desde los bordes de la herida y de cualquier remanente de los anexos de la piel [5].

El tejido de granulación que se desarrolla en la reparación por segunda intención se caracteriza por una notable proliferación de fibroblastos y de células endoteliales vasculares que proliferan durante las primeras 24 a 72 horas [1,2]. Aparecen los primeros capilares de neoformación a partir de los vasos de las áreas circundantes. Las células endoteliales se multiplican y extienden su citoplasma formando un tubo en el que se observan glóbulos rojos y leucocitos, moviéndose [2].

Aumenta la permeabilidad de la pared vascular lo cual permite la salida de proteínas plasmáticas y líquido al espacio extravascular lo que constituye el exudado seroso. A los 5-7 días, el tejido de granulación rellena los espacios vacíos de la zona lesionada y la neo-vascularización es máxima [1,6].

La proliferación celular del tejido de granulación antes señalada es activada por múltiples factores de crecimiento tales como: PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante) y FGF (factor de crecimiento derivado de fibroblastos), las citosinas IL-1 $\beta$  secretadas por los linfocitos T y TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral) [1].

La epitelización de la herida es más lenta en cicatrices por segunda intención. La consiguiente proliferación epitelial engrosa la epidermis [1].

3) Fase de remodelación: 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). Al cabo de un tiempo esta Colágena tipo III es reabsorbida y sustituida por una colágena más resistente y organizada [5].

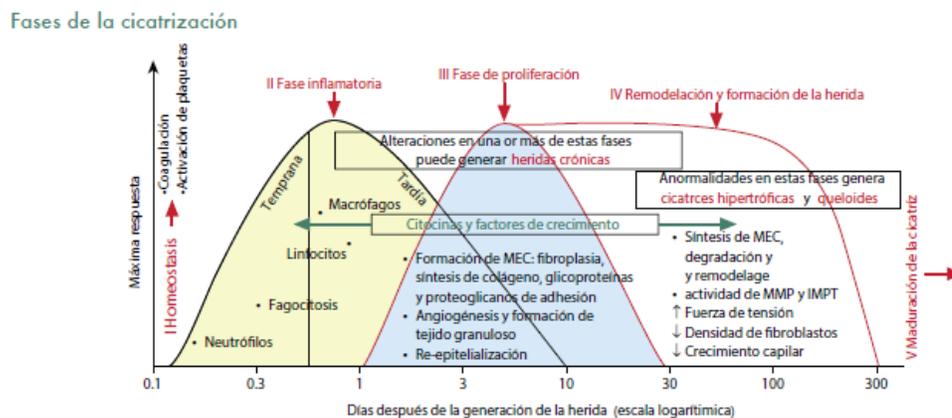
Durante la segunda semana de desarrollo de la reparación (cicatrización), el exudado leucocitario, el exudado seroso y la neovascularización disminuyen [1].

Las células del tejido conjuntivo (fibroblastos) son esenciales para el desarrollo de la cicatrización en virtud de que tiene la habilidad de sintetizar la colágena que restaurará la continuidad del tejido dañado guardando cierta elasticidad, flexibilidad

y fuerza de tensión necesaria. Estas células también son importantes en el proceso de retracción que acerca los bordes de la herida unos con otros [2,6].

Los fibroblastos provienen de la proliferación y diferenciación de células mesenquimatosas indiferenciadas que se encuentran en las áreas adyacentes y profundas de la herida.

Al final, el tejido de granulación se convierte en una cicatriz pálida avascular constituida por fibrocitos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros elementos de la **MEC** (Matriz Extracelular). Al cabo de un mes de evolución, la cicatriz está constituida por tejido conjuntivo fibroso sin exudado inflamatorio y recubierto de epidermis intacta [1].



**Figura 1.** Fases de la cicatrización. [4]

## 1.2 Características básicas de la piel en aves.

El sistema tegumentario en las aves presenta características muy específicas y particulares que los diferencian de los mamíferos.

Las aves presentan una piel muy delgada que se lesiona fácilmente. En general, en la porción distal de las patas, existe una piel con escamas que varían de tamaño. Poseen una región membranosa constituida por piel elástica fina llamada patagio, localizada entre el hombro y el carpo. Debido a su irrigación y composición, cuando esta membrana se lesiona, es bastante compleja su reparación [8].

En las aves se encuentran especializaciones dérmicas en forma de almohadillas adiposas pobremente vascularizadas, en la superficie plantar de los dedos y articulaciones del metatarso y de las falanges. Las aves también presentan apéndices carnosos u ornamentales en la cabeza, muy vascularizadas denominadas barbillas, crestas y orejillas [8].

Las células epidérmicas de las aves contienen glóbulos grasos con mayor cantidad de lípidos que en las de los mamíferos. Empiezan a formarse en la lámina basal como gotitas lipídicas, que van creciendo en número y se fusionan al llegar a la capa intermedia para formar esos glóbulos [8]. La cantidad varía dependiendo de la región anatómica del cuerpo del ave, siendo especialmente más numerosas en los espacios interdigitales y en la almohadilla plantar.

Las aves carecen de glándulas sebáceas y sudoríparas, a excepción de la glándula uropigea (glándula holocrina situada en la región dorsal de la base de la cola) que secreta una sustancia oleosa rica en ceras y aceites que permite proteger el plumaje para hacerlo impermeable al agua. Es especialmente prominente en las aves acuáticas, pero no se encuentra o es inconstante en muchas aves (avestruces, casuaris, emúes, pájaros carpinteros, algunas palomas y psitácidas) [8,9].

### 1.3 Enrofloxacin

El uso de antibióticos Los antibacterianos son uno de los fármacos de mayor uso en el ámbito veterinario, su mal uso ha llevado a la generación de resistencias bacterianas de gran importancia tanto en medicina veterinaria como en salud pública, el uso racional de estos medicamentos es una premisa mundial [10].

#### 1.3.1 Generalidades

El grupo de las quinolonas está compuesto por una gran cantidad de compuestos antibacterianos sintéticos, cuyo origen fue el ácido nalidíxico descubierto por Leshner en 1960 [10].

El ácido nalidíxico, por presentar actividad antimicrobiana efectiva contra bacterias Gram negativas y alcanzar concentraciones terapéuticas solamente en orina, se recomienda—en casos de infecciones urinarias [10,11]. Los compuestos que sucedieron al ácido nalidíxico (ácido oxolínico, ácido pipemidico, cinoxacina) en la década del 70 poseían pocas ventajas adicionales a la molécula original [10].

De ser un pequeño grupo de antibióticos, pasaron a ser uno de los grupos más promisorios en la terapéutica antimicrobiana cuando agregaron un átomo de flúor en el núcleo básico de la molécula, transformándose en fluoroquinolonas.

Desde la aparición de las fluoroquinolonas en 1985, se han sintetizado una cantidad innumerable de compuestos, tanto para medicina humana como para uso exclusivo en veterinaria [11] **TABLA 1.**

La fluoroquinolonas fueron consideradas como agentes antimicrobianos ideales debido a su acción bactericida de amplio espectro de acción, con propiedades

farmacocinéticas muy ventajosas y verdaderamente diferentes con respecto a todos los antibacterianos conocidos hasta ese momento [10].

Desde el punto de vista microbiológico, originalmente eran utilizadas contra gérmenes aerobios gramnegativos, posteriormente los nuevos compuestos presentaron espectros más amplios afectando bacterias aerobias Gram positivos y bacterias atípicas como *Mycobacterium*, *Mycoplasmas* y *Rickettsias* [10].

Actualmente las quinolonas pueden ser clasificadas en tres generaciones:

Las quinolonas de 1ª generación tienen una actividad limitada y son activas únicamente contra algunas bacterias Gram negativas -.

El espectro se aumenta en las de 2ª generación siendo la flumequina la de efecto más débil, y sin efecto sobre micoplasma mientras que las otras fluoroquinolonas de esta generación tienen actividad importante contra *Pseudomonas sp.*, *Pasteurella sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Campylobacter sp.*

Sin duda las fluoroquinolonas más potentes son las de la 3ª generación que son activas contra todas las bacterias ya mencionadas y contra *Brucella sp.*, *Rickettsia sp.*, *Coxiela burnetti* y *Plasmodium falciparum*, pero con menor actividad contra *Streptococcus sp.* y *Nocardia sp* [10]. La Enrofloxacin pertenece a este grupo y se desarrolló para uso exclusivo en medicina veterinaria [12].

La cuarta generación posee un espectro de acción antibacteriano muy parecido a la tercera generación, sin embargo, pueden ser activos contra algunas bacterias anaerobias de los géneros clostridium y bacteroides; sin embargo, los efectos adversos de esta generación los hacen poco utilizables, salvo terapéuticas que sean muy necesarias.

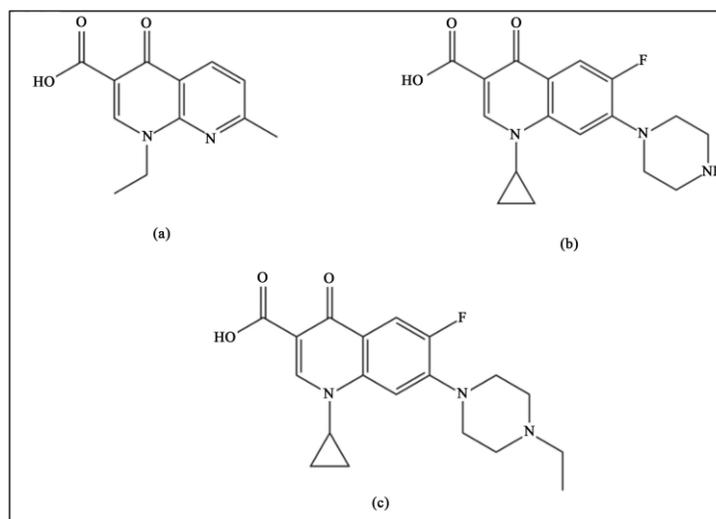
La Enrofloxacin pertenece a este grupo y se desarrolló para uso exclusivo en medicina veterinaria [12].

**Cuadro 1.** Generaciones a las que pertenecen las principales quinolonas fluorquinolonas de uso veterinario [10]

Generación	Fluoroquinolona
1ª	Ácido nalidixico, pipemidico, piromidico y oxolinico
2ª	Ciprofloxacina, norfloxacina, flumequina, cinoxacina, tosulfoxacina, enoxacina, lomefloxacina.
3ª	Enrofloxacin, tosufloxacin, , difloxacin
4ª	Danofloxacin, sarafloxacin, ofloxacin, marbofloxacina, fleroxacin, sparfloxacin, pefloxacin

### 1.3.2 Propiedades físico químicas

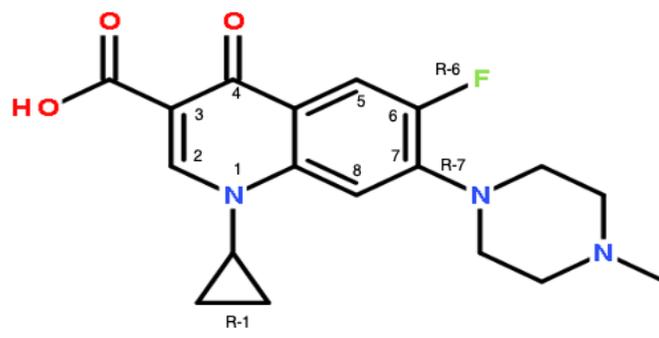
La enrofloxacin es una fluorquinolona derivada del ácido nalidíxico, y como todos los compuestos genéricamente llamados quinolonas tiene un núcleo químico básico denominado “dihidroquinolina” o anillo 4-quinolónico [10,14] **Figura 2** .



**Figure 2.** Estructura de (a) Acido Nalidixico; (b) Ciprofloxacino y (c) Enrofloxacin [14]

### 1.3.3 Estructura química de Enrofloxacin

La enrofloxacin o 1-Ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolinecarboxílico, es un medicamento antibacteriano que pertenece a la subfamilia de las fluoroquinolonas la que está dentro de la familia de las quinolonas [10] **Figura 3**. La gran evolución en la familia de las quinolonas es la adición de un átomo de flúor en la 6<sup>ta</sup> posición, lo cual mejora el espectro antibacteriano de las quinolonas y crea a la subfamilia de las fluoroquinolonas. Las quinolonas actúan sobre la topoisomerasa bacteriana. Los informes de autorización de comercialización reportan un gran espectro para enrofloxacin, la cual es eficiente ante la mayoría de bacterias gramnegativas y grampositivas pero no es efectiva contra bacterias anaerobias [14]. La adición de un átomo de flúor en la 6<sup>ta</sup> posición del anillo piperacínico la hace formar parte del grupo de fluoroquinolonas. La adición en el grupo ciclopropil en el nitrógeno N1 de un 1-fluorofenil le da mayor actividad contra bacterias Gram positivas. La adición de un grupo fluor en el radical 6 le proporciona una unión de 2 a 17 veces mayor en la topoisomerasa y le proporciona hasta 70 veces mayor penetración celular, factor importante en patógenos intracelulares como los micoplasmas.



**Figura 3.** Estructura química de la enrofloxacin [10]

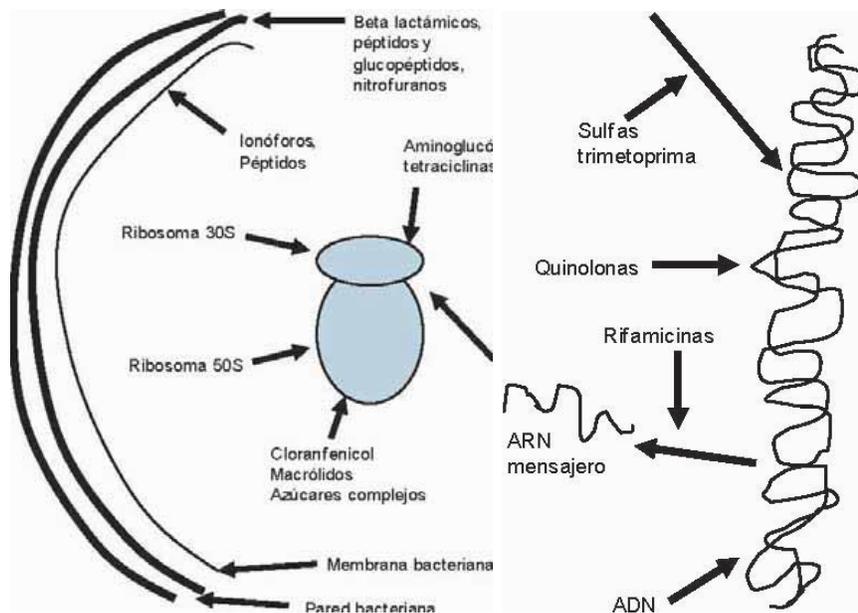
### 1.3.4 Mecanismo de acción

El principal mecanismo de acción de las quinolonas es la inhibición de la DNA girasa, enzima bacteriana involucrada en la mayoría de los procesos biológicos que comprometen al DNA, tales como la transcripción, recombinación, replicación y reparación del mismo. La DNA girasa es una Topoisomerasa tipo II, y es la única de su tipo capaz de introducir un superenrollamiento helicoidal negativo dentro de la molécula de DNA, desempeñando un rol crítico en el mantenimiento de la densidad genómica superhelicoidal.

En bacterias Gram negativas -, las quinolonas ingresan al interior de las bacterias utilizando los canales de porinas, y posteriormente penetran el peptidoglucano por difusión simple y la membrana del citoplasma. El tipo de entrada es pasivo, por lo que no hay gasto de energía ni saturación. En bacterias grampositivas, que no poseen porinas ni polisacáridos, el ingreso de quinolonas se da por difusión simple [10,14].

Posteriormente una vez dentro de la bacteria, el principal objetivo de las quinolonas es la inhibición de las dos topoisomerasas importantes de las bacterias, la ADN-Topoisomerasa II (Girasa) y la ADN-Topoisomerasa IV (Topo IV).

Las quinolonas se unen a la subunidad A del ADN girasa, mediante un residuo de tirosina, e impiden el cierre de los cortes realizados en el ADN. Produciéndose un bloqueo del movimiento de la horquilla de replicación, una inhibición de la síntesis de ADN rápida y reversible, además de detenerse el crecimiento (acción bacteriostática) y rotura de la doble hélice de ADN. La muerte bacteriana (acción bactericida) es de forma rápida causada por la síntesis de exonucleasas. En general, se acepta que las quinolonas ejercen su actividad a través de la girasa en las bacterias gramnegativas, mientras que en las grampositivas su primera diana es la Topo IV [10,14] **Figura 4.**



**Figura 4:** Esquema de estructuras bacterianas que incluye pared, membrana, ribosoma y ácidos nucleicos, conjuntamente con algunos ejemplos de antimicrobianos que actúan a esos niveles. [28]

### 1.3.5 Actividad Antimicrobiana

La enrofloxacin actúa como antibacteriano concentración-dependiente para las bacterias Gram -, Gram + y Mycoplasma. Se debe contemplar siempre como óptimo, a concentraciones elevadas ( $C_{max} > 10-12$  veces la CMI) y durante el mayor tiempo posible entre dosis ( $AUC / CMI \geq 125$ ) [10].

A concentraciones por debajo de la CMI, las fluoroquinolonas inhiben la división celular, reducen la tasa de crecimiento bacteriano, inducen cambios en la ultraestructura de la superficie bacteriana que previene la colonización de tejidos específicos, interfiere en la expresión de factores de virulencia y aumenta la susceptibilidad de algunos microorganismos, a la fagocitosis. La enrofloxacin penetra y alcanza concentraciones intracelulares muy elevadas tanto en las células fagocíticas como en las no fagocíticas [10].

La enrofloxacin tiene menor actividad contra bacterias Gram - en medio ácido que en medio básico. Sin embargo la actividad ante las bacterias Gram+ no se ve afectado por el pH del medio.

Es activa contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Actinobacillus suis*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella canis*, *Chlamydia psittaci*, *Enterobacter sp.*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Haemophilus parasuis* y *Micoplasmas sp* [10].

**Cuadro 2.** CMI de enrofloxacin para patógenos aislados de aves [10]

CMI para patogenos aislados de pollos y pavos		
Organismos	Numero de aislamientos	Rango de MIC (µg/mL)
<i>E. coli</i> (pollo)	82	0.06
<i>E. coli</i> (pavos)	59	0.06
<i>P. multocida</i> (pavos)	45	0.03

### 1.3.6 Farmacocinetica

La enrofloxacin en general tienen buena absorción por vía oral en animales (con la excepción de los rumiantes y equinos en los que la biodisponibilidad es muy baja) [10,13]. Los compuestos lipofílicos en los alimentos pueden mejorar la biodisponibilidad oral [14]. El tiempo de vida varían  $T_{1/2\beta}$  entre especies pero en general son de 3 horas o menos para las aves, hasta de 10 horas para presentaciones inyectables y aun más para presentaciones denominadas de larga duración [10].

Las fluoroquinolonas penetran y alcanzan concentraciones intracelulares muy elevadas tanto en las células fagocíticas como en las no fagocíticas, con una gran actividad intracelular frente a un amplio rango de microorganismos [13]. Se distribuye bien a diversos tejidos con valores de volumen de distribución área de  $2 \text{ a}^3 \text{ L/kg}$  [10.] La distribución de este fármaco en los tejidos depende de la concentración de proteínas y de la fuerza de fijación [14].

La fluoroquinolona es eliminada del organismo principalmente por el metabolismo hepático y por excreción renal [13].

El primer paso hepático tiene efecto en solo el 7 % de enrofloxacin se metaboliza [14]. La enrofloxacin se metaboliza parcialmente a ciprofloxacino, la cual es responsable de una considerable parte de la actividad antimicrobiana [13].

Uno de los metabolitos de la enrofloxacin es la ciprofloxacino y parece ser que la acción conjunta de enrofloxacin y ciprofloxacino generan un efecto antibacteriano complementario (potenciado). Se concentra en vías urinarias, por donde se excreta mediante filtración glomerular y para la fracción no ligada y también por secreción tubular activa, es sensible a la probenecida. Es importante considerar que la excreción urinaria de enrofloxacin y sus metabolitos disminuye con la insuficiencia renal [10].

### 1.3.7 Enrofloxacin en la avicultura

En la avicultura moderna, por ejemplo de pollos de engorda, son criados en condiciones extremadamente intensivas, utilizando el mínimo de espacio vital durante 35-40 días para alcanzar el mayor crecimiento y la mayor producción de carne posibles. En estas explotaciones, casi cualquier problema infectocontagioso se disemina rápidamente y reduce el margen de ganancia debido a pérdidas económicas.

Para que una terapia antibacteriana resulte eficaz, se requiere que sea capaz de situar al fármaco dentro de un nivel denominado “ventaja terapéutica” que incluye la dosis administrada, que la susceptibilidad del patógeno haya sido comprobada y que se mantengan las concentraciones mínimas inhibitorias u óptimas antibacterianas en la sangre y los tejidos por un tiempo equivalente, por lo menos el 75% de intervalos entre dosis.

La enrofloxacin fue finalmente aceptada por la FDA (Food and Drug Administration) en 1999 para su uso en procesos patológicos clínicos específicos de aves. [16].

La rápida absorción y buena biodisponibilidad de la enrofloxacin le confiere una notable ventaja en casos de infecciones bacterianas severas, durante las cuales, las aves disminuyen drásticamente su consumo de agua. En el hígado se alcanza las concentraciones máximas de enrofloxacin, seguido del pulmón, del riñón, siendo la más baja en cerebro. La enrofloxacin desaparece completamente de todo el tejido después de 3 días. No obstante debe considerarse que para cada preparado se debe determinar el tiempo de retiro, en virtud de que los vehículos farmacéuticos pueden modificar sustancialmente las tasas de absorción, y con ello el tiempo de depuración.

La evaluación de la farmacocinética de enrofloxacin, después de inyección intravenosa de 10 mg/kg es un modelo de dos compartimientos muestra que primero se distribuye en tejidos perfundidos y sangre ( fase de distribución rápida) con una vida media de distribución ( $T_{1/2\alpha}$ ) de alrededor de 5.58 min. Sus volúmenes aparentes de distribución son elevados ( $V_{dss}$  = volumen de distribución en el estado estable, 2.43 l/kg y  $V_{dAUC}$  = volumen de distribución área, 2.7 l/kg ), lo que indica una gran distribución de enrofloxacin fuera del plasma. La vida media de eliminación ( $T_{1/2\beta}$ ) observada en aves fluctúa entre 4.05 hrs y 10 horas, lo que garantiza concentraciones tisulares importantes, al menos por 24 horas. Los valores tan prolongados de la  $T_{1/2\beta}$  se atribuyen al bajo grado de filtración glomerular en aves con respecto al de los mamíferos. El porcentaje de transferencia de enrofloxacin del compartimiento central al periférico ocurre, aparentemente, de manera tan rápida como en dirección inversa ( $K_{12}$  y  $K_{21}$ ), lo que confirma su elevada difusión y liposibilidad [10,16].

En general, en las aves comerciales se ha detectado poca biotransformación de enrofloxacin a ciprofloxacina. Se ha determinado que las concentraciones plasmáticas promedio de ciprofloxacina en pollos a las 6, 12 y 24 h, después de administrar por VO una dosis de 25 ppm de enrofloxacin en agua de bebida, fueron de 0.241, 0.317 y 0.381 ug/ml respectivamente [10].

#### 1.4 Enro “C”

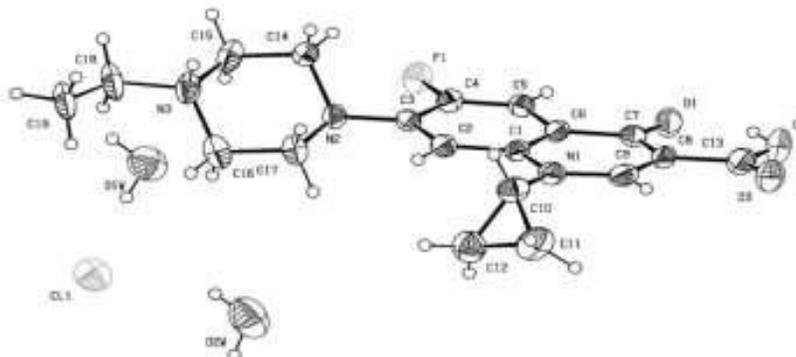
La necesidad de generar nuevas opciones antibacterianas en veterinaria y en otras familias antibióticas, se han desarrollado opciones que presentan ventajas como los macrolidos con: gentamicina, tulatromicina y tildipirazina. Otras familias de fármacos no han generado nuevas opciones e incluso están en peligro de desaparecer del arsenal terapéutico, tal es el caso de las cefalosporinas.

En este escenario la FMVZ-UNAM concibió el rediseño de la enrofloxacin para recristalizarla y hacerla un cristal clorhidrato-dihidrato (enro-c) **Figura 5** . Con esta modificación (solicitud de patente en México No. MX/a/2013/014603) se logra un principio activo al menos 3-5 veces más biodisponible que el precursor (enro-r). La enro-c, se apega mucho mejor a los requerimientos de PK/PD para las fluoroquinolonas que son: C<sub>max</sub> (concentración plasmática pico/máxima) que debe ser superior en 10-12 veces el valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (C<sub>max</sub>/CMI=10-12) del patógeno en cuestión y que el valor de AUC (área bajo la curva de la concentración vs tiempo) dividido entre el valor de CMI debe ser ≥125 (AUC/CMI ≥ 125. En este sentido, la enro-c vuelve a ser al menos -5 veces superior a la enro-r e incluso logra concentraciones denominadas en la literatura como inhibidora de la formación de mutantes (C<sub>max</sub>/CMI = 16-20) [17].

Las implicaciones clínicas de lo referido son:

1. Se reduce la generación de cepas resistentes de las bacterias sensibles en el ámbito veterinario y por ello, se reduce el peligro de contagio de algunas bacterias zoonóticas para el humano (E. coli, Campylobacter sp, Salmonella sp).
2. Se logran concentraciones terapéuticas con mayor facilidad para enfermedades en las que habitualmente no se elige a la enro-r, por ejemplo: tratamiento de la mastitis bovina y caprina (vía parenteral y vía intramamaria), especialmente Sthaphilococcus aureus; tratamiento muy exitoso de leptospirosis en ganado vacuno y perros.
3. Además de su elevada eficacia en la avicultura, la presentación en polvo para diluir en agua de bebida, dada la elevada solubilidad de la enro-c en agua, evita el uso de enro-r al 10%, se puede cargar 10 sobres de enro-c de 100g cada uno [17] **Tabla 3**.
4. No se aumenta toxicidad ni genotoxicidad o mutagenicidad.
5. El costo de recristalización es en extremo bajo.

6. Se ha probado ya su eficacia en: perros y gatos, vacas, cabras, borregos, cerdos, caballos, conejos y aves comerciales [17,18].



**Figura 5.** Estructura de clorhidrato de enrofloxacinahidratado (enro c) [17]

**Cuadro 3.** Solubilidades en agua de tres formas de enrofloxacinahidratado en la que destaca la solubilidad de la enro-c por sobre otras formas [17].

Solubilidad al equilibrio a 25 C°			
	Conc (mg/mL)	DesvStd	Incremento en Solubilidad
Enrofloxacinabase	0.6023	0.0019	0
Clorhidrato de enrofloxacinadehidrato	11.4447	0.0469	19
Enrofloxacinahexahidratada	9.2714	0.4358	15

La farmacocinética en aves demuestra una alta biodisponibilidad, al comparar la farmacocinética de enrofloxacinadehidrato de referencia (Bairil®, enroR) vs. la enro-C en pollos de engorde reveló mejoras notables en los parámetros clave y las relaciones PK / PD. Los valores máximos de concentración sérica fueron  $2,61 \pm 0,21$  y  $5,9 \pm 0,42 \mu\text{g} / \text{ml}$  para enroR y enro-C, respectivamente; el tiempo medio de residencia se incrementó de  $5.50 \pm 0.26$  ha  $6.20 \pm 0.71$  h y la biodisponibilidad relativa de enro-C fue de 336%. Teniendo en cuenta las relaciones  $C_{\text{max}} / \text{MIC}$  y  $\text{AUC} / \text{MIC}$  y los valores MIC para una Escherichia coli O78 / H12 de tipo salvaje ( $0.25 \mu\text{g} / \text{mL}$ ), las relaciones óptimas solo se lograrán mediante enroC ( $C_{\text{max}} / \text{MIC} = 23.6$  y  $\text{AUC} / \text{MIC} = 197.7$  para enroC; vs.  $C_{\text{max}} / \text{MIC} = 10.4$  y  $\text{AUC} / \text{MIC} = 78.1$  para enroR).

## 1.5 Alginatos

Hace algunos años el hablar de biomateriales se refería a productos inertes que no podían interactuar con materiales biológicos. En la actualidad existen biomateriales que se han utilizado para reemplazar tejidos vivos dañados. La evolución más reciente en este campo ha llevado a la definición de un biomaterial como: material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, y los límites para el uso de biomateriales siguen en expansión [19,21].

En la década de 1950 surgió un ímpetu para aprender más sobre los organismos marinos. La primera sustancia biológicamente activa llamada holoturina, que fue extraída por Nigrelli de un organismo marino (*Actinopyga agassizi*) mostró algunas actividades antitumorales en ratones. Desde entonces la búsqueda de drogas y productos naturales de los organismos marinos ha continuado. El campo de los polisacáridos naturales de origen marino ya es grande y se está expandiendo. Las algas son la fuente más abundante de polisacáridos así como los alginatos [19].

Se ha visto que se pueden utilizar en campos como los sistemas de administración de fármacos y la ingeniería de tejidos [19]. La adhesión de las algas y el hecho de que se puedan formar hidrogeles son cualidades que han indicado una vía prometedora de investigación de adhesivos tisulares para uso médico como: cierres de cirugía y pegamento óseo [19,20,21].

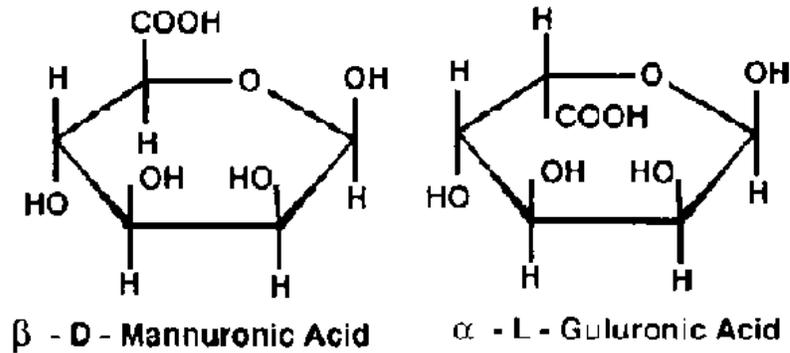
Los polisacáridos naturales pueden desempeñar un papel relevante en aplicaciones biomédicas y farmacéuticas, particularmente en el campo de la administración de fármacos por su biocompatibilidad intrínseca y su bajo costo potencial [19].

### 1.5.1 Generalidades

Las algas marinas se han utilizado directamente en su forma natural o bien, pueden ser procesadas para obtener compuestos químicos. A los compuestos extraídos de las algas que tienen la propiedad de formar soluciones viscosas o geles, se les llama ficocoloides. Los principales ficocoloides de importancia comercial son el alginato, que se extrae de las algas cafés o pardas (*Phaeophyceae sp*), incluyendo *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* y *Macrocystis pyrifera* [20].

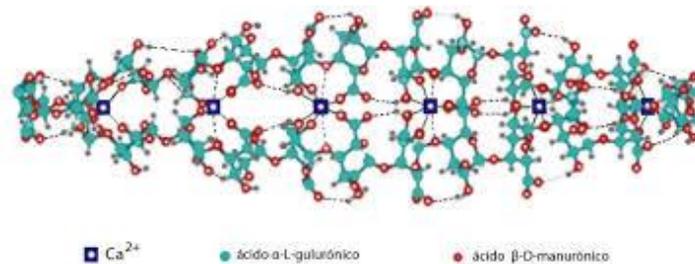
Los alginatos son sales del ácido algínico que forman parte de la pared celular y de las regiones intercelulares de las feofitas. En su estado natural, se encuentran formando geles con iones  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Sr}^{+2}$  y  $\text{Ba}^{+2}$ . Su función es conferir fuerza y flexibilidad al tejido del alga. El alginato es un polímero aniónico natural del ácido  $\beta$ -D-manurónico y el ácido  $\alpha$ -L-gulurónico **Figura 6**, unidos por enlaces glucosídicos, agrupados en tres tipos de segmentos: D-manurónico (M), L-

gulurónico (G) y un tercer segmento de diadas con ambos ácidos alternados (MM, GG, MG,). Estudios de resonancia magnética nuclear han demostrado que también hay secuencias de triadas (GGG, MGG, MGM) [20-22] **Figura 7.**



**Figura 6.** Estructura de las secuencias de D-manurónico y de L-gulurónico [21]

La viscosidad de las soluciones de alginatos depende de la longitud de las moléculas, cuanto mayor sea la longitud de las cadenas, mayor será la viscosidad. Al disolverse en agua, las moléculas se hidratan y aumenta su viscosidad. En una solución ácida, el alginato formará un gel, ya que a pH bajo los grupos carboxílicos de los ácidos urónicos aceptan protones, lo que hace que se favorezca la formación de enlaces de los bloques G. La hidratación del ácido algínico a pH bajo conduce a la formación de un gel de alta viscosidad. En un medio ácido, la viscosidad se va incrementando por la disminución de la solubilidad del ácido algínico libre, precipitando en forma de gel a un pH en el intervalo de 3 a 4 [24].



**Figura 7.** Modelo “caja de huevo” que describe la estructura del alginato [22]

La viscosidad de las soluciones de alginato aumenta a medida que disminuye el pH y alcanza un máximo alrededor de un pH = 3–3,5, a medida que los grupos carboxilato en el esqueleto de alginato se protonan y forman enlaces de hidrógeno. El aumento del peso molecular del alginato puede mejorar las propiedades físicas de los geles resultantes. Sin embargo, una solución de alginato formada a partir de polímero de alto peso molecular se convierte en un gel extremadamente viscoso que no puede ser administrado parenteralmente en los seres vivos por tener riesgo de daños por las altas fuerzas de corte [22-24]. Una ventaja de los alginatos es que su peso y distribución pueden controlarse independientemente de la viscosidad de la solución de pre-gel y la rigidez post-gelación durante el proceso de elaboración. El módulo elástico de los geles se puede aumentar significativamente, mientras que la viscosidad de la solución aumenta mínimamente, mediante el uso de una combinación de alto y bajo peso molecular de los polímeros de alginato [24].

Se han realizado muchas evaluaciones de la biocompatibilidad de los alginatos tanto *in vitro* como *in vivo*, los resultados obtenidos depende de los niveles de pureza en el alginato, dado que los alginatos con alto contenido de ácido murámico (M) pueden llegar a ser inmunogénicos, aproximadamente 10 veces más potente para inducir la producción de citosinas en comparación con alginatos de alto contenido de ácido galurónico (G) [21, 22,24].

### **1.5.2 Usos del alginato**

Los alginatos se utilizan ampliamente en la industria para dar consistencia y un aspecto adecuado a productos lácteos y productos enlatados; la textura es mejorada y la humedad es retenida con alginatos en productos de pastelería, como en las mezclas para pasteles y los merengues. En alimentos congelados las propiedades de los alginatos aseguran la textura suave y el descongelamiento uniforme. La estabilización de la espuma de la cerveza es una de las funciones más usuales de los alginatos. Para las impresiones en tela, se usan como espesante de la pasta que contiene la tinta. En la fabricación del papel produce una película suave y continua y una superficie con menos pelusa [22,24].

En el campo de la medicina, el alginato se utiliza como agente desintegrador de tabletas y en la elaboración de vendas para heridas que son absorbidas por el cuerpo y no tienen que ser removidas. Los alginatos se usan para tratar úlceras gástricas, disminuyen el nivel de colesterol plasmático, inhiben las granulaciones y mastocitos, que están implicados en las reacciones de alergia [12,20]. También se utilizan para la elaboración de material de impresión dental y la inmovilización de organismos benéficos para el tratamiento de aguas residuales y como promotores del crecimiento de plantas, son tecnologías que ya se encuentran estudiadas en México [20]. Cada día se descubren más usos para estos compuestos en diferentes industrias y la mayoría de los estudios recientes sobre el tema de los alginatos se ha concentrado en nuevas aplicaciones como: acarreadores de proteínas;

intercambiadores de metales; incorporación en textiles; inmovilización de levaduras; microencapsulados; absorción de radiación ultravioleta; control de la colitis ulcerativa, promotor del crecimiento de las raíces de las plantas terrestres [20, 21,24]. Entre los usos indirectos, se encuentra que los residuos del proceso de extracción de alginatos, pueden ser utilizados como fertilizante, ya que la bacteria *Gracilibacillus* degrada el alginato a oligosacáridos durante el proceso de composta [20,22].

### **1.5.3 Alginatos y fármacos en la reparación de las heridas**

El uso de los alginatos en el área médica se basa en cuatro propiedades principales:

1. habilidad como espesantes (al disolverse en agua genera un aumento en la viscosidad de la solución que se esté preparando)
2. Capacidad de retención de agua
3. Habilidad de formar geles
4. Propiedad de formar películas [19].

Una característica interesante de los alginatos es su capacidad adsorbente o de retención de agua. Es decir, pueden formar retículos poliméricos tridimensionales que poseen grupos hidrófilos capaces de absorber grandes volúmenes de agua o fluidos biológicos, desde diez hasta miles de veces su propio peso, y son capaces de retenerlos bajo presión. Pueden mencionarse como desventaja el que los geles que se forman al absorber el agua pueden bloquearse y, por lo tanto, perder la capacidad de absorción o disminuir su velocidad de absorción de agua. Estos inconvenientes pueden minimizarse por medio del aumento del número de grupos carboxílicos por unidad de ácido urónico, a través de reacciones de esterificación de los grupos hidroxilos.

Las características físicas y químicas del alginato, en farmacia, lo hacen un vehículo adecuado para desempeñar un papel significativo en los productos farmacéuticos de liberación controlada. Uno de los usos más frecuentes del alginato en aplicaciones farmacéuticas es la vía oral, y el uso de hidrogeles de alginato como depósitos para la administración de fármacos en tejidos se ha incrementado. Los geles de alginato han sido investigados como suministros de una variedad de fármacos de bajo peso molecular y son probablemente más útiles cuando un enlace primario o secundario entre el fármaco y el alginato puede ser explotado para regular la cinética de la liberación del fármaco [1].

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Los alginatos son biomateriales utilizados ampliamente en reparación de heridas en medicina humana, se utiliza tanto en forma de apósitos como en forma de mallas. Sin embargo, no existe ningún preparado que contenga antibacterianos y que sean para uso externo en heridas en el área veterinaria. Las fluoroquinolonas tienden a acumularse en piel logrando concentraciones terapéuticas, no obstante la estructura de los alginatos dificultan el poder integrar en las preparaciones antibacterianos. Una de las grandes ventajas del cristal de enro-c es una mayor hidrosolubilidad que la enrofloxacin base.

Siendo las aves una especie pecuaria en la cual el manejo y reparación de heridas es algo cotidiano y teniendo antecedentes del efecto óptimo de cicatrización en otras especies con preparados de enro-C+alginato de sodio sería una excelente opción el uso de este gel para las aves comerciales como de pelea.

## **3. HIPÓTESIS**

El uso de un gel de alginato de sodio incorporando enrofloxacin dihidrato clorhidrato al 3% reducirá el tiempo de cicatrización y recontaminación en heridas de cresta y barbillas tanto en aves comerciales como en gallo de pelea.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el efecto cicatrizante de un gel de alginato de sodio + 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato para administración tópica para aves

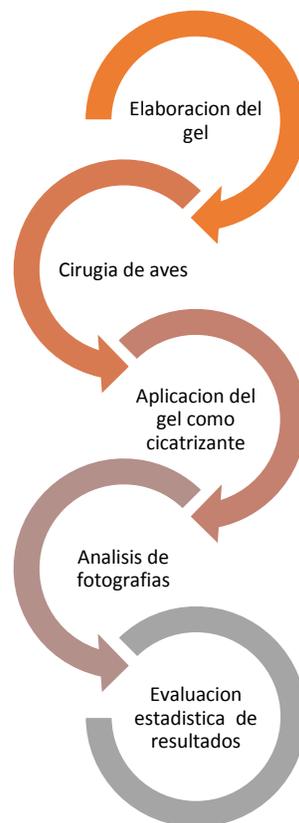
### **4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- 1) Evaluar el tiempo de cicatrización con el uso de un gel de alginato de sodio + 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato para administración tópica en gallinas de postura Rhode Island y gallos de combate.
- 2) Evaluar el efecto de tres formulas de un gel de alginato de sodio + 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato sobre la cicatrización para administración tópica en gallinas de postura Rhode Island y gallos de combate.
- 3) Evaluar el efecto de tres formulas de un gel de alginato de sodio + 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato sobre la cicatrización para administración tópica en gallinas de postura Rhode Island y gallos de combate, sobre la formación y caída de costra.
- 4) Evaluar el efecto del uso de un cicatrizante que tiene como base un gel de alginato de sodio + 3% de enrofloxacin dehidrato clorhidrato para administración tópica en gallinas de postura Rhode Island sobre la respuestan inflamatoria de manera indirecta evaluando la temperatura local.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto se realizó en una unidad experimental del Departamento de Medicina y Zootecnia de Aves de la FMVZ, UNAM.

### DESARROLLO EXPERIMENTAL



## 5.1 Elaboración del gel de alginato- enrofloxacin

Para preparar un litro de hidrogel

- 1.- Pesar 3 g de Enrofloxacin "C" (tamizada).
- 2.- Colocar en el vaso de precipitados 500 ml de agua destilada.
- 3.- Ajustar el Homogeneizador a 688 rpp y disolver la enrofloxacin en el agua destilada.
- 4.- Pesar 25 g de alginato y disolver en los 500 ml de agua destilada (se pueden aumentar las revoluciones para que se disuelva)
- 5.- Dejar por 10 min homogeneizándose. Transcurrido el tiempo poner los 500 ml restantes de agua destilada y esperar a que el alginato se disuelva completamente.
- 6.- Disuelto el alginato, adicionar 35 ml de glicerina y homogenizar por unos 10 min.
- 7.- Homogenizado colocar en un frasco o contenedor de vidrio ámbar y guardar en refrigeración. (Se coloca en frasco ámbar, ya que la enrofloxacin se oxida con la luz natural).

## 5.2 Modelo animal

En el proceso experimental de la evaluación de las propiedades cicatrizantes de gel de alginato, se llevó a cabo en dos fases:

- Primera Fase

Fueron seleccionadas un total de 32 aves de postura de la raza Rhode Island colorada de 17 semanas de edad; alojadas en la unidad experimental del departamento de Medicina y Zootecnia de Aves de la FMVZ-UNAM, formando 4 grupos de 8 gallinas cada uno **Cuadro 4**, para elegir el preparado de tres geles distintos que se probaran en estos grupos de aves.

- Segunda Fase

Se utilizaron 20 gallos de combate de la raza Kelso, Hach de 9 meses de edad repartidos en dos grupos **Cuadro 5**, siendo un grupo tratado con el gel de alginato-enrofloxacin (GT) elegido anteriormente en las gallinas de la primera fase, conformado por 15 gallos, se aplicó sobre a herida después de haber extirpado quirúrgicamente la cresta y las barbillas

En el otro grupo que es el control (GC) conformado por 5 gallos no fue aplicado ningún gel sobre la herida.

Características de los geles utilizados (gallinas de postura)

- GC – (gel control)- No se aplicará ningún gel sobre la herida.
- G1 – (gel 1)- A 100 ml de agua destilada se le agregará: 0.3 gr enrofloxacin, 5 ml de glicerina y 2.5 gr de alginato de sodio.
- G2 – (gel 2)- A 100 ml de agua destilada se le agregará: 0.3 gr enrofloxacin, 2ml de glicerina y 2.5 gr de alginato de sodio.
- G3 – (gel 3)- A 100 ml de agua destilada se le agregará: 0.3 gr enrofloxacin, 2ml de glicerina y 2.5 gr de alginato de sodio y clorhidrato de calcio en spray.

**Cuadro 4.** Grupos de gallinas de postura y clasificación de los geles (por su composición) por grupo.

Grupos de animales	Clasificación de geles
8 gallinas de postura	Control –(GC)
8 gallinas de postura	Preparado 1- (G1)
8 gallinas de postura	Preparado 2- (G2)
8 gallinas de postura	Preparado 3- (G3)

**Cuadro 5.** Grupo de gallos de combate

Grupos de animales	Tratamientos
<b>GT</b> 15 gallos de combate	Con gel
<b>GC</b> 5 gallos de combate	Sin gel

### 5.3 Procedimiento

#### 5.3.1 Técnica para retiro de barbillas y crestas

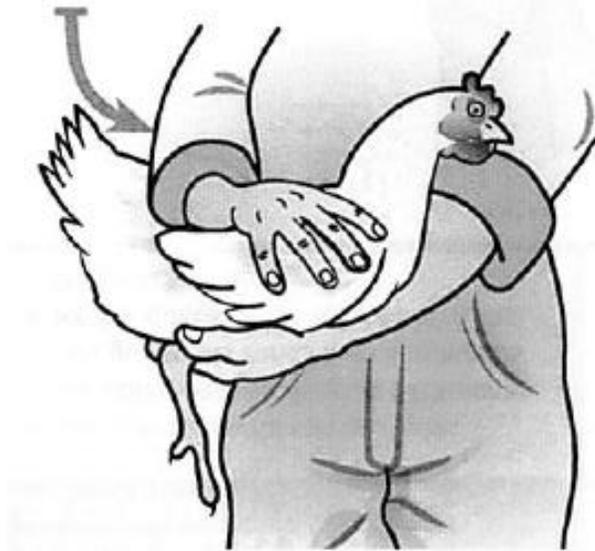
Material para la cirugía:

- ✚ Tijeras mayo rectas y curvas
- ✚ Gasas y compresas (para limpieza del área de corte y para realizar a hemostasia de la herida)
- ✚ Cámara fotográfica
- ✚ Agua oxigenada
- ✚ Cloruro de benzalconio
- ✚ Lidocaína al 10%
- ✚ Jeringas de 5 ml y 1 ml
- ✚ Gel cicatrizante
- ✚ Mango de Bisturí
- ✚ Navaja de Bisturí

#### 5.3.2 Sujeción Manual

- ✓ Cubrir las alas del ave con una mano
- ✓ Agarra sus patas y sostener su pecho con la otra mano
- ✓ Coloca ambas manos sobre las alas del ave
- ✓ Una vez controlada el ave, deslizar una mano por debajo de su cuerpo, agarrando las patas entre tus dedos, y apoyar su pecho sobre la palma
- ✓ Controlar las alas del ave con la otra mano, o sostenerla bajo tu brazo.

- ✓ Así se tendrá acceso a la cabeza (aves pequeñas)
- ✓ Levantar el ave y agárrala por ambas patas [26-27] **Figura 8** .



**Figura 8.** Sujeción manual de un ave de corral [26]

Se sujeta la cresta y se aplica la lidocaína para la anestesia local en cresta y barbillas. Después de unos minutos se realiza la asepsia de la zona con cloruro de benzalconio y con ayuda del mango y navaja de bisturí de una sola intención, se realiza el retiro de la cresta. Para el caso de las barbillas se toma las tijeras curvas y se hace el retiro de estas. Para ambos casos se realiza la hemostasia con una compresa para controlar el flujo de sangre, cuando esté controlado el flujo sanguíneo, se coloca el gel en la herida con ayuda de la jeringa de 5 ml.

Fue aplicado cotidianamente, el gel (3 ml) sobre la herida, hasta que terminó el proceso de reparación de la herida en cada grupo (a excepción del grupo control). Se tomarán fotografías con cámara convencional durante los procedimientos realizados (cirugía y aplicación del gel) y cada 24 hrs. Las fotografías fueron parte de la evidencia de la velocidad reparación y de la comparación de la eficacia de los geles empleados en cada grupo.

Parte de la evidencia con fotografías será por una cámara termográfica, la cual nos apoyara en saber la temperatura de las heridas durante el proceso de cicatrización tanto en esta etapa con gallinas, como en el caso de los gallos de combate.

En este periodo de prueba fueron realizados los cambios químicos en el gel para mejorar sus propiedades (mejor estabilidad en la herida, así como evitar las infecciones).

En laboratorio se hicieron pruebas para mejorar las propiedades físicas del gel y se adicionaron o quitaron elementos para mejorar los resultados esperados.

#### **5.4 Gallinas de postura Rhode Island colorada**

Cada gallina se encontraba en jaulas individuales para tener más control en el proceso de cicatrización.

Si las aves de corral no son manejadas correctamente, estas pueden sufrir estrés o incluso lesiones por lo tanto dificultar su movimiento. Las aves de corral son animales sociables pero se asustan fácilmente.

#### **5.5 Gallos de combate**

Se realizó el mismo procedimiento que en el caso de las gallinas de postura (incluyendo el corte de las orejillas). Al ser un procedimiento estético, con ayuda de las tijeras curvas y rectas se retirarán todos los pliegues de tejido tegumentario.

El gel que se aplicó en esta fase fue el seleccionado en la primera fase (gallinas de postura).

Al igual que en el caso de las gallinas de postura se realizó la toma de fotografías cada tercer día para evidencia de recuperación de los gallos.

Es importante destacar que en los gallos de pelea existen distintos tipos de crestas y cada uno requiere de un corte especial para que durante el combate no sea apresado por el oponente, mediante estos apéndices.

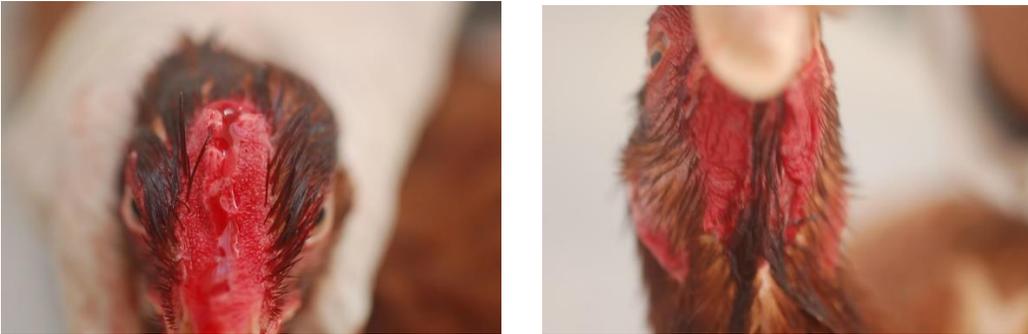
## 6. RESULTADOS

- Con la evidencia fotográfica que se obtuvo durante el procedimiento se pudo observar de manera ilustrativa los cambios que se dieron con los diferentes preparados de gel y se pudo realizar un comparativo con el grupo control.

### 6.1 Imágenes gallinas de postura días de prueba del gel

- Primer día (retiro de crestas y barbillas)

❖ G1



**Figura 9.** Grupo 1 (retiro de cresta y barbillas)



**Figura 10.** Aplicación del gel en la herida después del retiro de la cresta.

❖ G 2



**Figura 11.** Grupo 2 (retiro de cresta y barbilla)



**Figura 12.** Gallina del grupo 2 (herida con gel ya aplicado)

❖ G 3



**Figura 13.** Grupo 3 retiro de cresta y barbilla (lado izquierdo gallina sin cresta, lado derecho gallina sin barbilla)

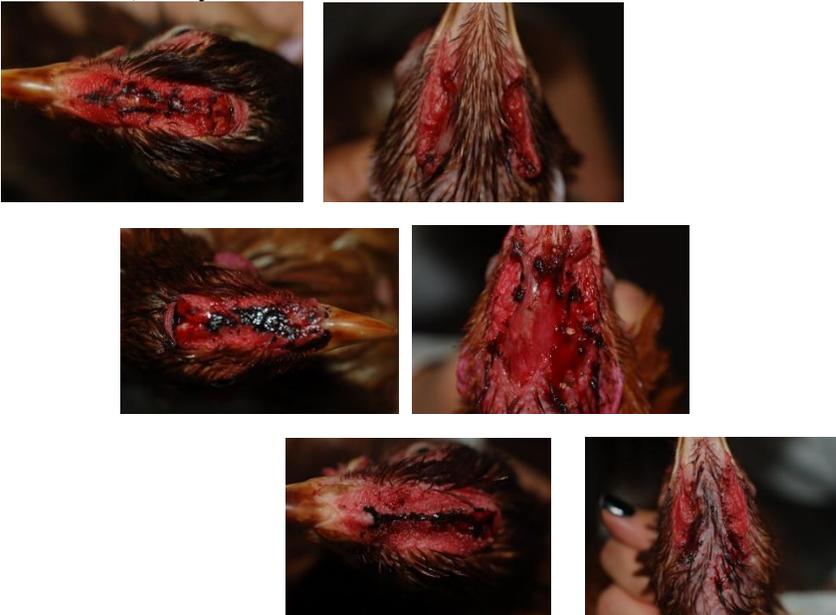
❖ Control



**Figura 14.** Grupo 4 (control) retiro de cresta y barbilla único grupo al que no se aplicó gel

**Después de 6 horas**

❖ G 1, G 2 y G 3



**Figura 15.** Grupo 1, 2 y 3 (después de 6 horas); coagulo seco

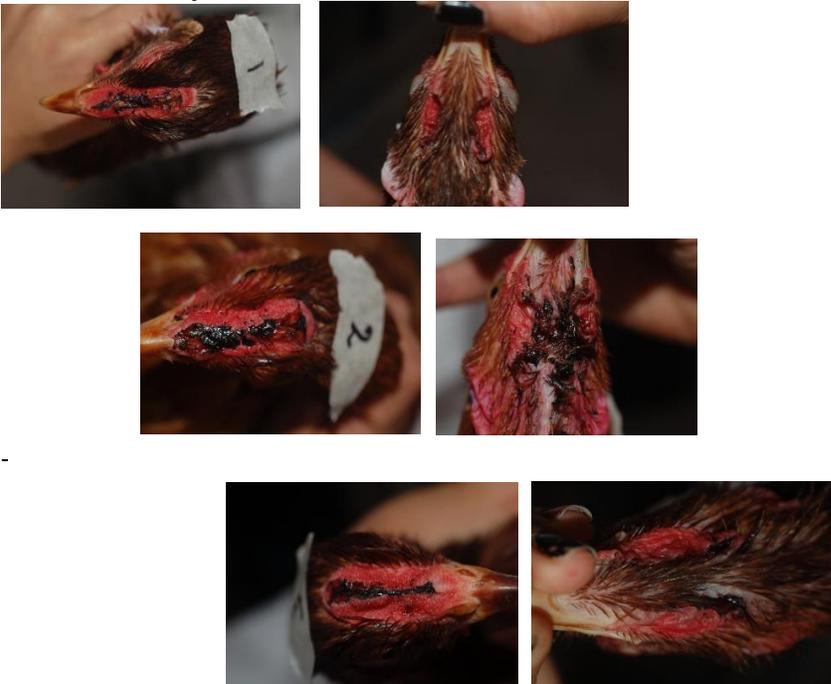
❖ Control



**Figura 16.** Grupo 4 (control después de 6 horas) las heridas se ven frescas

Después de 24 hrs

❖ G1, G2 y G3



**Figura 17.** Grupo 1, 2 y 3 (después de 24 horas) gallinas a las que se les aplico gel, la inflamación disminuyo notoriamente

❖ **Control**



**Figura 18.** Grupo 4 (control después de 24 horas) la inflamación no ha bajado del todo, y las heridas aun sangran al contacto

**Después de 6 días**

❖ **G1, G2 y G3**



**Figura 19.** Grupo 1, 2 y 3 (después de 6 días) ya hay formación de costra en la zona de la herida.

❖ Control



**Figura 20.** Grupo 4 (control después de 6 días) la inflamación no ha desaparecido del todo, y las heridas aun sangran al contacto

9 días

❖ G1, G2 y G3



**Figura 21.** Grupo 1, 2 y 3 (después de 9 días) caída de la mayoría de las costras. Es notable la recuperación de las heridas

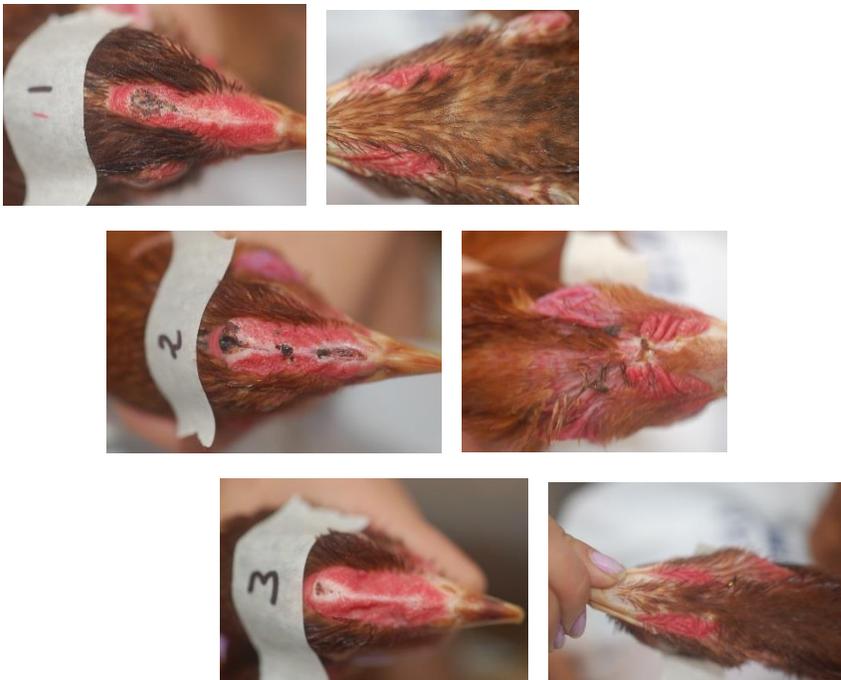
❖ **Control**



**Figura 22.** Grupo 4 (control después de 9 días) empieza con la caída de costras

**10 días**

❖ **G1, G2 y G3**



**Figura 23.** Grupo 1, 2 y 3 (después de 10 días) caída de costra. En el grupo 3 la herida está cerrada completamente tanto en el área de la cresta como la de la barbilla (cicatriz). En los Grupos 1 y 2 aún se ve costra pero en una cantidad mínima en la cresta, mientras que en la barbilla es nula.

## ❖ Control



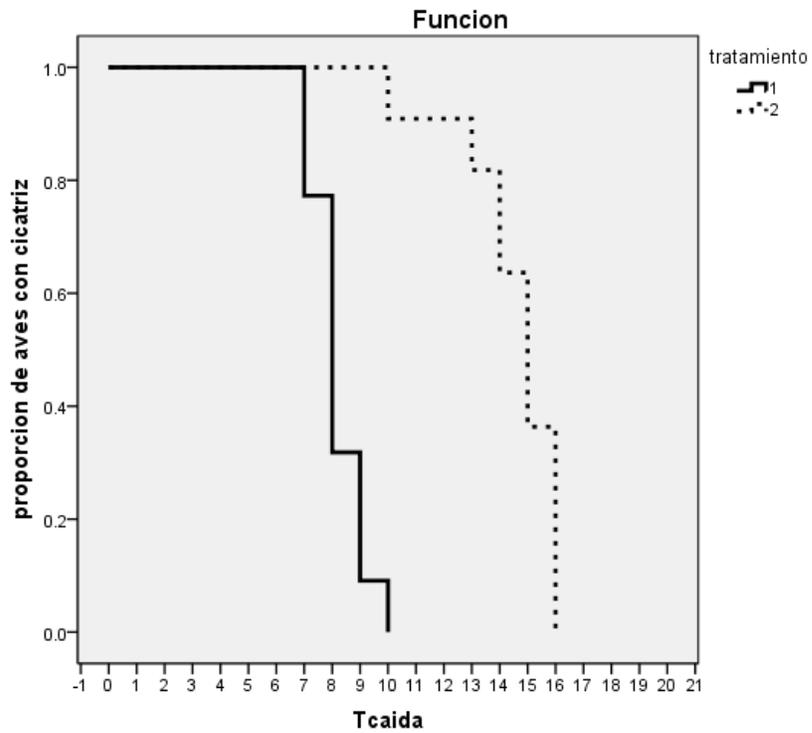
**Figura 24.** Grupo 4 (control después de 10 días) aún hay presencia de costra y la caída de ésta a mitad del proceso en el área de la cresta. En el área de la barbilla no se observa costra.

## 6.2 Estadísticos gallinas de postura

### CAIDA DE COSTRA

**Cuadro 6.** Medias y medianas del tiempo de supervivencia gallinas de postura

tratamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	8.182	0.193	7.803	8.561	8.000	0.218	7.572	8.428
dimension0 2	14.545	0.545	13.476	15.615	15.000	0.532	13.958	16.042
Global	10.303	0.573	9.180	11.427	9.000	0.374	8.266	9.734

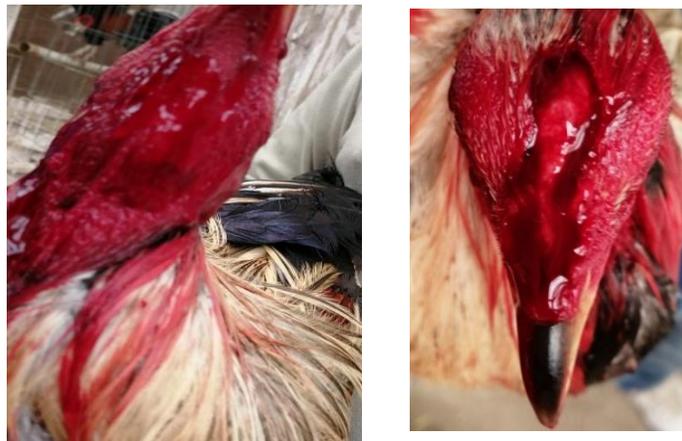


- **Grafica 1.** Tiempo de cicatrización con y sin gel cicatrizante en gallinas de postura Rhode Isla colorada.

### 6.3 Imágenes gallos de combate pruebas del gel



**Figura 25.** Gallo con cresta, barbilla y orejillas

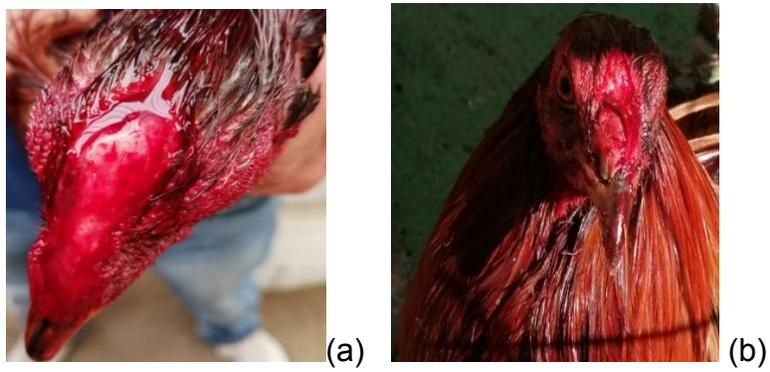


**Figura 26.** Retiro de cresta, barbillas y orejillas

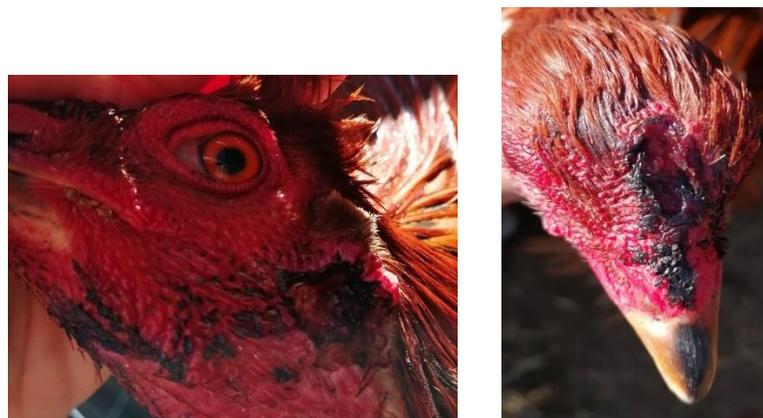
**Figura 27.** Aplicación de gel en la herida (Cresta)



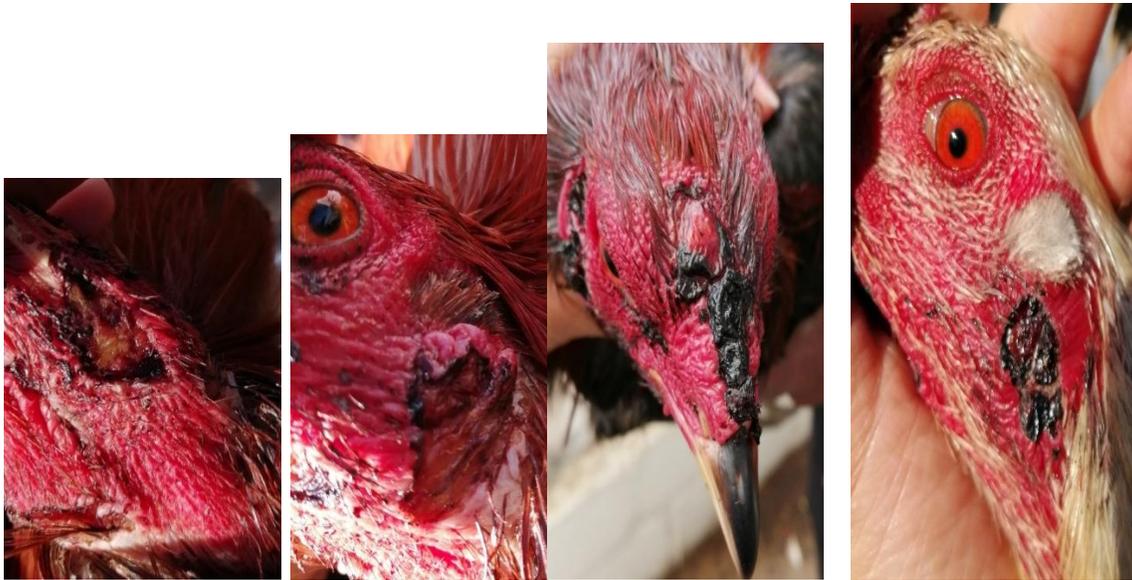
**Figura 28.** Gallo con cresta, barbilla y orejillas



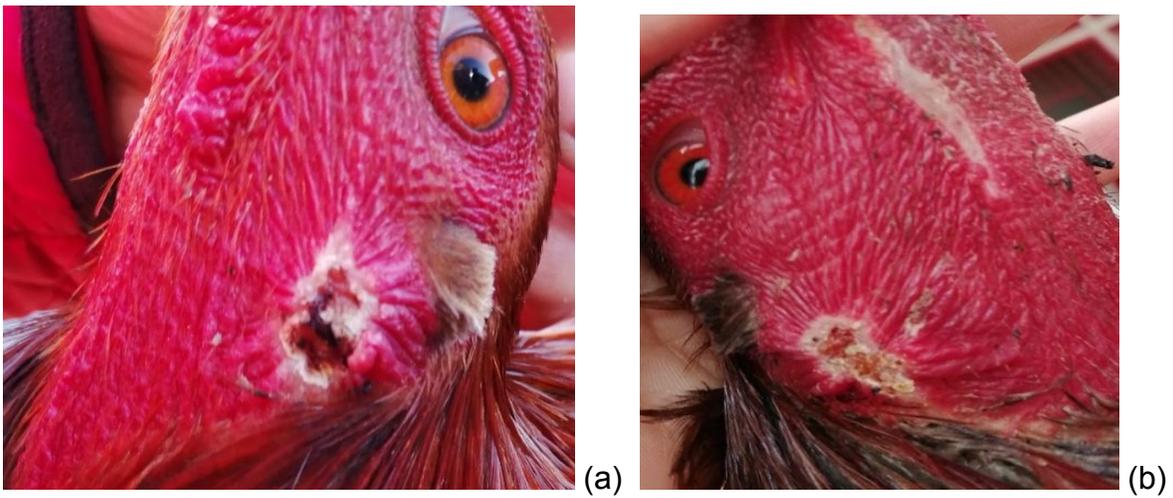
**Figura 29.** Herida con gel (a) herida sin gel (b)



**Figura 30.** Heridas a las cuales no se les aplico gel después de 3 días



**Figura 31.** Heridas a las cuales se les aplico gel después de 3 días.



**Figura 32.** Heridas sin gel (a) después de 10 días. Heridas con gel (b) después de 10 días

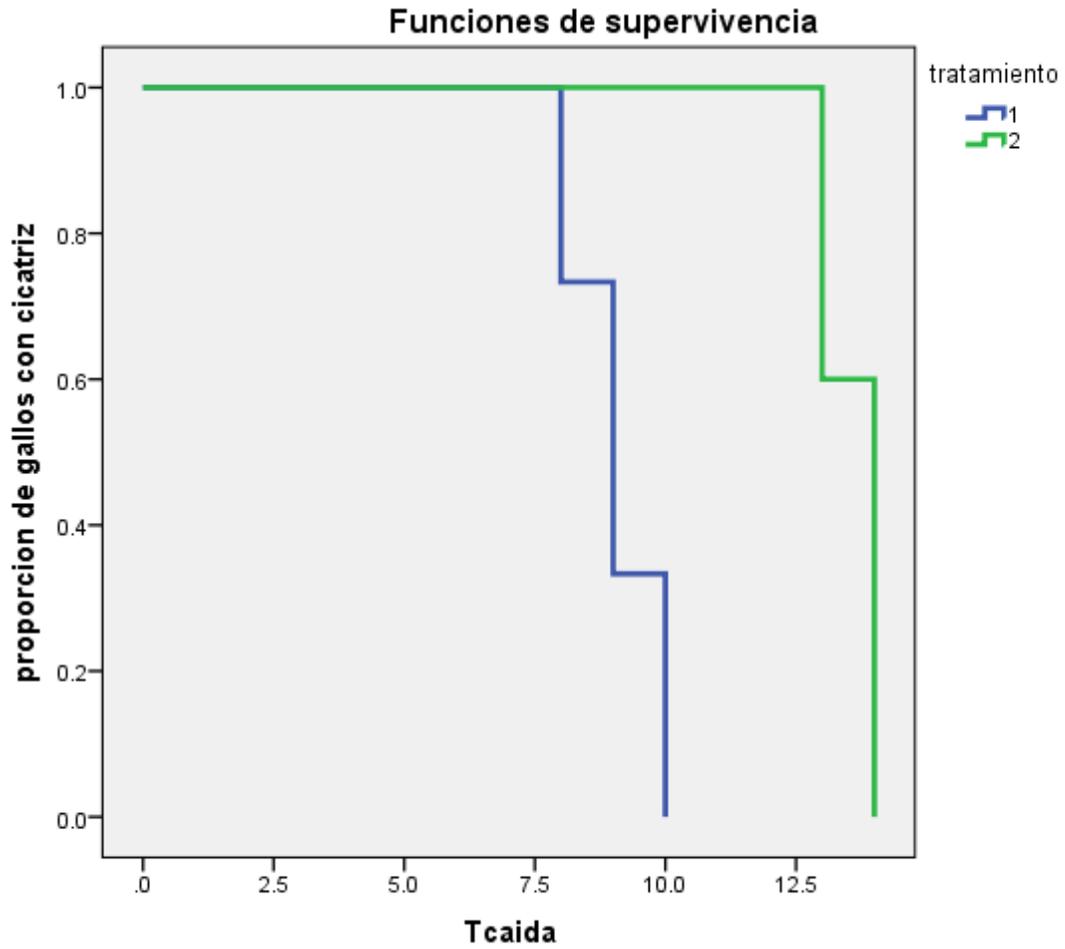
## 6.4 Estadísticos gallos de combate

**Resumen de procesamiento de casos**

tratamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
1	15	15	0	0.0%
2	5	5	0	0.0%
Global	20	20	0	0.0%

**Cuadro 7.** Medias y medianas para el tiempo de supervivencia gallos de combate

tratamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	9.067	.206	8.662	9.471	9.000	.304	8.404	9.596
2	13.600	.245	13.120	14.080	14.000	.000	.	.
Global	10.200	.479	9.261	11.139	9.000	.407	8.203	9.797



- Grafica 2.** Se observa el grafico en color azul que muestran a los gallos que fueron tratados con gel y de color verde los gallos que no fueron tratados con el gel

## 6.5 Imágenes con cámara termográfica

### GRUPO CON GEL

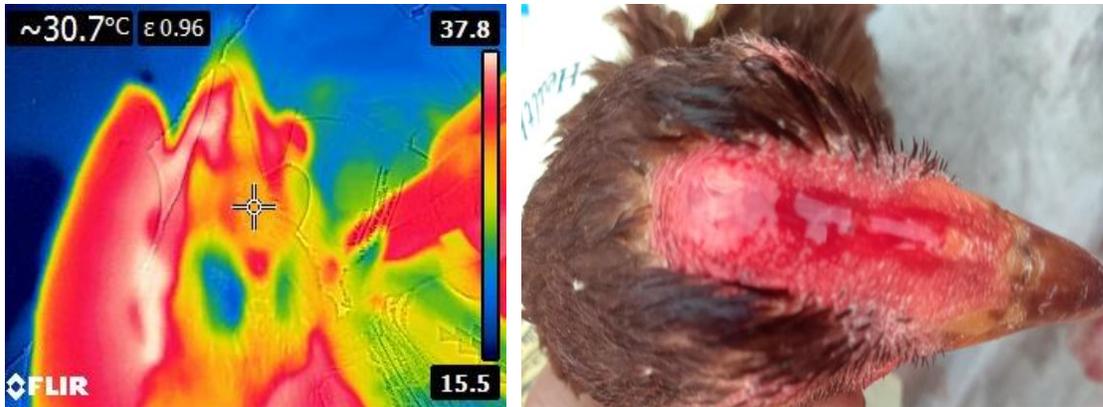


Figura 33. Se observa como al momento de aplicar el gel la temperatura de la herida disminuye notablemente.

### GRUPO SIN GEL

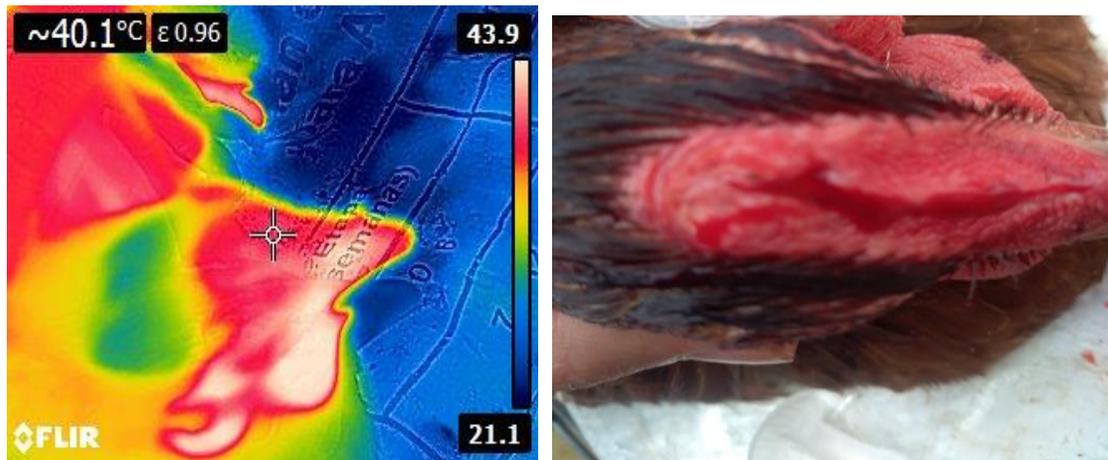
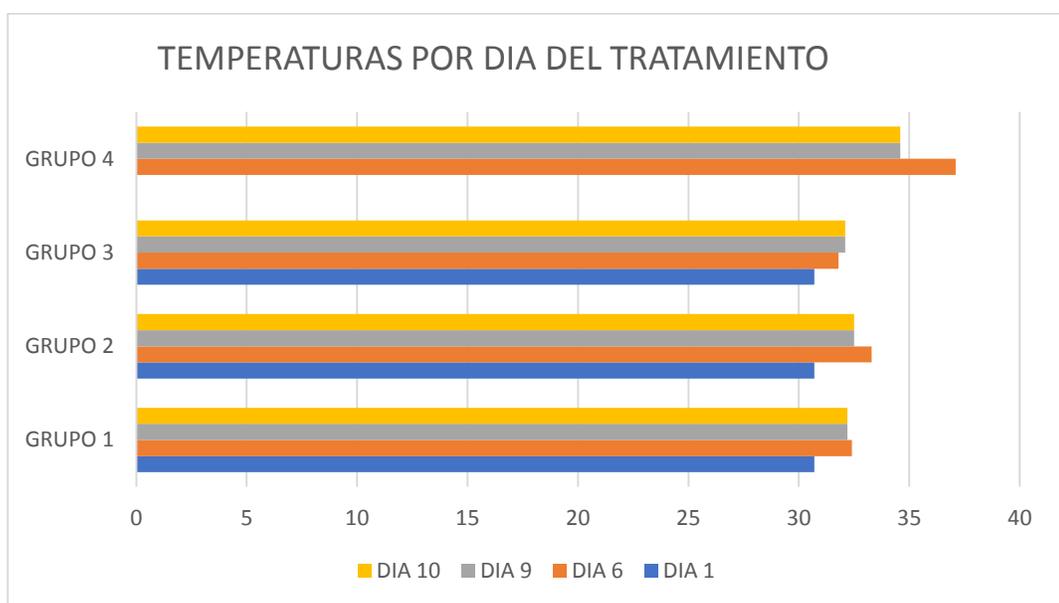


Figura 34. La temperatura es alta en la zona de la herida

**Cuadro 8.** Temperaturas promedio en grados centígrados durante el tratamiento (tomadas con la cámara termografía)

DIA	TEMPERATURA PROMEDIO GRUPO 1	TEMPERATURA PROMEDIO GRUPO 2	TEMPERATURA PROMEDIO GRUPO 3	TEMPERATURA PROMEDIO GRUPO 4
1	30.7	30.7	30.7	40°
6	32.4	33.3	31.8	37.1
9	32.2	32.5	32.1	34.6
10	32.2	32.5	32.1	34.6



**Grafica 3.** Se observa en la gráfica de barras que la temperatura en el área de la herida disminuyó al momento de aplicar el gel y durante todo el tratamiento.

## 6.6 Interpretación de resultados

- Se observan diferencias significativas de los tratamientos con la evidencia fotográfica. A lo largo de los días se pudo observar que la reparación de las heridas en cresta y barbilla fueron notoriamente mejores en los animales a los cuales se les aplicó el tratamiento con gel en sus diferentes presentaciones en comparación con la de los animales a los que no se les aplicó el tratamiento con gel.
- Las fórmulas de los distintos geles donde solo se adicionó más o menos porcentaje de glicerina no tuvo un efecto en los resultados de los tratamientos.
- De los 3 preparados de gel que se analizaron, se llegó a la conclusión que no hay diferencia significativa entre ellos, pero se observó que el mejor preparado era el del grupo 3.
- Se observó que la caída de costra en los grupos en los que se utilizó gel fue entre 7 y 10 días; mientras que en el grupo control se retrasó hasta el día 16.
- En el caso de gallos de combate en los que se utilizó el tratamiento 3 que fue el que mejor resultados tuvo en la primera fase (gallinas de postura) el resultado tanto en fotografías normales como las tomadas con la cámara termografía demuestra que al utilizar el gel la recuperación es más rápida que en el caso que no se ocupó el gel.
- En el caso de los estudios estadísticos en esta etapa, se pudo observar en la gráfica y en los cuadros, que la recuperación de los gallos con tratamiento fue más eficiente que para aquellos gallos a los cuales no se les aplicó el tratamiento.
- En la evidencia con la cámara termografía tanto en imágenes como en gráfica podemos observar que, al aplicar el gel, en los días de tratamiento se pueden obtener una temperatura baja, (sin que esto interfiriera con el proceso de recuperación de la herida); permitiendo que el gallo estuviera sin mayores molestias.
- Los geles que contenían alginatos presentaron una actividad hemostática, deteniendo inmediatamente el sangrado tanto de crestas como de barbillas en las aves a las cuales se les administró a diferencia de los grupos en los cuales no se utilizaron geles de alginato.

## 7. DISCUSIÓN

Los procesos de cicatrización de heridas ya sean por pelea, manejo, estrés, etc en el ámbito veterinario son una de las principales causas de consulta. Los procesos de cicatrización difieren ampliamente entre especies tanto de producción como de compañía.

En el área avícola las lesiones cicatriciales son algo cotidiano en la producción tanto de aves de engorda como de producción de huevo, relacionadas la mayoría de ellas a manejo y estrés. En actualmente las aves de producción libres de jaula también se encuentran expuestas a factores ambientales que pueden causar heridas. A diferencia de los mamíferos, las aves tienen una superficie de cicatrización externa muy delgada y la piel presenta una menor capacidad de regeneración [8]. A nivel comercial se llega a emplear el descreste por el grado de agresividad que llegan a tener algunas aves, caso en el que es necesario el uso de cicatrizantes y hemostáticos dado el grado de irrigación que presentan estas estructuras anatómicas de las aves [16]. En este experimento se demostró que los alginatos presentan una alta capacidad hemostática, hecho que ya ha sido demostrado por otros autores, que mencionan la gran capacidad hemostática tanto del alginato de sodio como el de calcio.

A pesar de que a nivel internacional las peleas de gallos son algo que se está tratando de prohibir, la cría de gallo de pelea es una actividad ampliamente distribuida en el territorio nacional y es una práctica común el retiro de cresta, barbilla y orejillas, no solo por estética, sino para que durante el combate no sea causa de que el animal pierda o que sea lastimado en esta zona y que llegue inclusive a morir, debido a hemorragia severa. Caso en el que se hace necesario contar con un excelente cicatrizante que presente además actividad hemostática

El uso de geles de alginato + enrofloxacin dihidrato clorhidrato favorece el proceso de cicatrización hasta por 8 días en comparación al grupo control, se sabe que los geles de alginato disminuyen los procesos infecciosos [1] los cuales interfieren con el proceso de cicatrización y reparación y aunado a esto se adiciono un antibacteriano de alta biodisponibilidad factores que pudieron contribuir en una mayor (el termino mayor significa una cicatrización más severa y entre más severo el proceso de cicatrización más tarda la reparación del tejido.

La importancia de una cicatrización más rápida a nivel avicultura sin duda es un factor clave, dado el ambiente en el cual habitan los animales y los factores que pueden llevar a una infección y agravamiento de los procesos de cicatrización, incluso la muerte de los animales [16]. En estudios recientes se demostró que el uso de un gel de alginato + enrofloxacin dihidrato clorhidrato aunado a una terapia sistémica de enrofloxacin dihidrato clorhidrato superó a muchos tratamientos en el control y cura de pioderma canina no responsivos a otros tratamientos [29].

Cabe mencionar que la producción de geles de alginato + enrofloxacin hidrato clorhidrato no es costosa, hecho que es de suma importancia en el ambiente pecuario y más aún en avicultura, dado que es sabido que los costos de medicación son muy importantes y no deben exceder el 3 % del costo total de la producción [17

## **8. CONCLUSIÓN**

Con los resultados obtenidos en el presente estudio se demuestra que el uso de un gel con alginato y enrofloxacin, favorece al tiempo de cicatrización en el caso de retiro de crestas y barbillas en aves, a pesar de que son tejidos con una abundante irrigación, y de que dicho procedimiento deja al inicio de la reparación, una zona amplia de dermis sin recubrimiento de epitelio.

- Los geles de alginato+ enrofloxacin favorecen los procesos de cicatrización a nivel cresta y barbilla de aves
- El tiempo de cicatrización disminuyen al administrar los geles de alginato + enrofloxacin
- Los geles de alginato+ enrofloxacin favorecen la hemostasis en aves que son sometidas a la extirpación quirúrgica de la cresta y las barbillas.

Los biomateriales, entre ellos los geles de alginato están cobrando cada vez más importancia en los procesos de reparación de heridas dadas sus características de biocompatibilidad, hemostasis y favorecer la cicatrización y en otros casos servir como mallas para el crecimiento celular. El poder incluir en ellos productos como antibacterianos (enrofloxacin hidrato clorhidrato) en los cicatrizantes en el ámbito veterinario se de gran utilidad dada la exposición que tienen con agentes patógenos ya sea por falta de cuidado, instalaciones, manejo, costos, etc. Con todo lo anterior se puede concluir que el uso de los geles evaluados en este ensayo puede llegar a ser de gran utilidad en el ámbito pecuario

## 9. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Jorge L. del Villar Velasco.Desarrollo de una película con liberación modificada de antibacterianos que favorezcan una adecuada reparación de heridas: Colección Ciencia Nueva. Doctorado UNAM. 2015:1-5.
- 2.-Ma. Teresa Casaubon Huguenin, Francisco J. Trigo Tavera, Armando Mateos Poumian. Patología General Veterinaria:Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia: División del Sistema de Universidad Abierta: Universidad Nacional Autónoma de México. México DF Unidad 5- Reparación. Primera Edición. 1986: 225-271.
- 3.-Adam, J. Singer, M. D., Richard A.F.Cutaneous wound healing:The New Journal of Medicine, v34, 1999:738-746.
- 4.-Fossum, T.W. Small Animal Surgery. 3. ed. St. Louis: Mosby-Elsevier. 2007: 159-176
- 5.-Diana K. Castellanos.; David González V.; Laura J. Gracia B.: Manejo de Heridas: [internet] [citado 20 Julio 2019]; 3. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1405-00992014000200112](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992014000200112).
- 6.- Senet P. Physiologie de la cicatrisation cutanée.: EMC Dermatology: [internet] 2007 [citado 21 Julio 2049] ; 2-4. Disponible en : [http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/cirurgia/\\_wp-content/uploads/2018/07/Fisiolog%C3%ADa-de-la-cicatrizaci%C3%B3n-cut%C3%A1nea.pdf](http://paginas.facmed.unam.mx/deptos/cirurgia/_wp-content/uploads/2018/07/Fisiolog%C3%ADa-de-la-cicatrizaci%C3%B3n-cut%C3%A1nea.pdf)
- 7.-Clark RA In, Goldsmith LA, ed. Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin, 2<sup>nd</sup>, vol I, New York: Oxford University press. 1991: 577.
- 8.-Casilda Rodriguez F, Samanta Waxman, José J. de Lucas B: Particularidades anatómicas, fisiológicas y etiológicas con repercusión, en medicina aviar (II) aparato digestivo, aparato cardiovascular, Sistema musculo-esquelético, tegumento y otras características [internet] 2017 [citado 17 Agosto 2019]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/3/10/113722.pdf>
- 9.- Sisson and Grossman. Anatomia de los Animales Domesticos, 5ed. Madrid, Tomo II: 2276
- 10.- Hector Sumano L, Luis Ocampo C, Lilia Gutierrez O. Farmacologia Veterinaria: 4ed. México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. 2015:430-436
- 11.- Pedro Marín C.; Aplicación de Fluorquinolonas en Medicina Veterinaria: Criterios Farmacocinéticas y Farmacocinéticas/Farmacodinamicos (PK/PD)

[internet] 2008 [citado 26 Agosto 2019] <https://docplayer.es/19264532-Aplicacion-de-fluoroquinolonas-en-medicina-veterinaria-criterios-farmacocineticos-y-farmacocineticos-farmacodinamicos-pk-pd.html>

12.- Ambros, L, Montoya L, Kreil V, Waxman Dova S, Albarellos G, Rebuelto M, Hallu R. Farmacocinética de la enrofloxacin y su metabolito ciprofloxacino en cabras: Revista Argentina de Producción Animal: Vol 27. 2007: 329-330

13.- J.L. Otero; N. Mestorino; J.O. Errecalde: Enrofloxacin una flurquinolona de uso exclusivo en veterinaria parte II: Farmacocinética y toxicidad [internet] 200 [citado 26 Agosto 2019];43-46. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/230580033>

14.- Tessa Trouchon; Sebastien Lefebvre; A Rievew of Enrofloxacin for Veterinary Use [internet] 2016 [citado 3 Octubre 2019]; 41-49. Disponible en: [https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01503397/document\\_p\\_41-49](https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01503397/document_p_41-49)

15.- Hector Sumano L.: Quinolonas y fluorquinolonas en medicina veterinaria: Vet. Mex. 24 1993 <https://www.medigraphic.com/pdfs/vetmex/vm-1993/vm932a.pdf> p 84-88

16.-Sumano LH, Gutiérrez OL. Problemática del uso de la enrofloxacin en la avicultura en México: Veterinaria México. 31, 2000:137-145.

17.- Primer antibacteriano latinoamericano para uso veterinario: Premio INNOVAGRO 2014-UNAM [internet] 2014 [citado 21 Julio 2019] Disponible en: [https://www.redinnovagro.in/docs/cidunam\\_anti.pdf\\_\(enro\\_c\)](https://www.redinnovagro.in/docs/cidunam_anti.pdf_(enro_c))

18. Hector Sumano L, Lilia Gutiérrez O, Graciela Tapia. Pharmacokinetics of enrofloxacin HCl-2H<sub>2</sub>O (ENRO-C) in dogs and PK/PD Monte Carlo simulations against *Leptospira* sp [Internet] 2018 [citado 26 Julio 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/324504847\\_Pharmacokinetics\\_of\\_enrofloxacin\\_HCl-2H<sub>2</sub>O\\_ENRO-C\\_in\\_dogs\\_and\\_PKPD\\_Monte\\_Carlo\\_simulations\\_against\\_Leptospira\\_sp](https://www.researchgate.net/publication/324504847_Pharmacokinetics_of_enrofloxacin_HCl-2H2O_ENRO-C_in_dogs_and_PKPD_Monte_Carlo_simulations_against_Leptospira_sp)

19.-Paola Laurienzo. Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: An Overview, Journal. 2010: 1-4

20.- Avances tecnológicos en la producción de alginatos en México: Ingeniería Investigación y Tecnología Vol. XIII [Internet] 2012 [citado 10 Agosto 2019]; 156-158. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/iit/v13n2/v13n2a3.pdf>

21.-Murillo-Alvarez J.I., Hernandez CarmonaG. Monomer Composition and Sequence of Sodium Alginate Extracted al Pilot Plant Scales from three Commercially Important Seaweeds from Mexico: Journal of Applied Phycology, octubre 2007: 545-548

- 22.- Bryshila Lupo Pasin: Micro-encapsulación con alginato en alimentos. Técnicas y aplicaciones [Internet]. 2012 [citado 9 Octubre 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/292324624\\_Microencapsulacion\\_con\\_alginato\\_en\\_alimentos\\_Tecnicas\\_y\\_aplicaciones](https://www.researchgate.net/publication/292324624_Microencapsulacion_con_alginato_en_alimentos_Tecnicas_y_aplicaciones)
- 23.- Margarita Hernández E., Guido Y. Lopez, Antuanet García P.:Evaluación de derivados carboximetilados del alginato de sodio como superabsorbente [Internet]. 2005 [citado 12 Octubre 2019]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4435/443543687096.pdf>
- 24.- Bryshila Lupo Pasin,: Estudio de la gelificación de alginato para encapsulación: caracterización, preparación y aplicaciones en alimentos: Universidad de Barcelona, España: 2012
- 25.- Marguerite Rinard: Biomaterials based on a natural polysaccharide: Alginate: France [Internet]. 2014 [citado 18 Octubre 2019];92-94. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/tip/v17n1/v17n1a7.pdf>
- 26.- Como manejar y sujetar a las aves de corral: Oficinas de Publicidad de la Unión Europea [Internet]. 2018 [citado 12 Noviembre 2019]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/aw\\_prac\\_slaughter\\_factsheet-2018\\_handle\\_poultry\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/animals/docs/aw_prac_slaughter_factsheet-2018_handle_poultry_es.pdf)
- 27.- Manual para toma de muestras de aves: Centro Nacional de Programas Preventivos y control de enfermedades [Internet]. [Citado 25 Noviembre 2019]. Disponible en: <http://www.cdi.salud.gob.mx:8080/BasesCDI/Archivos/Vigilanciaepidemiologica/Manualaves.pdf>
- 28.- Uso de Antimicrobianos en animales de consumo, desarrollo de resistencias y su incidencia en salud pública. [internet] 2019 [citado 27 Noviembre 2019]. Disponible en: <https://las-plumas-ala.com/2019/12/03/uso-de-antimicrobianos-en-animales-de-consumo-desarrollo-de-resistencias-y-su-incidencia-en-salud-publica/>
- 29.- Gutierrez OL, Tapia G, Ocampo L, Monroy-Barreto M, Sumano H.: Oral Plus Topical Administration of Enrofloxacin-Hydrochloride-Dihydrate for the Treatment of Unresponsive Canine Pyoderma [Internet] 2020 [citado el 3 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/6/943>