



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

USO DE XENOINJERTOS ESTÉRILES DE PIEL DE TILAPIA (*Pargo-UNAM*) PARA LA REPARACIÓN DE HERIDAS CON TEJIDO DE GRANULACIÓN EXUBERANTE EN LA REGIÓN DISTAL DE LOS MIEMBROS DEL CABALLO (*Equus caballus*)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA

DAFNE LEGARIA RAMÍREZ

No. Cuenta 107002383

ASESORES

MVZ, José Antonio Fernando Martínez

MVZ, MSc, D en C, DACVIM María Masri Daba

MVZ, M. en C. María Guadalupe Sánchez González

MVZ, M. en C. Esp. Adriana Méndez Bernal

Ciudad Universitaria, CDMX, 2023



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.

DEDICATORIAS

Este proyecto es dedicado a todos **los équidos mexicanos** de trabajo que conocí durante la carrera, con diversas heridas cutáneas en el cuerpo, carentes de tratamientos eficaces, olvidados constantemente y, aun así, siempre fuertes para ayudar a su familia.

A mis pacientes, por darme la oportunidad de curarlos con ciencia y amor.

A mis padres, Alfredo Legaria y Gabriela Ramírez, los cuales son mi más grande tesoro y mi mayor apoyo en esta aventura, sin ellos no sería lo que soy hoy.

A mi hermana, Elcicahui Legaria Ramírez por siempre creer en mí, apoyarme y amarme tal como soy.

A mi socio, Marco por enamorarte de la piel de pescado y trabajar en este proyecto conmigo.

A mis mentores, MVZ. Alejandro Sigler por siempre creer en mí y acompañarme siempre desde el cielo, jamás te olvidaré, MVZ. José Antonio (El general) por adoptarme desde pequeña, enseñarme y apoyarme en mis locuras.

A Celic, Saori, Pochi, Atenea, Artemisa, Tula y Moulin rouge por inspirarme a ser la mejor veterinaria, confiar en mí y darme su amor incondicional.

A la naturaleza, por darle paz y tranquilidad a mi mente para seguir creando e innovando en este mundo.

A la ciencia, por mostrarme las maravillas de la interacción del colágeno y las células de la piel del caballo, siempre alentándome a innovar.

A mí misma, por siempre persistir, insistir, construir y perseguir mis sueños, por jamás rendirme ante las adversidades, por siempre querer lo mejor para los animales y darlo todo con amor.

AGRADECIMIENTOS

A Mis Padres

Alfredo y Gabriela por siempre apoyarme y enseñarme que cuando amas lo que haces, nunca tendrás que trabajar.

A Mi Hermana

Elcicahui por animarme, escucharme y ayudarme a materializar mis ideas.

A Mis Abuelos

Manuela, Gabriel, M. de la Luz y Alfredo por ser la inspiración de mis padres y por siempre ir conmigo iluminando el camino.

A Mi Familia Legaria y Ramírez

A mis tíos, gracias por confiar en mí, darme sus consejos, apoyo, amor y siempre recibirme con rica comida.

A mis primos, gracias por siempre hacerme reír, bailar y disfrutar la vida al máximo, así como confiar en mi locura y sueños.

A Mis Mentores

MVZ. Sergio Hayen, gracias por siempre alimentar nuestra creatividad y darnos la oportunidad de aplicar nuestros conocimientos.

MVZ. Ernesto López, gracias por siempre estar a mi lado y cuidarme como una hija, sin tu apoyo no hubiera sido lo mismo.

MVZ. Antonio Fernando, gracias por compartirme tus conocimientos, alentarme a seguir investigando y soñar junto a mí.

MVZ. Alejandro Sigler, gracias por confiar en el proyecto, compartirme tus conocimientos y darme tu apoyo incondicional.

A Mis Tutores

MVZ. María Masri, gracias por aceptar mi proyecto, creer en él y alentarme a seguir el camino de la investigación.

MVZ. Adriana Méndez, gracias por brindarme la ayuda necesaria para entrar al mundo de la patología y enseñarme las maravillas de la reparación tisular.

MVZ. Guadalupe Sánchez, gracias por confiar en mí, desde la carrera y darme la oportunidad de culminar esta etapa a tu lado.

A Los Caballerangos

Gracias por cuidar a mis pacientes con tanta dedicación y siempre mantenerse al pendiente de ellos.

Al Team Wanagi

Quique, Javier, Tajin, Nuria por acompañarme en esta aventura, brindarme su amistad y compartir conmigo su tiempo para lograr este gran sueño.

A DITEQ

Gracias por darme la oportunidad de aprender y hacerme cargo de algunos casos que ahora son parte de este proyecto.

Al Clarín

Gracias por ser un lugar mágico, donde nació la idea que se convirtió en un sueño y ahora en una realidad.

A Mis Amigos

Ale, gracias por la magia que hacemos en conjunto y por tus hermosas palabras.

Yeimy, gracias por ser mi mano derecha a la distancia y siempre estar ahí para mí.

Diego, gracias por observar el universo conmigo y enseñarme cosas maravillosas.

Marco, gracias por ser ese hermano que siempre quise y por ser mi equipo favorito.

Elke, gracias por ser parte de mi transformación en una gran científica y por siempre estar ahí, mi amazona favorita.

Said, gracias por siempre tomar mi mano y jamás soltarla, es un placer tenerte cerca.

Fabiola, gracias por no olvidarme y siempre estar conmigo a la distancia.

Max, gracias por brindarme tu amistad y apoyo a la distancia.

Mar & Estef, mis fieles almas libres, por esas hermosas coincidencias en la vida.

A Mis Pacientes y sus Dueños

Gracias por confiar en el tratamiento y en mi trabajo.

A La Ciencia

Gracias por enseñarme que la verdad absoluta no existe, que la imaginación, creatividad y amor hacen el cambio en cualquier área.

Al Universo

Por darme la energía que necesito día a día para hacer realidad mis sueños.

A Mí

Por llevar a cabo una idea que un día se almacenó en mi mente y que jamás salió hasta que por fin se convirtió en un sueño y ahora gracias a mi perseverancia, esfuerzo, dedicación y disciplina es una realidad.

Al Equipo de Patología, Karen Quintero Quintana & Eugenio Córdova López

Por su apoyo en el material audiovisual y diagnóstico vital para este hermoso proyecto, así como una magnífica experiencia con la música clásica.

Quiero agradecer a todos los que alguna vez me ayudaron en este largo camino, ya que sin todos ustedes este gran proyecto no estaría culminado y listo para ser utilizado.

CONTENIDO

RESUMEN	1
ABREVIATURAS.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. PRINCIPIOS DE LA DERMATOLOGÍA ESPECIALIZADA EN CABALLOS	7
2.1 Ontogenia de la piel del caballo.....	8
2.1.1. Desarrollo embrionario	8
2.1.2 Características de los folículos pilosos en el caballo.....	10
2.1.3. Ciclo del pelo en los caballos	11
2.2. Anatomía y fisiología de la piel del caballo	14
2.2.1 Epidermis	15
2.2.2. Dermis.....	21
2.2.3 Hipodermis	25
2.3. Propiedades y funciones de la piel.....	26
3. DAÑO TISULAR.....	28
3.1 Respuesta inflamatoria.....	29
3.2 Reparación Tisular.....	30
4. TEJIDO DE GRANULACIÓN EXUBERANTE	39
4.1 Fisiopatología.....	40
4.2 Factores Predisponentes.....	43
4.3 Diagnósticos Diferenciales	45
4.4 Tratamientos	51
4.5 Prevención.....	54
5. XENOINJERTO DE PIEL DE TILAPIA	55
5.1 Revisión histórica	56
5.2 Propiedades y características	62
5.3 Mecanismos de acción	63
5.4 Papel del xenoinjerto de piel de tilapia en el TGE	64
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	68
7 HIPÓTESIS	68
8 OBJETIVOS	68
6. Planteamiento Del Problema	69
6.1. Justificación del estudio.....	69

7.	HIPÓTESIS	69
8.	OBJETIVOS	69
	8.1 Objetivo general.....	69
	8.2 Objetivos específicos	69
9	MATERIAL Y MÉTODOS	71
	9.1 Área de estudio	72
	9.2 Diseño experimental	72
	9.2 Técnica del uso de xenoinjertos de piel de tilapia (<i>Pargo-UNAM</i>).....	75
	9.3 Valoración de las heridas con presencia de TGE.....	76
	9.4 Manejo del dolor y antimicrobianos	77
	9.5 Anestesia local y bloqueos	78
	9.6 Desbride quirúrgico o toma de biopsia	80
	9.7 Aplicación y fijación del xenoinjerto de piel de tilapia	82
10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	94
11	RESULTADOS	97
	11.1 Estandarización de la técnica del uso de los xenoinjertos estériles de piel de tilapia (<i>Pargo- UNAM</i>).	98
	11.2 Determinación del tiempo de recuperación promedio con el uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (<i>Pargo- UNAM</i>) mediante un análisis de regresión lineal simple. 98	
	11.3 Clasificación de las lesiones previas a la aplicación de xenoinjertos estériles de piel de tilapia mediante histopatología	101
	11.3.1 Casos Clínicos	104
	Caso 3	104
	Tratamiento y seguimiento	105
	Caso 13	107
	Caso 14	109
	Caso 15	110
	Caso 19	112
	Tratamiento y seguimiento (p. 105).....	113
	Caso 21	114
	Caso 24	115
	11.4 Clasificación del tipo de cicatriz obtenida al final del tratamiento	117
12.	DISCUSIÓN	130
13.	CONCLUSIONES	135

REFERENCIAS.....	138
LISTA DE FIGURAS.....	142
LISTA DE CUADROS.....	146
LISTA DE GRÁFICAS.....	147
ANEXOS	148
Foto final de algunos pacientes dados de alta.....	148

RESUMEN

LEGARIA RAMÍREZ DAFNE. Uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (Pargo-UNAM) para la reparación de heridas con tejido de granulación exuberante en la región distal de los miembros del caballo (*Equus caballus*). Bajo la asesoría de: MVZ, José Antonio Fernando Martínez, MVZ, MSc, DACVIM María Masri Daba, MVZ, M. en C. María Guadalupe Sánchez González, MVZ, M. en C. Esp. Adriana Méndez Bernal.

Los caballos son animales predispuestos a lesiones en cualquier región del cuerpo, debido a su condición de presa reaccionan con movimientos repentinos, ocasionándose lesiones tegumentarias en los miembros torácicos y pélvicos; estos presentan una disminuida vascularización y alta probabilidad de contaminación, factores causantes de una inflamación crónica que desencadena el crecimiento exacerbado del tejido de granulación.

La formación del tejido fibroso es determinante para las heridas abiertas, ya que, en los miembros del equino, existe la posibilidad de que este tejido continúe creciendo durante un periodo indefinido y pueda resultar en un estancamiento de la fase proliferativa con la formación de tejido de granulación exuberante (TGE).

El tratamiento de estas heridas son un reto médico por su difícil resolución, ya que el constante contacto con agentes contaminantes hace ineficaces y prolongados los tratamientos implementados. Los apósitos biológicos como el xenoinjerto de piel de tilapia; conformado en un 70% por colágeno tipo I, interviene en la reparación tisular húmeda de la herida, adhiriéndose como sustituto dérmico, creando un óptimo microambiente para las células y de esta forma permitiendo la adhesión, migración de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos para controlar la fibroplasia, vascularización y epitelización, actuando como barrera ante infecciones y evitando la formación de TGE, hasta la obtención de una cicatriz estética.

La evaluación del tratamiento con los xenoinjertos de piel de tilapia (Pargo-UNAM), fue eficaz en 25/26 heridas (96%), es decir, se obtuvo una efectividad entre el 88% al 100% con una confianza del 95%. El tiempo promedio de recuperación fue de 67.84 ± 40.01 días con un mínimo de tiempo de 21 días y un máximo de 168 días para un área mínima de 209.36 cm² y máxima de 14463.68cm².

Se encontró diferencia significativa entre la diferencia promedio del área inicial y final de la lesión ($P=0.0001$). Existe una relación positiva, significativa del 77% ($P=0.0001$) entre el área de la lesión y el tiempo de recuperación, lo que indica que a mayor área de lesión se tendrá un mayor tiempo de recuperación, es decir, conforme el área de la lesión se incrementa un cm², el tiempo de recuperación promedio se incrementará 0.01 días ($P=0.0001$), el modelo

de regresión lineal simple explicó el 59.2% (R^2) de la variación total del tiempo de recuperación con el área de la lesión. Del total de los 26 casos se obtuvieron 5 (19%) diagnósticos etiológicos de *Habronema spp* y 21 (81%) diagnósticos con presencia de TGE. Para este estudio los xenoinjertos de piel de tilapia permitieron la reparación total de las heridas con cicatriz estética.

ABREVIATURAS

CD4+: (Linfocito asociado al reconocimiento de antígenos y señal de transducción)

CD8+: (Linfocito encargado de dar muerte a células infectadas)

CSF: Factor estimulante de colonias

CTGF: Factor de crecimiento de tejido conectivo

ECM: Matriz extracelular

EGF: Factor de crecimiento epidérmico

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos

Gly: Glicina

Hyp: Hidroxiprolina

HyE: Hematoxilina y Eosina

IFN: Interferón

IGF: Factor de crecimiento semejante a la insulina

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleucina

KGF: Factor de crecimiento de queratinocitos

MP: Miembro pélvico

MT: Miembro torácico

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PMN: Polimorfonucleares

Pro: Prolina

SSF: Solución Salina Fisiológica

TGE: Tejido de Granulación exuberante

TGF- α : Factor de crecimiento transformante α

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

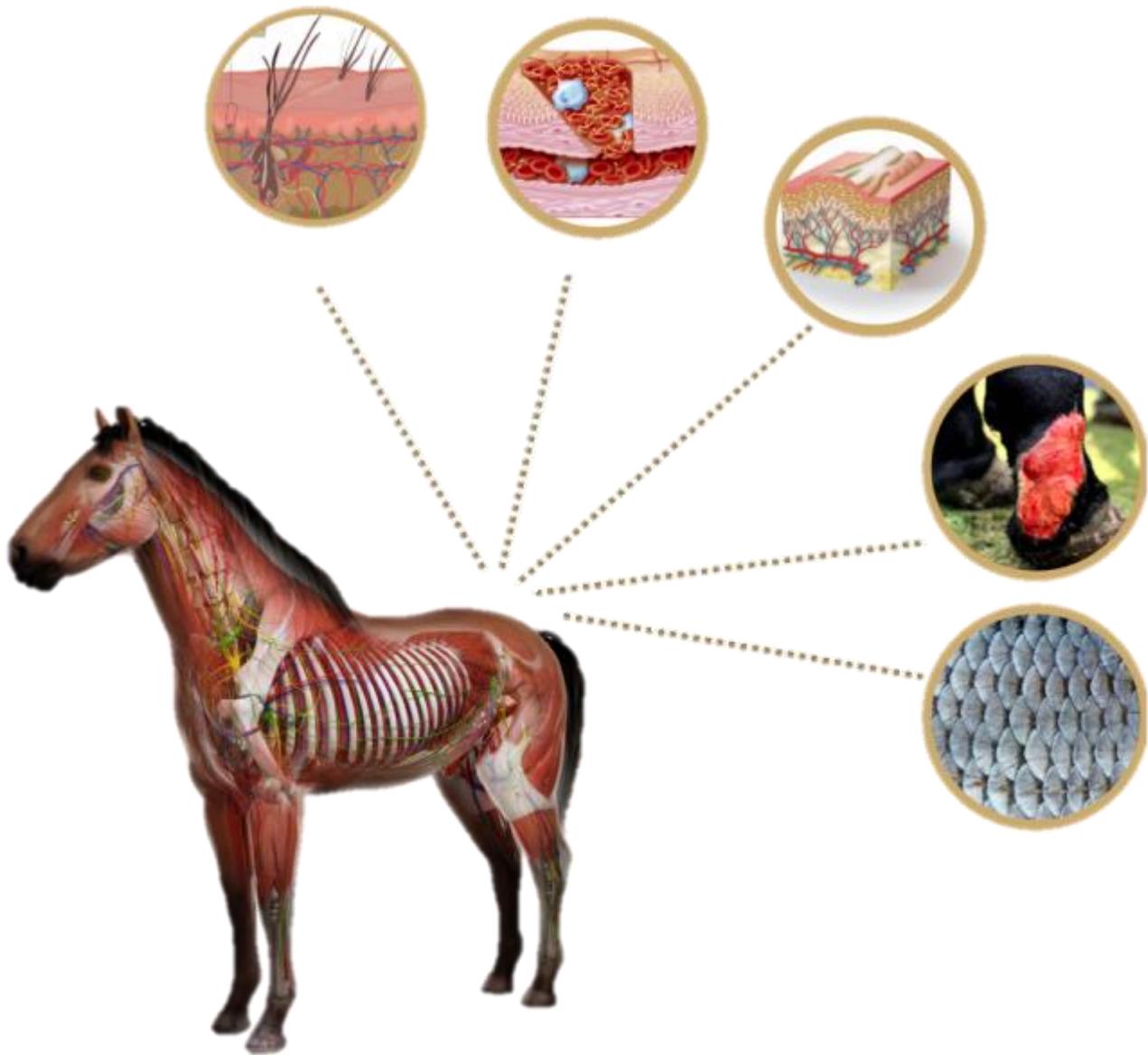
TGF- β 1: Factor de crecimiento transformante B1

TIMP-1: Inhibidor de metaloproteinasas 1

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular

1. INTRODUCCIÓN



“Cuando Allah quiso crear el caballo dijo al viento del Sur: -De ti produciré una criatura que será la honra de mis allegados, la humillación de mis enemigos y la defensa de los que me atacan”

Califa Ali ibn Abu Talib

INTRODUCCIÓN

Los caballos son animales ungulados con una historia evolutiva desarrollada en varios continentes, siendo domesticados y reduciendo cada vez más su lugar de alojamiento, así como la diversificación de sus funciones zootécnicas; desde el trabajo en campo hasta atletas de alto rendimiento. Fue así, como se convirtieron en animales predispuestos a lesiones en cualquier parte del cuerpo, pero principalmente en la región distal de los miembros torácicos y pélvicos; ya que, debido a su condición natural de presa, reaccionan a estímulos medioambientales con movimientos repentinos para activar su instinto de huida (Piñón G, 2001).

Las lesiones en la piel de las extremidades representan alrededor del 60% del total de todas las heridas, suelen ser de difícil resolución debido al movimiento continuo y la disminuida vascularización comparada con la piel del resto del cuerpo. Existe una elevada probabilidad de contaminación e infección (Theoret & Schumacher, 2017), además de crecimiento de tejido de granulación exuberante (TGE); una complicación de la reparación tisular por segunda intención en las heridas de los miembros pélvicos del caballo, los cuales han tenido complicaciones atribuidas a diversos factores como la inflamación crónica, expresión persistente de factor de crecimiento transformante *B1* (TGE-*B1*), desbalance en la síntesis y degradación del colágeno, baja concentración de oxígeno, limitada angiogénesis, actividad mitótica persistente y la ubicación anatómica. Las heridas del cuerpo se reparan rápidamente, en comparación con las heridas de las extremidades, las cuales se reparan lentamente y son propensas a una fibroplasia excesiva (Theoret & Schumacher, 2017).

El tratamiento de las heridas en la región distal de los miembros del caballo es un gran reto clínico, ya que el constante contacto con agentes contaminantes hace ineficaces y tardados los tratamientos implementados. La inflamación crónica puede evolucionar a la formación de TGE, de no tratarse a tiempo, puede complicarse y desarrollar otras patologías como: sarcoides o carcinomas, culminando en una reparación tisular por segunda intención.

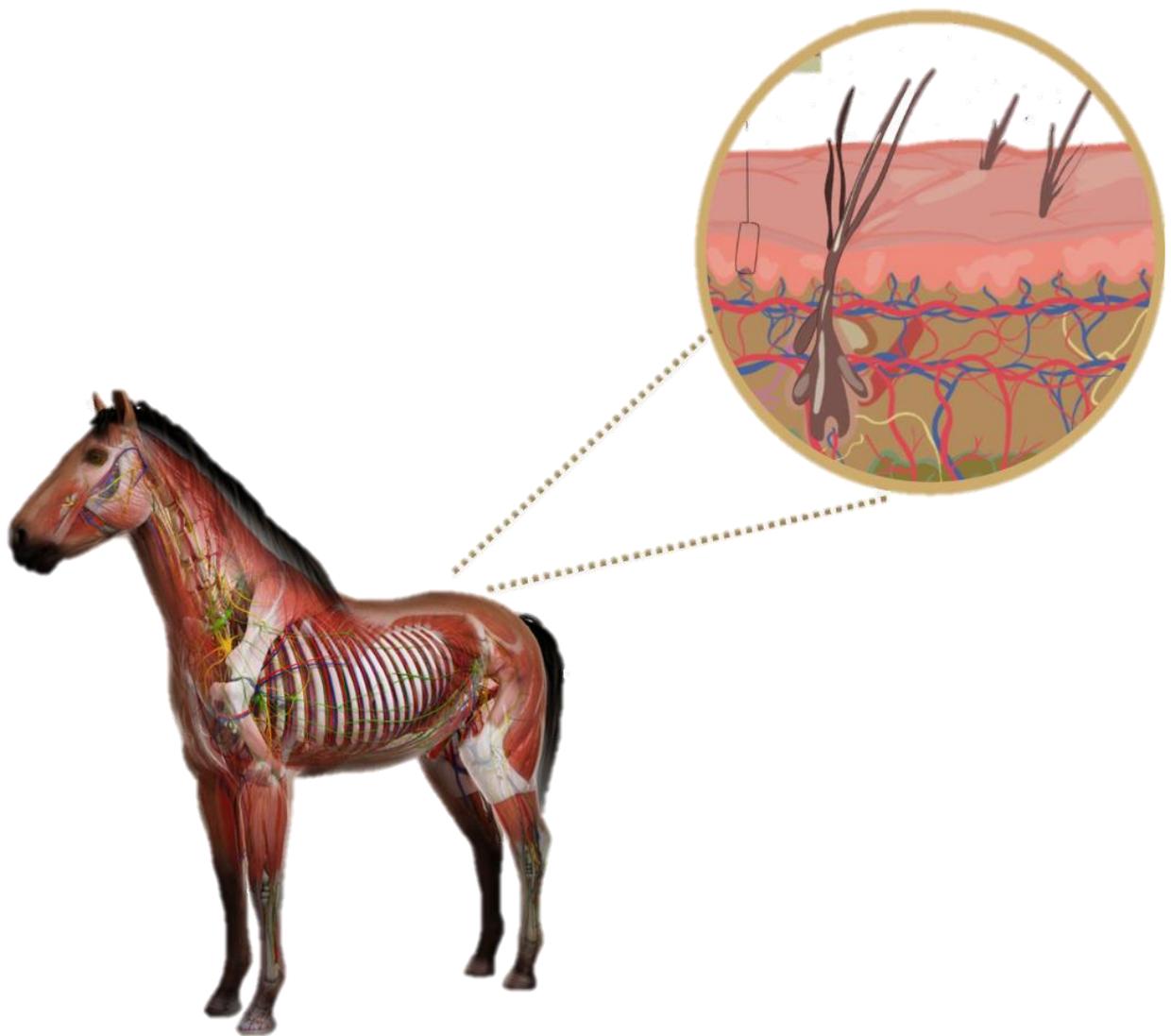
Gracias a los estudios realizados en caballos con esta complicación, sabemos que la mejor elección de tratamiento para el control y erradicación del TGE hasta el momento es el control de la inflamación crónica combinado con la escisión del tejido de granulación, la

aplicación apropiada de corticoesteroides, el uso de apósitos de silicón e injertos, así como nuevos métodos de ingeniería de tejidos (Theoret & Schumacher, 2017).

En el año 2019, los cirujanos plásticos Marcelo Borges y Edmar Maciel de la Universidad de Ceará, informaron la eficacia de la piel de tilapia en heridas por quemaduras de primer y segundo grado, estudiando a mayor profundidad sus propiedades se encontró que promovía el aceleramiento de la epitelización de los tejidos dañados, disminuía el dolor y prurito (Lima Júnior, y otros, 2020), siendo uno de los biomateriales con gran potencial para acelerar la reparación tisular (Atit, Thulabandu, & Chen , 2018) y una alternativa de apósitos biológicos para la piel. Uno de los retos en la biomedicina y medicina regenerativa hoy en día, es la creación de sustitutos dérmicos funcionales para heridas con pérdida total de la piel (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017) lo que fue una inspiración para la creación de un nuevo tratamiento para el control de TGE, ya que a lo largo del tiempo se han investigado nuevos tratamientos para el control, erradicación y reparación de este.

La necesidad de crear un tratamiento innovador, efectivo y alternativo para la reparación tisular ha llevado a los científicos a investigar el uso de biomateriales en el área de la nanomedicina, los cuales han tenido mayor eficacia que los tratamientos convencionales, se ha visto y reportado que estos retrasan la reparación tisular, lo que genera altos costos por el tiempo de tratamiento inefectivo. Con este estudio se brinda la pauta para el desarrollo de un nuevo tratamiento en la patología del TGE, ofreciendo una alternativa a la clínica especializada en equinos.

2. PRINCIPIOS DE LA DERMATOLOGÍA ESPECIALIZADA EN CABALLOS



“Los caballos hacen que un paisaje parezca hermoso”

Alice Walker

2.1 Ontogenia de la piel del caballo

2.1.1. Desarrollo embrionario

En el desarrollo embrionario el mesodermo, el ectodermo y la cresta neural conforman a la piel. La epidermis tiene su origen en el tejido ectodérmico, mientras que la dermis y la hipodermis lo hacen a partir del mesodermo (Figura 1). Por su parte, la cresta neural es responsable de las terminaciones nerviosas sensoriales y de los melanocitos que emigran hacia la epidermis (García & Fraile, 2021).

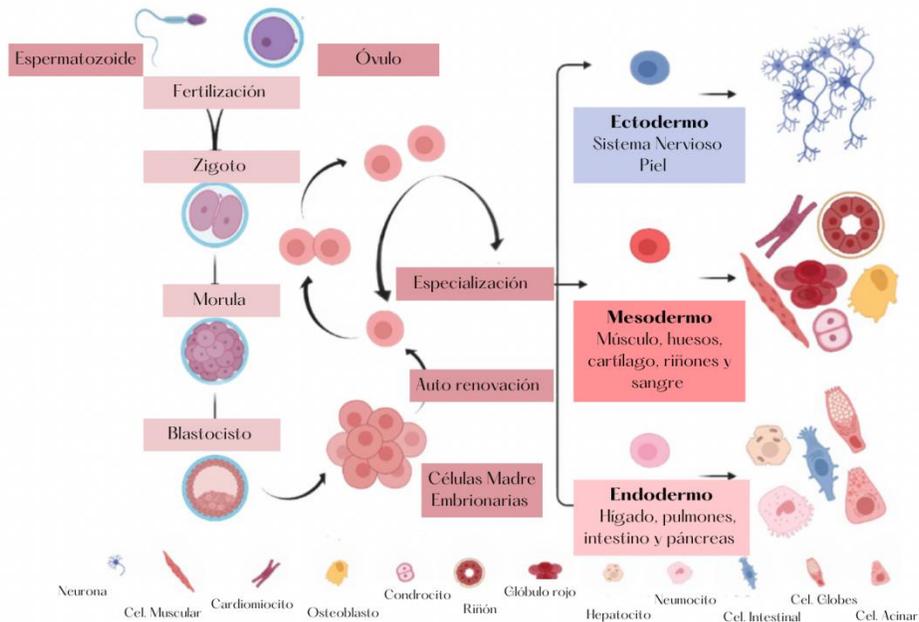


Figura 1. Representación del desarrollo embrionario a nivel celular, ejemplificando los tejidos formados a partir de las tres capas embrionarias (Stewart, 2021).

Conformando a la piel como una unidad tridimensional, este proceso es regulado por la morfogénesis: acción múltiple y coordinada por varios genes homeobox (familia de genes), que codifican información para el desarrollo embriológico normal durante la embriogénesis, proceso importante en el desarrollo de anexos cutáneos, pigmentación y formación del epitelio estratificado.

La piel embrionaria tiene mayor cantidad de colágeno tipo III, en comparación con la piel adulta que tiene mayor cantidad de colágeno tipo I. La cubierta ectodérmica evoluciona continuamente a dos capas: el estrato germinativo y el peridermo externo, posteriormente se desarrolla el estrato intermedio alojado entre ambas capas, un proceso continuo que lleva a la generación de una matriz rica en fibras, llamada maduración de la dermis, donde se pueden identificar fibras de colágeno, histiocitos, células de Schwann, melanocitos y fibras de elastina (Scott & Miller, 2011).

La dermis del tronco ventral y del flanco, así como la dermis de las extremidades, deriva del mesodermo de la placa lateral y migra por debajo del ectodermo (Figura 2) (García & Fraile, 2021).

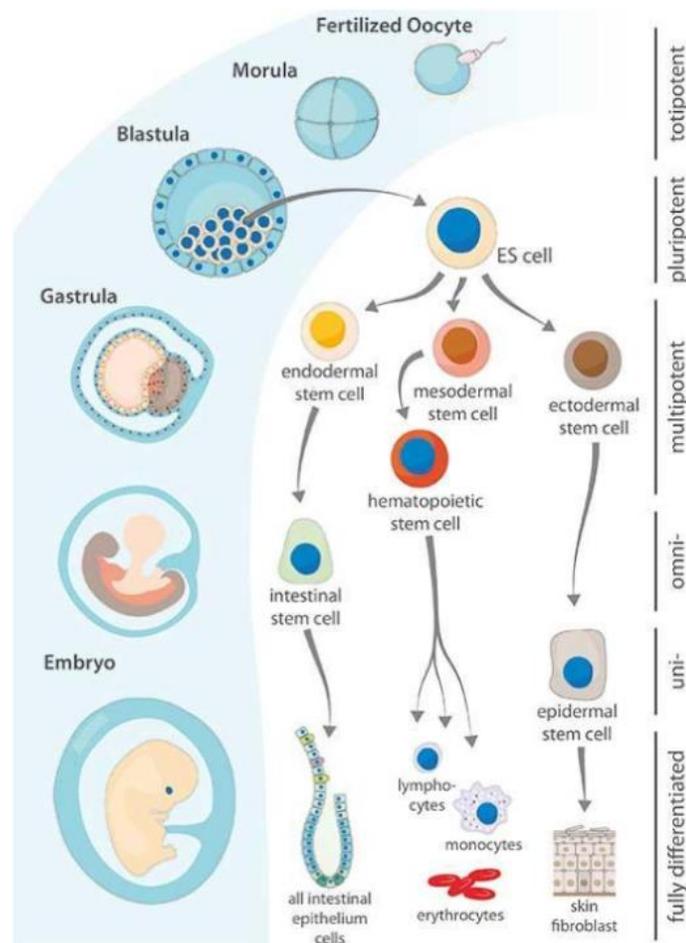


Figura 2. Esquema que muestra la formación de la piel a partir de la diferenciación celular (Pohl, 2019).

La dermis facial de los mamíferos se deriva de las células de la cresta neural craneal y la dermis craneal se deriva predominantemente del mesodermo paraxial/cefálico, varios estudios muestran que el origen embrionario de los fibroblastos confiere identidad posicional y memoria para el patrón y la función de la piel (Thulabandu, Chen, & Atit, 2017).

La comunicación cruzada posterior entre la placa epidérmica y el condensado dérmico promueve el crecimiento del apéndice cutáneo hacia abajo, a medida que el brote piloso se elonga y evoluciona para formar un folículo piloso y un pelo, donde a su vez se pueden encontrar tres protuberancias; 1) Plano profundo: la inserción del músculo erector del pelo, 2) Plano medio: glándula sebácea y 3) Plano superficial: glándula sudorípara epitriquial. Los primeros vellos que aparecen en el feto son las vibrisas y los vellos táctiles de la barbilla, las cejas y el labio superior. En el caso del vello corporal primero aparece en la cabeza y avanza gradual y caudalmente, las sustancias que controlan el desarrollo del folículo piloso son los morfógenos y proteoglicanos (Scott & Miller, 2011).

La homeostasis de los órganos de la piel se logra a través de una interferencia constante entre los componentes principales: fibroblastos dérmicos, queratinocitos epidérmicos, células inmunes, nervios y adipocitos intradérmicos (Thulabandu, Chen, & Atit, 2017).

2.1.2 Características de los folículos pilosos en el caballo

El pelo tiene como función el aislamiento térmico, la percepción sensitiva y ser barrera de protección contra daños químicos, físicos y microbiológicos que puedan causar lesiones en la piel. La habilidad que tiene el pelaje de regular la temperatura tiene una cercana correlación con la longitud, grosor, densidad por unidad de área y grosor medular de las fibras capilares individuales. En general las fibras largas, finas y poca médula con el pelaje profundo, incrementado por la piloerección es más eficiente para el aislamiento térmico a bajas temperaturas (Figura 3). El color del pelo también es importante para la termorregulación, por ejemplo, los colores claros son más eficientes para climas calurosos y los colores oscuros para climas fríos. Se ha reportado que la piel corporal tiene de 2,000 a 3,000 pelos primarios y de 3,000 a 5,000 pelos secundarios por cm² de piel. El pelaje de los

mamíferos va cambiando, dependiendo de su edad y el clima donde se desarrollen, lo que nos indica que las diferencias adaptativas no son iguales en toda su vida (Scott, 2011).

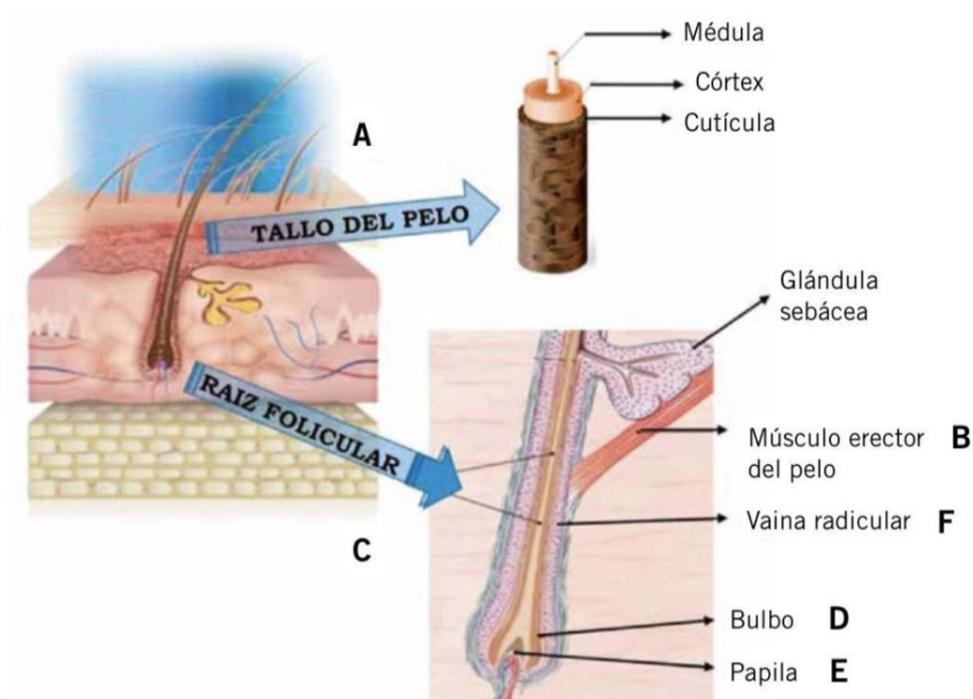


Figura 3. Imagen representativa de la anatomía del folículo piloso (García & Fraile, 2021).

2.1.3. Ciclo del pelo en los caballos

La actividad cíclica de los folículos pilosos, así como de las mudas son posibles gracias a varios mecanismos influenciados por el fotoperiodo, la buena nutrición (proteínas) y varias hormonas esteroideas, tiroideas, adrenocorticales, melatonina y prolactina que actúan en el hipotálamo, hipófisis y glándula pineal, haciendo posible la adaptación a cambios ambientales y de temperatura. El control de crecimiento folicular es dado por la inervación sensorial y autónoma de los folículos pilosos, así como por la sustancia P contenida en la piel a través del suministro de nutrientes y oxígeno. El pelo no crece continuamente, si no en ciclos controlados por varios mecanismos y factores intrínsecos (factores de crecimiento, citocinas, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y mastocitos). Su ciclo consiste en un periodo

de crecimiento (anagén), un periodo de descanso (telogén) donde hay folículos retenidos y muertos, un periodo llamado club y un periodo de transición (catagén). La duración de estas fases dependerá de varios factores como la edad, región del cuerpo, raza, sexo, factores fisiológicos o patológicos.

Anagen: Consiste en el crecimiento, producción activa del pelo por mitosis de células pertenecientes a la papila dérmica en el folículo, tiene un marcador (transglutaminasa) que contribuye con la forma y fuerza del pelo, la duración de este periodo determina el diámetro y volumen.

Catagén temprana: Es la transición, se caracteriza por la apoptosis masiva de los queratinocitos y melanocitos.

Catagén transición: El folículo se vuelve grueso y corrugado, se contrae y emerge el resto del pelo hacia la superficie.

Telogen reposo: la papila dérmica se separa, se acorta la hebra y se comienza a formar un germen secundario, el pelo es retenido en el folículo como pelo muerto (o bastón).

Anagen temprana: el germen secundario crece por debajo y dentro de la papila dérmica formando un nuevo bulbo piloso y el bastón se pierde, la duración de este ciclo dependerá de la edad, la región corporal, raza, sexo, factores fisiológicos y patológicos.

Las fases del ciclo del pelo se describen en la (Figura 4) (Scott & Miller, 2011).

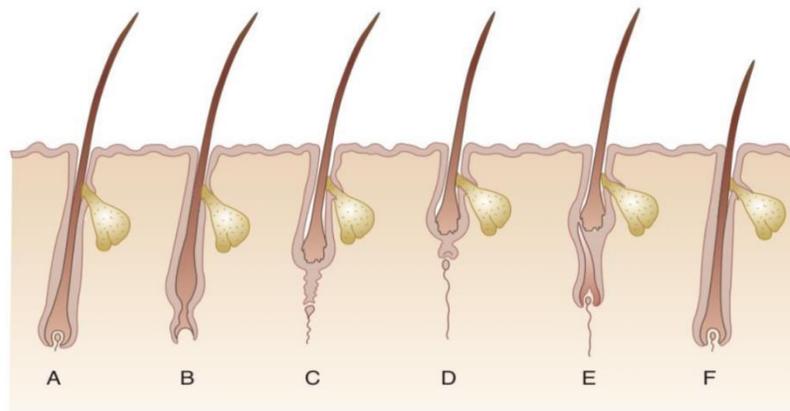


Figura 4. Representación del ciclo del pelo: A) Anagen, B) Catagen temprana, C) Catagen, D) Telogen, E) Anagen temprana, F) Anagen (Scott & Miller, 2011).

El caballo tiene cuatro tipos de pelo (Figura 5):

Pelo temporal: Cumple con el ciclo anteriormente mencionado y se encuentra en su mayoría en el cuerpo y extremidades.

Pelo tylotrich: Distribuidos en todo el cuerpo, tienen función motora.

Pelo permanente: Pelos gruesos permanentes de la crin, cola y menudillo crecen continuamente a una velocidad de 0.059 cm/día y 2-5 mm por mes.

Pelos táctiles y sinusales: se encuentran en la cara, pestañas y orejas, están asociados con nervios sensoriales (Knottenbelt, 2009).

El pelaje tiene variaciones por la raza y estación del año, la muda de primavera dura 7 semanas, pero el inicio de esta dependerá de cada individuo. Comienza en los miembros sigue por la región ventral del cuello y termina en el lomo, de junio-agosto predomina el manto fino y corto, en otoño el manto es largo y espeso. En climas fríos se altera este proceso y predomina el pelo largo y grueso. Las mantas y la calefacción alteran cualquier proceso de los antes mencionados, así como la mala nutrición (opaco, seco, quebradizo, fino, despigmentación y retención) y las hormonas pueden afectar el tipo de crecimiento del pelo como en el caso de adenoma pituitario o adrenocorticismismo secundario (Scott & Miller, 2011).



Figura 5. Representación de los tipos de pelos en el caballo, a) Pelaje grueso y rizado, b) Pelaje grueso en porción interna de la oreja, c) Pelajes distintos, d) Pelaje en cuello y crin rizado, fotos restantes vibrisas y pelos faciales (Google, 2022).

2.2. Anatomía y fisiología de la piel del caballo

La piel es el órgano más grande del cuerpo, en los caballos representa del 15% al 20% de la masa total (Ross & Wojciech, 2012). El grosor de la piel depende de la región anatómica, siendo más delgada en el pabellón auricular, región axilar, inguinal y perianal; más gruesa en la frente, región dorsal del cuello, tórax, grupa y base de la cola, el espesor promedio de la piel corporal es de 3.8 mm (1.7 a 6.3 mm) y en el caso de las áreas donde la piel es más gruesa de 6.2 mm (3.8 a 10.7 mm). El pH de la piel equina es de alrededor de 4.8 a 6.8 y con sudor llega hasta un pH de 7.9. La temperatura es mayor en cabeza y tronco, disminuyendo hacia la región distal de los miembros (Scott & Miller, 2011), sin olvidar que la variación en estos rangos también se debe a la raza y clima donde se encuentren. La piel equina tiene gran cantidad de glándulas sudoríparas, motivo por lo cual el caballo puede sudar muy fácil y de diferente forma a todas las especies. La piel y las estructuras especializadas forman en conjunto el sistema tegumentario, conformada por la epidermis, dermis, hipodermis, folículos pilosos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y anexos o faneras (casco, espejuelo, espolón) (Knottenbelt, 2009) (Figura 6).

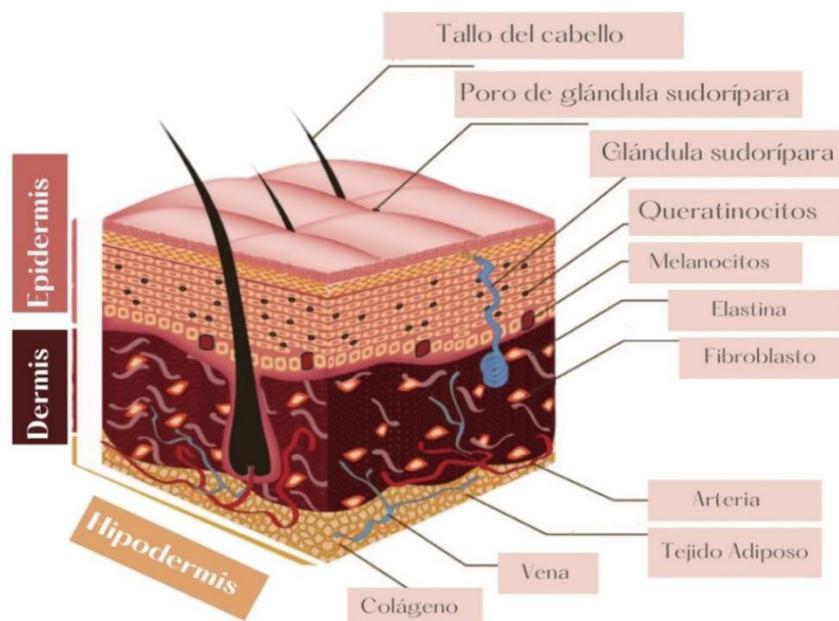


Figura 6. Estructuras de la piel, muestra las capas, anexos y células (Pereira, Barrias, Granja, & Bartolo, 2013).

2.2.1 Epidermis

La epidermis está compuesta de 5 a 7 capas celulares definidas por su posición, forma, polaridad, morfología y estado de diferenciación de queratinocitos los cuales se pueden encontrar en 4 formas distintas: 1) Queratinocitos (el 85% de células epidérmicas), 2). Melanocitos (5%), 3). Células de Langerhans (3-8%) y 4). Células de Merkel (2%) (Figura 7). En los caballos, la epidermis tiene un grosor promedio de 53 μm siendo más gruesa en la cola, crin (40 μm – 200 μm) y en las uniones mucocutáneas (40 μm a 1000 μm , en promedio 238 μm). Las crestas epidérmicas se hallan en áreas relativamente lampiñas y en banda coronaria.

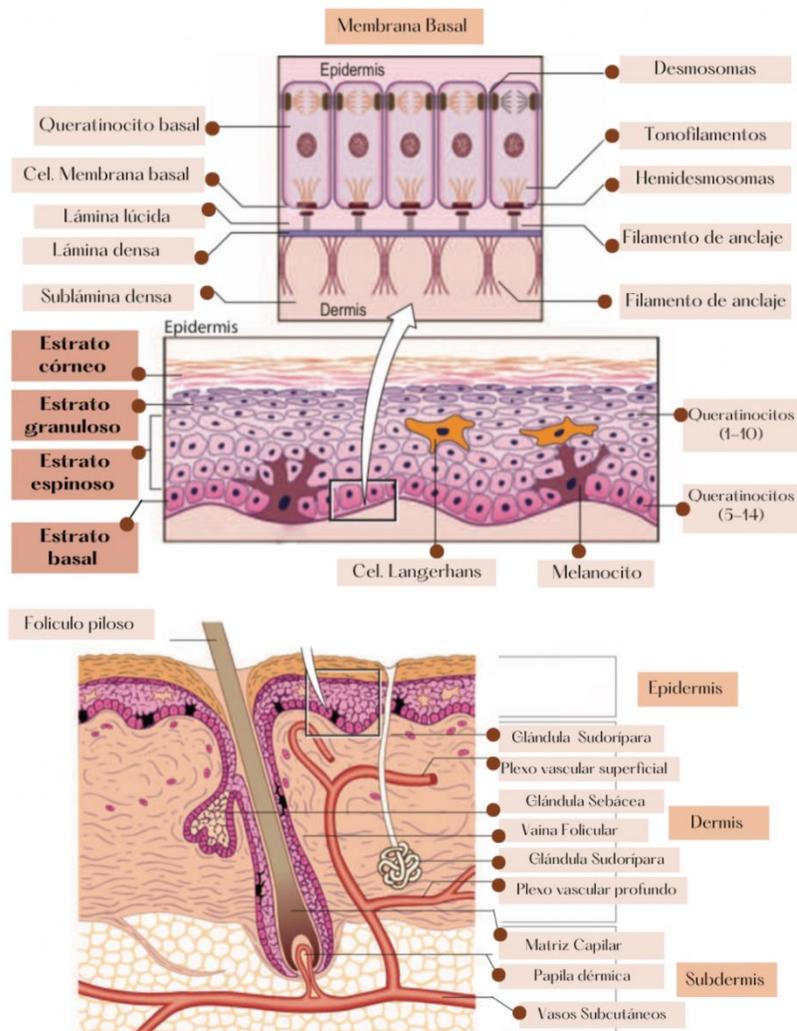


Figura 7. Estructura normal de la piel (Scott & Miller, 2011).

El producto más importante de esta capa es la queratina, de la cual hay cuatro tipos: a) queratinas blandas (piel), b) queratinas duras (pelo, casco), c) α -queratinas (piel, cabello) y d) β -queratinas (escamas, plumas). Así mismo, la epidermis se encuentra compuesta por múltiples estratos (Scott, 2011). Histológicamente la epidermis está compuesta por cinco estratos los cuales se describen a continuación (Figura 8):

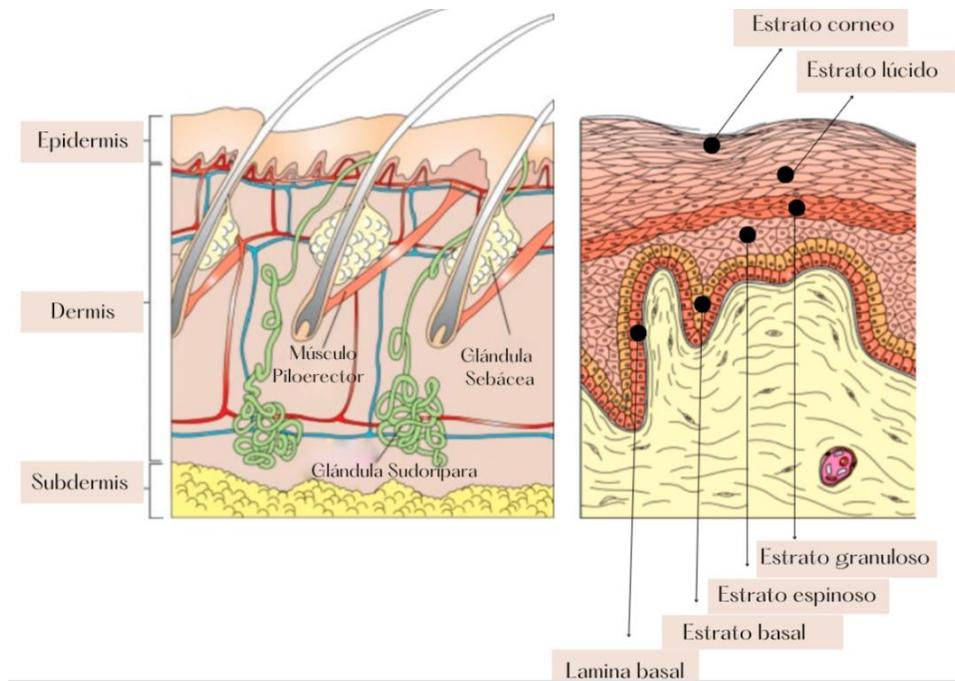


Figura 8. Representación de los estratos de la epidermis (Theoret & Schumacher, 2017).

Estrato córneo: Es la capa exterior, se origina por el resultado de la diferenciación terminal de los queratinocitos epidérmicos, se renueva constantemente y constituye la primera línea de defensa de la piel. Está compuesta por múltiples células escamosas, muertas, aplanadas y anucleadas denominadas corneocitos, distribuidas en forma de tejas y cuando se deteriora la adhesión intercorneocitaria se desprenden (Scott & Miller, 2011). Los queratinocitos secretan defensinas, moléculas efectoras de la inmunidad innata con un amplio espectro antimicrobiano e importantes efectos inmunomoduladores, que le permiten inducir la

activación de linfocitos T y la respuesta inflamatoria (Figura 9) (Scott & Miller, 2011), (Tortora & Derrickson, 2008).

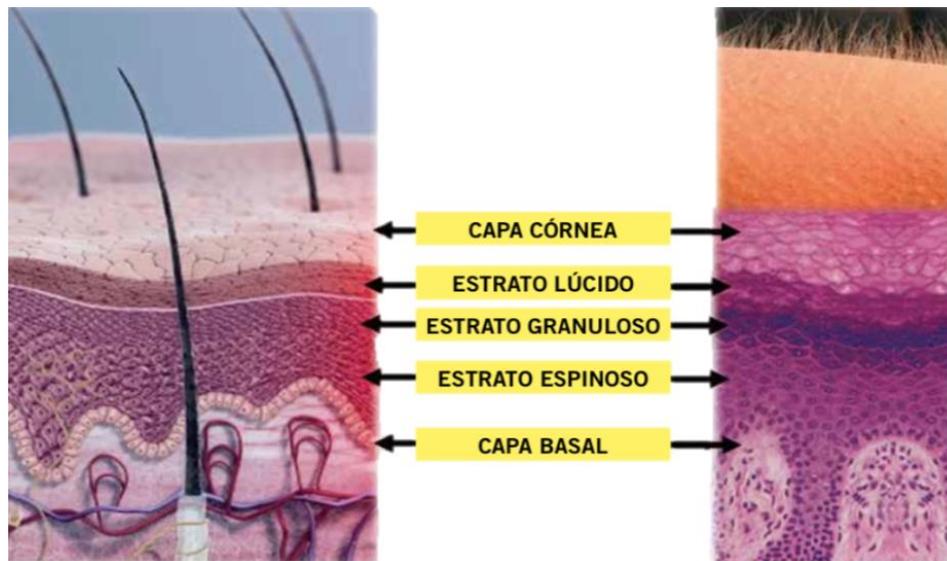


Figura 9. Ejemplificación en anatomía comparada de los estratos de la epidermis, donde se observa la estructura celular de los diferentes estratos (García & Fraile, 2021).

Estrato lúcido: Capa constituida de células planas, anucleadas, homogéneas, queratinizadas, muertas y con un citoplasma lleno de una sustancia gelatinosa denominada eleidina, precursora de la queratina (García & Fraile, 2021). Dicho estrato es rico en lipoproteínas y su función fundamental es impedir la entrada o salida del agua, cubre al estrato granuloso, también es llamado estrato *conjunctum*, se encuentra ausente en áreas con abundante pelo siendo una capa muy delgada que consiste en células con gránulos de queratohialina (Knottenbelt, 2009), (Scott & Miller, 2011), (Tortora & Derrickson, 2008).

Estrato granuloso: Capa constituida por 3-5 capas de células romboidales, más aplanadas, toscamente granulares, en forma de diamante, que contienen gránulos de queratohialina, importantes en la queratinización y gránulos lamelares (Figura 10). Estos últimos se sitúan cerca de la membrana plasmática, fuera de la cual vierten su secreción por exocitosis hacia los espacios extracelulares entre el estrato granuloso y córneo. Este estrato contiene fosfolípidos, ceramidas y glicolípidos que, al depositarse en la superficie de la piel, actúan como un

“pegamento” que mantiene las células unidas entre sí y que contribuye a la impermeabilización de la piel. A través de los años, las células van perdiendo los organelos citoplasmáticos quedando solo las uniones intercelulares (desmosomas) (García & Fraile, 2021). Así mismo es más grueso en uniones mucocutáneas y en el infundíbulo de los folículos pilosos, se sintetiza loricrina la cual participa en la unión de los filamentos de queratina en el corneocito (Knottenbelt, 2009), (Scott & Miller, 2011), (Tortora & Derrickson, 2008).

Estrato espinoso: Capa constituida por las células hijas del estrato basal tiene un espesor de 2 a 4 células “espinosas” nucleadas, poliédricas o cúbicas aplanadas, es más gruesa en uniones mucocutáneas donde hay más músculo y en la banda coronaria, que se mantienen unidas entre sí por proyecciones en forma de espinas en el citoplasma y por desmosomas, por los que contactan con las células vecinas, constituidos por varias proteínas que se agrupan en: filamentos de queratina, plaquitas y desmogleinas. Son ricas en ADN, necesario para la síntesis proteica que concluirá con la producción de queratina (García & Fraile, 2021) también se pueden encontrar (Figura 11): células de Langerhans, células dendríticas derivadas de la médula ósea. Son circulantes en la epidermis y ganglios linfáticos, tienen organelos intracitoplasmáticos como los gránulos de Birbeck (invaginación de membrana plasmática y antígeno unido a ella), su actividad primaria es la presentación de antígenos de la piel a los linfocitos T esto podría ser vital para alguna infección viral o bacteriana y reconocimiento de células cancerígenas (Knottenbelt, 2009), (Scott & Miller, 2011) y (Rubin , Strayer, Saffitz, & Schiller, 2017).

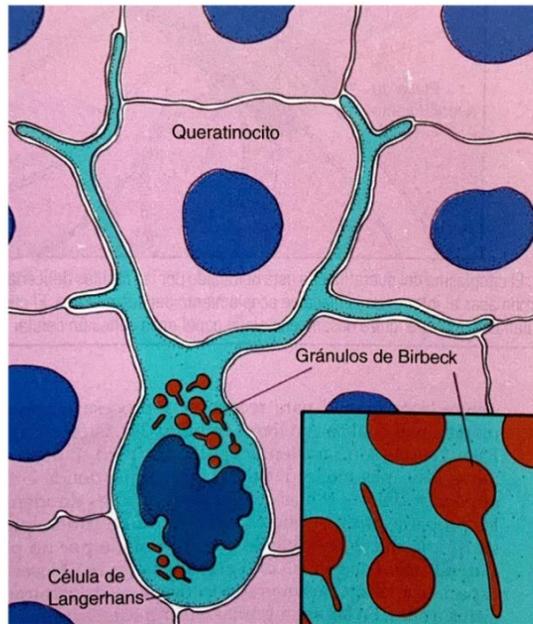


Figura 10. Se muestra la unión entre una célula de Langerhans y un queratinocito, así como los gránulos de Birbeck, adaptación de (Strayer & Rubin, 2015).

Estrato basal: Es la interfase entre la dermis y epidermis ancladas por hemidesmosomas, responsables de su adherencia. Estos funcionan como filtro selectivo de macromoléculas, posee una capa única de células cúbicas o cilíndricas, la mayor parte de las células son queratinocitos en reproducción constante las cuales se desplazan hacia arriba para reponer a las células epidérmicas superiores. Se encuentra separado de la dermis por la membrana basal. Es una estructura compleja formada por 4 espacios (Figura 11):

1) Membrana de las células basales, se observan hemidesmosomas que unen la epidermis a la lámina densa a través de los filamentos de anclaje, constituidos por las proteínas: laminina 5 y BP180, 2) Lámina lúcida, 3) Lámina basal (hay tres tipos celulares: células madre indiferenciadas, células comprometidas y células posmitóticas y 4) Zona fibrosa o sublámina densa, compuesta por colágeno tipo IV y unida a la dermis por fibras de anclaje de colágeno tipo VII) (García & Fraile, 2021), también podemos encontrar melanocitos en la siguiente proporción: 1 por cada 10-20 queratinocitos, se encuentran en la matriz de los folículos pilosos, en los conductos de las glándulas sebáceas y sudoríparas así como en áreas perivasculares de la dermis superficial. Se clasifican estructural y funcionalmente en melanocitos epidérmicos y foliculares; derivan de la cresta neural y migran a la epidermis

junto con los queratinocitos forman la unidad funcional y estructural denominada “Unidad Melanoepidérmica”. La mayor parte de melanina se encuentra en este estrato, pero en caballos de piel oscura se encuentra en todas las capas de la epidermis (estrato basal y estrato espinoso). Los pigmentos de la melanina son los responsables de la pigmentación de la piel y el pelo, estos constan de dos componentes: la Pigmentación constitucional (factores genéticos) y la Pigmentación facultativa (respuesta a diversos estímulos como luz UV, inflamación y hormonas). Las melaninas abarcan un amplio espectro de pigmentos como las eumelaninas (negro-castaño), estas tienen mayor cantidad de azufre a comparación de las feomelaninas (amarillas – castaño/rojizas) (Scott & Miller, 2011).

Así mismo, se encuentran presentes las células de Merkel (dendríticas epidérmicas) en almohadillas tilotricas y en la región del folículo piloso, contienen citoqueratina, neurofilamentos y enolasa (especifica de neuronas), lo que nos indica que tienen una diferenciación dual, epitelial y nerviosa. Tienen funciones como: regulación del flujo sanguíneo cutáneo, la producción de sudor (liberación del péptido intestinal vasoactivo), coordinar la proliferación de queratinocitos y el control del ciclo del pelo (mantienen y estimulan las células madre del folículo piloso) (Figura 11) (Scott & Miller, 2011), (Tortora & Derrickson, 2008).

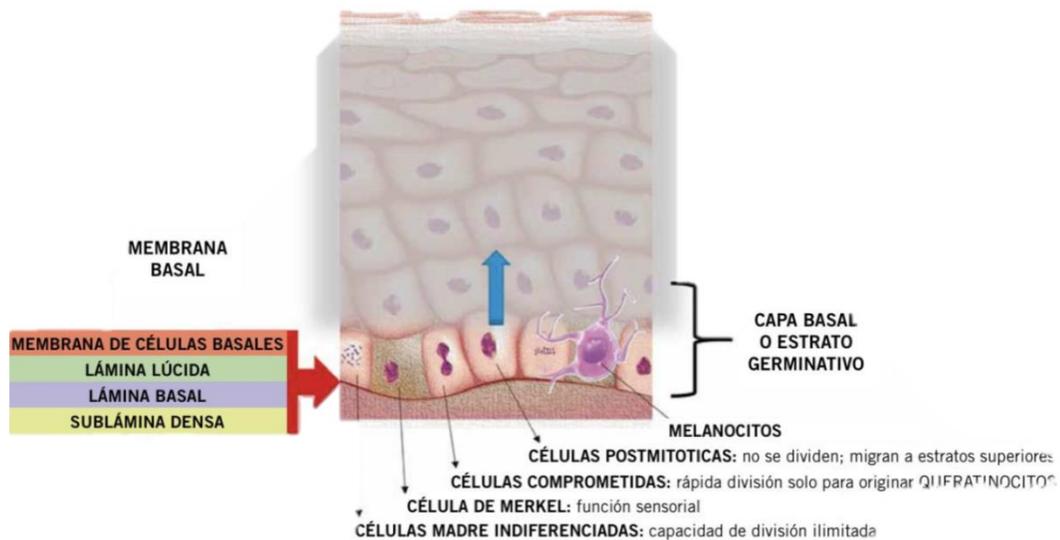


Figura 11. Células existentes en el estrato basal de la epidermis (García & Fraile, 2021).

La epidermis posee una capa de glicoproteínas compuesta principalmente por laminina y colágeno tipo IV la cual proporciona resistencia (Theoret & Schumacher, 2017).

2.2.2. Dermis

Es la porción vascular de la piel, lo que le ofrece soporte estructural y nutricional a la epidermis. Esta se divide en dos estructuras (Cuadro 1), la dermis superficial y la dermis profunda, derivadas del mesodermo y están compuestas de fibras insolubles (colágeno y elastina), colágeno tipo I (87%), colágeno tipo III (10%), colágeno tipo V (3%) y polímeros solubles (proteoglucanos y hialuronato). Resisten y disipan las fuerzas de compresión, en conjunto amortiguan el movimiento y le dan la resistencia, tensión y elasticidad que necesita. Participa en la regulación, proliferación, adhesión, migración y diferenciación de las células, así como modulación de la reparación tisular. El grosor promedio es de 1.6 mm a 6.1 mm, en las áreas de cola y crin es más gruesa y va desde los 3.7 mm a 10.5 mm (Scott & Miller, 2011).

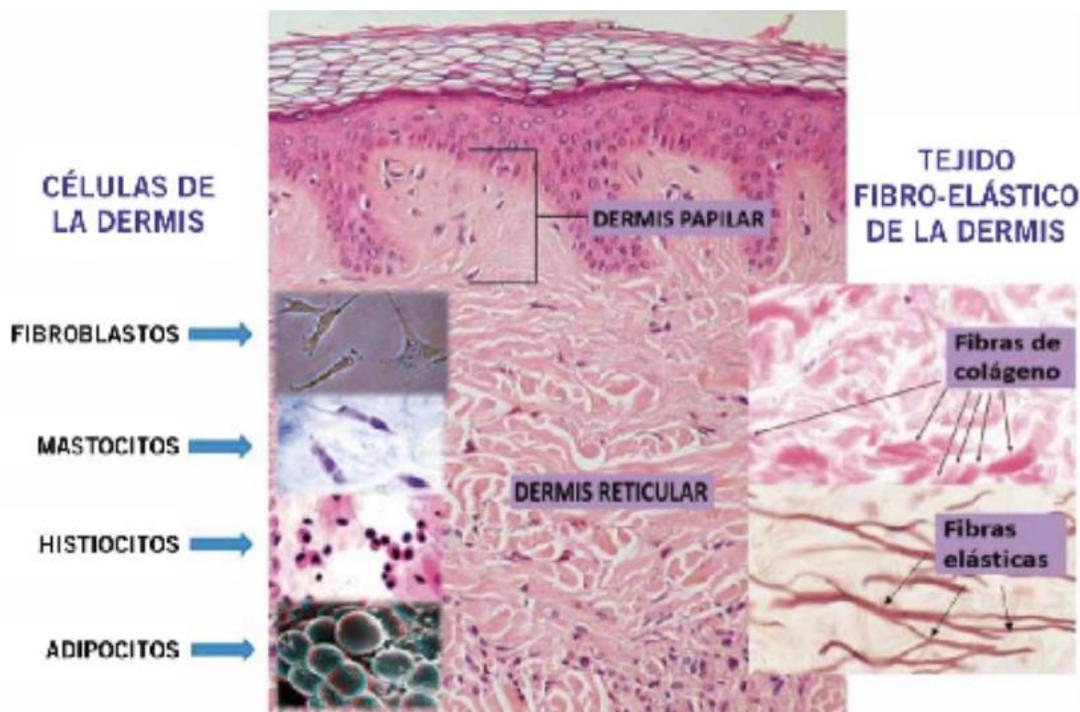


Figura 12. Células presentes en la dermis, adaptación de (García & Fraile, 2021).

Está compuesta por tres elementos muy importantes: 1). Fibras sintetizadas por fibroblastos y diferenciadas en tres tipos (Figura 12): fibras colagenosas (forman en 90% de las fibras), fibras reticulares y fibras elásticas (representa el 4% de la matriz extracelular) su resistencia se debe a los enlaces cruzados de desmosina e isodesmosina, 2). Sustancia fundamental: gel visco/elástico de origen fibroblástico compuesto por glucosaminoglucanos unidos a proteoglucanos (macromoléculas extracelulares), encargada de llenar espacios y seleccionar la entrada de electrolitos, nutrientes, células de la epidermis y vasos sanguíneos dérmicos y 3). Células: en su mayoría se encuentran fibroblastos, mastocitos, macrófagos, linfocitos, células de Langerhans, dendrocitos dérmicos, melanocitos, podemos encontrar eosinófilos y neutrófilos (Knottenbelt, 2009), (Scott & Miller, 2011).

En esta estructura tenemos dos glucoproteínas de gran importancia: la fibronectina encontrada en las áreas perivasculares y perineurales, producida por queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales e histiocitos. Tiene como funciones, 1). Moderar interacciones de célula-célula, 2). Adhesión de las células al sustrato, 3). Modular la integridad microvascular, permeabilidad y ensamblaje de la membrana basal y 4). Reparación tisular. La tenascina encargada de la morfogénesis y diferenciación epitelial y reparación tisular (Scott & Miller, 2011).

Los caballos no tienen dermis papilar ni reticular verdadera, en ellos se designa el nombre de dermis superficial y dermis profunda (Cuadro 1).

Dermis superficial	Dermis profunda
Fibras de colágeno finas <ul style="list-style-type: none"> ● Disposición laxa ● Distribución irregular 	Fibras de colágeno gruesas <ul style="list-style-type: none"> ● Disposición densa ● Orientación paralela a superficie
Retículo de fibras de elastina finas <ul style="list-style-type: none"> ● Fibras de elaunina ● Fibras de oxitalano 	Fibras de elastina <ul style="list-style-type: none"> ● Gruesas y menos numerosas

Cuadro 1:Diferencias entre la dermis superficial y profunda, adaptación de (Scott & Miller, 2011).

Los caballos tienen una tercera capa de fibras de colágeno en ciertas áreas de la piel (grupa, lomo y porción superior de tórax) tiene una apariencia macroscópica brillante por lo que se le denomina “Ross- Siegel” o espejo de caballo (Scott, 2011).

Dentro de la dermis también encontramos estructuras como (Figura 13):

Glándulas sebáceas: Son glándulas holocrinas alveolares simples o ramificadas, distribuidas en la piel pilosa, más grandes en uniones mucocutáneas (labio, párpado, crin, región submandibular, pezón y corona). Encargada de producir el sebo, el cual mantiene a la piel suave, flexible, brillante e hidratada. Tiene como funciones la producción de ácidos grasos (linoleico, mirístico, oleico y palmítico) y la acción de feromona; los lípidos presentes en el sebo de la familia *equidae* contiene lactonas en un 47%, diésteres de esterol, colesterol y diésteres de cera. Estudios han determinado que la cantidad y tipo de lípidos producidos pueden ser la huella digital del individuo (Scott & Miller, 2011).

Glándulas sudoríparas: Son glándulas epitriquiales espirales, saculares o tubulares, distribuidas en piel pilosa se encuentran debajo de las glándulas sebáceas más grandes, en uniones mucocutáneas. En el equino están inervadas, tiene propiedades de feromona y antimicrobianas, el control de la producción del sudor tiene dos mecanismos: humoral (durante el ejercicio) mediado por agonistas adrenérgicos secretados por la médula adrenal y nervioso (control del sudor) mediado por nervios adrenérgicos autónomos: el sudor equino es alcalino o ácido durante la sudoración, tiene alta concentración de proteínas en comparación con otras especies (Scott & Miller, 2011).

Músculos erectores del pelo: Se originan del mesénquima, situados en toda la piel con pelo, son más grandes en la región dorsal del cuello, sacra, lumbar y base de la cola tienen un diámetro de 15 a 60 μm emergen de la dermis superficial, como fibras de músculo liso que se extienden entre haces de colágeno y se insertan en los folículos pilosos. Tienen inervación colinérgica y se contraen en respuesta de agonistas adrenérgicos ocasionando “la piloerección”, participan en la termorregulación y vaciado de glándulas sebáceas (Scott & Miller, 2011).

Vasos sanguíneos: La irrigación cutánea se divide en tres plexos: 1). Plexo profundo, se encuentra entre la dermis y subdermis, ascendiendo por los folículos pilosos, 2). Plexo medio, desprende ramas hacia los músculos pilo erectores irrigando porciones medias de los folículos pilosos y glándulas sebáceas ramificándose hacia el siguiente plexo, 3). Plexo superficial, emanan por debajo de la epidermis irrigándola, así como la porción superior de los folículos pilosos (Scott & Miller, 2011).

Vasos linfáticos: Esenciales para la nutrición, controlan el líquido del tejido intersticial correspondiente a la verdadera microcirculación, son el drenaje que elimina los detritos, material excesivo originado en el desgaste diario de la piel, medicamentos tópicos, solventes, vacunas y productos del proceso inflamatorio, son canales de retorno de proteínas y células (Scott & Miller, 2011).

Nervios: Se encuentran en el plexo subepidérmico, pero algunas terminaciones nerviosas libres penetran la epidermis, se encargan de controlar y regular la actividad secretora glandular, modulan los procesos inflamatorios, proliferativos y reparativos, los neuropeptidos (sustancia P, neurocinina A, péptido relacionado con el gen de calcitonina, péptido intestinal vasoactivo, neuropéptido, somatostatina, péptido con adenilato ciclasa hipofisiaria) activan los queratinocitos, células cebadas y células endoteliales, tienen función de percepción sensitiva (tacto, calor, frío, presión, dolor y prurito), llamados dermatoma al área de la piel inervada por las ramas de un nervio espinal (Scott & Miller, 2011).

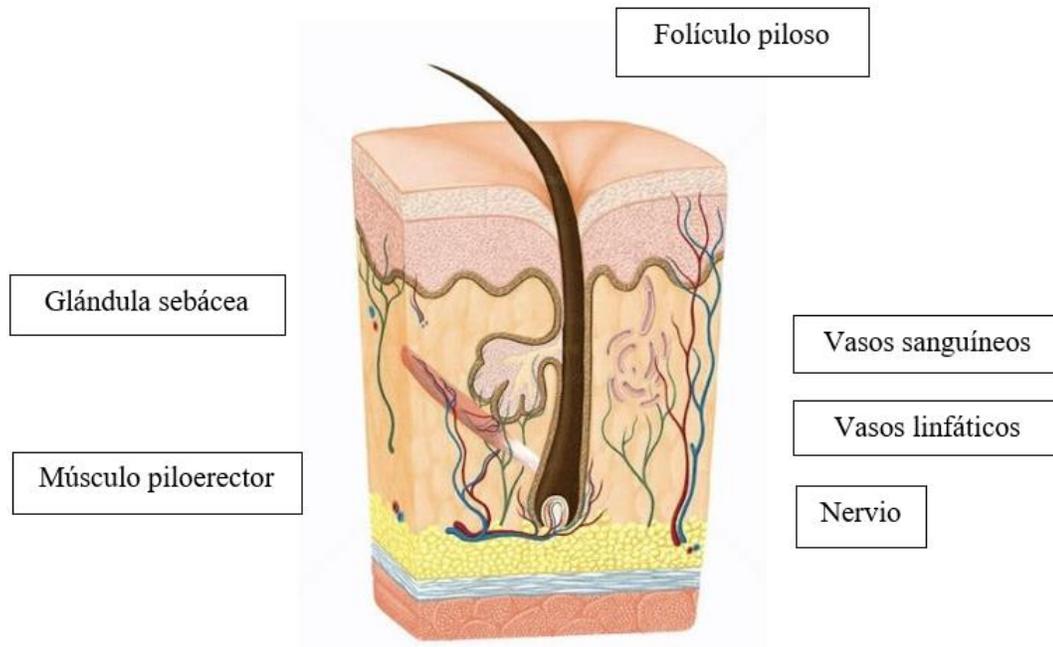


Figura 13. Representación de las estructuras de la dermis (Álvarez, 2019)

2.2.3 Hipodermis

Es de origen mesenquimatoso, el espesor es directamente proporcional con el flujo sanguíneo, si la circulación es lenta promueve la lipogénesis y si es rápida promueve la lipólisis. Está compuesta por tejido adiposo (Figura 14) (90% de triglicéridos), colágeno y fibras elásticas que unen la dermis al músculo o hueso adyacente.

La función del tejido adiposo es aislar para evitar pérdidas de calor, mientras que los otros dos componentes proporcionan flexibilidad, en conjunto es un amortiguador eficaz de protección para estructuras más sensibles contra impactos, se encuentra ausente en áreas como el labio, mejillas, párpados, oído externo y ano. Su principal función es el almacén de grasa la cual se metaboliza y se convierte en energía (Scott & Miller, 2011), (Knottenbelt, 2009).

En general la piel es el órgano esencial para la supervivencia de un organismo por lo cual, ante una lesión, su capacidad de reparación es fundamental (Kumar, y otros, 2013).

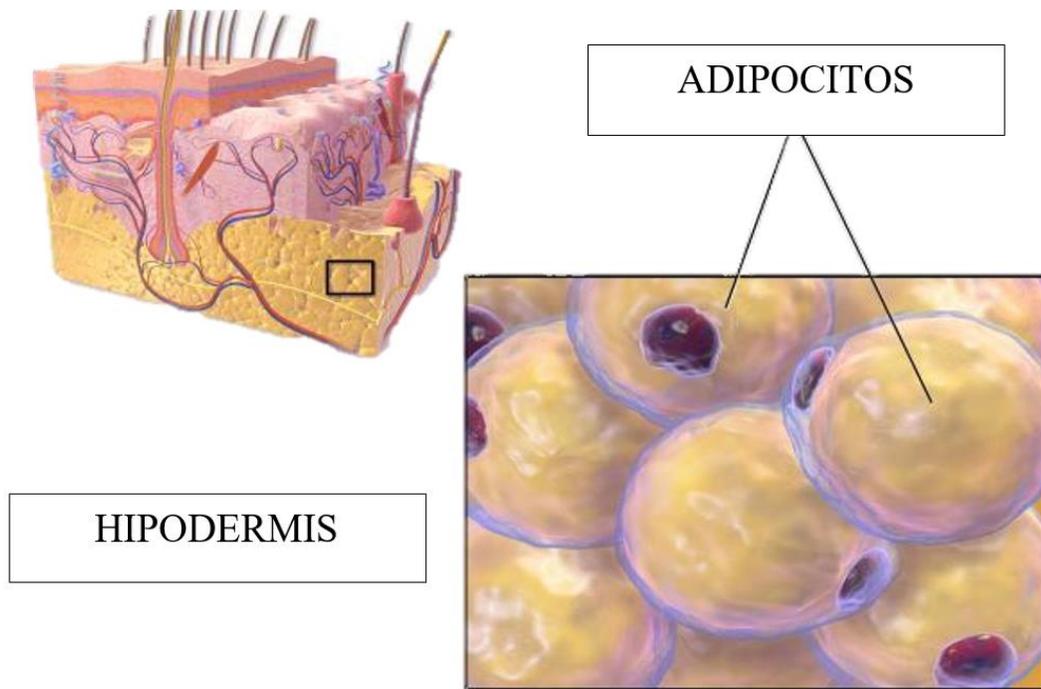


Figura 14. Representación de las células principales de la hipodermis (Blaus, 2014).

2.3. Propiedades y funciones de la piel

La piel y sus anexos forman un órgano complejo, compuesto por diferentes tipos de células cuya diversidad y capacidad de actuar en conjunto proveen una serie de funciones que permiten a los seres vivos enfrentarse al medio ambiente (Figura 15) (Ross & Wojciech, 2012).

Las funciones principales de la piel son: 1). Protección interna, es una barrera impermeable efectiva contra la evaporación, 2). Protección externa, contra golpes, radiación solar, agentes físicos, químicos y patógenos, 3). Termorregulación, los vasos sanguíneos pueden contraerse para conservar el calor y dilatarse para perder calor gracias a las catecolaminas, 4). Síntesis de vitamina D, la radiación solar estimula la producción de vitamina D en la piel a partir de la vitamina D₃, formada en la epidermis a partir de la provitamina y pre-vitamina D₃, formada tras la exposición a la luz solar, 5). Producción de nexos cutáneos, produce glándulas y estructuras queratinizadas como el pelo, casco y estrato corneo de la epidermis, 6) Almacén metabólico, en temporadas de sequía son utilizadas las reservas de depósitos de

grasa subcutánea, inmunorregulación, reconoce agentes infecciosos y comienza la defensa ante ellos, es considerado el órgano inmunológico más importante, 6). Indicador, se puede observar la salud del animal así como reacciones de fármacos administrados, 7) Pigmentación, la formación de melanina, la vascularización y queratinización contribuyen a la determinación del color del manto piloso y piel, 8) Acción antimicrobiana, la superficie de la piel tiene propiedades antibacterianas y antimicóticas, 9) Movimiento y forma, brinda flexibilidad, elasticidad y resistencia para permitirle al cuerpo tener movimiento, 10) Excreción, tiene una capacidad limitada pero está presente, 11) Secreción, sustancias producidas por las glándulas sudoríparas, epitriquiales y sebáceas (Scott & Miller, 2011), (Knottenbelt, 2009).

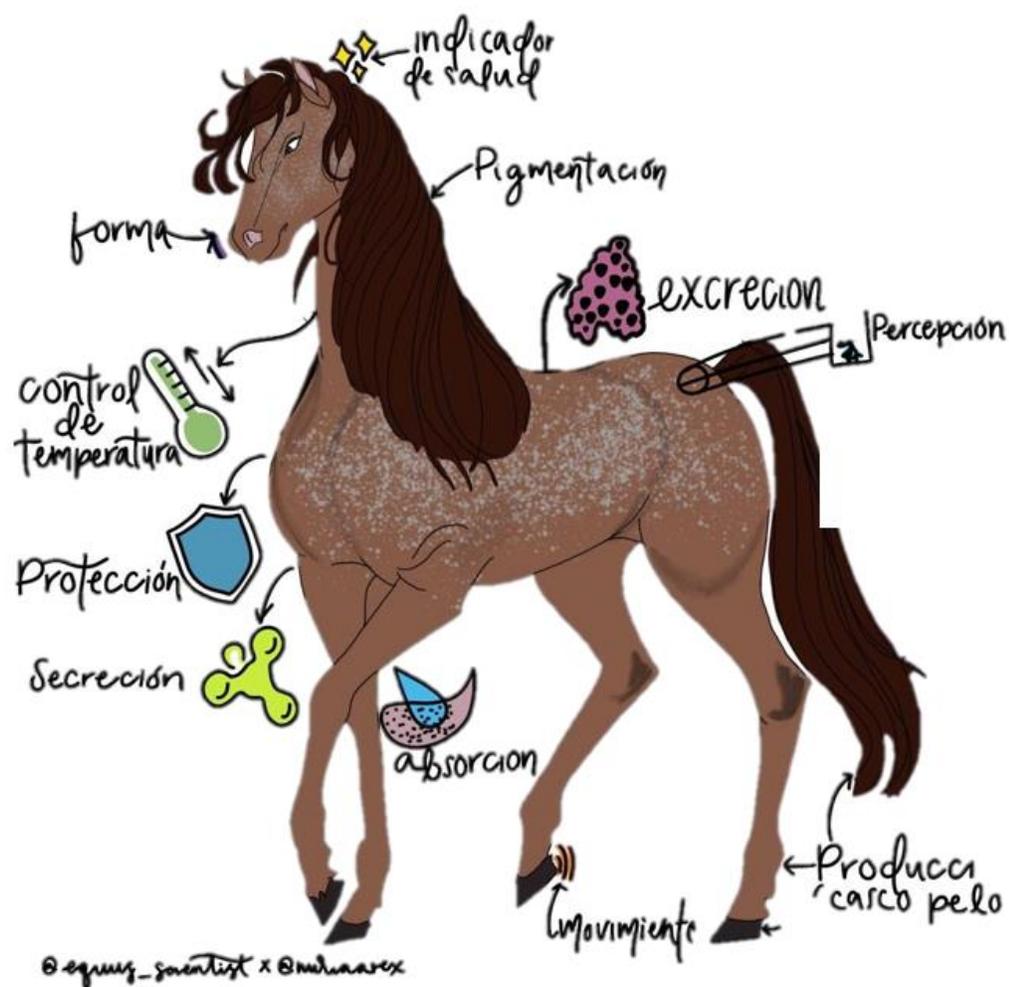
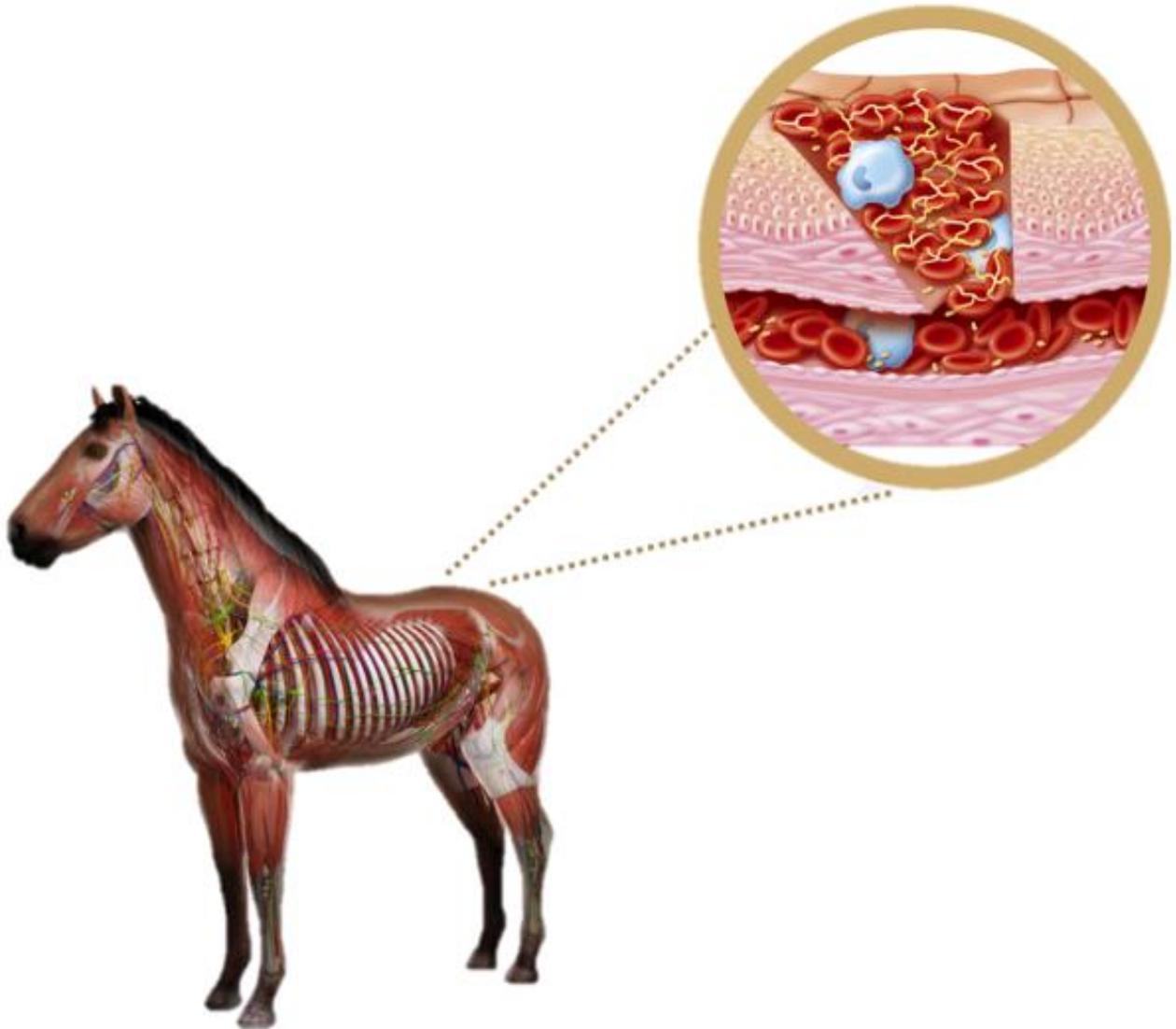


Figura 15. Ejemplificación de las funciones de la piel (López Nuria, 2022).

3. DAÑO TISULAR



“Galopamos por la vida como artistas de circo que se bambolean precariamente a lomos de dos veloces caballos; un pie va sobre el caballo llamado destino y el otro, sobre el caballo llamado libre albedrío”

Elizabeth Gilbert

3.1 Respuesta inflamatoria

La inflamación es una reacción de microcirculación tanto sistémica como local de los tejidos frente a una agresión patógena o causante de un daño. La función principal de la respuesta inflamatoria consiste en suprimir una agresión patógena y eliminar los componentes hísticos dañados, para así permitir que tenga lugar la reparación tisular. En la inflamación crónica se ve influenciada por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios, por ejemplo, la función principal de los polimorfonucleares (PMN) en la inflamación es la defensa del huésped y el desbridamiento de los tejidos dañados, sus enzimas son beneficiosas cuando digieren microorganismos fagocitados intracelularmente, pero si liberan y actúan fuera de las células llegan a ser destructivos, en el caso de los neutrófilos debemos ser cuidadosos ya que si no se regulan de manera apropiada mediante las citocinas liberadas pueden prolongar el daño a los tejidos y promover una inflamación crónica. Los procesos reparadores que inician en este proceso pueden restaurar la arquitectura y función, pero si la inflamación es prolongadamente desmesurada la reparación puede ser incompleta y causar una alteración tanto en la arquitectura tisular como en la disfunción del tejido (Strayer & Rubin, 2015).

La formación de un granuloma constituye una respuesta a la infección e inflamación crónica y la presencia de material extraño, aísla un agente agresor persistente, previene su diseminación y reduce la inflamación, protegiendo así los tejidos del huésped. Las principales células en la inflamación granulomatosa son los macrófagos, los cuales migran de manera continua a través de los tejidos conjuntivos extravasculares, acumulan sustancias que no pueden digerir, pierden motilidad y se almacenan en la lesión para formar acumulaciones nodulares de células epitelioides, rodeadas por los linfocitos. Los granulomas también se clasifican por la presencia y ausencia de necrosis, bajo la influencia de citocinas del linfocito T como la interleucina 13 (IL-13) y factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1), el granuloma se puede convertir en un nódulo fibrótico (Strayer & Rubin, 2015).

3.2 Reparación Tisular

La reparación tisular se produce mediante dos tipos de reacciones: 1). La regeneración donde algunos tejidos pueden sustituir los componentes dañados por tejido nuevo similar al que estaba presente mediante la proliferación celular regulada por los factores de crecimiento, la integridad de la matriz extracelular y la proliferación de células residuales a partir de células madre, y 2). Depósito de tejido conjuntivo también llamado cicatriz, si la regeneración no logra la reparación, será necesario sustituir las células lesionadas por tejido conjuntivo, con formación de una cicatriz o combinar ambas mediante una serie de pasos secuenciales que son producidos tras la lesión con la finalidad de asegurar la supervivencia inmediata del organismo (Kumar, y otros, 2013). La curación exitosa mantiene la función hística y repara las barreras de tejido, lo que evita la pérdida de sangre y la infección, pero habitualmente se logra a través del depósito de colágeno o de una cicatrización (fibrosis) (Strayer & Rubin, 2015).

La reparación exitosa depende de un equilibrio crucial entre el yin (depósito de la matriz) y el yan (su degradación), en las heridas que no reparan se refleja un exceso en la actividad de la proteinasa, (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017) señalización reducida, disminución de la acumulación de matriz o ensamblaje alterado. En cambio, la fibrosis se da por la reducida actividad de la proteinasa o acumulación excesiva de la matriz (Figura 16).

La formación de colágeno nuevo se da durante la reparación tisular para aumentar la fuerza del área de la cicatriz, la fibrosis crónica es de las principales complicaciones que incluyen una lesión crónica (Strayer & Rubin, 2015).

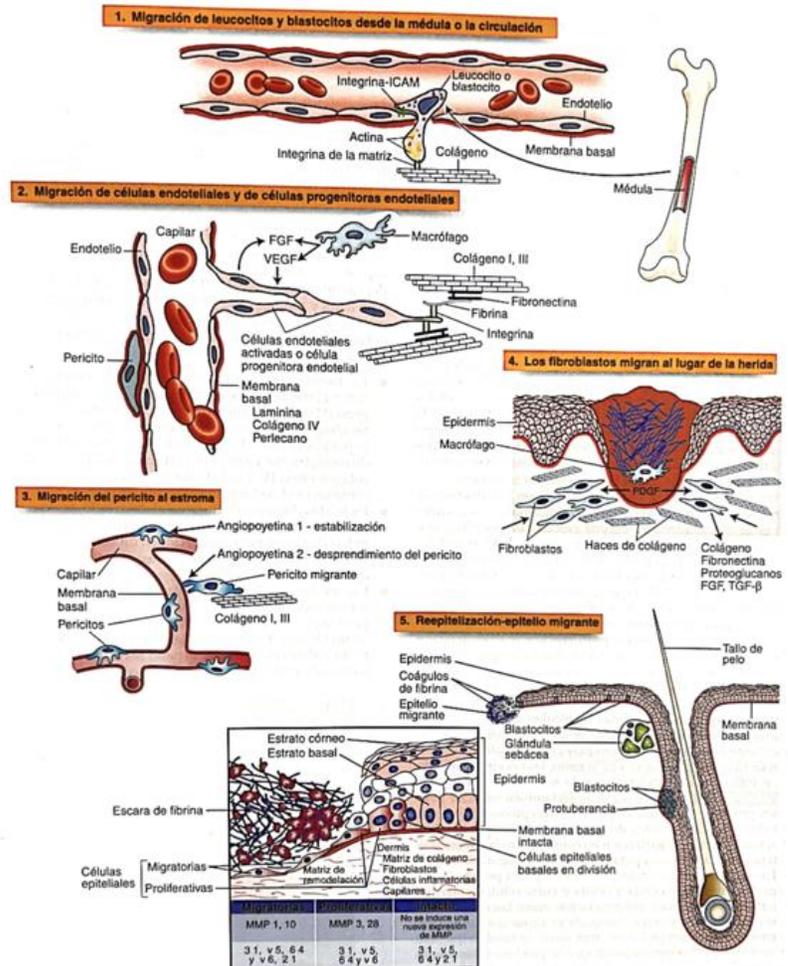


Figura 16. Esquema del mecanismo de migración celular ante un daño tisular (Strayer & Rubin, 2015).

Para una reparación óptima se necesitan tres mecanismos básicos:

- 1) La migración celular: Activación de las células locales iniciadas por mediadores de la inflamación, almacenados en los gránulos de las plaquetas y basófilos los cuales contienen citocinas, sustancias quimiotácticas y proteasas que en conjunto controlan el desarrollo vascular, degradan tejido dañado e inician la cascada de la reparación. Los tipos celulares característicos en las heridas en la piel son: plaquetas, mastocitos, macrófagos residentes, leucocitos polimorfonucleares, monocitos, células dendríticas, fibroblastos, miofibroblastos, pericitos, células endoteliales, células epidérmicas y blastocitos.

- 2) Organización y remodelación de la matriz extracelular: El borde anterior de la membrana celular impacta contra la matriz externa adyacente y se adhiere mediante integrinas, mismas que transmiten señales intracelulares que regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular con la habilidad de organizar y anclar el citoesqueleto.
- 3) Proliferación celular: La matriz extracelular sostiene el proceso de reparación, proporciona los componentes fundamentales del tejido cicatricial y nicho del blastocito, hay tres tipos de matrices que contribuyen a la organización, propiedades físicas y función de tejido:
 - a) Membrana o lámina basal: Capa delgada y fina que representa una banda de soporte en el desarrollo, reparación y regeneración, formada por colágeno IV, laminina / entactina / nidógeno y perlecano; apoya la diferenciación celular, contribuye con la morfogénesis, actúa como filtro y superficie para la migración de células epidérmicas en una lesión.
 - b) Matriz provisional: Organización temporal de proteínas derivadas del plasma y componentes hísticos acumulados en el área dañada (ácido hialurónico, tenascina y fibronectina, fibrinógeno, trombospondina y vitronectina) apoya la migración de leucocitos, células endoteliales y fibroblastos hacia el lugar de la herida.
 - c) Matriz del estroma: Tejido conjuntivo que forma una capa continua entre el epitelio, nervios y vasos sanguíneos, proporciona protección física al otorgar resistencia a la compresión y tensión; es importante para la migración celular y como medio de almacenamiento e intercambio de proteínas bioactivas.

3.2.1 Regeneración

Es la restauración de un tejido dañado o de un anexo perdido a su estado original, requiere de una población de células pluripotenciales o células precursoras que puedan diferenciarse y replicarse; pero mientras el individuo crece se hace lenta. El poder para reponer o regenerar tejido deriva de un pequeño número de blastocitos exclusivos en su capacidad para tener una tasa lenta de replicación, auto regeneración y producción de progenie clonal (división y

diferenciación de células especializadas); estos mantienen una plasticidad de desarrollo suficiente para regenerar un tejido específico.

La matriz extracelular ocupa un papel central en la reparación y regeneración, su depósito es un proceso clave para el ambiente del nicho que preserva blastocitos y células progenitoras durante la regeneración en el microambiente hístico donde los blastocitos y células progenitoras se diferencian, la regeneración se favorece cuando la composición de la matriz y su arquitectura se conservan sin cambios. Las poblaciones celulares de la piel son lábiles lo que indica que se encuentran en constante renovación, pueden entrar a mitosis en cualquier momento, bajo condiciones apropiadas, los tejidos lábiles se regeneran después de la lesión, siempre que haya suficiente remanente de blastocitos. En las heridas de la piel de profundidad parcial (epidermis destruida) las células progenitoras de los folículos capilares son la fuente primaria en la regeneración epitelial (Strayer & Rubin, 2015).

3.2.2. Cicatriz o Fibrosis

La reparación exitosa de una herida lleva a la cicatrización localizada o transitoria, promueve una resolución rápida de la lesión local. Las cicatrices reflejan un cambio alterado de las matrices a comparación del tejido normal. Pueden variar de tamaño dependiendo de la naturaleza de la herida o su tratamiento, esto ocurre cuando hay mayor movimiento mecánico y tensión (articulaciones). La cicatrización es una respuesta típica a la isquemia hística o al infarto, ya que no se pueden reemplazar las células residentes. Si existe una inflamación persistente, evoluciona a fibrosis difusa, progresiva, excesiva y continua con depósito de proteínas de matriz, particularmente colágeno (Strayer & Rubin, 2015).

3.2.3. Fases de la Reparación Tisular

Se divide en tres fases:

- I) La fase inflamatoria o de latencia: Comienza con la hemostasis por una vasoconstricción, agregación plaquetaria y depósitos de fibrina.
- II) La fase proliferativa o de reparación: caracterizada por angiogénesis, tejido de granulación, depósito de colágeno, epitelización y contracción de la herida, la curación de

heridas en miembros distales es rápida y tiende a ser anormal lo que resulta en la formación de tejido de granulación exuberante (TGE).

III) La fase de remodelación o de maduración: se caracteriza por la reducción de fibroblastos equilibrada con la producción y lisis de colágeno, teniendo un balance en las metaloproteínas y sus inhibidores (Figura 17) (Orsini & Divers, 2017).

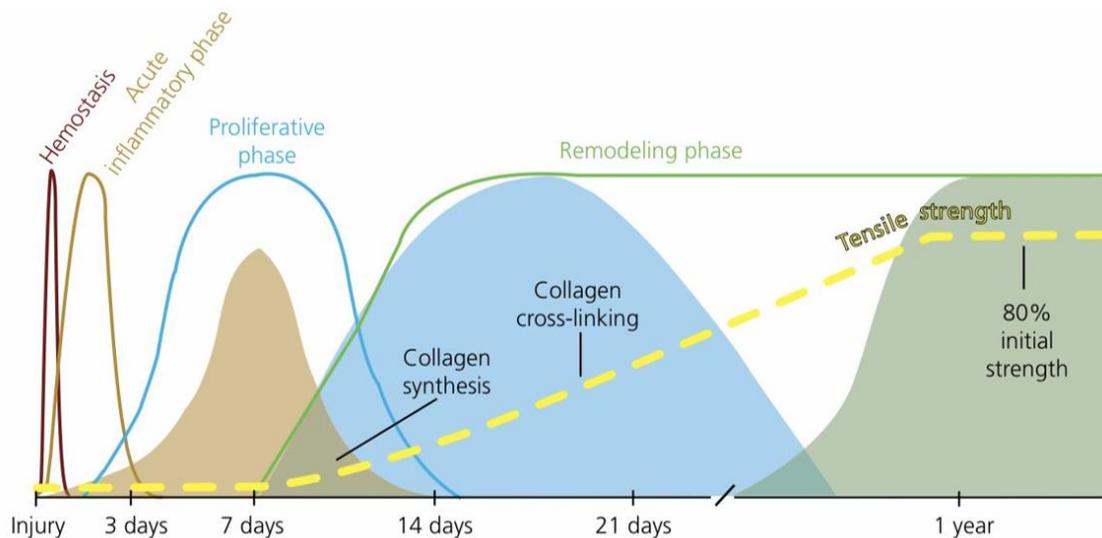


Figura 17. Ejemplificación de las fases de la reparación tisular, las líneas continuas corresponden al comportamiento en ratones de laboratorio y la línea discontinua muestra la reparación tisular en heridas profundas de miembros distales en caballos. El tiempo es sugestivo y depende del tamaño y extensión de la herida (Stashak & Theoret, 2014).

La primera fase inflamatoria comienza inmediatamente después de la lesión, con una hemorragia local acompañada de la exudación de proteínas plasmáticas y la activación de las plaquetas cuando se unen con el colágeno del área de daño endotelial, se agregan en combinación del entrecruzamiento de fibrina logrando la hemostasia y formación de una matriz provisional. Por otro lado, la membrana celular endotelial lesionada libera fosfolípidos que se transforman en ácido araquidónico y metabolitos, los cuales regulan el tono vascular y la permeabilidad (Cuadro 2; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (López Mayagoitia, 2018).

Posteriormente se presenta la vasoconstricción periférica que puede durar de 5 a 10 minutos, limita el sangrado, priva a los tejidos de oxígeno y nutrientes. Después se presenta una hipoxia transitoria, caracterizada por el aumento de la glucólisis y cambios en el pH de las células, en conjunto mejoran la activación, adhesión y agregación plaquetaria, iniciando así la cascada de coagulación intrínseca lo que conduce a la formación del coágulo, éste proporciona fuerza a la herida, forma una matriz provisional rica en fibrina, fibronectina, vitronectina y trombospondina, que llenan el espacio creado por la herida y sirve como andamio para las células migratorias. Con el tiempo el coágulo de la superficie se deseca para formar una costra que a su vez es lisada por plasmina y células inflamatorias muertas y bacterias. La liberación de los mediadores de la inflamación o citocinas (CSF, IFN, IL, TNF, CTGF, EGF, TGF- α , FGF, IGF, KGF, PDGF, TGF- β , VEGF), inician los procesos de rodadura, activación, adhesión firme y finalmente transmigración de células inflamatorias a través del endotelio microvascular (Theoret & Schumacher, 2017).

Fase reparación tisular	Cambios histológicos	Período
Fase inflamatoria (0-5 días)	Hemorragia y coágulo	Primeras horas
Fase inflamatoria (0-5 días)	Edema y flujo de neutrófilos	A partir de 3 - 4 horas
Fase inflamatoria (0-5 días) Fase proliferativa (3-20 días)	Macrófagos y linfocitos	A partir de las 48 – 72 horas
Fase inflamatoria (0-5 días) Fase proliferativa (3-20 días)	Angiogénesis y Neovascularización	A partir de las 72 horas
Fase proliferativa (3-20 días)	Fibrosis	A partir del 3-4 día
Fase proliferativa (3-20 días) Fase remodelación (14 días a 1-2 años)	Reabsorción de tejido fibrovascular	A partir de la 2 ^a o 3 ^a semana

Cuadro 2: Cronología de la reparación tisular en condiciones óptimas en la medicina equina y patología veterinaria, comprendida en fases, cambios tisulares y periodos (Mayogoitia López, y otros, 2018).

Tras 48 horas después de la lesión, la diapédesis de los neutrófilos se ve facilitada por el aumento de la permeabilidad capilar y junto con los macrófagos fagocitan los restos celulares originados por el daño tisular. A las 72 horas después del daño y la secreción local de factores de proliferación celular, se comienzan a detectar en los tejidos lesionados, la proliferación de células mesenquimales, sobresaliendo fibroblastos, angioblastos y miofibroblastos, los cuales de forma armoniosa participan en la reparación a través del proceso de fibrosis, angiogénesis y retracción (Cuadro 2) (López Mayagoitia, 2018).

La reparación de las heridas cutáneas puede clasificarse en:

Curación por primera intención (*per primam*): La herida cierra por adhesión directa de sus bordes y relleno de la hendidura (Cruz, 2001). Indica una regeneración epitelial con una cicatriz cosmética, sin embargo, solo es aceptable en heridas con poca pérdida de tejido, contaminación y tensión mínimas en los bordes después de haber cerrado, (Figura 18 & Figura 19) (Patricia, 2019), (Strayer & Rubin, 2015).

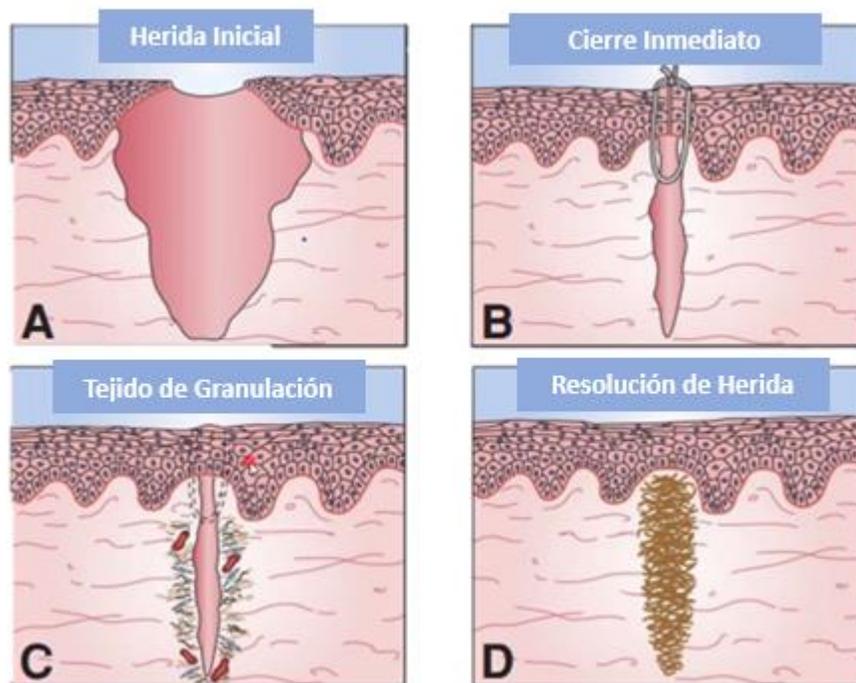


Figura 18. Esquema de las fases de la reparación por primera intención, A) Lesión inicial, B) Cierre inmediato, C) Tejido de granulación D) Resolución de la herida (Strayer & Rubin, 2015).

Curación por segunda intención (*per secundam*): Ocurre cuando se complica una reparación por primera intención, este tipo de heridas se reparan por una combinación de regeneración y cicatrización, en algunos casos hay una fuerte contaminación y pérdida de moderada a severa del tejido, lo que hace un imposible cierre de los bordes, estas heridas no pueden sanar completamente durante el proceso de granulación, contracción y reepitelización así que, se estancan y tienen que volver a empezar con las fase inflamatoria para poder cerrar por completo (Figura 20) (Patricia, 2019), (Strayer & Rubin, 2015).

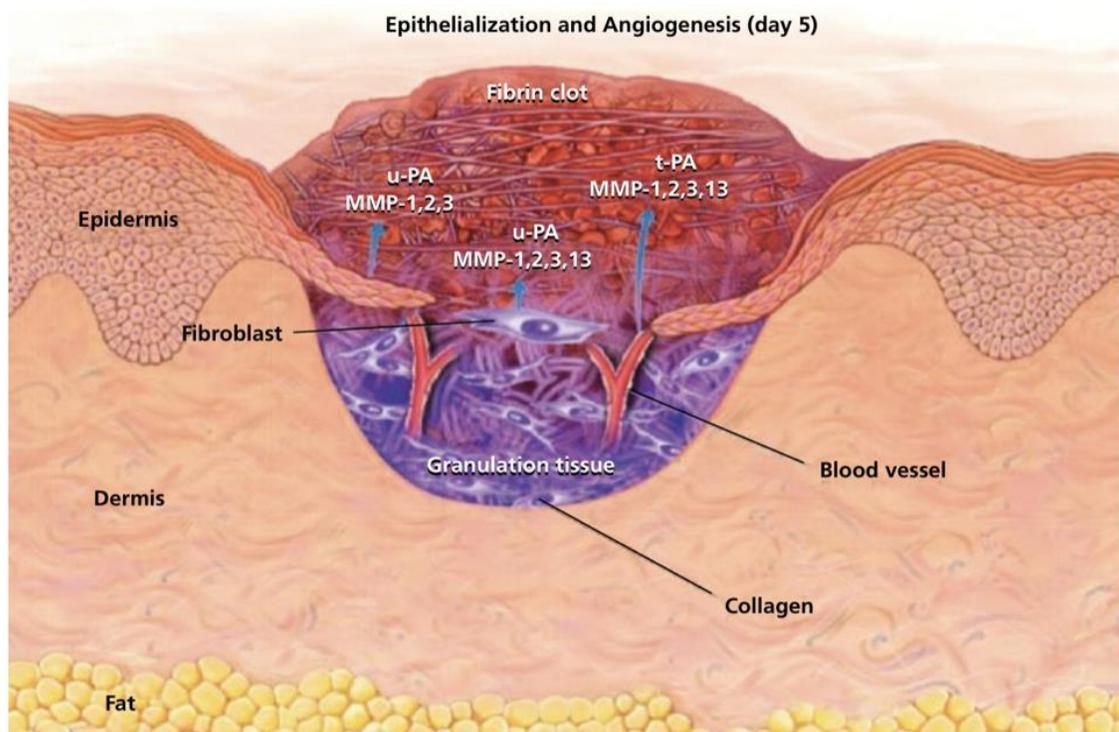


Figura 19. Representación del proceso de reepitelización y angiogénesis en una herida reparada por segunda intención (Strayer & Rubin, 2015).

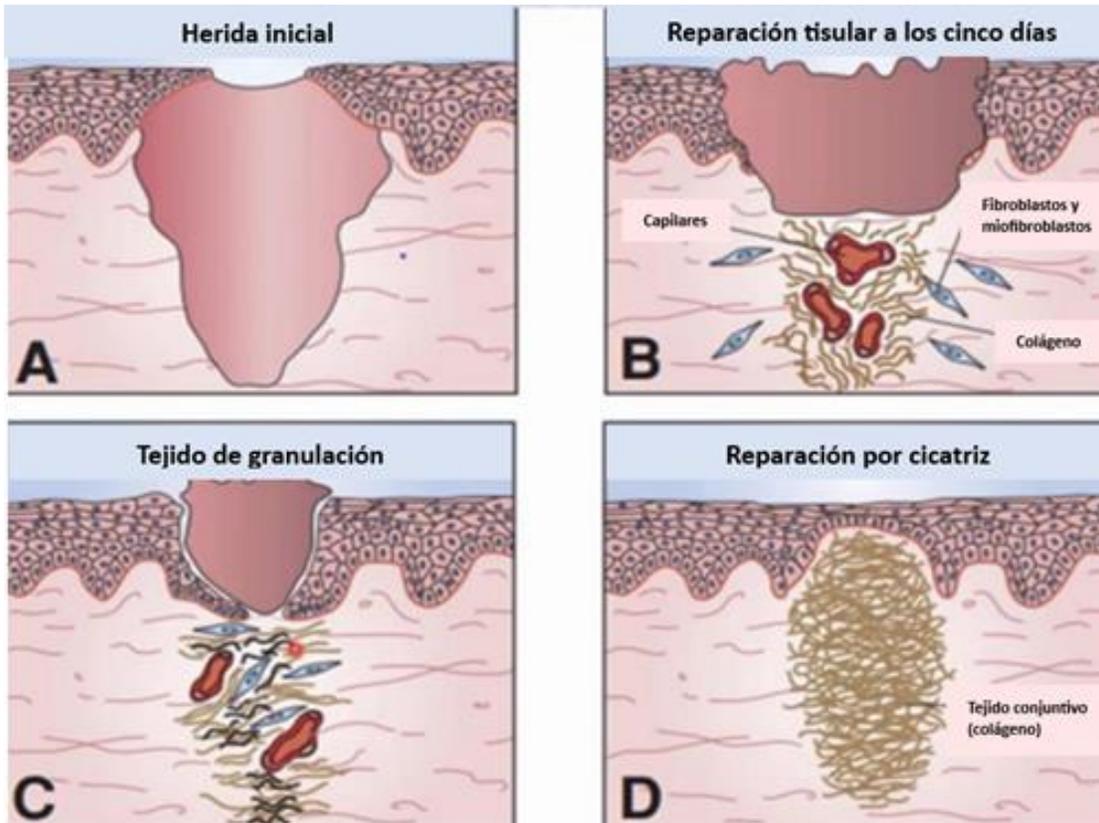
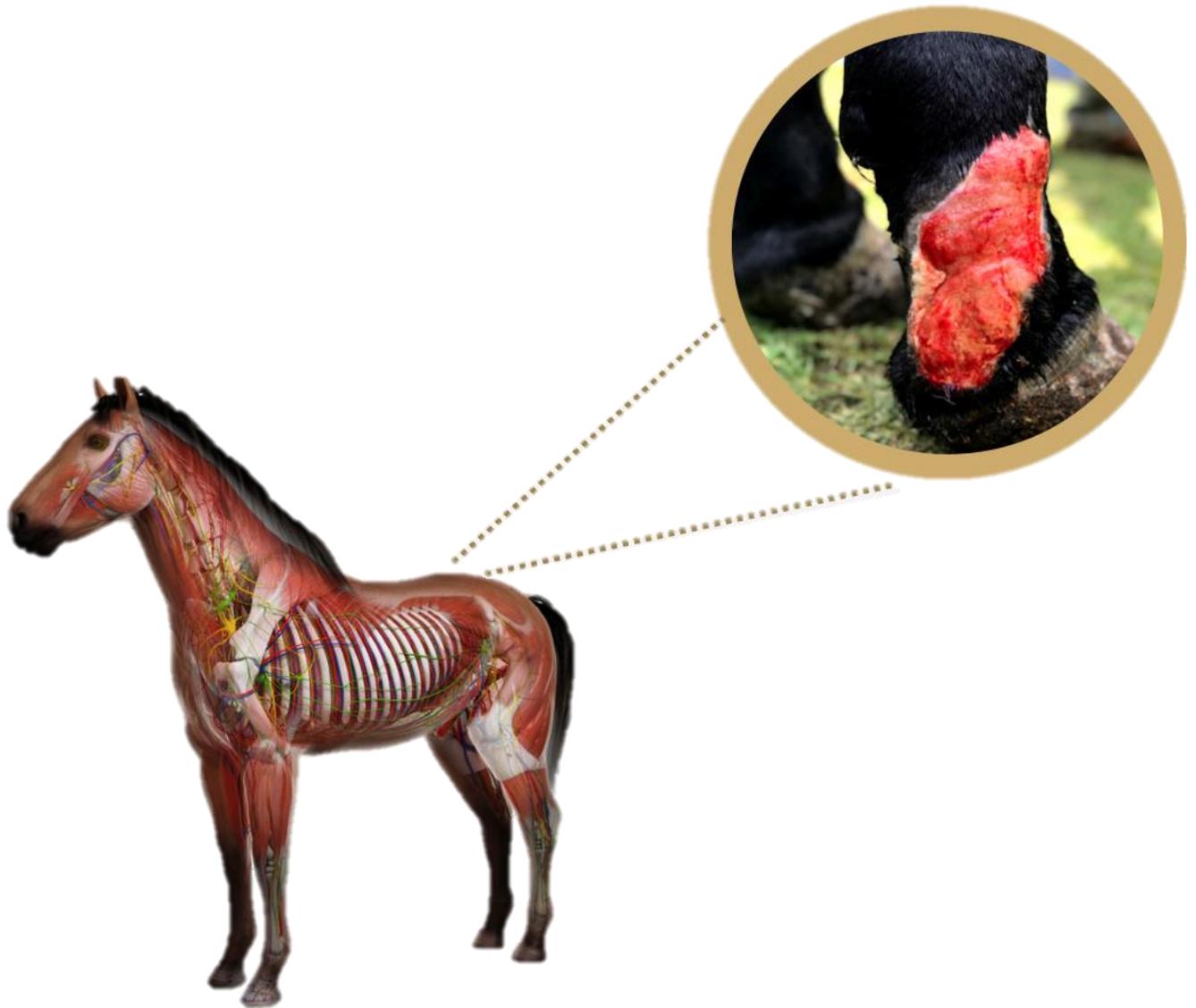


Figura 20. Esquema de las fases de la reparación por segunda intención, a) Herida inicial, b) Herida a los 5 días, c) Presencia de tejido de granulación, d) Herida reparada (Strayer & Rubin. 2015).

4. TEJIDO DE GRANULACIÓN EXUBERANTE



“Hemos casi olvidado lo extraño que es que un animal tan imponente, poderoso e inteligente como un caballo, le permita a otro animal mucho más débil montarlo”

Peter Gray

4.1 Fisiopatología

La fibroplasia o la formación de tejido de granulación es un componente esencial para la reparación tisular, sus funciones son: rellenar el espacio de la herida, formar una barrera contra contaminantes externos, proporciona varios tipos de células con funciones importantes como los miofibroblastos encargados de la contracción de la herida, las células endoteliales forman capilares y vasos sanguíneos encargados de la oxigenación y nutrición a través de ellos viajan los leucocitos a la herida, también forma el lecho sobre el que migran las células epiteliales (López Mayagoitia, 2018).

El tejido de granulación es el tejido transitorio y especializado en la reparación que reemplaza a la matriz provisional, es rico en líquidos y está formado por cuatro elementos: 1) Macrófagos: Liberan factores de crecimiento y citocinas que dirigen la angiogénesis, activan fibroblastos para que formen un nuevo estroma y continúen con la degradación y remodelado de la matriz provisional; 2) Fibroblastos: Células secretoras de colágeno activadas por PDGF, FGF, TGF- β y el entorno bioquímico, están presentes en las tres fases de la reparación y llegan a diferenciarse en miofibroblastos; 3) Miofibroblastos: Se caracterizan por tener una gran cantidad de fibras de actina y músculo liso; 4) Vasos sanguíneos: Transportan el oxígeno y los nutrientes necesarios para el metabolismo y el crecimiento de las células (Strayer & Rubin, 2015).

En conjunto forman un estroma rico en fibronectina y hialuronato, el cual reemplaza el coágulo de fibrina para proporcionar una barrera física contra la infección y proporciona una superficie a través de la cual las células pueden migrar (Theoret & Schumacher, 2017).

Los fibroblastos son las células mesenquimatosas más importantes del tejido conectivo, las cuales poseen un sistema proteolítico activo, formado por proteinasas que activan el plasminógeno, varias colagenasas, gelatinasas y estromelisin, para ayudar a su migración hacia el coágulo sanguíneo de fibrina, cuando llegan a la herida entran en mitosis y proliferan, cambian su función a la síntesis de proteínas y comienzan a reemplazar gradualmente la matriz provisional por una rica en colágeno, a medida que la herida madura, la proporción de colágeno inmaduro a colágeno maduro aumenta y los proteoglicanos también se vuelven abundantes dentro de la matriz madura (Theoret & Schumacher, 2017).

Los fibroblastos forman la matriz extracelular compuesta por glicoproteínas (tenascina, fibronectina y laminina), proteoglicanos (ácido hialurónico) y colágeno III convirtiéndose posteriormente a colágeno I; la formación del tejido fibroso es determinante para heridas abiertas, ya que, en muchas heridas de la región distal de los miembros del equino, existe la posibilidad de que este tejido continúe creciendo durante un periodo indefinido, lo que puede resultar en un estancamiento de la fase proliferativa y por consiguiente en la formación de tejido de granulación exuberante (TGE) (Werner Becker, 2004)

La etiología del TGE, es multifactorial e involucra factores ambientales, bioquímicos, inmunológicos y genéticos, tiene apariencia irregular, con muchos surcos y hendiduras, sobresale del margen de la herida, se caracteriza por una inflamación crónica y restos de depósitos de fibrina que no han sido eliminados. El tejido de granulación que sobresale impide la migración epitelial, hay una proliferación permanente de fibroblastos, retrasa la contracción e inhibe el crecimiento de queratinocitos (Theoret & Schumacher, 2017)

El fibroblasto, célula principal del tejido de granulación y TGE cambia de fenotipo durante la reparación (Figura 21), comienza con un fenotipo migratorio lo que les permite moverse de los tejidos circundantes a la herida, mediados por agentes quimiotácticos liberados por plaquetas y macrófagos, una vez en la herida cambia a un fenotipo prolífico y sintetizador en consecuencia aumenta el número de fibroblastos y se produce matriz extracelular, la cual es estimulada por citocinas como TGF- β a partir de este momento se pueden diferenciar en miofibroblastos, los cuales contienen filamentos de actina muscular, encargados de la contracción cicatricial; una vez que cesa la contracción desaparecen los fibroblastos y miofibroblastos por apoptosis y la celularidad del tejido de reparación disminuye. En el caso de TGE los fenotipos que predominan son el prolífico y el sintetizador mientras que la diferenciación en miofibroblastos se retrasa lo que implica que la apoptosis se verá afectada y se mantendrá una alta celularidad lo que favorecerá al desarrollo de TGE, habrá miofibroblastos desorganizados lo que disminuirá la contracción (Figura 22) (Theoret & Schumacher, 2017).

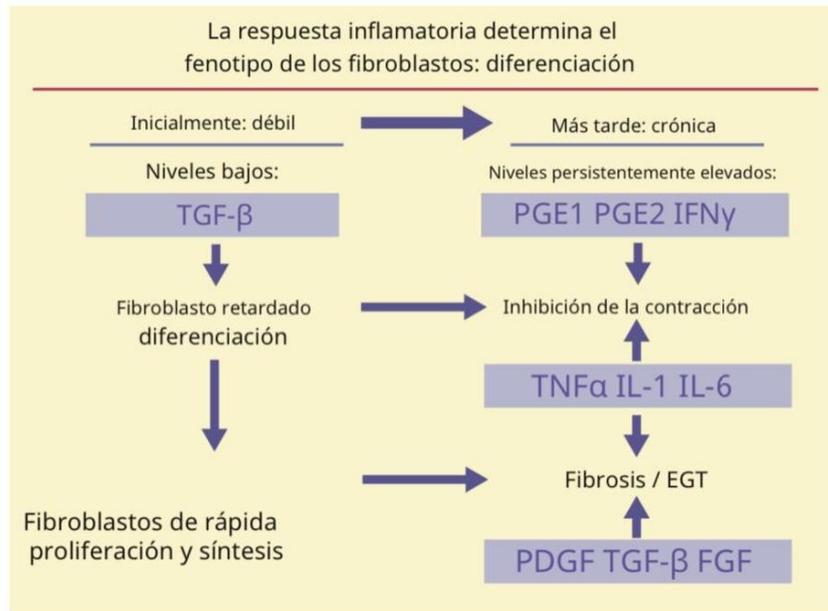


Figura 21. El fenotipo y la diferenciación de los fibroblastos están influenciados por la inflamación aguda (débil e ineficaz) y crónica, lo que retrasa la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos (Theoret & Schumacher, 2017).

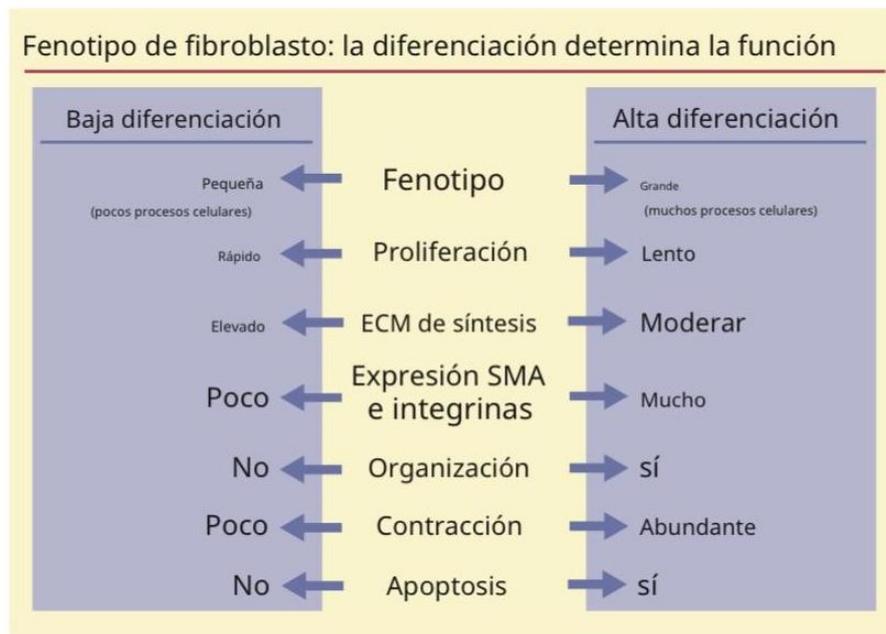


Figura 22. El fenotipo de fibroblasto: la diferenciación determina la función, los fibroblastos capaces de contraerse tienen características fenotípicas distintas a los que no se contraen (Theoret & Schumacher, 2017).

De manera normal la matriz extracelular debe ser absorbida paulatinamente, la fibrosis y la neovascularización deben desaparecer, los fibroblastos experimentan apoptosis o adquieren características de músculo liso y se transforman en miofibroblastos que participan en la retracción cicatricial, promoviendo la reepitelización la cual debe culminar con la restauración completa del tejido dañado, pero esto depende de muchos factores directos e indirectos, los cuales podrían llegar a inhibir uno o más procesos de la reparación, entre los factores directos figuran: la contaminación o infección de la herida, daño persistente, traumatismo continuo o reducción del aporte sanguíneo; entre los indirectos están: el estrés, algunas hormonas como epinefrina, vitamina D3 y cortisol, antiinflamatorios como glucocorticoides, diabetes mellitus, desnutrición o inmunodeficiencias (López Mayagoitia, 2018), (Scott & Miller, 2011), (Theoret & Schumacher, 2017).

4.2 Factores Predisponentes

Una respuesta inflamatoria ineficaz determina el fenotipo y función de los fibroblastos, la respuesta inflamatoria aguda en las extremidades es más débil durante las primeras tres semanas, los niveles de TGF- β son muy bajos los primeros diez días en comparación con los ponis, lo que retrasa la diferenciación por consiguiente la contracción lo que mantiene el área de superficie más grande; la respuesta inflamatoria aguda débil va seguida de una respuesta inflamatoria crónica persistente debido a contaminantes y tejido no viable. La presencia de leucocitos aumenta la producción de citocinas, su alto consumo de oxígeno reduce la tensión de oxígeno de la herida, la persistencia de TGF- β , PDGF, FGF induce la fibrosis, PG E1 y E2 e IFN inhiben la contracción de la herida y TNF α , IL-1 y IL-6 inducen la fibrosis e inhiben la contracción de la herida. El caballo forma colágeno de manera acelerada en respuesta a una herida, lo que indica una respuesta rápida y excesiva del tejido conectivo a comparación con otras especies, la prolongada expresión de TGF-B1 en extremidades da lugar a una formación excesiva de colágeno y matriz extracelular (ECM) , en un estudio reciente mencionado en (Theoret & Schumacher, 2017), donde comparan los niveles de ARNm de Col I, colagenasa (MMP-1) e inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP)-1 se encontró más ARNm de Col I en las heridas de las extremidades así como

también ARNm de TIMP-1 (inhibe la lisis de colágeno) lo que deduce que el desequilibrio entre la síntesis y degradación del colágeno se correlaciona con el desarrollo de TGE.

La oxigenación es un factor importante para el desarrollo de TGE ya que, al presentarse hipoxia por oclusión de micro vasos, por la hipertrofia de las células endoteliales se secretan citocinas que promueven la producción de colágeno lo que dificulta la fibrinólisis que se encarga de la degradación de colágeno. El proceso apoptótico deficiente contribuye con la actividad mitótica persistente que segrega citocinas las cuales generan un efecto anti apoptótico sobre los fibroblastos lo que favorece la síntesis de citocinas fibrogénicas en ausencia de la cubierta epitelial lo que debilita la apoptosis y su deterioro limitará la eliminación de las células no deseadas y se estancará por lo que será imposible pasar a la fase final de la reparación. La localización de la herida es un factor determinante ya que las heridas sobre la superficie de las articulaciones metacarpo/ metatarsofalángica reparan lentamente comparadas con las que se localizan sobre la superficie dorsal del metacarpo/ metatarso además las heridas de las extremidades ubicadas en las superficies extensoras y flexoras de las articulaciones, así como el bulbo del talón se reparan más lento y son propensas a la formación de TGE, esta predisposición está relacionada con el movimiento y la circulación limitada por la ausencia de musculatura. La raza puede influir en el desarrollo de TGE; los ponis tienden a formarlo con mayor frecuencia y cantidad, pero desaparece espontáneamente después de dejar al descubierto la herida, por el contrario, los caballos forman más TGE que no desaparece y debe retirarse quirúrgicamente. Los vendajes aumentan la formación de TGE por la estimulación de la angiogénesis, baja tensión de oxígeno en los tejidos y creación de un ambiente húmedo, cálido y ácido que favorece la migración y proliferación celular; por lo cual el éxito de un vendaje está directamente relacionado con el tipo de apósito/injerto que está en contacto con la superficie de la herida. Los factores iatrogénicos son muy comunes en el manejo de heridas, la aplicación de materiales no fisiológicos puede afectar gravemente la reparación tisular, es muy común enfrentarse con heridas crónicas a las cuales se les aplicaron sustancias cáusticas (sulfato de cobre, ácido nítrico, mezclas de ácido acético, nitrato de plata, permanganato de potasio, hipocloroso, lejía) para el control del TGE provocando necrosis tanto del TGE y epitelio (Theoret & Schumacher, 2017).

4.3 Diagnósticos Diferenciales

Dentro de los principales diagnósticos diferenciales macroscópicos para el TGE se encuentran los siguientes tumores y enfermedades:

Sarcoide equino: El TGE se puede transformar en sarcoide con mayor probabilidad en caballos que presentan sarcoides en otras partes del cuerpo, ocasionando fallas graves en la reparación tisular, no olvidar que su naturaleza es fibroblástica y pueden confundirse con TGE (Figura 23).



Figura 23. Fotografías de sarcoide fibroblástico en caballos, donde se observan lesiones granulomatosas con crecimiento discontinuo y fibroso (Knottenbelt, 2009).

Habronemiasis: Es una enfermedad ocasionada por las larvas de nematodos como *Habronema muscae*, *Habronema majus* y *Draschia megastoma*, las cuales se incrustan en los tejidos ocasionando heridas en la piel y lesiones ulcerativas, con las cuales se puede confundir el TGE (Figura 24 & Figura 25).



Figura 24. Fotografía de una herida en la región lateral de la caña correspondiente a habronemiasis (Pugh, Ping Hu, & Blagburn, 2014).



Figura 25. Fotografías de una herida en la región lateral de la cuartilla invadiendo la banda coronaria e histopatología de una muestra con habronemiasis (Schuster, y otros, 2010).

Carcinoma de células escamosas: Es una neoplasia maligna que se origina de los queratinocitos localizándose comúnmente en párpados y genitales externos; las heridas granulomatosas crónicas pueden transformarse en un carcinoma (Figura 26).



Figura 26. Fotografía de una herida con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en el miembro pélvico de un caballo (Knottenbelt, 2009).

Hemangiosarcoma: Es una neoplasia que se origina del endotelio vascular, por lo que se puede desarrollar en cualquier tejido, se caracteriza por tener una presentación en forma de nódulos ulcerados con secreción serosa-sanguinolenta (Figura 27).



Figura 27. Fotografía de un hemangiosarcoma localizado en la cuartilla de un caballo (Knottenbelt, 2009).

Fibrosarcoma: Es un tumor maligno, caracterizado por crecimiento de fibroblastos, macroscópicamente se localiza en el tronco y extremidades (Figura 28) (Schuster, et al; 2010 & Knottenbelt, 2009).



Figura 28. Fotografía de un fibrosarcoma localizado en la porción dorsal del corvejón (Knottenbelt, 2009).

Pythiosis cutánea equina: Ocasionada por el *Pythium insidiosum* presenta ulceraciones granulomatosas con abundante exudado serosanguinolento, fístulas con estructuras coralinas de tejido necrosado denominadas “*kunkers*” ((Baldrich Romero, Patiño Quiroz, Caicedo Robayo, & Ome Peña , 2016).



Figura 29: Fotografía de una lesión provocada por *Pythiosis insidiosum* localizado en la región distal del menudillo y cuartilla.

Dadas las características macroscópicas del tejido de granulación con las lesiones antes descritas es importante realizar la biopsia de las lesiones, como herramienta diagnóstica. Existen cuatro tipos de biopsias: 1). Biopsia por afeitado (Figura 30); 2). Biopsia por punción (Figura 32 & Figura 33); 3). Biopsia por escisión y 4). Biopsia por aspirado con aguja fina (AAF) (Figura 31); los objetivos de una biopsia de piel citados por (Knottenbelt, 2009) son: a) Establecer un diagnóstico específico; b) Eliminar condiciones clínicas definidas; c) Vigilar el curso de la enfermedad; d) Confirmar la integridad de la escisión quirúrgica de tumores.

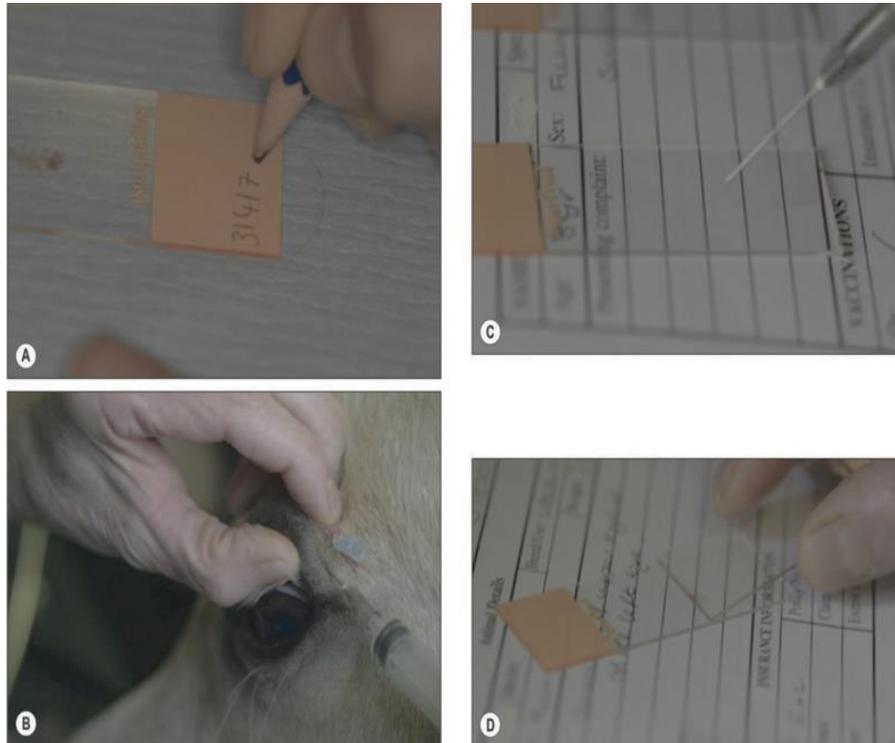


Figura 31. Fotografía de toma de una biopsia por aspirado (AAF) con aguja fina A) se identifica la muestra B) punción y aspirado del área afectada C) Depósito del aspirado en la laminilla D) Extensión celular (Knottenbelt, 2009).



Figura 32. Fotografía de una toma de biopsia con acabado dermatológico A) bloqueo regional del tejido B) tejido listo para realizar procedimiento C) procedimiento con acabado dermatológico (Knottenbelt, 2009).

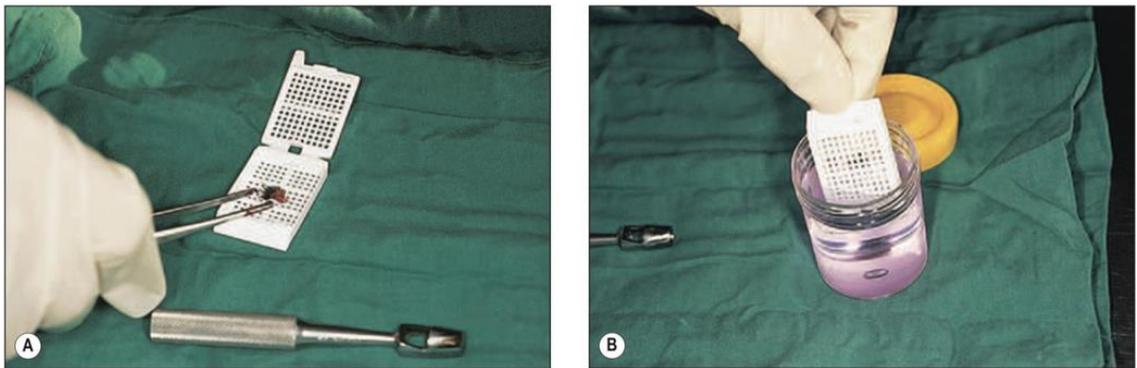


Figura 33. Fotografía del procesamiento de una muestra con acabado dermatológico A) se introduce la muestra en un cassette B) se introduce el cassette en el formol buferado al 10% (Knottenbelt, 2009).

4.4 Tratamientos

La elección del tratamiento dependerá de la edad de la herida, los tejidos involucrados (periostio, tendón o ligamento), si hay algún secuestro, necrosis, cuerpo extraño, suciedad o infección y la naturaleza del tejido de granulación (Knottenbelt, 2009).

Hay varios tipos de TGE por lo que el tratamiento debe de adaptarse a sus necesidades las cuales se describen a continuación:

- Tejido de Granulación Edematoso: sobresale de los márgenes, la hinchazón puede limitarse mediante una presión moderada aplicada por un vendaje.
- Tejido de Granulación Exuberante en General: Es importante determinar si el periostio se lesionó al exponer el hueso cortical o si se produjo una rotura parcial o total de un tendón o ligamento, ya que pueden inducir y mantener una inflamación crónica por lo que es importante incluir estudios complementarios para determinar el daño.
- Tejido de Granulación Exuberante Recurrente: Es posible que no se haya identificado la causa ya que a pesar de varias escisiones y tratamiento tópico para reducir la inflamación crónica el crecimiento es continuo, debido a lo anterior es importante hacer un examen histológico para determinar la terapia adecuada.
- Tejido de Granulación Exuberante Crónico: Son formaciones grandes de bultos suelen ser fibrosas, nutridas a través de vasos sanguíneos pueden estar parcialmente inervados, por tanto, requieren de una terapia intensiva que consiste en la escisión quirúrgica del EGT seguida de un injerto de piel para que reparen a un ritmo óptimo y con un resultado aceptable (Theoret & Schumacher, 2017), (Wilmink & Van Weeren, 2005).

Tomando en cuenta estas especificaciones se pueden utilizar los siguientes tratamientos:

1. Aplicación de corticoesteroides tópicos una o dos aplicaciones en los primeros signos de fibroplasia excesiva, ya que existe evidencia de que pueden reducir selectivamente la liberación de TGF-B1 y TGF-B2 de monocitos y macrófagos, reduciendo la proliferación de fibroblastos y formación de ECM, su aplicación debe ser controlada pues puede ejercer efectos negativos sobre la angiogénesis, la contracción y la epitelización (Wilmink & Van Weeren, 2005).
2. Desbride quirúrgico del TGE sobresaliente, se puede realizar de pie con ayuda de un bloqueo regional, con el objetivo de eliminar el tejido no viable, contaminado, células inflamatorias y leucocitos.

3. Aplicación de apósitos de gel de silicona oclusivos, sintéticos no adherentes (CicaCare, Smith & Nephew, Hull, Reino Unido).
4. Aplicación de injertos (regiones cervicales laterales, abdominales o pectorales) de piel, ejercen un efecto inhibitor sobre el TGE.
 - Frena la proliferación de células endoteliales y las actividades sintéticas y proliferativas del fibroblasto.
 - El efecto inhibitor puede estar regulado por un producto derivado del epitelio.
 - Un colgajo de piel vascularizado favorece la rápida remodelación del tejido.

Se ha visto que el mantener cubiertas las heridas reduce la infección bacteriana, hay movimiento con menor dolor y disminuye la pérdida de plasma. Los beneficios del uso de apósitos en la herida son la rápida curación y menor manipulación de la misma, los cuales ejercen una reparación húmeda que trabaja con el exudado, el cual provee las células necesarias y el sustrato rico en enzimas provenientes de glóbulos blancos, metaloproteínas, factores de crecimiento, células epiteliales y factores quimiotácticos, que en conjunto estimulan a neutrófilos y macrófagos para seguir controlando las bacterias; un ambiente húmedo permite mejorar la migración de fibroblastos, proveyendo a la herida el mejor ambiente para su reparación; otro beneficio es la reducción de frecuencia en el cambio de vendaje y apósito lo que significa menor exposición al ambiente, por lo tanto menor probabilidad de contaminación; un apósito con vendaje oclusivo, mantiene el fluido en contacto con la herida lo que ayuda en el desbride autolítico, así como a la termorregulación (Orsini & Divers, 2017).

Los apósitos biológicos promueven la reparación húmeda de la herida, actuando como una barrera de protección ante una infección, manteniendo un ambiente húmedo, evitando la formación de tejido de granulación exuberante, este tipo de apósitos son designados para adherirse a la herida y proveer un andamio que permita adhesión y migración de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos de este modo controlar la fibroplasia, vascularización y epitelización. Los tejidos usados en apósitos biológicos pueden ser autógenos, alogénicos y xenogénicos, en el manejo de heridas en equinos se utilizan distintos tipos incluyendo

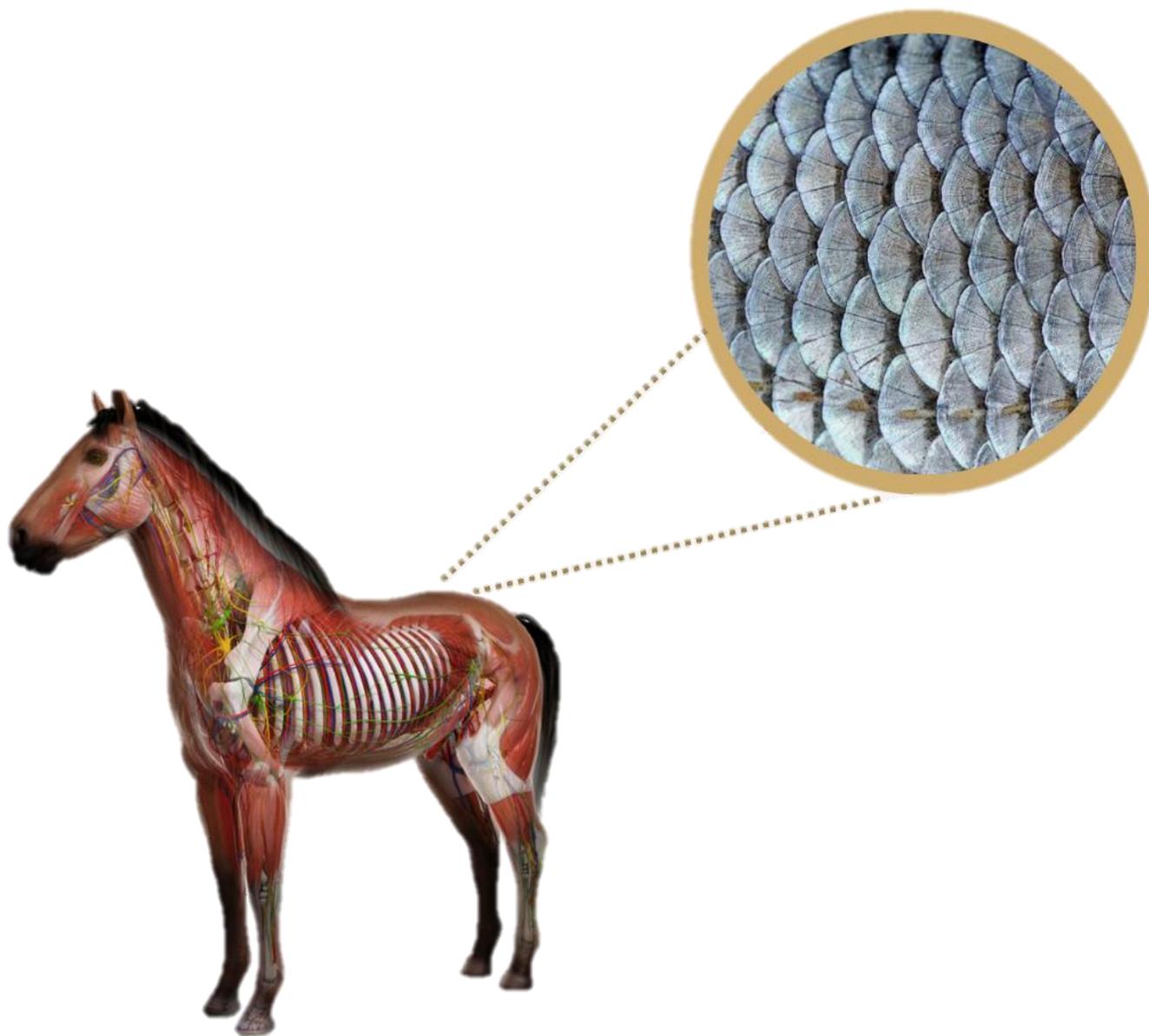
amnios, peritoneo, piel y colágeno procesado, los cuales fueron una inspiración para poder incluir entre ellos el xenoinjerto de piel de tilapia (Theoret & Schumacher, 2017)

También se ha realizado una investigación de la eficacia de un apósito de gel de silicona (CicaCare; Smith & Nephew) utilizado con éxito para revertir la cicatrización hipertrófica en pacientes humanos con quemaduras, ejerciendo presión sobre la microvasculatura de la cicatriz y alterando los niveles de citocinas, observando un progreso acelerado en la contracción y la epitelización teniendo como resultado un tejido de granulación más saludable (Theoret & Schumacher, 2017), (Wilmink & Van Weeren, 2005).

4.5 Prevención

La prevención y tratamiento se centran en la resolución de la inflamación crónica, es importante tratar la herida durante las 6-8 horas después de realizarse, debe examinarse cuidadosamente en busca de posibles irritantes o daños a tejidos subyacentes como secuestros óseos, tejidos necróticos, cuerpos extraños, así como supervisar el movimiento constante ya que puede provocar la ruptura del tejido de granulación. En el caso de tener mucho movimiento como lo es en las regiones articulares es importante el uso de yesos para limitar la movilidad. Las heridas deben abordarse de forma integral sin olvidar el estado físico del animal, reducir los factores causales de infección e inflamación mediante una preparación aséptica del sitio de la herida seguida de un vendaje estéril, tener limpio su lugar de descanso para evitar los fómites, el tratamiento tópico debe elegirse cuidadosamente para no aplicar sustancias irritantes y cáusticas así como también está contraindicada la cirugía criogénica ya que causa inflamación en la superficie de la herida y retrasa la reparación tisular, se deben proteger las heridas con ayuda de vendajes siempre y cuando lo requiera y no sea contraproducente (Theoret & Schumacher, 2017), (Wilmink & Van Weeren, 2005).

5. XENOINJERTO DE PIEL DE TILAPIA



*“Cuando tu caballo te sigue sin pedirselo, cuando frota su cabeza con la tuya
Y cuando lo ves y sientes un escalofrío... sabes que eres amado”*

John Lyons

5.1 Revisión histórica

El colágeno de mamíferos específicamente de porcinos y bovinos tiene excelente biocompatibilidad, por lo anterior se ha utilizado en la reparación de heridas, sin embargo, también presenta riesgos de transmisión de enfermedades como encefalopatía espongiiforme por una mala regulación del producto, así como en el caso de la inmunogenicidad también puede generar una hipersensibilidad e incremento del nivel de inmunoglobulinas, reconociendo a este colágeno como patógeno, también existen restricciones de este tipo de productos por creencias religiosas, siendo el colágeno marino otra opción (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017).

En 2008 Sankar S., fue el primero en elaborar nano fibras de colágeno a partir de las escamas del pescado (*Lates calcarifer*), descubriendo que tenía la suficiente fuerza de tensión para su uso en heridas como material de recubrimiento, debido a estas características fue tomado en cuenta, además, en algunos estudios se comprobó que promovía la proliferación de células de la piel (Sankar , y otros, 2008).

En 2012 se elaboró quitosano-colágeno compuesto como un andamio que promovía el crecimiento de la mucosa oral en queratinocitos in vitro, (Terada, y otros, 2012).

En 2014 se realizaron estudios sobre la biocompatibilidad del colágeno de la piel de tilapia en el manejo de heridas por quemaduras, en el cual se propone como opción de tratamiento pacientes quemados en la Universidad de Ceará, Brasil por los cirujanos plásticos Marcelo Borges y Edmar Maciel (Figura 34) (Lima Júnior, y otros, 2019).



Figura 34. Fotografía del procesamiento de la Piel de Tilapia por los investigadores de la Universidad de Ceará, Brasil (Lima Júnior, y otros, 2019).

En 2015 en la Universidad de Ceará un grupo de investigadores liderado por el doctor Edmar Maciel se realizó la primera publicación sobre la evaluación microscópica, así como inmunohistoquímica, propiedades tensiométricas de la piel de tilapia del Nilo, concluyó que tiene características similares a la estructura morfológica de la piel humana (Lima Júnior, y otros, 2019).

En la universidad de Shangai, China se comenzaron a desarrollar nano fibras biomiméticas de piel de tilapia para la regeneración tisular con ayuda de la nanotecnología (Figura 35) (Zhou, y otros, 2015).

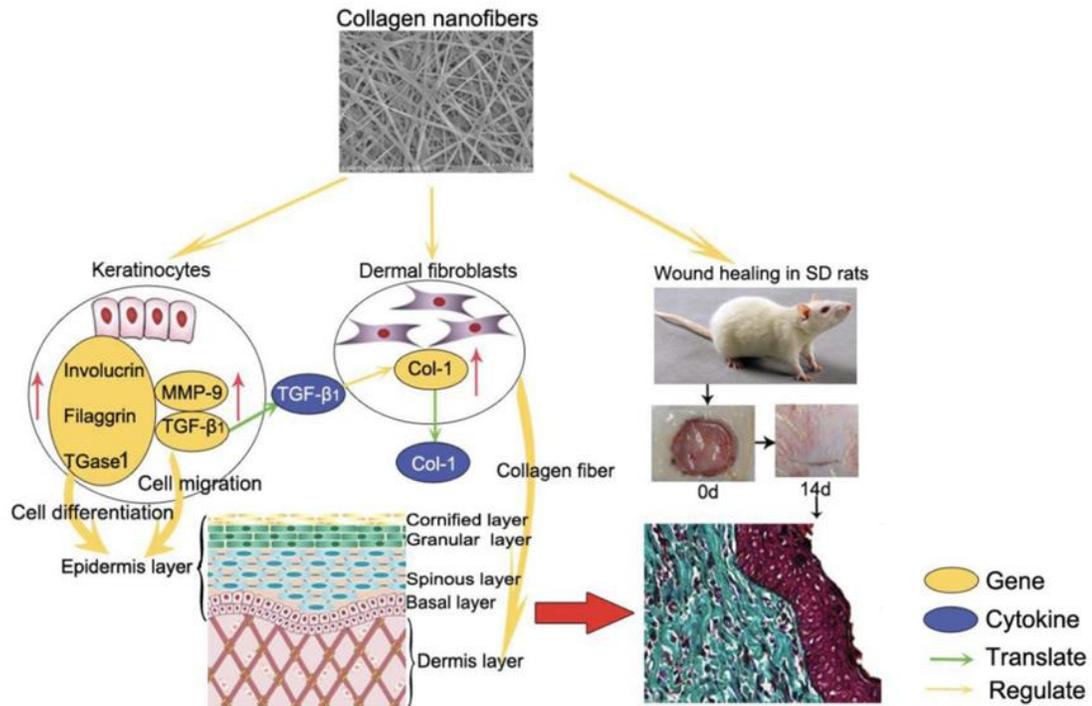


Figura 35. Esquema gráfico del mecanismo envuelto en la regeneración de la piel inducido por las nanofibras de colágeno de tilapia (Zhou, y otros, 2015).

En 2016 se realizaron estudios sobre el microbiota natural de la mucosa oral y piel de tilapia *Oreochromis niloticus* donde se encontraron once especies de bacterias diferentes con una carga menor a 100,000 colonias formadoras de unidades (CFU/g) en los tejidos lo que refleja un microbiota normal y una colonización no infecciosa (Lima Junior, y otros, 2016).

En 2017 en la universidad de Shangai, China se crea un Bioactive Glass nanofibers (conjunto de materiales) a partir del colágeno marino el cual demostró tener el potencial de inducir la regeneración celular (Figura 36) (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017).

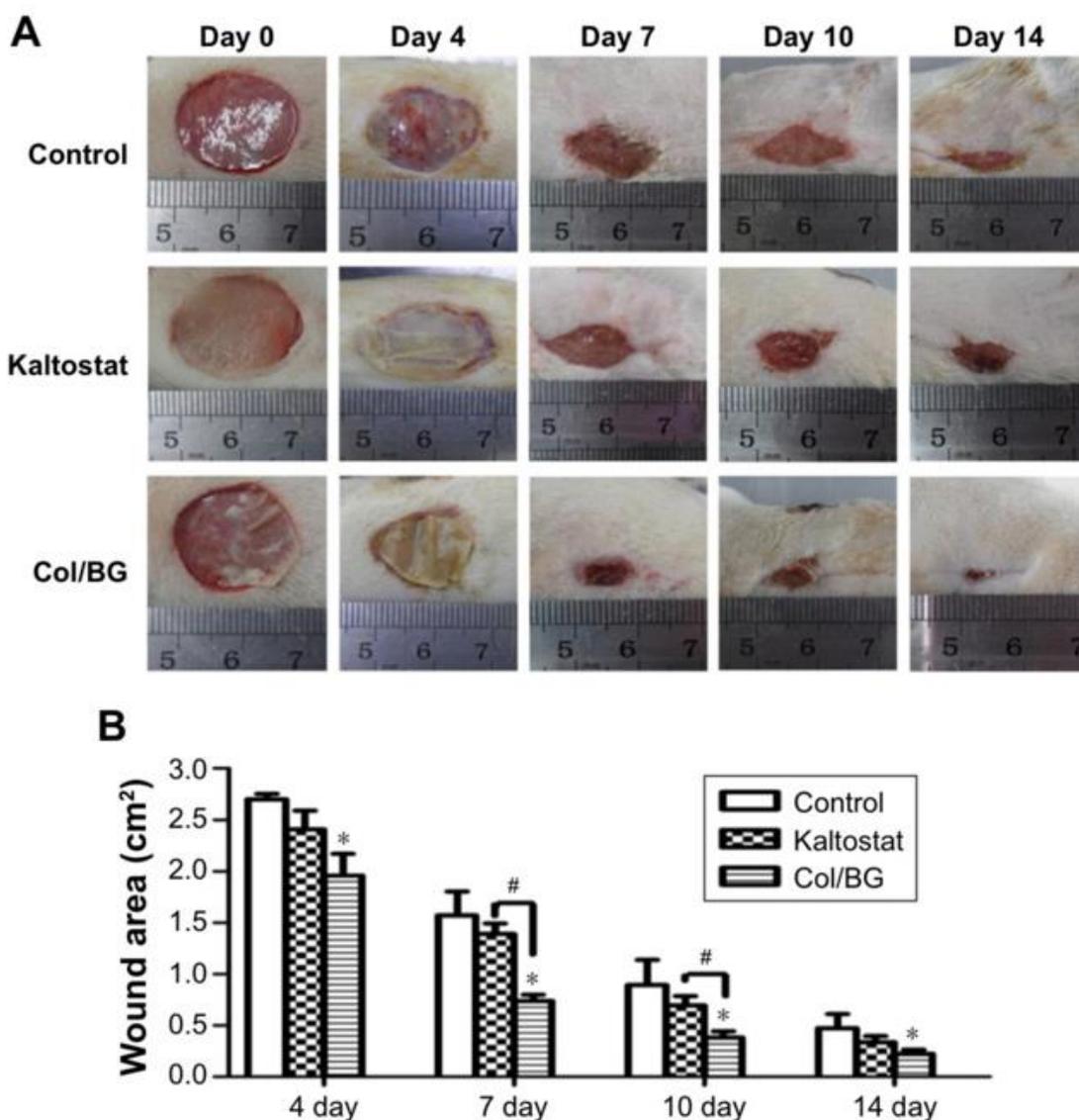


Figura 36. A) Imágenes de experimento con Col/BG nanofibras o Keltostat para la reparación de heridas en ratones. B) Gráfica del área reparada en días (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017).

En 2018 se publicó el protocolo realizado para la implementación y funcionamiento del primer banco de piel animal de Brasil, basándose en las instalaciones del banco de piel humana (Leontsinis, y otros, 2018).

En 2019 se realizó con ayuda de la piel de tilapia (injerto biológico) una vaginoplastía en una paciente con el síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, se mandaron fragmentos

a los 180 días post cirugía al laboratorio para que se realizara un estudio histopatológico y ver el resultado final, este mostró que había epitelio estratificado escamoso con cinco capas de células, vasos sanguíneos ectásicos y epitelio descamado ocasional (Figura 37).



Figura 37. Fotografías del xenoinjerto de piel de tilapia, molde de acrílico para realizar el canal vaginal y la vista final del procedimiento tomadas de (Hernán Rodríguez, y otros, 2020)

En 2020 se realizó la primera cirugía de reasignación de sexo con ayuda de la piel de tilapia con algunas similitudes de la técnica realizada anteriormente, descubriendo que este biomaterial era biocompatible con el escroto, se determinó que durante la reparación de los tejidos manipulados crece un tejido similar a la mucosa vaginal (Hernán Rodríguez, y otros, 2020).

En el área de veterinaria comenzó a tener sus primeras aplicaciones en 2019 con la Dra. Jamie Peyton en la universidad de UC Davis, la cual comenzó a utilizarla en pacientes con quemaduras graves ocasionadas en incendios forestales, pero fue hasta 2020 cuando se realizó el reporte de caso en un caballo policía de Ceará, el cual tenía una herida en el miembro torácico izquierdo (MTI) en la región de la cuartilla donde se utilizó la piel de tilapia como tratamiento para TGE (Odebrecht Costa, y otros, 2020).

También en ese año se evalúa por primera vez el uso de piel de tilapia en heridas de burros en el Hospital de Enseñanza de la Facultad de Medicina Veterinaria de Assiut, Egipto; donde agregaron a la piel de tilapia nanopartículas de plata, las cuales formaron parte de su esterilización y tratamiento para controlar la contaminación e infección de las heridas, con esta investigación se confirmó que los xenoinjertos aceleran el proceso de reparación en las heridas así como inhiben la actividad microbiológica del área y el tejido de granulación exuberante (Figura 38) (Ibrahim, Soliman, Kotb, & Ali, 2020)

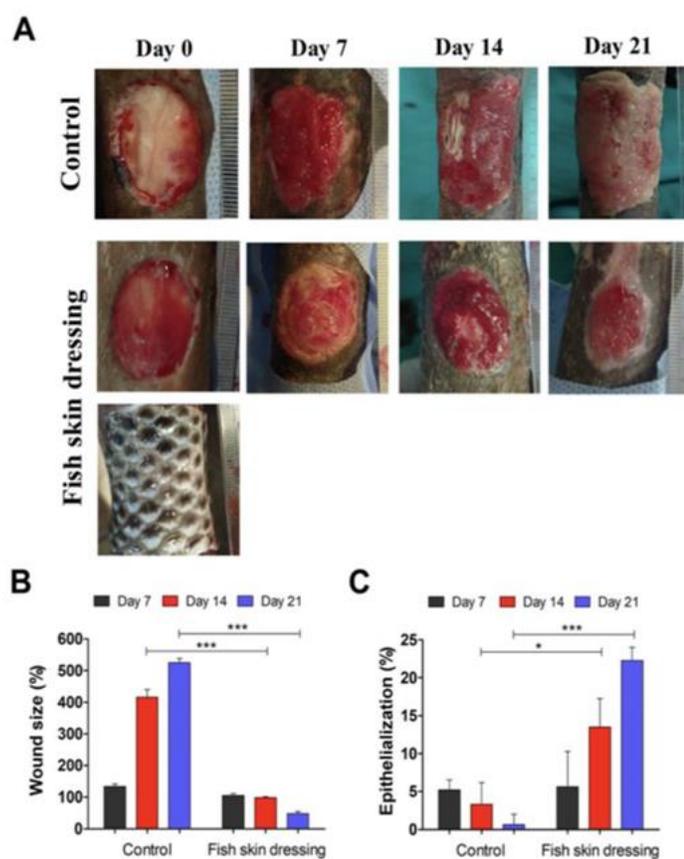


Figura 38. A) Imágenes de las heridas en metacarpos de burros tratadas con piel de tilapia y nano moléculas de plata, B) Gráfica del cierre del área de la herida en días C) Gráfica del área reepitelizada en días, (Ibrahim, Soliman, Kotb, & Ali, 2020).

En 2019 en México se comenzó a estudiar la piel de tilapia como tratamiento para heridas en los caballos en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM y se tiene conocimiento que comienzan a haber estudios en la medicina humana, pero hasta el momento no hay ningún artículo que refiera resultados satisfactorios.

5.2 Propiedades y características

La piel de tilapia es muy similar a la estructura morfológica de la piel humana, tiene alta resistencia a la tracción y la extensión. El tipo de colágeno encontrado en la piel de tilapia es de tipo I en un 70% aproximadamente del total de las proteínas presentes en la piel, está compuesta por dos péptidos α ($\alpha 1$ & $\alpha 2$), contiene un alto peso molecular con cadena β y γ , contiene 19 aminoácidos diferentes como glicina (Gly) en un 31.9%, hidroxiprolina (Hyp) en un 7.7% y Prolina (Pro) en un 11.2% mismos, que son claves para poder mantener la estructura de triple hélice del colágeno, la cual determina la temperatura de desnaturalización del colágeno. Se ha encontrado que el colágeno marino tiene menor inmunogenicidad que el colágeno mamífero, no induce proliferación de linfocitos, así como no induce cambios importantes en los niveles de IgG o IgM y CD4+ (reconocimiento de antígenos y señal de transducción) o CD8+ (muerte de células infectadas) lo que significa que no genera respuestas inmunes en las heridas. La matriz extracelular celular está compuesta principalmente por colágeno al igual que las nano fibras de colágeno, el colágeno de estas acelera la reparación tisular promoviendo la reepitelización y la reconstrucción dérmica, sin generar respuestas inmunes (Zhou, y otros, 2015).

En estudios recientes enfocados en colágeno marino han indicado que su desnaturalización de proteínas se da a los 48°C, la cual es mayor a la temperatura del cuerpo, también se encontró que tiene una buena estabilidad térmica (Sankar , y otros, 2008)

La piel de pescado contiene niveles elevados de proteína (90.6%) parecida a la estructura de colágeno en la piel humana por lo cual el colágeno de la piel de tilapia tiene un alto valor en aplicaciones médicas (Terada, y otros, 2012).

5.3 Mecanismos de acción

Las células esenciales para la reparación tisular son los queratinocitos y fibroblastos en un estudio donde se utilizaron cultivos celulares se observó que hubo una proliferación de queratinocitos humanos en un 114% y fibroblastos en un 132% indicando que las nano fibras de colágeno promueven la adhesión, proliferación y crecimiento celular por medio del transporte de nutrientes gracias a su excelente hidrofilia de las nano fibras de colágeno. La diferenciación de los queratinocitos epidérmicos revelan la rapidez y calidad de la reepitelización, las nano fibras de colágeno regulan la expresión de la involucrina, filagrina (expresados en las capas de la epidermis granulosa y espinosa) y genes de la Tgase I (enzima clave para la formación de los corneocitos); requerida para la formación de la epidermis asociada a los aminoácidos que contiene la piel de tilapia, la Prolina y Tirosina regulan la migración y diferenciación pero Metionina promueve la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos (Terada, y otros, 2012) (Zhou, y otros, 2015).

La regeneración epidérmica aparte de la diferenciación de queratinocitos requiere de su migración al sitio de la herida, a través de las nano fibras de colágeno de tilapia se promueven la expresión de genes múltiples como: MMP-9 y TGF- β 1 que participan en la reparación de las heridas, los cuales juegan un papel importante en la migración de queratinocitos y reepitelización a través de la regulación de la MEC y estimulando la expresión de moléculas efectoras como las MMPs, por lo que se concluye que las nano fibras de colágeno aceleran la reepitelización promoviendo la migración de queratinocitos. Pero los fibroblastos dérmicos también son esenciales en la regeneración, pues son los encargados de la producción del Col-1 involucrado en la síntesis de la MEC, se encontró que el colágeno de las nano fibras puede promover directamente la expresión del gen y proteína de Col-1 (mecanismo paracrino), la transcripción se activa a través de las interacciones con los receptores de TGF- β 1 en las membranas de los fibroblastos dérmicos que promueven la secreción del Col-1 y al mismo tiempo ayudan a la expresión de TGF- β 1 en los queratinocitos. Por lo anterior los resultados en investigaciones han demostrado que las nano fibras de colágeno marino tienen la capacidad de regenerar tejidos. En resultados histopatológicos se ha observado que las nano fibras de colágeno causan una mínima respuesta inflamatoria durante los primeros siete días, así como inducen un adecuado estado

de los factores de crecimiento encargados del proceso de la reparación tisular, encontrando una nueva epidermis a los 14 días (Zhou, y otros, 2015).

5.4 Papel del xenoinjerto de piel de tilapia en el TGE

El uso clínico de la piel de tilapia *Pargo-UNAM* raza sintética conformada por los siguientes grupos genéticos: *Rocky Mountain* (25%), *Oreochromis niloticus* (25%) y *Tilapia Roja de Florida* (50%) creada y criada por investigadores del CEIEGT- FMVZ- UNAM (Calixto Escobar, 2010) esterilizada y tratada, podría ser una opción accesible de usar, por las propiedades que tiene, está formada por fibras de colágeno tipo I y III en mayor grado de tipo I, (Alves, y otros, 2018). Su alto nivel de humedad y tracción la hacen similar a la piel humana, creando un efecto de amortiguador, bloquea la contaminación de la herida, previene pérdida de humedad y proteínas, es una barrera antibacteriana, contribuye con las condiciones ideales para el proceso de curación de la herida y es un producto benéfico para el ambiente (Alves, y otros, 2018).

Las propiedades químicas y físicas de las proteínas de colágeno en los peces son diferentes según el tipo de tejido, sus fibras de colágeno forman una delicada estructura de redes, caracterizada por su termolabilidad, actividad antibacteriana, antioxidante, antihipertensiva, neuroprotectora y antienvjecimiento (González, 2018)

También tiene buena estabilidad térmica, propiedades antiinflamatorias y promueve la proliferación de los queratinocitos, estimula la diferenciación epidérmica a través de la regulación de la expresión genética que involucra a la filagrina y transglutaminasa tipo 1 en los queratinocitos humanos (da Silva, y otros, 2019). Así mismo, en estudios histopatológicos se confirma que las nano fibras de colágeno causan menor grado de respuesta inflamatoria, promueven la reepitelización y reconstrucción dermatológica acelerando la curación de la herida (Zhou, y otros, 2015).

El colágeno de tipo 1 se encuentra en un 90% en todo el cuerpo del caballo, pero específicamente en piel, tendón, vasos sanguíneos y órganos además de ser el componente

principal del hueso, lo que indica que el tener una fuente externa de este componente, ayudaría a proveer a estos tejidos un apoyo al encontrarse en un proceso de reparación (González, 2018).

La formación de TGE, es una frecuente complicación en heridas reparadas por segunda intención en la región distal de los miembros del caballo, hoy en día hay tratamientos para poder evitar el TGE en heridas, como el uso de apósitos de silicona, aplicación tópica de corticoesteroides, vendajes a presión, pero en algunas ocasiones estos tratamientos además de ser dolorosos y costosos, no curan por completo este tipo de heridas y retorna el tejido de granulación sin control, se han utilizado apósitos biológicos, el más usado es membrana amniótica o injerto de piel del mismo equino, teniendo un mayor éxito (Theoret & Schumacher, 2017).

Al implementar este nuevo xenoinjerto estéril de piel de tilapia (Figura 39 y Figura 40) (*Pargo UNAM*), de 0.1 mm de grosor, se busca cubrir heridas con pérdida de piel en una de las regiones con mayor problema para reparar en los caballos. Dejando atrás tratamientos dolorosos y estresantes, dando la oportunidad a un vendaje indoloro, con cambios cada siete días, aminorando el estrés del animal. Este tipo de heteroinjerto ayuda a la reparación tisular de la herida, logrando obtener la cicatriz adecuada para que el animal recobre sus actividades físicas satisfactoriamente.



Figura 39. Imagen de la aplicación del xenoinjerto de piel de tilapia en una herida.
Cortesía: Tatiana Godoy.

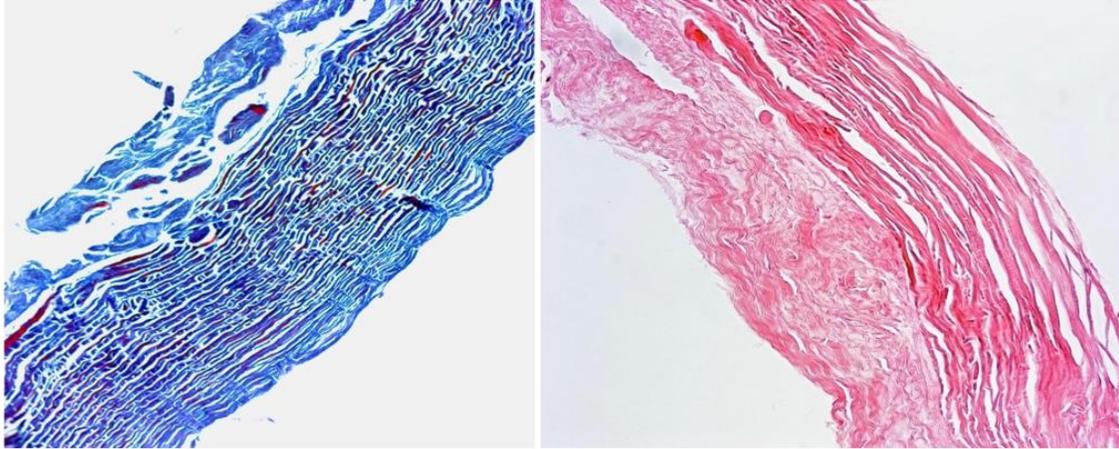
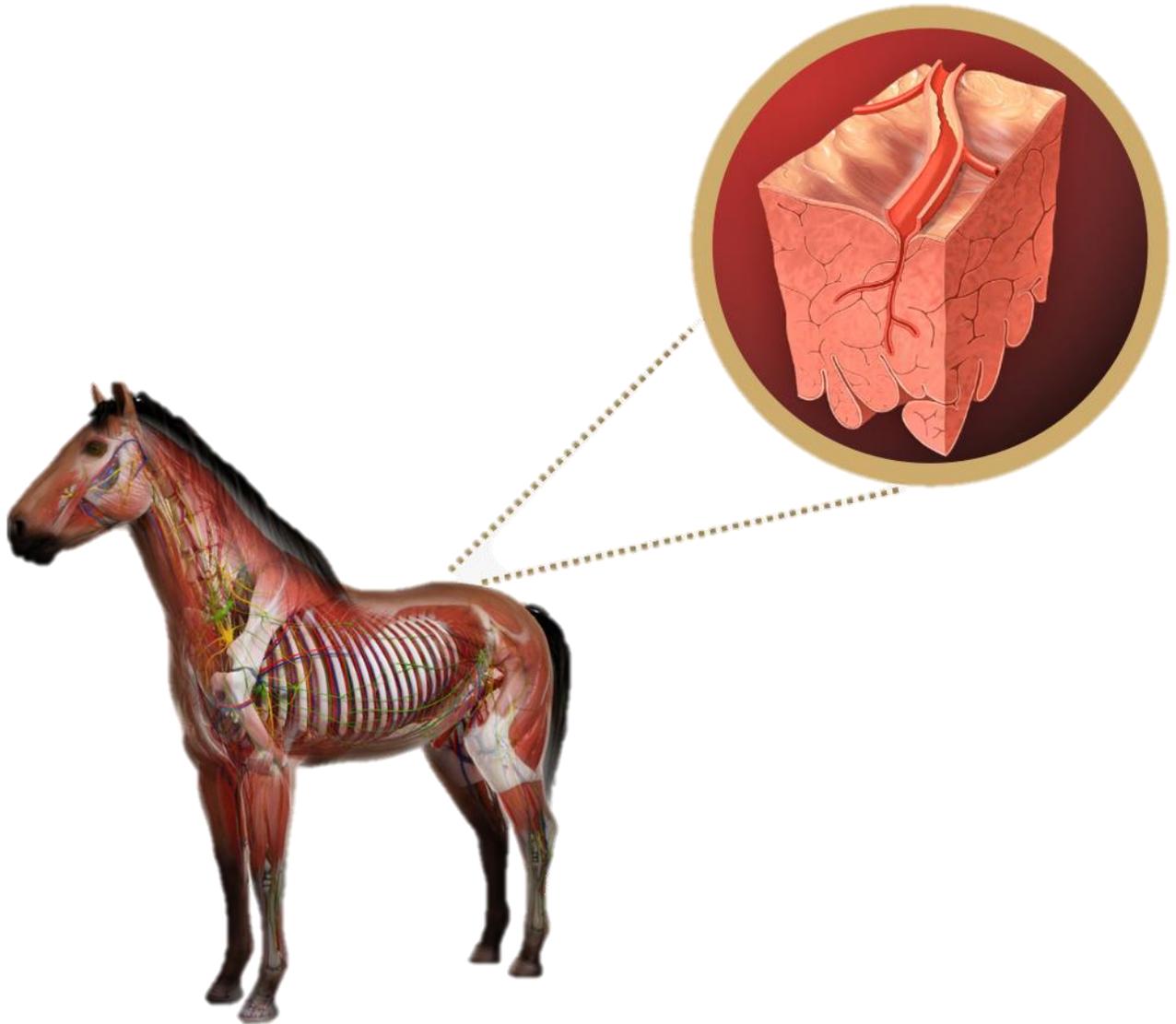


Figura 40. Imágenes de cortes histológicos del xenoinjerto de piel de tilapia *Pargo-UNAM* con las tinciones H&E y Tricrómica de Masson, donde se observan fibras de colágeno tomadas con el fotomicroscopio marca Zeiss.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

7 HIPÓTESIS

8 OBJETIVOS



“La alegría esencial de estar con caballos es que nos pone en contacto con los raros elementos de la gracia, belleza, espíritu y libertad “

Sharon Ralls Lemon

6. Planteamiento Del Problema

En los caballos el crecimiento descontrolado de TGE en heridas de los miembros distales es una alteración en la diferenciación de los fibroblastos, que se ve alterada por diversos factores. A lo largo del tiempo se han investigado nuevos tratamientos para su control, erradicación y reparación.

Con este estudio se busca estandarizar la técnica de xenoinjertos de piel de tilapia para su aplicación en el manejo de heridas por TGE para así determinar el tiempo de recuperación.

6.1. Justificación del estudio

La necesidad de crear un tratamiento innovador, efectivo y alternativo para la reparación tisular ha llevado al uso de materiales biológicos, los cuales han tenido mayor eficacia que los tratamientos convencionales los cuales se ha visto que retrasan la reparación, persistiendo el dolor e inflamación de las heridas y genera altos costos por el tiempo de tratamiento inefectivo.

7. HIPÓTESIS

Los xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*), acelerarán la reparación tisular de heridas con TGE en la región distal de los miembros torácicos y pélvicos del caballo, promoviendo la reparación completa de las heridas y obteniendo una cicatriz normal de buena apariencia, logrando el crecimiento de pelo con pigmento del mismo color antes de la herida.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo general

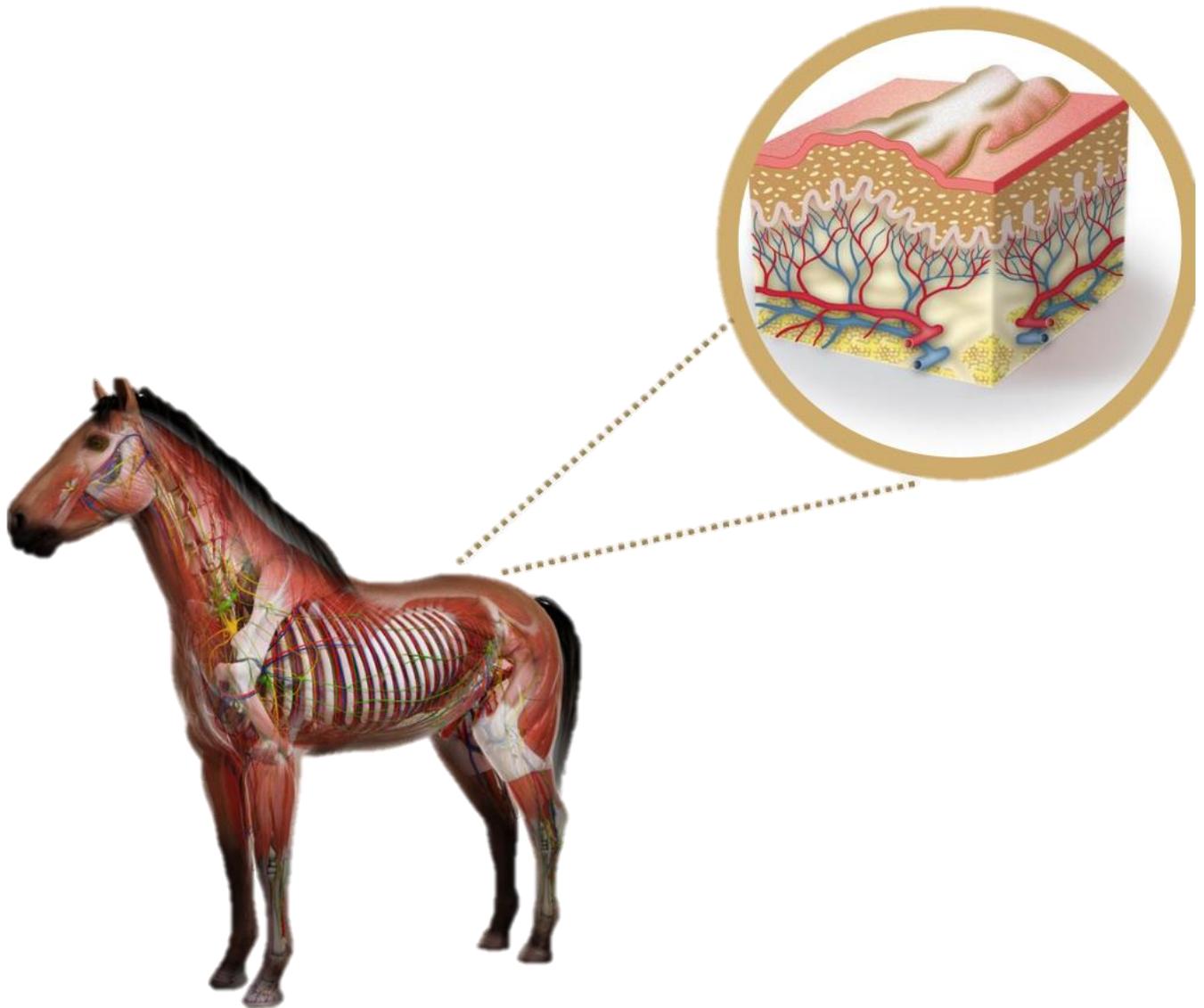
Reparar por completo heridas con TGE localizadas en la región distal de los miembros torácicos y pélvicos del caballo con xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*).

8.2 Objetivos específicos

1. Estandarizar la técnica del uso de los xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo- UNAM*) en heridas por TGE en la región distal de los miembros del caballo.

2. Determinar el tiempo de recuperación promedio con el uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*) mediante un análisis de regresión lineal simple.
3. Clasificar por histopatología el tipo de lesiones previas al uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*).
4. Clasificar el tipo de cicatriz obtenida al final del tratamiento.

9 MATERIAL Y MÉTODOS



“En los ojos del caballo brillan estrellas llenas de sabiduría y coraje para guiar a los hombres de los cielos “

Jodie Mitchell

9.1 Área de estudio

El estudio práctico se realizó con caballos procedentes de diferentes localidades de México dedicados al paseo, charrería, salto, reproducción y retiro, que tuvieron heridas con TGE en la región distal de los miembros del caballo.

El procesamiento de las muestras, análisis y fotografías se realizaron en el departamento de patología ubicado dentro de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ UNAM) localizado en Avenida Universidad 3000, Coyoacán, C.U; 04360 CDMX.

9.2 Diseño experimental

Se trataron 26 heridas localizadas en miembros torácicos y pélvicos de los equinos que requerían curación por segunda intención y presentaban TGE. Con xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*), se obtuvieron las medidas iniciales (largo, ancho, grueso y perímetro) de las heridas con una escuadra graduada en centímetros (escuadra E.L.), un vernier y el software para computadora ImageJ®, esta herramienta se utilizó para medir el área de las heridas (Carpentier, y otros, 2020), especificando la región y miembro afectado, las heridas se continuaron midiendo cada semana después de cada recambio de vendaje.

Procedimiento

Se evaluó a cada caballo que presentó dichas heridas, después de realizar un examen físico para determinar si era necesario el uso de analgesia y tranquilización para el siguiente paso, se rasuró la periferia de la herida, dejando 2 cm aproximadamente de circunferencia, se lavó la herida con solución salina y clorhexidina al 2% diluida al 0.05%, se retiró cualquier residuo de materia orgánica y posteriormente se sujetó al equino con un almartigón y ronzal, se procedió a utilizar como protocolo la tranquilización con Xilacina al 10% (0.5 –1.1 mg /kg IV) o butorfanol (0.01– 0.1 mg/kg IV).

Solo en un caso se aplicó anestesia general, en el cual se empleó un catéter en vena yugular del #14, se fijó con sutura, Se colocó una llave de tres vías y se conectó una solución salina fisiológica (SSF), con la intención de tener una vía permeable y aplicar los fármacos requeridos.

Después de 5 a 10 minutos de la administración del tranquilizante al caballo, se realizó un bloqueo regional del área afectada con lidocaína al 2%, la cantidad dependió del caso (la escisión se puede realizar sin desensibilizar la región donde se encuentra la herida, ya que el tejido de granulación no está inervado (Theoret & Schumacher, 2017), pero se realizó por seguridad.

Una vez desensibilizada el área afectada se realizaron dos procedimientos a elegir dependiendo el caso:

1) Desbride quirúrgico: Se colocó un torniquete con venda Smarch (látex grosor 7.5 cm) durante el procedimiento, (no más de 30 minutos) para el procedimiento se utilizó una navaja de bisturí o cuchillo estéril; la escisión comenzó en el aspecto más distal de la herida y progresó en sentido proximal, para que la hemorragia no oscureciera el campo quirúrgico, hasta retirar todo el exceso de tejido de granulación, (Theoret & Schumacher, 2017) dejando bordes lisos y suaves.

2) Toma de biopsia: con un sacabocado dermatológico, se tomó una muestra del centro y la periferia tomando tejido sano y dañado con una profundidad de aproximadamente 0.5 cm previamente, se tenía listo un recipiente con formalina buferada al 10% para introducir las muestras, transportarlas al laboratorio y analizarlas para histopatología del departamento de Patología de la FMVZ ; dicho procedimiento consistió en 2 partes: la recolección del tejido de granulación y el procesamiento de la biopsia se llevó a cabo en el laboratorio de histopatología del departamento de Patología de la FMVZ. Una vez tomada la muestra se registró llenando los datos del paciente (nombre, identificación única, fecha de nacimiento y sexo), se etiquetó el recipiente (identificación del paciente, nombre y dirección del dueño, nombre del estudio, procedimiento realizado para la obtención, sitio donde se tomó, fecha de obtención y fecha de recepción e historia clínica). Se fijó en formol buferado al 10% con un tiempo de fijación de 24 a 72 horas (los tiempos variaron por la pandemia COVID- 19) y posteriormente se transportaron al laboratorio de Patología de la FMVZ.

Cada una de las muestras se midió, se realizó una breve descripción macroscópica, se cortaron y se incluyeron en una cápsula (rejilla) (Figura 42)(Figura 41), se incluyó en una cápsula para ser procesadas en el histoquinete donde se deshidrató, se aclaró (xylene), se infiltró (parafina), se hicieron cortes en un micrótomo (4 a 5 micras) y se tiñó con

hematoxilina y eosina (HyE), para posteriormente ser observadas en el microscopio óptico y determinar el diagnóstico del tejido (Lott, y otros, 2020).

También se tomaron dos muestras del xenoinjerto de piel de tilapia, para mostrar algunas de sus características microscópicas y ultraestructurales; se fijaron en glutaraldehído para realizar su evaluación en microscopía electrónica y en formol buferado al 10 % para su evaluación en histopatología (Figura 41).



Figura 41. MVZ. Adriana Méndez realizando el procesamiento de muestras en el laboratorio de patología, la piel de tilapia se introdujo en un tubo con glutaraldehído al 2.5%.

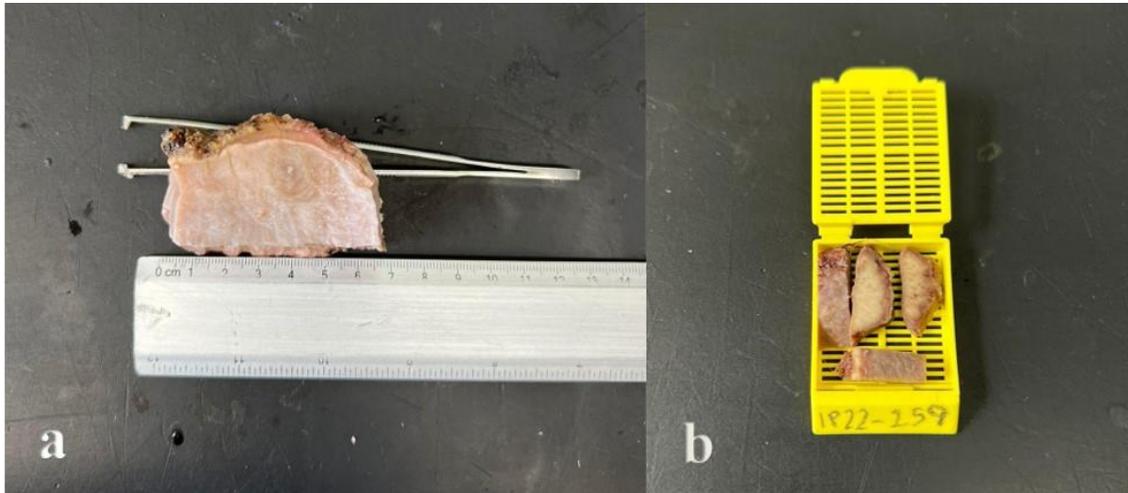


Figura 42. a) biopsia de que paciente de 7 cm por 4 cm. b) fragmentos de tejidos incluidos en un cassette e identificadas para su proceso.

Una vez lista la herida postquirúrgica, se aplicó la técnica de xenoinjertos de piel de tilapia, realizando cambios de vendaje cada 7 días (la duración del vendaje se determinó tomando en cuenta la evolución de los pacientes en estudios realizados en heridas por quemaduras en humanos (Lima Júnior, y otros, 2020) y la duración viable de un vendaje en la parte distal de un miembro del equino, ya que esto depende también del movimiento y cuidado de este. También se encontró una referencia de un vendaje con duración de 7 días en estudios similares en caballos (da Silva, y otros, 2019). Cada vez que se realizaba un cambio de vendaje se volvían a medir las heridas, éstas mediciones se realizaron cada semana hasta completar la reparación tisular total de cada uno de los pacientes.

9.2 Técnica del uso de xenoinjertos de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*)

Se desarrolló la técnica del uso de xenoinjertos de piel de tilapia en heridas por TGE de acuerdo con (Andrea, 2019) el tratamiento ideal para una herida es mantener cubierta favoreciendo la humedad y libre de materia orgánica.

El xenoinjerto de piel de tilapia mantiene el lecho de la herida húmedo después de la toma de biopsia o el desbride quirúrgico, facilitando la migración celular al área afectada y

estimulando la producción de las células necesarias para la formación del nuevo tejido así de esta forma logrando la reparación tisular de la herida.

9.3 Valoración de las heridas con presencia de TGE

Se seleccionaron 26 heridas con presencia de TGE.

- Se le realizó un examen físico y toma de constantes fisiológicas a cada paciente (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar, movimientos intestinales, pulso digital y peso).
- Se evaluaron las heridas para determinar los riesgos y complicaciones de una herida abierta, con el acrónimo TIME se evaluó el tamaño, profundidad, naturaleza, duración, parámetros relacionados con el paciente, tratamientos anteriores, localización, entorno, características importantes de los bordes para determinar el tipo de desbride que requerían las heridas. En algunos casos se seleccionó el desbride quirúrgico por seguridad y eficacia para estimular la reparación de las heridas.
- Se evaluó la condición del proceso de inflamación, es decir: dolor, calor, tumefacción y rubor, mismo que debía ser controlado para detener el crecimiento desordenado del tejido de granulación.
- Se evaluó si había presencia de infección para poder complementar el tratamiento por vía sistémica.
- El manejo de la humedad fue importante para poder crear un balance en la reparación de la herida, no podía haber una humedad excesiva ni tampoco casi nula ya que esto interferiría con el proceso de la reparación y también fue importante evaluar las características del exudado: cantidad, color, olor, viscosidad y apariencia.

Esta evaluación se llevó a cabo con el fin de optimizar las condiciones requeridas y obtener un buen lecho en las heridas para obtener un avance epitelial, finalizada la evaluación se tomó una foto para el registro (Figura 43) (Atkin, y otros, 2019).



Figura 43. pMVZ Tajin Cabello y pMVZ Dafne Legaria tomando la fotografía para el registro gráfico.

9.4 Manejo del dolor y antimicrobianos

Cada paciente fue distinto y por lo tanto cada abordaje de las heridas fue completamente diferente, Theoret & Schumacher, 2017 refieren que el desbride quirúrgico del TGE se puede realizar sin desensibilizar la región donde se encuentra la herida, ya que el tejido de granulación no está inervado. En este estudio, desde la primera intervención se pudieron identificar, algunos comportamientos que indicaron la molestia, dolor y hartazgo de los pacientes, por lo que se profundizó la evaluación de dolor en ellos, y se decidió realizar un protocolo de analgesia para poder ofrecer mayor comodidad posible a los pacientes (Guedes , 2017) (Mathews, y otros, 2014) (Mama, Khursheed, & C, 2019).

Como parte del protocolo a todos los pacientes se les administró la siguiente premedicación:

- Antibiótico: Se utilizó Penicilina G procaínica IM (20,000 – 40,000 UI/kg BID) y Gentamicina IV (6.6 mg/kg IV SID)
- Antiinflamatorio: Meglumina de Flunixin (1.1 mg/kg IV, SID) Fenilbutazona (2 mg/kg IV SID)

Mismos que se aplicaron por 3 días consecutivos cada 24 horas. Si se observaba un grado de molestia mayor en el paciente se aplicaba el antiinflamatorio cada 12 horas, en el caso de caballos con difícil manejo o con la posibilidad de poder adquirir otro tipo de antiinflamatorio se utilizó Fenilbutazona oral de igual forma por 3 días.

9.5 Anestesia local y bloqueos

A cada uno de los caballos se sujetó con un almartigón y ronzal para poder tener un mejor control, después se rasuró la zona (Figura 44) dejando un margen entre la herida y periferia de 2 cm, se administró Xilacina al 10% (0.2 mg/kg – 1.1 mg/kg IV) para su tranquilización (en caso de ser necesario se aplicó antes de rasurar el área), se esperó 5 min para preceder con la manipulación del área, se lavó con jabón quirúrgico, se embrocó y se procedió a la desensibilización.



Figura 44. MVZ. Alejandro Sigler realizando el proceso de rasurado del paciente para su posterior manejo, tomada por pMVZ Dafne Legaria.

Una vez lista el área se realizó un bloqueo regional en anillo directamente en el área cercana

al tejido dañado cuidando no lastimar los bordes de la herida y en algunos casos se utilizaron bloqueos en nervios periféricos con lidocaína al 2% utilizando una aguja de calibre #25 (la cantidad empleada dependió del área o extensión de la herida), se dejó actuar 5 min y después se prosiguió a realizar el desbride quirúrgico o toma de biopsia (Figura 45).



Figura 45. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso de bloqueo regional en anillo directamente en el área de la herida con lidocaína al 2%.

En uno de los casos clínicos se aplicó anestesia fija (debido a que tenía un temperamento difícil y el manejo no permitió que se hiciera una anestesia local) con el siguiente protocolo: Se administró Xilacina al 10% (0.2 mg/kg – 1.1 mg/kg IV) para su tranquilización, se colocó un catéter del número #16 se fijó con sutura, se colocó una llave de tres vías, se conectó un recipiente de 1L de SSF y se procedió a la sedación con Ketamina (2.2 mg/kg IV), utilizando Gliceril Guayacol éter para el mantenimiento de la anestesia, la dosis fue a efecto, estos procedimientos solo se realizaron en la semana 0.

9.6 Desbride quirúrgico o toma de biopsia

Desbride quirúrgico: Una vez bloqueada la región, se colocó un torniquete con venda Smarch (látex grosor 7.5 cm) durante el procedimiento. No se colocó más de 30 minutos el torniquete, previamente ya se tenía lista una mesa con todo el material necesario para realizar el procedimiento, se utilizó mango de bisturí con navaja, cuchillo filoso (grande, mediano o chico), pinzas Addson con dientes y sin dientes, tijeras Metzenbaum curvas, pinzas mosquito de hemostasia, (previamente lavado con clorhexidina y desinfectado con solución germicida Krit 12% explica) en algunos casos se tuvo la posibilidad de tener material esterilizado con autoclave. La primera escisión comenzó en el aspecto más distal de la herida y progresó en sentido proximal, para que la hemorragia no oscureciera el campo quirúrgico, hasta retirar todo el exceso de tejido de granulación, hasta dejar bordes lisos y suaves, con la intención poder realizar también una mejora estética en la zona afectada (Figura 46 y Figura 47) (Theoret & Schumacher, 2017). Una vez terminado el procedimiento, se aplicó un vendaje a presión con hielo o refrigerantes y venda elástica de 10 cm o 15 cm para inducir una rápida hemostasia, el cual se dejó de 1 a 3 horas, dependiendo la rapidez de la coagulación del paciente, en algunos casos se pudo dejar el vendaje a presión por 24 horas, después de una parcial hemostasia se retiró el vendaje exponiendo la herida.



Figura 46. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso toma de biopsia con navaja con ayuda de una venda Smarch, tomada por pMVZ Tajin Cabello.



Figura 47. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso de desbride quirúrgico con ayuda de una venda Smarch, tomada por pMVZ Tajin Cabello.

Toma de biopsia: Una vez anestesiada el área de interés (previamente lista una mesa con todo el material necesario para realizar el procedimiento); se utilizó un sacabocado dermatológico de 0.5 mm a 1 cm (Figura 48) con el cual se tomó el tejido para la biopsia, realizando movimientos circulares a presión hacia dentro con la intención de poder llegar a tejido sano, las áreas de donde se tomaron las muestras en el centro y periferia de la herida, se depositaron en un recipiente con formol buferado al 10% y se transportaron al laboratorio para analizarlas mediante el estudio histopatológico; en el laboratorio de Patología de la FMVZ, UNAM, una vez terminado el procedimiento se aplicó un vendaje a presión y se dejó 30 minutos, después de completarse la hemostasia se retiró el vendaje exponiendo la herida.



Figura 48. Toma de biopsia con acabado dermatológico, tomadas por pMVZ Tajin Cabello.

9.7 Aplicación y fijación del xenoinjerto de piel de tilapia

Después se retiró el vendaje y se tomaron fotos (Figura 49) de las mediciones con una escuadra graduada en centímetros y un Vernier, especificando la región y miembro afectado con el fin de tener un control del cierre de la herida, la primera medición fue tomada como parte de la semana 0, se hicieron fotos semanales para poder obtener la medida del área en el software ImagenJ R (Figura 50).



Figura 49. pMVZ Tajin Cabello y pMVZ Dafne Legaria realizando las mediciones para la bitácora del caso, tomada por eMVZ Nuria López.



Figura 50. Mediciones de la lesión en el software Imagen J.

Se lavó la herida y la periferia con gentileza utilizando SSF y clorhexidina al 2% diluida al 0.05%, hasta retirar cualquier residuo contaminante y los coágulos se retiraron con las yemas de los dedos utilizando guantes (Figura 51).

Al estar limpia la herida se aplicó el antiséptico DPE plus (extracto cítrico, ácido ascórbico y glicerina) se secó con una gasa la periferia de la herida, se dejó al aire libre de 5 a 10 minutos mientras se absorbía el antiséptico y se secaba un poco la región, en el tiempo de espera se preparó el material que se utilizaría para la aplicación del xenoinjerto (Figura 52).



Figura 51. pMVZ Tajin Cabello lavando la herida y periferia con SSF y clorhexidina al 2% diluida al 0.05%, tomado por pMVZ Dafne Legaria R.



Figura 52. Mesa preparada con el material a utilizar para la aplicación del xenoinjerto, tomada por pMVZ Tajin Cabello.

Después se procedió a la aplicación de los xenoinjertos estériles de piel de tilapia:

- En un riñón metálico estéril se agregaron 100 ml de SSF donde se enjuagó e hidrató el xenoinjerto estéril de piel de tilapia, es importante considerar la medida de la lesión para acoplar el xenoinjerto a su medida, cubriendo toda la herida y el margen de seguridad de máximo 2 cm (Figura 53).



Figura 53. Preparación de un riñón de acero inoxidable con 100 ml de solución salina, tomada por pMVZ Tajin Cabello.



Figura 54. Preparación de un riñón de acero inoxidable con 100 ml de solución salina, tomada por pMVZ Tajin Cabello.

- Se cortó con tijeras de mayo estériles un lado de la bolsa al alto vacío donde venían empaquetados los xenoinjertos de piel de tilapia (Figura 54).
- Se abrió el empaque cuidando la esterilidad, se utilizaron guantes estériles para tomar la piel de la bolsa, una vez tomado el xenoinjerto con los guantes se colocó en SSF sobre el riñón estéril de acero inoxidable.
- Se enjuagó e hidrató y se aprovechó para poder hacer los cortes necesarios para su aplicación (Figura 55 y Figura 56).



Figura 55. Extracción del xenoinjerto estéril de piel de tilapia del empaque cuidando la esterilidad, tomada por Esteban López.



Figura 56. Enjuague en SSF sobre el riñón de acero inoxidable y corte del xenoinjerto de piel de tilapia.

- Se prosiguió a colocar el xenoinjerto sobre la herida, la aplicación se llevó a cabo por dos métodos:
 1. Aplicación directa (Figura 57) consistió en tomar la piel del riñón y aplicarla en la herida, la facilidad de la adhesión es muy buena ya que donde no hay epidermis, se adosa de una forma casi perfecta.



Figura 57. Aplicación directa del xenoinjerto de piel de tilapia en herida de paciente, tomada por Esteban López.

2. En forma de apósito (Figura 58 y Figura 59) se colocó el xenoinjerto de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*) sobre una cama de gasas (el número depende del tamaño de la herida), colocándolo en forma de apósito en la herida (Figura 60), este método fue utilizado en caballos con difícil manejo ya que inmediatamente se puede colocar el vendaje.



Figura 58. Preparación de apósito para colocar el xenoinjerto de piel de tilapia, tomada por pMVZ Tajin Cabello.



Figura 59. Aplicación del apósito con el xenoinjerto de piel de tilapia en herida de paciente, tomada por eMVZ Nuria López.



Figura 60. Fijación de apósito con el xenoinjerto de piel de tilapia con vendaje, tomada por MVZ Yeimi López.

En ambos métodos se procedió a realizar un vendaje: la primera capa del vendaje, fue el xenoinjerto de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*) en contacto directo con la herida fijado con una venda elástica blanca o guata; como segunda capa, se utilizó algodón o gasa absorbente en rollo, cubriendo los bordes superior e inferior de la herida y como última capa se cubrió todo el vendaje anterior con una venda autoadhesiva (vet-rap, EUA) fijando los bordes de esta última con venda adhesiva (Elasticon, Elastic EUA), los vendajes se modificaron dependiendo de la región anatómica, (Figura 61) (Elce, 2016).



Figura 61. Tipos de vendajes realizados a pacientes para fijación de apósitos, tomada por pMVZ Tajin Cabello.

A partir de la semana 1, se retiró el vendaje cuidadosamente con tijeras (Figura 62) fue importante no arrancar el xenoinjerto adherido ya que se podía caer la costra formada y retrasar la reparación, por lo cual si se observaba que estaba completamente fijo se irrigaba con agua a presión para rehidratar la piel de tilapia (Figura 63) y desprenderla fácilmente. Se descubría la herida, se irrigaba con SSF y se media (largo, ancho y grosor), después se realizaba el procedimiento antes mencionado cada semana hasta que la herida se reparará por completo.



Figura 62. pMVZ Dafne Legaria retirando vendaje con tijeras de vendaje, tomada por pMVZ Tajin Cabello.



Figura 63. A) xenoinjerto de piel de tilapia después de una semana de tratamiento, B) hidratación de xenoinjerto para retirarlo, tomadas pMVZ Dafne Legaria.

Así mismo también se evaluó una muestra de piel de tilapia mediante histología y microscopia electrónica de transmisión, la cual se fijó en dos reactivos 1) Formol buferado al 10% y 2) Glutaraldehído al 2.5% con la finalidad de observar sus características ultraestructurales (Figura 64).

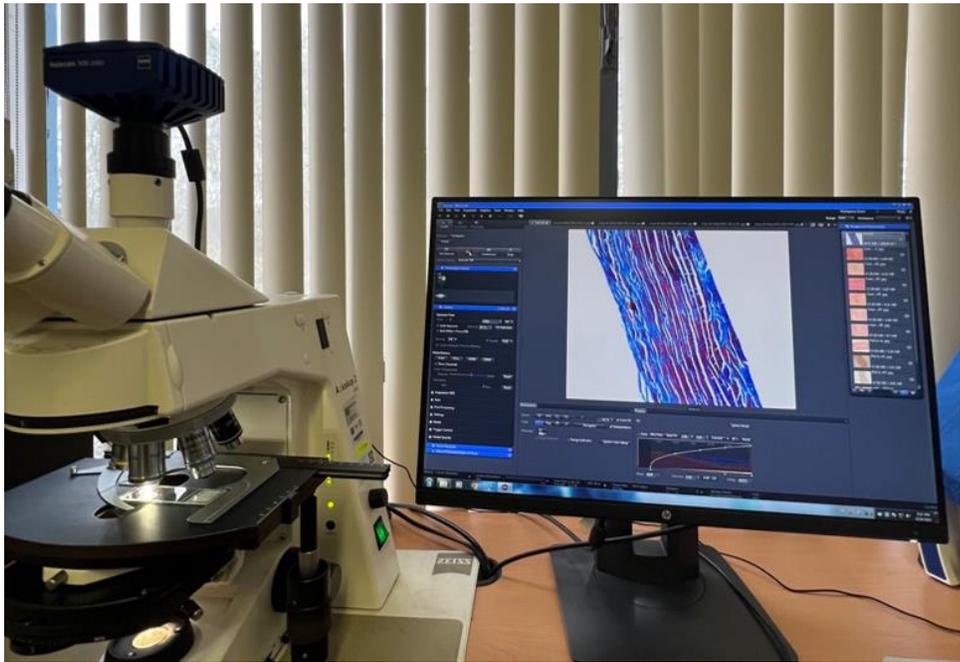
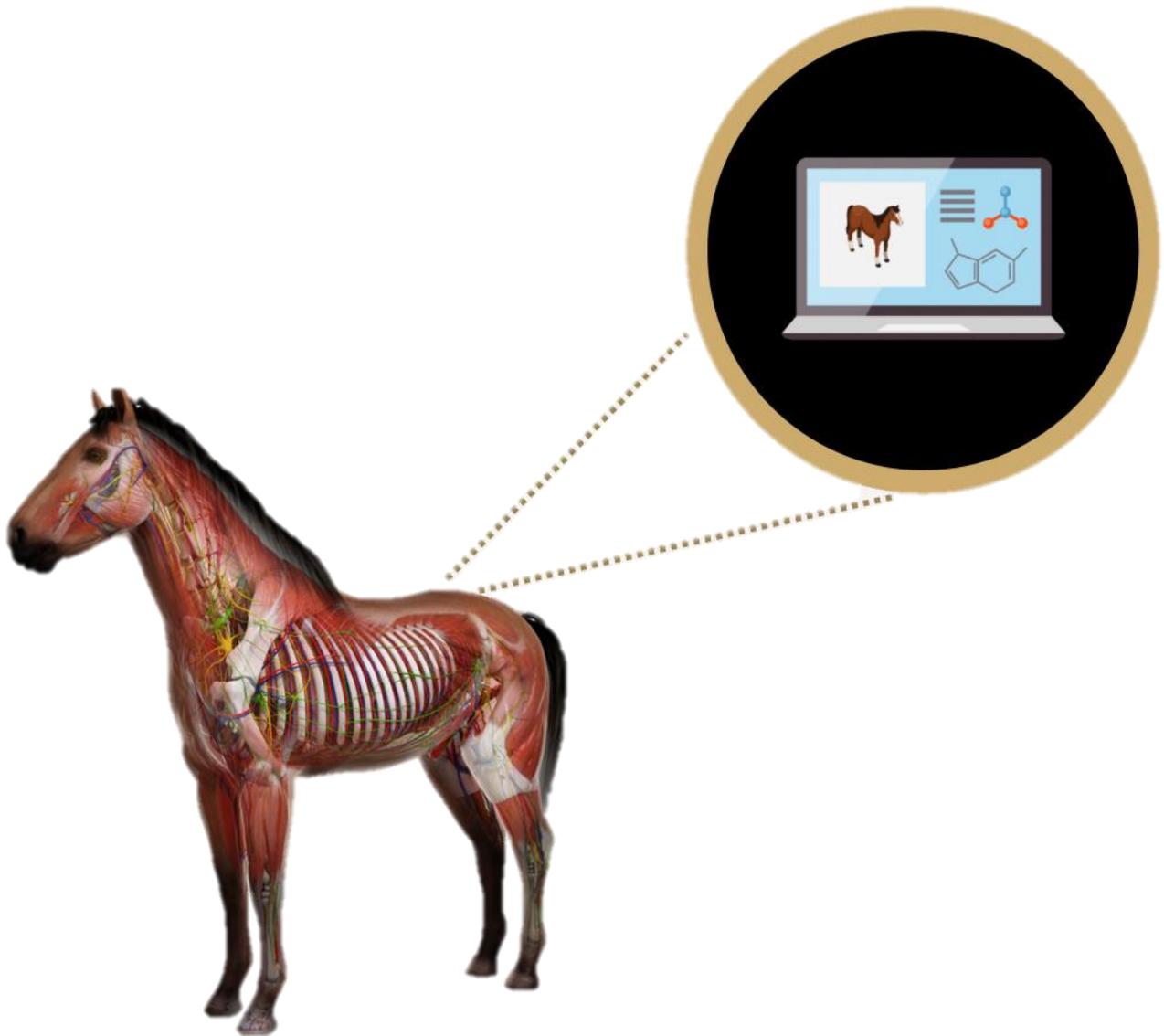


Figura 64. Laminilla de piel de tilapia con la tinción tricrómica de Masson observada con la foto microscopio Carl Zeiss, y fotografiada con el programa Zen.

10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO



*“Un caballo galopa con los pulmones, sigue con el corazón
y gana con su carisma”*

Tesio

Para determinar el tamaño de muestra se usó un muestreo probabilístico para un promedio, considerando un muestreo piloto (n=9) del tiempo promedio de recuperación de las lesiones, a partir de este, se estimó el tamaño de muestra con base en la siguiente ecuación:

$$n = \frac{Z^{\frac{\alpha}{2}} s^2}{\delta^2}$$

Donde: $Z^{\frac{\alpha}{2}}$ es el valor de la distribución Normal Estándar que proporciona una confiabilidad en la estimación del 95%; s^2 es la varianza del tiempo promedio de recuperación (2804.76 días²) obtenida del muestreo piloto; δ^2 es la precisión o error máximo de estimación que se determinó en 18 días, es decir, se desea alejar el verdadero valor del parámetro ± 18 días. El tamaño de muestra estimado con estas condiciones fue un total 33 heridas, (García, Reding Bernal, & López Alvarenga, 2017).

Sin embargo, para la fecha final del estudio la cantidad de lesiones programadas no se consiguió, alcanzándose a coleccionar solo 26 lesiones por lo que el muestreo tuvo que ser modificado a uno por conveniencia. De estas 26 lesiones solo 25 se repararon en su totalidad; la faltante salió del estudio a los 49 días ya que no se veía mejoría y a petición del propietario se le modificó el tratamiento.

Para determinar la proporción de efectividad del tratamiento se emplearon las 26 lesiones y se obtuvo como el cociente del número de lesiones recuperadas en su totalidad entre el número total de lesiones tratadas.

$$\text{Proporción de lesiones recuperadas} = \frac{\text{Número de lesiones recuperadas}}{\text{Total de lesiones tratadas}}$$

A esta proporción de lesiones recuperadas se obtuvo una estimación por intervalo al 95% de confianza.

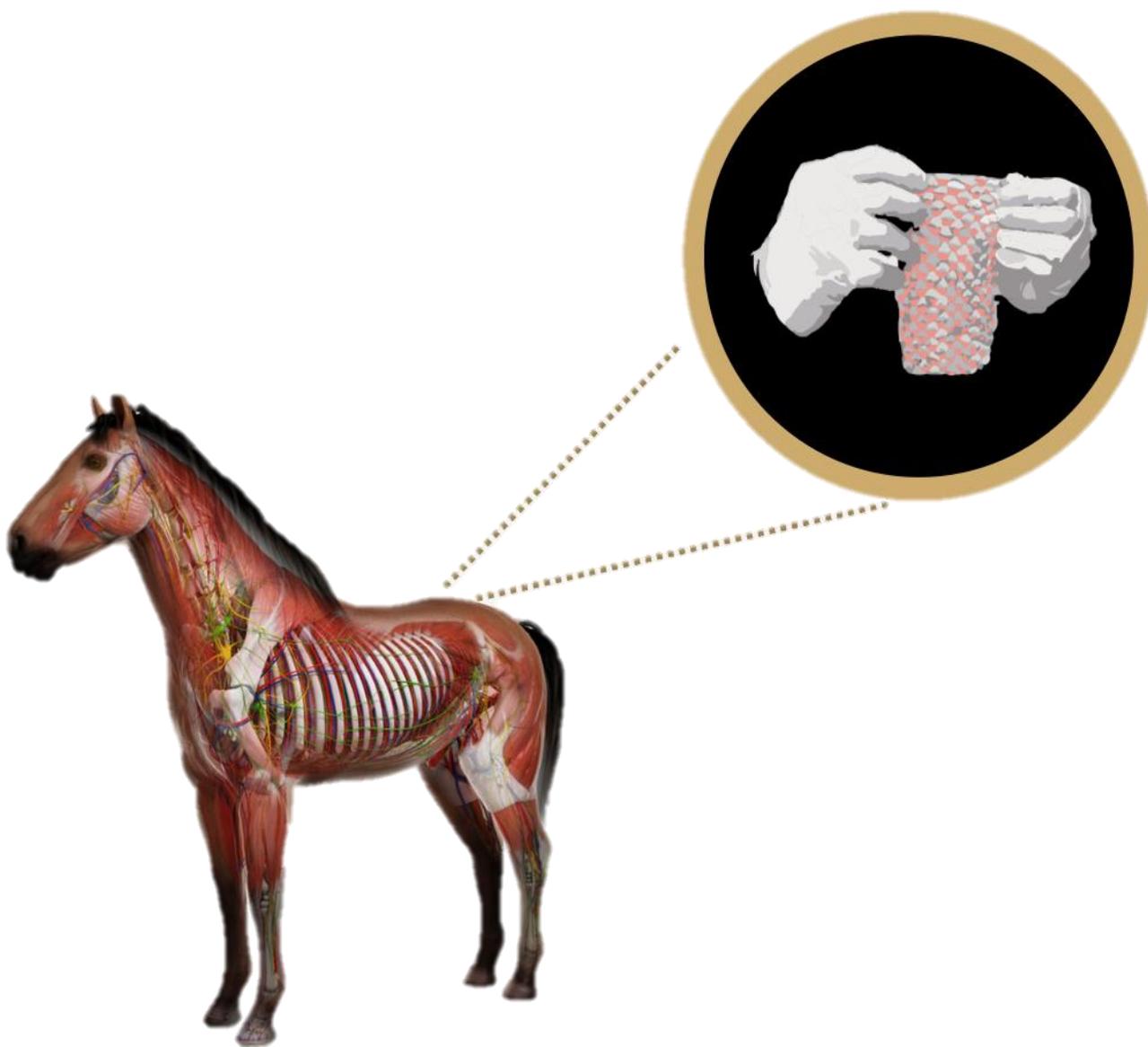
Las variables respuestas consideradas fueron: el área inicial de la lesión y su área al final del tratamiento con el xenoinjerto, así como el tiempo de recuperación. Los datos se concentraron en una base de datos elaborada en el programa Excel (Microsoft, 2019). Para el análisis de la información se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 25, IBM®, 2017. Para todos los análisis se empleó un nivel de significancia del 5% ($\alpha=0.05$).

Para determinar la reducción del área de la lesión con el tratamiento de xenoinjerto se realizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, dado que la variable diferencia entre el área de la

lesión al día 0 y el día de la última medición en que se dio de alta al paciente no presentaba una distribución normal. (Quispe Andía, Calla Vásquez, Yangali Vicente, Rodríguez López, & Pumacavo Palomino, 2019).

La determinación de la asociación entre el tiempo de recuperación promedio con la área promedio de las heridas fue mediante un diagrama de dispersión; un análisis de correlación (R) de Pearson; la determinación en el incremento o disminución del tiempo promedio de recuperación de la lesión explicado por el área de la lesión se realizó una regresión lineal simple (Franklin, Valmore , Hernández, & García Álvarez , 2019), con esto se estimó la ecuación de predicción para el tiempo de recuperación en cuanto a la extensión de las lesiones y se estimó el coeficiente de determinación (R^2) que evalúa cuanto de la variación total del tiempo de recuperación es explicada por la superficie de la herida.

11 RESULTADOS



“Un caballo te permite volar sin alas”

Anónimo

11.1 Estandarización de la técnica del uso de los xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo- UNAM*).

La estandarización de la técnica del uso de los xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*) en heridas por TGE se describió detalladamente en la parte de MATERIAL Y MÉTODOS (p. 71).

11.2 Determinación del tiempo de recuperación promedio con el uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo- UNAM*) mediante un análisis de regresión lineal simple.

El tratamiento con los xenoinjertos de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*), fue eficaz en 25/26 heridas (96%), es decir, se obtuvo una efectividad entre el 88% al 100% con una confianza del 95%. Solo una de las heridas no cumplió con los criterios de inclusión ya que no fue eficaz la técnica en ella, por lo cual a petición del dueño se decidió hacer un cambio de tratamiento al día 49 (Cuadro 3).

Proporción ± Error Estándar	Intervalo de confianza para la proporción (95%)
0.96 ± 0.04	(0.88, 1.0)

Cuadro 3: Eficacia del tratamiento con el uso de Xenoinjertos de piel de tilapia (n=26)

El área inicial promedio de las lesiones estudiadas fue de $2744.09 \pm 3136.28\text{cm}^2$, con un área mínima de 209.36 cm^2 y máxima de 14463.68 cm^2 . Para estas, el tiempo promedio de recuperación fue de 67.84 ± 40.01 días con un mínimo de tiempo de 21 días y un máximo de 168 días (Cuadro 4).

Variable	Mínimo	Máximo	Media ± Desviación Estándar
Área (cm ²)	209.36	14077.61	2744.09 ± 3136.28
Tiempo (días)	21	168	67.84 ± 40.01

Cuadro 4: Tiempo de Recuperación y el Área inicial de la lesión (n=25).

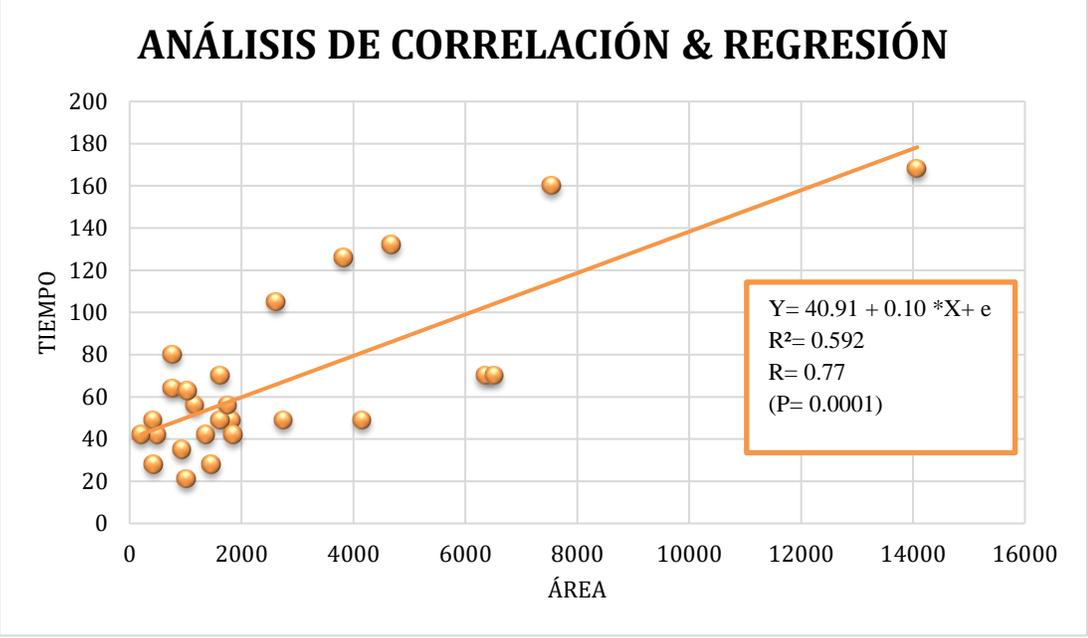
Se encontró diferencia significativa entre la diferencia promedio del área inicial y final de la lesión (P=0.0001), lo que quiere decir, que para este estudio los xenoinjertos de piel de tilapia permitieron la reparación total de las heridas.

El área de la lesión promedio y el tiempo de recuperación promedio mostraron una relación positiva, significativa del 77% (P=0.0001), es decir, a mayor área de lesión se tendrá un mayor tiempo de recuperación (Gráfica 1).

Conforme el área de la lesión se incremente un cm², el tiempo de recuperación promedio se incrementará 0.01 días (P=0.0001). La ecuación de predicción para el tiempo de recuperación promedio para lesiones con áreas entre **209.36 a 14463.68 cm²**, es la siguiente (Gráfica 1):

$$\hat{Y} = b_0 + b_1X + e \quad \hat{Y} = 40.91 + 0.01X + e$$

El modelo de regresión lineal simple explicó el 59.2% (R²) de la variación total del tiempo de recuperación promedio de la lesión solamente con el área de esta (Gráfica 1).



Gráfica 1. Correlación entre área inicial y tiempo de recuperación.
Nota: **Y**: tiempo de recuperación, **X**: área de la herida y **e**: error aleatorio).

11.3 Clasificación de las lesiones previas a la aplicación de xenoinjertos estériles de piel de tilapia mediante histopatología

A continuación, se muestran los resultados (Cuadro 5) del estudio histopatológico realizado a cada uno de los pacientes por medio de una biopsia tomada en la semana 0 del tratamiento.

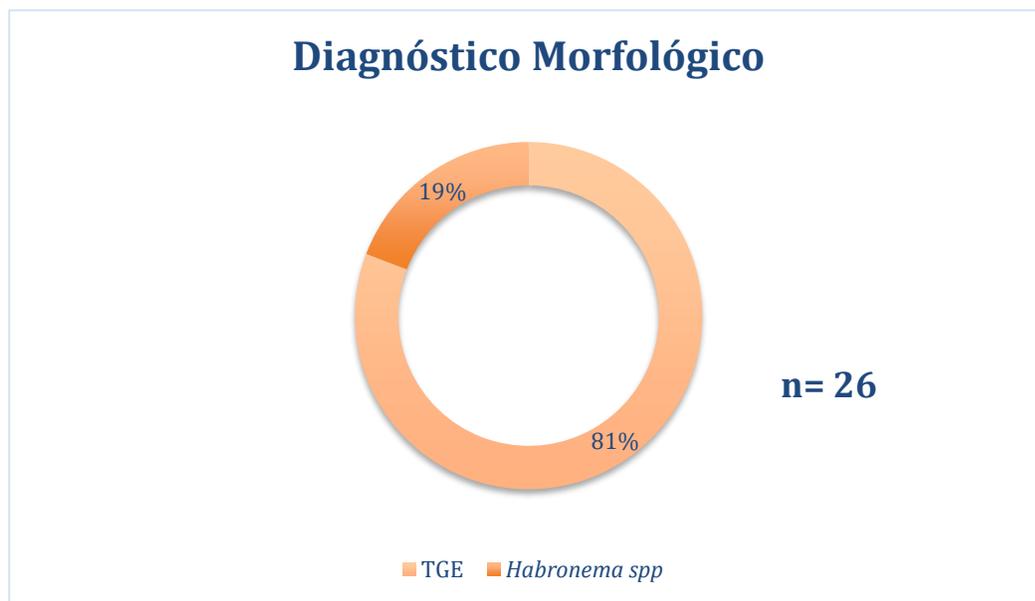
Número de caso	Localización de Herida	Diagnóstico Morfológico
Caso 1	Región dorsal del menudillo del MPI	Dermatitis ulcerativa grave difusa con tejido de granulación
Caso 2	Región dorsal del menudillo del MTI	Dermatitis granulomatosa y fibrosante grave con tejido de granulación
Caso 3	Región medial del menudillo del MTI	Dermatitis granulomatosa y eosinofílica grave difusa con larvas de <i>Habronema spp.</i>
Caso 4	Región dorsal de la cuartilla extendida hacia la banda coronaria del MTD	Dermatitis ulcerativa grave localizada con tejido de granulación
Caso 5	Región lateral del menudillo extendida hacia la cuartilla del MTD	Dermatitis ulcerativa grave difusa Dermatitis granulomatosa y eosinofílica grave asociada a <i>Habronema spp.</i>
Caso 6	Región lateral del menudillo del MTI	Dermatitis eosinofílica granulomatosa grave difusa con tejido de granulación
Caso 7	Región lateral del menudillo del MTD	Dermatitis ulcerativa grave difusa con costra serocelular

Caso 8	Región lateral de la cuartilla del MTD	Dermatitis eosinofílica difusa con tejido de granulación
Caso 9	Región medial de la cuartilla del MPI	Dermatitis eosinofílica difusa grave asociada a <i>Habronema spp.</i>
Caso 10	Región dorsal del menudillo del MTI	Costra serocelular con tejido de granulación
Caso 11	Región medial del primer tercio de la caña del MTI	Dermatitis ulcerativa grave difusa con tejido de granulación
Caso 12	Región medial del primer tercio de la caña del MPI	Dermatitis ulcerativa grave difusa con costra serocelular
Caso 13	Región dorsal de la cuartilla extendida hacia la banda coronaria del MPI	Hiperplasia epidérmica irregular con presencia de tejido de granulación
Caso 14	Región lateral de la cuartilla del MTD	Dermatitis ulcerativa grave localizada con tejido de granulación
Caso 15	Región dorsal de toda la caña del MPD	Dermatitis ulcerativa grave generalizada con tejido de granulación
Caso 16	Región lateral del menudillo del MTD	Dermatitis ulcerativa grave con tejido de granulación
Caso 17	Región lateral de la cuartilla extendiéndose hacia la banda coronaria del MTD	Dermatitis ulcerativa grave con tejido de granulación

Caso 18	Región dorsal de la banda coronaria	Hiperqueratosis paraqueratósica grave generalizada
Caso 19	Región palmar del segundo tercio de la caña del MTD	Dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva con tejido de granulación
Caso 20	Región palmar del primer tercio de la caña del MTI	Dermatitis ulcerativa grave difusa con costra serocelular
Caso 21	Región medial del primer tercio de la caña del MTD	Dermatitis granulomatosa y eosinofílica grave multifocal coalescente con larvas asociadas a <i>Habronema spp</i>
Caso 22	Región dorsal del primer tercio de la caña del MTI	Dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva con tejido de granulación
Caso 23	Región dorsal del segundo y tercer tercio de la caña del MTI	Dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva con tejido de granulación
Caso 24	Región lateral del menudillo del MTD	Dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva Dermatitis eosinofílica grave generalizada con larvas de <i>Habronema spp</i>
Caso 25	Región medial del segundo tercio de la caña del MTD	Dermatitis eosinofílica granulomatosa grave difusa con tejido de granulación
Caso 26	Región dorsal del primer tercio de la caña del MTD	Dermatitis ulcerativa grave con costra serocelular

Cuadro 5: Recopilación de los diagnósticos morfológicos obtenidos en el estudio clínico de 26 casos, los casos resaltados fueron positivos a *Habronema spp*.

Del total de los 26 casos se obtuvieron 5 (19%) diagnósticos etiológicos de *Habronema spp* y 21 (81%) diagnósticos con presencia de TGE (Gráfica 2).



Gráfica 2. Porcentajes de pacientes positivos a *Habronema spp* y tejido de granulación exuberante (TGE).

11.3.1 Casos Clínicos

De los 26 casos, se eligieron siete casos representativos para ejemplificar la estandarización de la técnica aplicada y la evolución obtenida durante el estudio.

Caso 3

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de un caballo de raza Español, con 4 años de edad, de 500 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 37.6 °C, frecuencia cardíaca: 30 LPM,

frecuencia respiratoria: 16 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes; En la evaluación se encontró una herida con un área de 6361.249 cm², largo: 5 cm, ancho: 6 cm y un grosor: 0.8 cm, localizada región medial del menudillo del MTI, el médico responsable que la remitió notificó que tenía 3 meses de evolución, fue tratada a base de curaciones diarias con, Furacin® (Pisa, México), y Negasunt® (Bayer, México), sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó a analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue dermatitis granulomatosa y eosinofílica grave difusa con larvas de *Habronema spp.*

Tratamiento y seguimiento

Se llevó a cabo el protocolo de la técnica de xenoinjertos de piel de tilapia estériles (*Pargo-UNAM*)

1. Una hora antes de la intervención quirúrgica se realizó manejo del dolor e inflamación con Fenilbutazona (2.2 mg/kg, BID) se administró Penicilina G procaínica 20,000 UI/kg IM, BID y Gentamicina 6.6 mg/kg IV SID por 3 días consecutivos, se utilizó una combinación de Xilacina 4.5 ml y Butorfanol 0.5 ml para la tranquilización del paciente.
2. Se rasuró, se lavó la piel perilesional y la herida con una solución de clorhexidina al 0.05% y SSF, se utilizó un bloqueo en anillo con lidocaína 2% y después de dejar actuar cinco minutos se colocó un torniquete con ayuda de una venda Smarch y se procedió a realizar el desbride quirúrgico del tejido de granulación de la herida.
3. Una vez controlada la hemorragia, se enjuagó la herida con SSF, se aplicó el antiséptico en espray, se colocó de manera estéril el xenoinjerto de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*) en la herida, y se fijó con un vendaje a base de gasa en rollo, venda blanca, Vetrap® (venda autoadherible) y Elastikon® (autoadherible).

4. Se realizaron mediciones en cada recambio de vendaje, el cual fue realizado cada 7 días utilizando condicionamiento operante con refuerzo positivo.

5. Se tomaron fotografías y mediciones de las lesiones en cada recambio para observar su progreso, se utilizó el software Imagen J.

Nota: Los casos no se podían tratar con ningún otro fármaco incluido en el protocolo, por lo cual es tratamiento se continuó sin desparasitar al animal o aplicar algún agente tópico, una vez terminado el tratamiento se desparasitó al paciente

Resultado:

El paciente no mostró reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 6361.249 cm² a 3057 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana nueve (día 63), realizando únicamente nueve curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana diez (día 70).

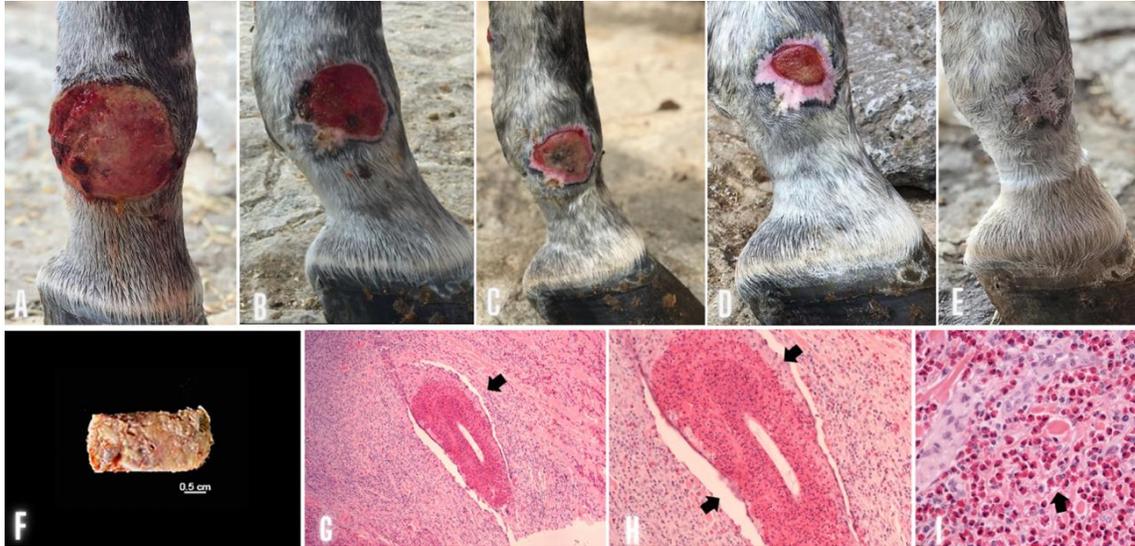


Figura 65. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 3 localizada en la región medial del menudillo del MAI. (A) Herida hipergranulada de bordes irregulares con focos necróticos y tejido de granulación (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 3, (D) Evolución semana 6, (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia rectangular con bordes irregulares de 2 cm largo x 1.5 cm ancho para estudio histopatológico. G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 3. (G) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica rodeando una estructura parasitaria (flecha) (4x). (H) Granuloma eosinofílico rodeado de células inflamatorias con un espacio intracelular (flecha) (10x). (I) Abundantes células inflamatorias con gránulos acidófilos (flechas) (40x) (H&E).

Caso 13

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de una yegua de raza Pura Sangre Inglés, con 21 años de edad, de 360 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 36.6 °C, frecuencia cardíaca: 38 LPM, frecuencia respiratoria: 10 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes; En la evaluación se encontró una herida con un área de 1621.58 cm², largo: 4.8 cm, ancho: 5 cm y un grosor: 2.5 cm, localizada en la región dorsal de la cuartilla extendida hacia la Banda coronaria del MPI, el médico responsable que la remitió notificó que tenía meses de evolución, pero se la habían remitido hace una semana con 3 días y la trató con vaselina sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue hiperplasia epidérmica irregular con presencia de tejido de granulación.

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Resultado:

El paciente tratado no mostró signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 1621.58 cm² a 562.986 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana seis (día 42), realizando únicamente seis curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana siete (día 49).

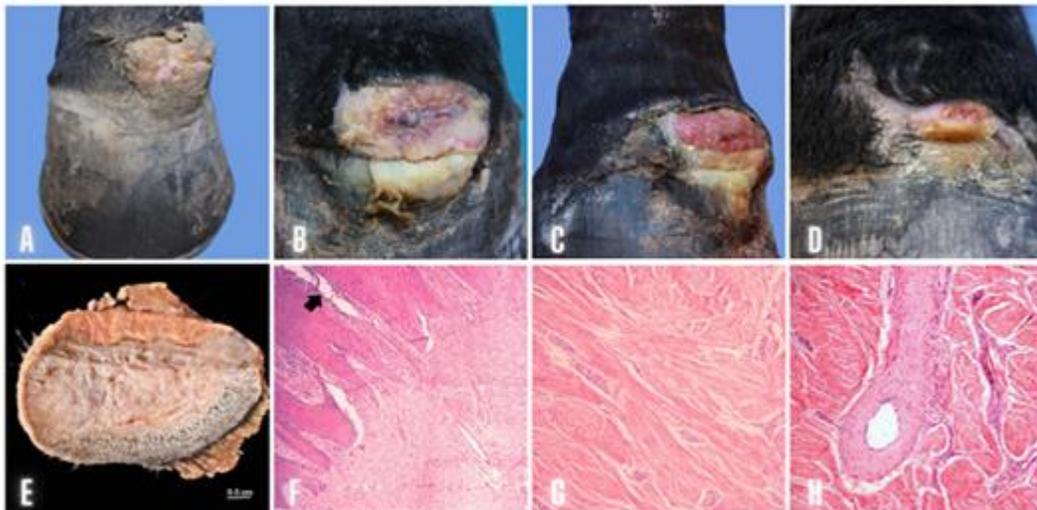


Figura 66. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 13 localizada en la región dorsal de la cuartilla extendiéndose hacia la banda coronaria del MPI, (A) Herida con granuloma de bordes irregulares y residuos orgánicos, (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 4, (D) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (E) Biopsia nodular con bordes irregulares y presencia de folículos pilosos de 6 cm largo x 5 cm ancho para estudio histopatológico (F-H) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 13 (F) Proyecciones epidérmicas en dermis superficial y profunda (acantosis) (flecha)(4x), (G) Abundantes fibras de colágeno y fibroblastos inmersos (10x), (H) Vaso sanguíneo (10x) (H&E).

Caso 14

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de un caballo Frison, con 20 años de edad, de 575 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 38.1 °C, frecuencia cardíaca: 37 LPM, frecuencia respiratoria: 32 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes; En la evaluación se encontró una herida con un área de 3828.19 cm², largo: 8.6 cm, ancho: 6.4 cm y un grosor: 1.0 cm, localizada región lateral de la cuartilla del MTD, el médico responsable que remitió notificó que la herida tenía seis meses de evolución, fue tratada a base de curaciones cada tercer día con, lavado de clorhexidina, sulfato de cobre y Recoveron® (RMSTRONG), sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue dermatitis ulcerativa grave localizada con tejido de granulación y dermatitis eosinofílica leve y local con restos de larvas de *Habronema spp*

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Nota: Los casos no se podían tratar con ningún otro fármaco incluido en el protocolo, por lo cual es tratamiento se continuó sin desparasitar al animal o aplicar algún agente tópico, una vez terminado el tratamiento se desparasitó al paciente

Resultado:

El paciente tratado no mostró signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 3828.19 cm² a 1858.214 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana siete (día 49), a la siguiente semana se encontró al paciente sin vendaje y una úlcera

con 2501.429 cm² de área resultado de un accidente a causa de miedo a los cohetes, se mordió el vendaje y laceró la herida, por lo cual fue hasta la semana diecisiete que mejoró realizándose diecisiete curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana dieciocho (día 126).

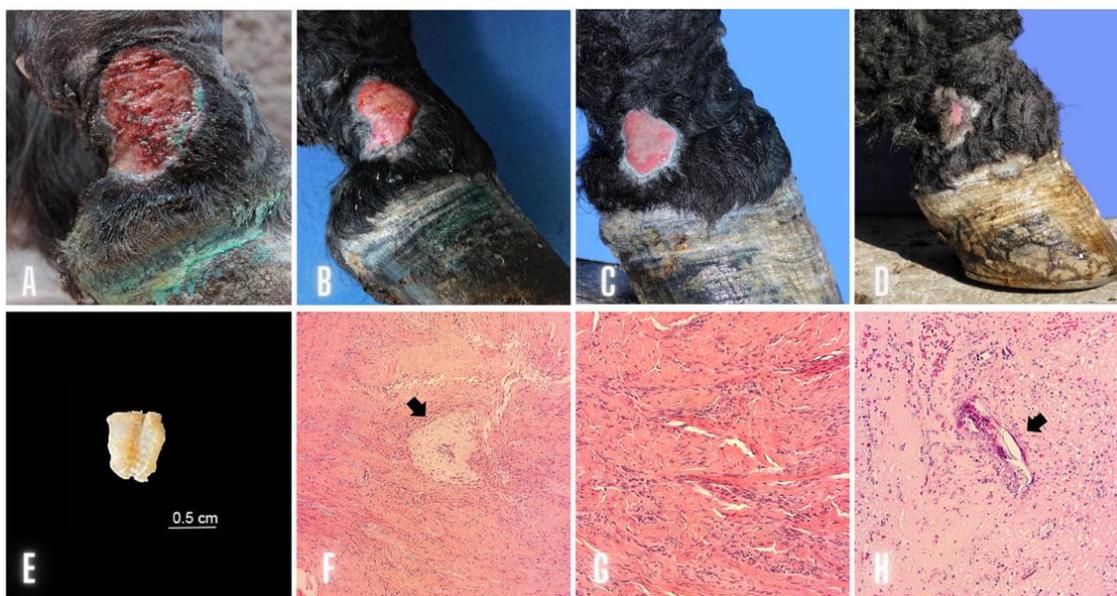


Figura 67. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 14 localizada en la región lateral de toda la cuartilla MTD, (A) Herida ulcerada con bordes irregulares y unas áreas necróticas con presencia de residuos de colorante (Negasunt ®), (B) Evolución semana 3, (C) Evolución semana 10, (D) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (E) Biopsia tomada con acabado dermatológico de 1 cm largo x 0.6 cm ancho para estudio histopatológico. (F-H) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 14. (F) Tejido de granulación (flecha)(4x), (G) Infiltrado inflamatorio entre tejido de granulación (10x), (H) Infiltrado inflamatorio eosinofílico rodeando a un resto de estructura parasitaria (flecha) (10x) (H&E).

Caso 15

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de una yegua de raza Cuarto de Milla, con 9 años de edad, de 498 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 36.5 °C, frecuencia cardíaca: 36 LPM, frecuencia respiratoria: 16 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar

: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes; En la evaluación se encontró una herida con un área de 14077.612 cm², largo: 22.4 cm, ancho: 10.5 cm y un grosor: 4.5 cm, localizada en la región dorsal de toda la caña del MPD, el médico responsable que la remitió notificó que tenía 2 meses de evolución, fue tratada con curaciones cada tercer día a base de vendajes compresivos con Furacin®, sulfato de cobre y Negasunt®, sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue dermatitis ulcerativa grave generalizada con tejido de granulación.

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Resultado:

El paciente tratado no mostró signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 14077.612 cm² a 12518.229 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana veintitrés (día 161), realizando 23 curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana veinticuatro (día 168). En este caso los cuidados del encargado fueron muy deficientes por lo cual fue una variable importante para el aceleramiento de la reparación tisular de la herida.



Figura 68. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 15 localizada en la región dorsal extendida sobre toda la caña del MPD, (A) Herida queratinizada con bordes irregulares y un área necrótica al centro, (B) Evolución semana 2, (C) Evolución semana 7, (D) Evolución semana 9, (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia irregular con un centro necrótico y con descamaciones en la superficie de 17.5 cm largo x 8 cm ancho. (G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 15. (G) Vista panorámica de piel, observe proyecciones epidérmicas en dermis superficial y profunda, (10x), (H) Tejido de granulación con abundantes fibras de colágeno y fibroblastos inmersos (10x). (I) Infiltrado inflamatorio histiocítico perivascular, (40x) (H&E).

Caso 19

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de una yegua de raza Cuarto de Milla, con 3 años de edad, de 360 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 37.7 °C, frecuencia cardíaca: 40 LPM, frecuencia respiratoria: 28 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++ LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes. En la evaluación se encontró una herida con un área de 425.732 cm², largo: 2.10 cm, ancho: 2.50 cm y un grosor: 0.50 cm, localizada en la región palmar del segundo tercio de la caña del MTD, el médico responsable que la remitió notificó que tenía 11 meses de evolución, fue tratada con Kopertox® tópico (sulfato de cobre) sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó a analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico, el cual fue dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva con tejido de granulación.

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Resultado:

El paciente tratado no mostró signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respecto al vendaje; las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 425.732 cm² a 327.920 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana



Figura 69. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 19 localizada en la región de la caña del MTD. (A) Herida con tejido de granulación exuberante con bordes irregulares y sobresaliente del margen con inflamación crónica. (B) Evolución semana 1, se observan bordes lisos. (C) Evolución semana 2. (D) Evolución semana 6. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsias con bordes irregulares de 2.5 cm, 1.5 cm y 2 cm de largo para estudio histopatológico. (G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 19 (G) Hemorragias multifocales y edema. (H) Infiltrado inflamatorio granulomatoso entre fibras de colágeno de la dermis y hemorragias extensas. (I) Se observan hemorragias perivasculares y edema (H&E,10x).

seis (día 42), realizando únicamente seis curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana siete (día 49).

Caso 21

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de un caballo de raza Pura Sangre Inglés, con 12 años, de 550 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 36.5 °C, frecuencia cardíaca: 30 LPM, frecuencia respiratoria: 10 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes. En la evaluación se encontró una herida con un área de 1038.266 cm², largo: 3.4 cm, ancho: 4.0 cm y un grosor: 0.8 cm, localizada en región medial del primer tercio de la caña del MTD, el médico responsable que la remitió notificó que tenía 3 meses de evolución, fue tratada a base de lavados con jabón y vendajes compresivos sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue dermatitis granulomatosa y eosinofílica grave multifocal coalescente con larvas de *Habronema spp.*

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Resultado:

El paciente tratado no mostró signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró gradualmente hasta la semana cuatro (día 28), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 1038.266 cm² a 646.931 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana ocho (día 56), realizando únicamente ocho curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana nueve (día 63) (Altamirano Arcos, y otros, 2019).

Nota: Los casos no se podían tratar con ningún otro fármaco incluido en el protocolo, por lo cual el tratamiento se continuó sin desparasitar al animal o aplicar algún agente tópico, una vez terminado el tratamiento se desparasitó al paciente.

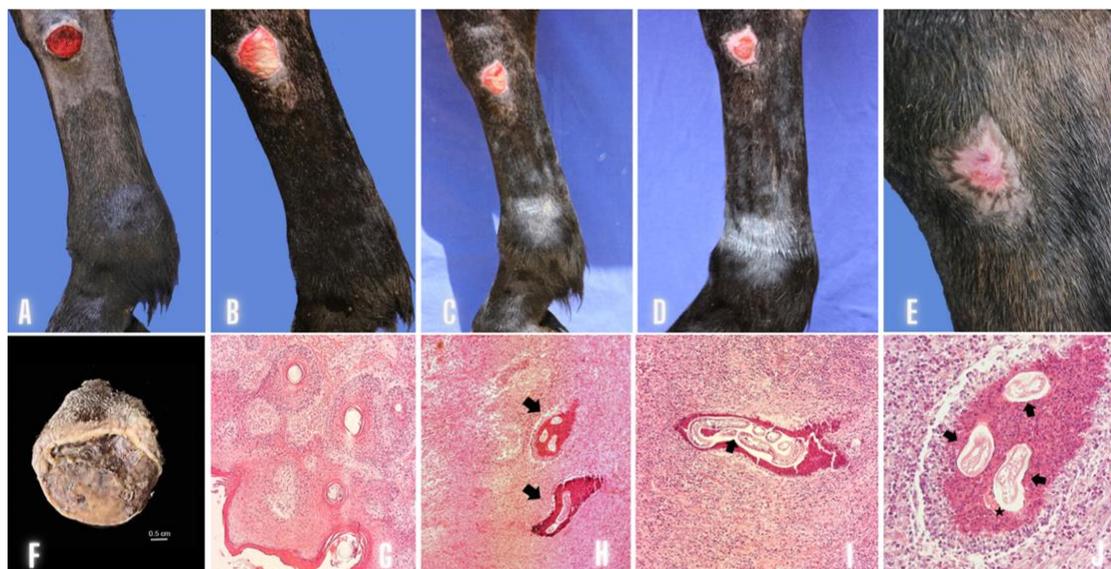


Figura 70. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 21 localizada en la región caudal del segundo tercio de la caña del MTD. (A) Herida hipergranulada con paredes regulares, bordes sobresalientes y tejido de granulación exuberante. (B) Evolución semana 3. (C) Evolución semana 4. (D) Evolución semana 6. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia con bordes irregulares de 4.5 cm largo x 4 cm de ancho para estudio histopatológico. (G-J) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 21. (G) Vista panorámica, dermatitis granulomatosa y eosinofílica con hiperqueratosis y acantosis (4x). (H) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica con estructuras parasitarias (flechas) intralesionales (40x). (I) Larva de *Habronema spp.* con cutícula discontinua (flecha) rodeada de necrosis coagulativa. (10). (J) Granuloma eosinofílico formado por necrosis coagulativa rodeando a tres larvas de *Habronema spp.* y restos eosinofílicos (asterisco) (100x) (H&E).

Caso 24

Historia Clínica

Se realizó la evaluación de un caballo de raza Cuarto de Milla, con 3 años de edad, de 400 kilogramos con un examen físico en rango normal, temperatura: 37.5 °C, frecuencia cardíaca: 40 LPM, frecuencia respiratoria: 18 RPM, movimientos intestinales: LI: ++/++, LD: ++/++, mucosas: rosadas y tiempo de llenado capilar: 2 segundos, sin comorbilidades aparentes; En la evaluación se encontró una herida con un área de 1858.431 cm², largo: 4.9 cm, ancho: 4.7

cm y un grosor: 0.5 cm, localizada región lateral del menudillo del MTD, el médico responsable que la remitió notificó que tenía 3 meses de evolución, fue tratada a base de curaciones diarias con Aluspray® (spray de aluminio), Furacin®, (ungüento de nitrofurazona) Negasunt® (sulfato de cobre con organofosforados) y caléndula en polvo, sin observar mejoría.

Hallazgos clínicos y diagnósticos

Se realizó un desbride quirúrgico retirando el tejido exuberante y se mandó analizar mediante histopatología para determinar el diagnóstico morfológico el cual fue dermatitis ulcerativa grave localmente extensiva y dermatitis eosinofílica grave generalizada con larvas de *Habronema spp.*

Tratamiento y seguimiento (p. 105)

Resultado:

El paciente mostró eritema y dermatitis en la piel perilesional por lo cual se utilizó flaminial para hidratar la piel, en la herida no hubo signos de reacción alérgica, no ardor, no prurito, respetó el vendaje; Las medidas se tomaron semanalmente antes de cada recambio del xenoinjerto, el aspecto de la herida mejoró en la semana dos (día 14), notándose una mejoría y una reducción del perímetro de 1858.431 cm² a 834.908 cm², disminuyendo progresivamente hasta la semana cinco (día 56), realizando únicamente cinco curaciones y obteniéndose el cierre completo de la herida con reepitelización y una cicatriz estética en la semana seis (día 42).



Figura 71. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 24 localizada en la región lateral del menudillo del MTD. (A) Herida ulcerativa con presencia de tejido necrótico, materia orgánica y EGT. (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 3, (D) Evolución semana 4. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia en forma de nódulo con bordes irregulares de 5 cm largo x 3.5 cm ancho para estudio histopatológico. G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 24. (G) Dermatitis ulcerativa y eosinofílica con estructuras parasitarias (10x). (H) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica con presencia de estructuras parasitarias con cutícula bien definida (flechas) intralesionales rodeadas de eosinofilos (40x). (I) Granuloma eosinofílico rodeando a tres larvas de *Habronema spp.* (flechas) (10x) (H&E).

11.4 Clasificación del tipo de cicatriz obtenida al final del tratamiento

El proceso para la obtención de una cicatriz se debe a una cascada de procesos fisiológicos con el objetivo de la integridad cutánea misma que depende de factores intrínsecos como la edad, raza, estilo de vida y enfermedades concurrentes, el proceso cicatricial se puede ver alterado en cualquiera de las fases de la reparación (Chaput, y otros, 2012). En la actualidad hay varias clasificaciones de cicatrices, pero para el estudio se utilizó la siguiente:

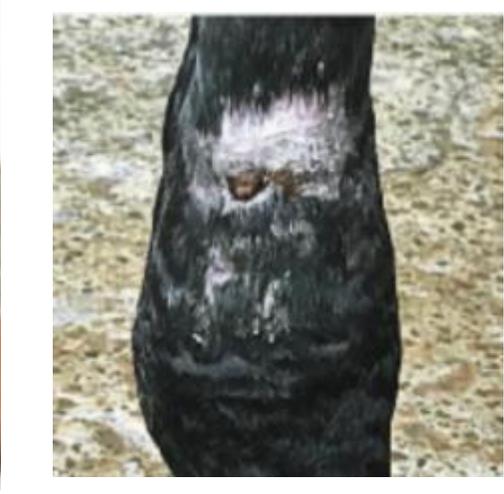
- Cicatrización normal: cicatriz estéticamente aceptable devuelve la integridad anatómico funcional.
- Cicatrización patológica excesiva: es en la cual existe sobreproducción de matriz extracelular (COL I) y fibroblastos (queloides, hipertróficas y contracturas) (Cambronero Ulate, Cerdas Fernández, & Chang Chen, 2020).

- Cicatrización patológica insuficiente: en las cuales existe una deficiente producción de tejido conjuntivo (heridas crónicas e inestables).
- Cicatrización inestética: Es aquella en la que el proceso de cicatrización es normal, pero por su ubicación, dirección, o técnica de reparación no tiene resultados cosméticos aceptables y podría requerir un abordaje quirúrgico para mejorar (Ruiz García, Moreno Arrones, & Ávila Arraiza, 2019).

Se observó que después del tratamiento las áreas alopécicas disminuyeron con el crecimiento de folículos pilosos pigmentados del color original de su manto piloso, lo que indicó que hubo una regeneración y un daño mínimo en la membrana basal de esas lesiones, ya que en caso contrario los folículos pilosos no tendrían pigmento, serían blancos, como las cicatrices características en los caballos.

La contracción de las heridas se desarrolla de afuera hacia dentro y en disposición lineal siendo el centro la última porción en cerrar, por lo cual la humectación de la piel es esencial para la obtención de una cicatriz estética.

A continuación, se mostrarán las imágenes de los 26 casos estudiados, la primera imagen es de la semana 0 y la siguiente es de la semana en la que fueron dados de alta, con el fin de mostrar el antes y después de las heridas tratadas (Cuadro 6)

Número de caso	Foto Inicial	Foto Final	Tipo de cicatriz
Caso 1			Cicatriz normal y estética
Caso 2			Cicatriz normal
Caso 3			Cicatriz normal y estética

Caso 4



Cicatriz
hipertrofica
con
descamaciones

Caso 5



Cicatriz
normal

Caso 6



Cicatriz
normal y
estética

Caso 7



Cicatriz
normal y
estética

Caso 8



Cicatriz
normal y
estética

Caso 9



Cicatriz
normal y
estética

Caso 10



Cicatriz normal y estética

Caso 11



Cicatriz normal y estética

Caso 12



Cicatriz normal y estética

Caso 13



Cicatriz normal y estética

Caso 14



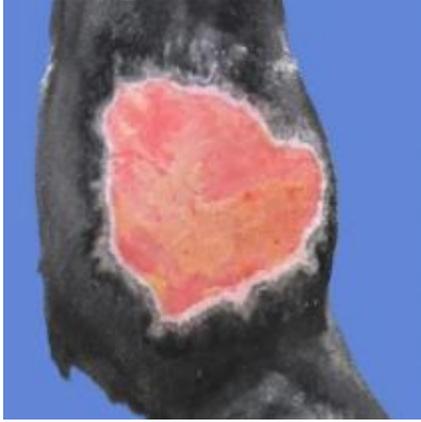
Cicatriz normal y estética

Caso 15



Cicatriz queloide

Caso 16



Cicatriz normal

Caso 17



Cicatriz hipertrofica

Caso 18



Cicatriz normal y estética

Caso 19



Cicatriz normal y estética

Caso 20



Cicatriz normal

Caso 21



Cicatriz normal y estética

Caso 22



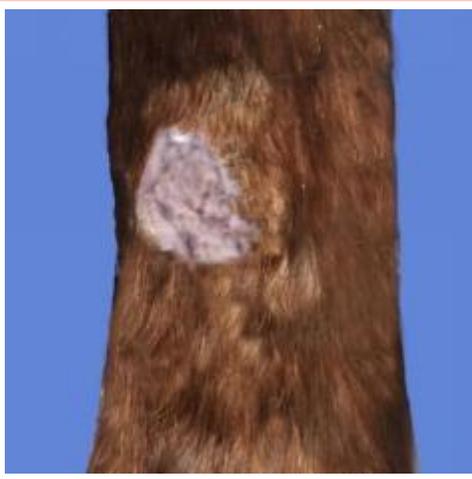
Cicatriz
normal y
estética

Caso 24

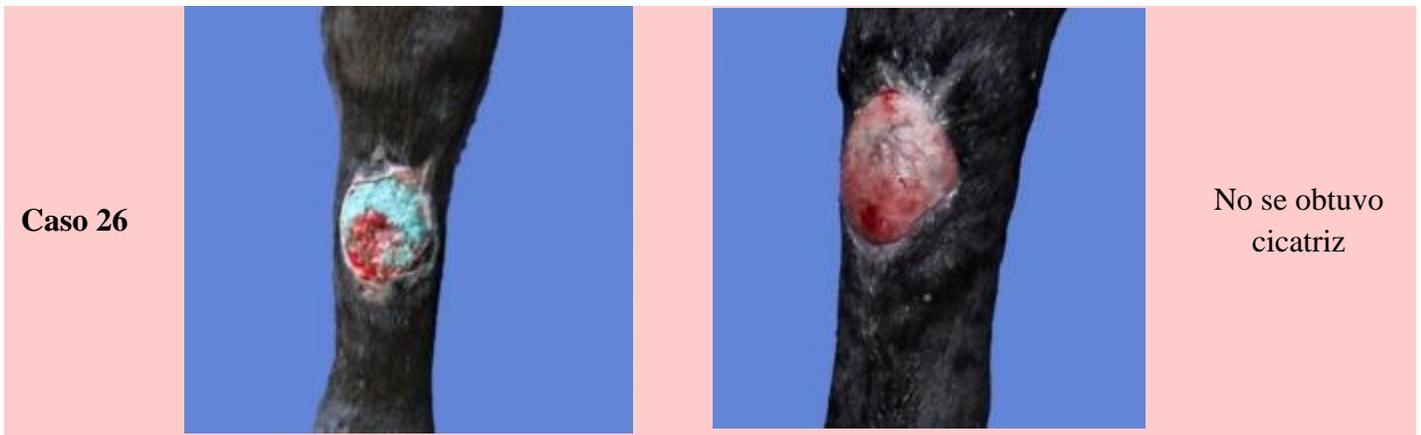


Cicatriz
normal y
estética

Caso 25



Cicatriz
normal



Cuadro 6: Imágenes del antes y después del tratamiento, así como el tipo de cicatriz obtenida en todos los casos.

11.5 Hallazgos de la piel de tilapia en microscopía electrónica e histopatología

Histológicamente se observó que la piel de tilapia es rica en fibras de colágeno, las cuales se pusieron de manifiesto con la tinción de tricrómica de Masson (Figura 71 y 72).

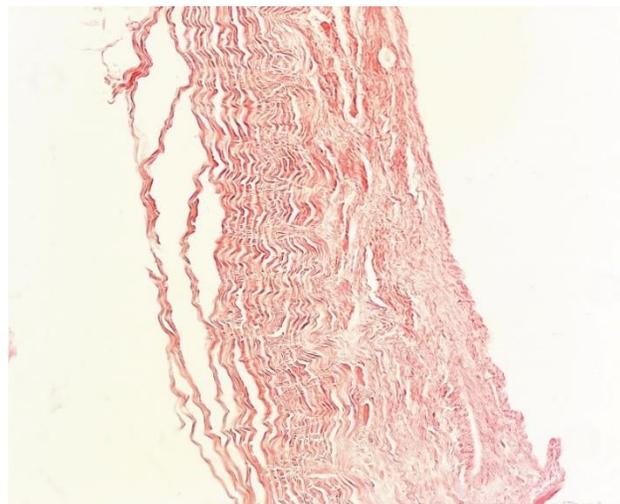


Figura 71. Fotomicrografía de la piel de tilapia donde se observan fibras delgadas de colágeno teñidas de color rosa (H&E, 10x).

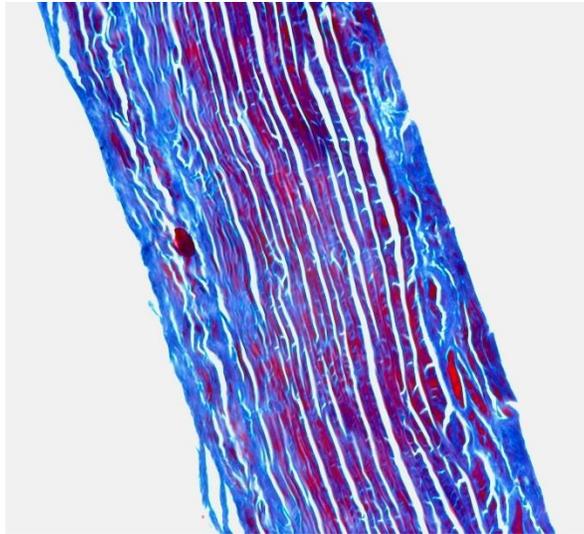


Figura 72. Fotomicrografía de la piel de tilapia donde se observan las fibras de colágeno teñidas de color azul y colágeno inmaduro de color rojo (Tricrómica de Masson 10x)

Ultraestructural mente se observó que la piel de tilapia está formada por bandas gruesas electrodensas de colágeno (Figura 73 y 74).

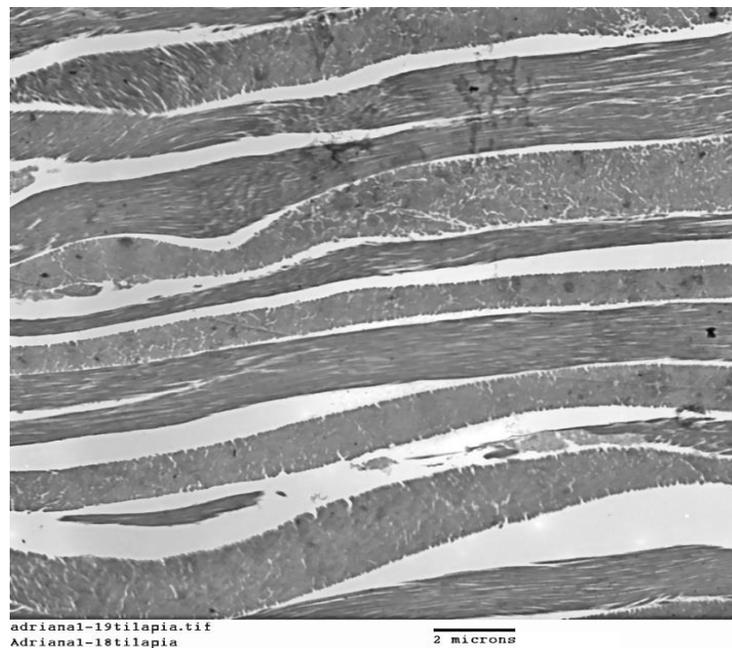


Figura 73. fotografía de microscopía electrónica de transmisión de piel de tilapia. Nótese las bandas gruesas de colágena electrodensas en corte longitudinal. Técnica de contraste general con acetato de uranilo y citrato de plomo. Barra = 2 microns.

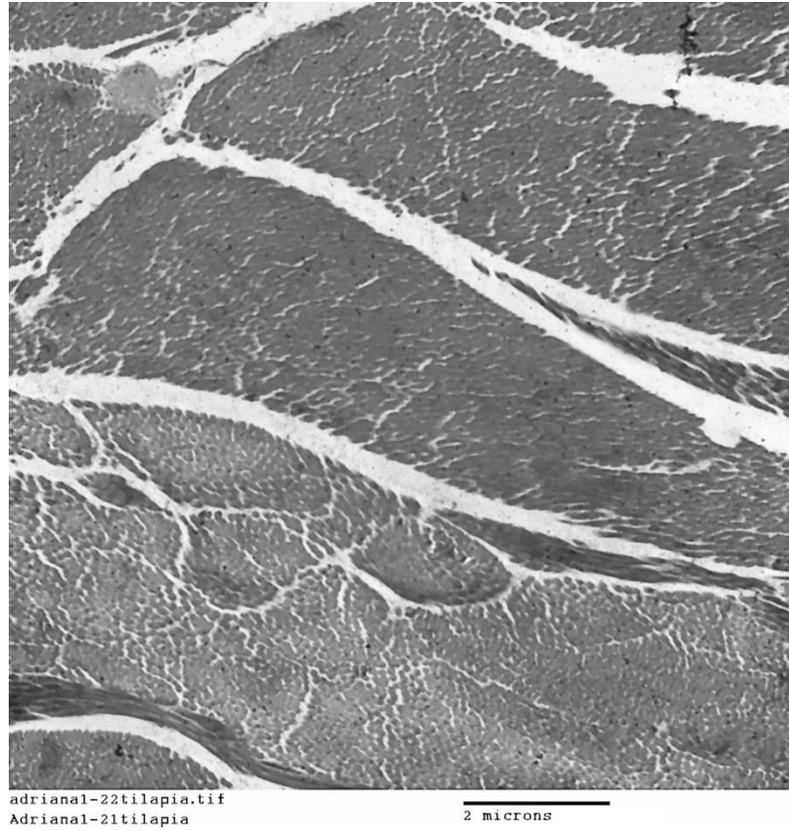
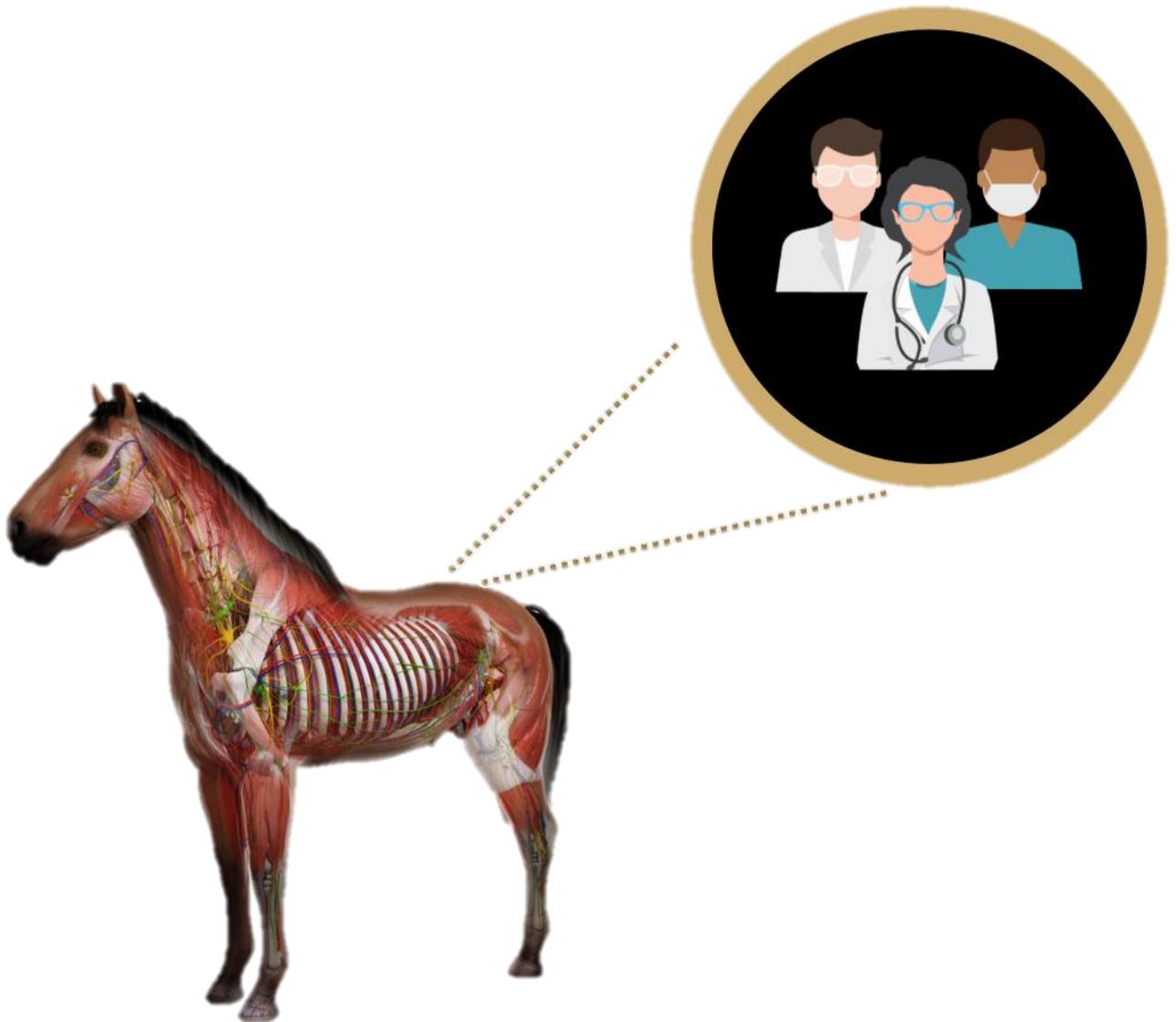


Figura 74 . fotografía de microscopía electrónica de transmisión de piel de tilapia. Nótese las bandas de colágena electrodensas en corte transversal. Técnica de contraste general con acetato de uranilo y citrato de plomo. Barra = 2 microns.

12. DISCUSIÓN



*“No existe un lugar mejor para sanar un corazón roto
que la espalda de un caballo”*

Missy Lyons

La medicina regenerativa humana ha proporcionado las bases para la implementación de nuevas terapias prometedoras para el tratamiento de heridas en équidos, como son: estructuras de matriz extracelular, ácido hialurónico reticulado, plasma rico en plaquetas, y membrana amniótica alogénica (Pereira, Barrias, Granja, & Bartolo, 2013) Entre otros. El uso de la piel de tilapia (*Oreochromis niloticus*) surge de la investigación para su uso como posible biomaterial con alto potencial de desarrollo en la ingeniería de tejidos, gracias a sus características microscópicas similares a la estructura morfológica de la piel humana, predominando el colágeno de tipo I, demostrando alta resistencia y extensión a la tracción. La aplicación de piel de tilapia como tratamiento para quemaduras de 1er y 2do grado en humanos está hoy en día documentado (Lima Junior, y otros, 2016). La investigación en humanos ha generado resultados muy satisfactorios, estableciendo una alternativa eficaz y útil en varias áreas de especialización médica a menor costo comparado con los cultivos celulares (Pereira, Barrias, Granja, & Bartolo, 2013).

La ingeniería de tejidos ha evolucionado el desarrollo de los biomateriales, referente a la práctica de combinar andamios, células y moléculas biológicamente activas para la creación de tejidos funcionales útiles para restaurar, mantener o mejorar los tejidos dañados. Actualmente los sustitutos dérmicos tanto biológicos como sintéticos son alternativas, pero aún no se encuentra una solución permanente a un daño dérmico por lo cual el estudio de nuevos biomateriales provee innovación y avance en las limitaciones actuales en el área de la reparación tisular (Pereira, Barrias, Granja, & Bartolo, 2013) (Dixit, y otros, 2017) (Zhou, y otros, 2015) (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017).

Para cumplir con el primer objetivo del estudio se investigó la técnica aplicada en humanos para el tratamiento de heridas por quemaduras (Maciel, 2017). Fue así como se desarrolló la técnica del uso de xenoinjertos estériles de piel de tilapia en heridas por TGE en la región distal de los miembros del caballo, se decidió desarrollar con una especie de tilapia diferente a la reportada, se utilizó la tilapia *Pargo-UNAM*, raza sintética conformada por tres grupos genéticos: *Rocky Mountain* (25%), *Oreochromis niloticus* (25%) y *Tilapia Roja de Florida* (50%) creada y producida por investigadores del CEIEGT-FMVZ- UNAM (Calixto Escobar, 2010), donde se monitorearon los parámetros de calidad de agua, el cumplimiento de las

normas correspondientes, el sacrificio humanitario y la extracción de la piel, para su posterior esterilización, empaquetamiento y análisis de esterilidad para su aplicación (Alves, y otros, 2018).

El TGE es una complicación multifactorial frecuente en la reparación tisular por segunda intención de heridas crónicas en las extremidades del caballo, debido a la débil respuesta en la fase inflamatoria las primeras tres semanas, ocasionando una baja concentración de TGF- β 1 y una prolongada liberación de leucocitos, induciendo una respuesta inflamatoria crónica, retardando la contracción, favoreciendo la proliferación de fibroblastos, la síntesis de proteínas, inhibiendo la epitelización y perpetuando el desarrollo de tejido de granulación caracterizado por abundantes vasos sanguíneos rodeados por colágeno (Theoret & Schumacher, 2017). Actualmente el tratamiento se ha enfocado en el control de la inflamación crónica utilizando corticosteroides y la escisión del tejido, aplicando posteriormente apósitos de silicona o injertos para prevenir la reincidencia (Patricia, 2019).

El xenoinjerto de piel de tilapia, actúa como barrera de protección para la herida trabajando como andamio y cumpliendo el papel de un sustituto dérmico, promueve una reparación en ambiente húmedo la cual se ha reportado, que acelera la epitelización a comparación de una herida expuesta al aire libre, la reparación húmeda mantiene la hidratación de los tejidos, favorece el desbride autolítico, estimula la migración celular, incrementa la angiogénesis, acelera la epitelización un factor muy importante para una contracción tisular adecuada además de que conduce a una cicatriz cosmética. (Theoret & Schumacher, 2017) (Pavletic, 2018).

Para la estandarización de la técnica se evaluaron varios aspectos como el manejo de animal, ya que por ser heridas crónicas la manipulación y abordaje se complicaban, se decidió implementar un entrenamiento con refuerzo positivo a lo largo de sus recambios de vendaje, observando que, de acuerdo con (Borges, 2019) los recambios espaciados cada siete días disminuyen las molestias, el estrés y dolor que genera la manipulación frecuente de las heridas, obteniendo una gran ventaja en comparación a los tratamientos convencionales (Borges de Miranda & Teixeira Brandt, 2019).

Se implementó un manejo de dolor en los pacientes a base de anestésicos locales y administración de AINES a pesar de que la literatura menciona que el TGE no causa dolor (Theoret, 2017), durante la investigación se evaluó el comportamiento de los pacientes y se detectó presencia de dolor en casi la mayoría de los casos lo que nos abre una puerta para futuras investigaciones (Guedes, 2017).

Las heridas de los miembros distales normalmente requieren tratamientos intensivos y costosos ya que factores de la lesión como: el tamaño, la movilidad, la deficiente irrigación sanguínea, la susceptibilidad a las infecciones, el tipo y la integridad de los tejidos subyacentes pueden interferir directamente con el proceso de curación de una herida (Theoret & Schumacher, 2017). En los caballos el cierre de las heridas en los metatarsos es de aproximadamente 0.48 mm/semana y en heridas del dorso 0.62 mm/semana en el caso de la técnica empleada se obtuvo un cierre mínimo de 209.36 cm² en 21 días y un máximo de 14077.61 cm² en 168 días.

Para desarrollar el segundo objetivo se analizaron los datos obtenidos de 26 heridas tratadas con los xenoinjertos de piel de tilapia (*Pargo-UNAM*), obteniendo una eficacia del 96% teniendo solo un caso sin evolución favorable, se alcanzó un cierre por semana de 1.9 cm a 0.1 cm siendo mayor en las primeras dos semanas o 14 días del tratamiento, concluyendo que conforme el área de la lesión se incrementa un cm², el tiempo de recuperación promedio se incrementará 0.01 días.

En el caso del tercer objetivo se realizaron estudios histopatológicos donde se encontró que el 19% de los casos presentaba larvas completas de habronema o restos de ellas, por lo cual al finalizar el estudio sin alterar el protocolo se decidió desparasitarlos. Fue un hallazgo inesperado y de gran importancia ya que esta patología tan compleja es común en climas subtropicales y tropicales, producida por los nemátodos *Draschia megastoma*, *Habronema majus* y *Habronema muscae*; transmitida por la mosca doméstica y mosca de establo, tiene una presentación cutánea almacenándose la larva 3 en heridas existentes o en la mucosa: genitales, ojos, ollares, labios y prepucio, causando hipersensibilidad, úlceras, prurito y formación de granulomas exuberantes, puede llegar a confundirse con sarcoides, carcinoma,

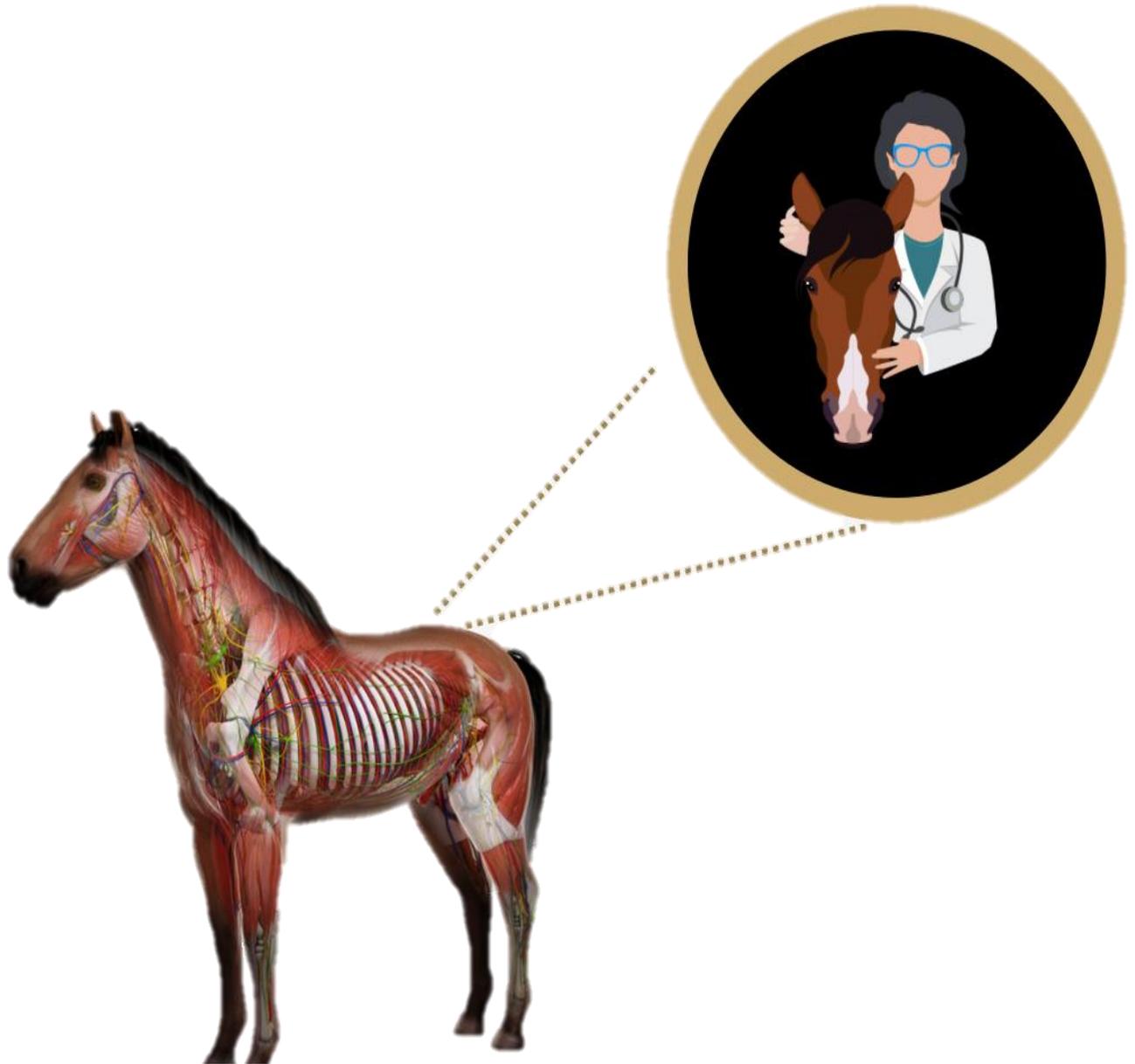
mastocitoma, granulomas fúngicos, bacterianos y Phytiasis ; las lesiones se caracterizan por un color marrón rojizo y serosanguíneo (Pugh, Ping Hu, & Blagburn, 2014). Se buscó información con respecto a la condición de la habronemiasis en México y no había nada reportado, pero con respecto a los artículos anteriores encontrar esta patología en la Ciudad de México en climas no característicos, nos hace ver que ya está presente o proviene de otro lugar, pero es un tema del cual se pretende seguir investigando para determinar el porqué de su presencia. El diagnóstico es difícil por las limitaciones de estudios que no se realizan en la clínica diaria, así como el tiempo de evolución y la profundidad de toma de muestra, ya que si son infestaciones viejas solo podría realizarse un PCR en caso de salir negativo el estudio histopatológico para su diagnóstico molecular (Salant, y otros, 2021)

La regeneración epidérmica requiere de la migración celular al sitio de la herida, la regulación de la MEC y las MMPs aceleran la reepitelización promoviendo la migración de queratinocitos. El colágeno de las nano fibras promueve directamente la expresión del gen y proteína Col-1 y al mismo tiempo ayuda a la expresión de TGF- β 1 en los queratinocitos, demostrando que las fibras de colágeno marino tienen la capacidad de regenerar tejidos, (Zhou et al, 2015). En el estudio se observó que en la mayoría de los pacientes con pelo oscuro el área alopecica dañada disminuyó conforme el progreso del tratamiento y fue sustituida por pelo con su pigmento original en lugar de pelos blancos.

A pesar de la gran información obtenida en este estudio quedan nuevos cabos sueltos que valdría la pena investigar y generar información para su utilización en cualquier herida de animales o humanos, siendo el objetivo de este estudio ser una referencia para futuras investigaciones sobre el tema.

El propósito del estudio fue evaluar la eficacia de la técnica de xenoinjertos estériles de piel de tilapia (*Pargo -UNAM*) para la completa reparación de heridas con presencia de tejido de granulación exuberante, localizadas en los miembros torácicos y pélvicos del caballo. De esta forma estandarizar y determinar el tiempo de recuperación de la técnica para su posterior aplicación.

13. CONCLUSIONES



*“Si se pudiera condensar el alma noble del caballo para replicarla,
sería el elixir que la humanidad necesita”*

Dafne Legaria Ramírez

A través de la aplicación de piel de tilapia en las heridas se demostró que actúan como barrera de protección, trabajando como andamio y cumpliendo el papel de un sustituto dérmico, promoviendo una reparación en ambiente húmedo, acelerando la epitelización a comparación de una herida expuesta al aire libre.

La aplicación de piel de tilapia como tratamiento para heridas con presencia de TGE ha generado resultados satisfactorios, promoviendo la reparación completa de las heridas, obteniendo una cicatriz estética y en ocasiones con pelo pigmentado del color original, estableciendo su uso como alternativa eficaz y útil en la medicina veterinaria.

Para que la aplicación del xenoinjerto resulte un tratamiento eficaz, siempre debe de estar en contacto con la solución de continuidad, por lo que los vendajes de siete días en los pacientes son un reto, en algunos casos no se mantuvieron en posición o el paciente los mordía y eso alteró el cierre progresivo de la herida.

La eficacia del tratamiento depende en parte la región donde se localiza la lesión, por ello se sugiere que regiones que presentan alta movilidad podría ayudar a la sinergia del tratamiento la inmovilización de dicha área.

La elección del tratamiento con xenoinjertos de piel de tilapia fue la última opción para la mayoría de los pacientes que se estudiaron, las heridas tratadas en el estudio habían sido curadas con varios productos comerciales sin tener una evolución favorable, por lo que esta técnica resultó eficaz para heridas crónicas.

El tiempo de reparación de las heridas está directamente relacionado con el área, profundidad y daño generado a la membrana basal del epitelio, por lo que la evaluación de las heridas es determinante para la eficacia del tratamiento con xenoinjertos de piel de tilapia.

La presencia de TGE debe ser diagnosticado mediante histopatología ya que es una alteración de la reparación tisular no el diagnóstico definitivo, al ser una complicación multifactorial,

que se prolifera con una respuesta inflamatoria crónica o como respuesta a la presencia de un cuerpo extraño, retardando la contracción tisular y por consiguiente la reparación.

En el presente estudio no fue posible incluir las biopsias post tratamiento por lo que recomendamos para futuras investigaciones, tomar biopsias a los 7 días, 14 días, 21 días y finalización con el objetivo de observar su interacción celular.

La literatura refiere que el TGE no genera dolor, pero a través de este estudio diferimos, se debe administrar una terapia de manejo del dolor dependiendo el caso ya que las heridas con TGE son dolorosas a la manipulación e incrementa la molestia si el tratamiento previo ha sido irritante e ineficaz.

El uso de acondicionamiento operante con refuerzo positivo hace más fácil el manejo de las heridas en los caballos, dándoles una nueva experiencia sin dolor y estrés, mejorando su estado mental y físico en cada recambio de vendaje.

Para culminar se invita al lector a reflexionar y seguir profundizando en los hallazgos de esta investigación para emplear otras alternativas de tratamiento para el manejo de heridas con TGE, e iniciar la aplicación de los biomateriales en la medicina veterinaria.

REFERENCIAS

- Altamirano Arcos, C., Martínez, W. R., Chavez Serna, E., Altamirano Arcos, C., Espino Gaucín, I., & Nahas Combina, L. (2019). Cicatrización normal y patológica: una revisión actual de la fisiopatología y el manejo terapéutico. *Revista Argentina de Cirugía Plástica*, 11-15.
- Álvarez, J. E. (2019). *Traumatología Dr Entrenas*. Recuperado el 08 de 01 de 2023, de <http://traumatologiaentrenas.com/alopecia-androgenetica-femenina/>
- Alves, A. N., Lima Júnior, E. M., Sarto Piccolo, N., Borges de Miranda, M. J., Quezado Llima Verde, M. E., Ferreira Júnior, A. E., . . . de Moraes, M. O. (2018). Study of tensiometric properties, microbiological and collagen content in Nile tilapia skin submitted to different sterilization methods. *Cell Tissue Bank*, 1-10.
- Andrea, S. B. (2019). Drains, Bandages and External Coaptation. En J. A. Auer, J. A. Stick, J. M. Kümmerle, & P. Timo, *Equine Surgery* (págs. 280-300). St. Louis Missouri: Elsevier.
- Atit, R., Thulabandu, V., & Chen, D. (2018). Dermal fibroblastic in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 1-19.
- Atkin, L., Bućko, Z., Conde Montero, E., Cutting, K., Moffatt, C., Probst, A., . . . Tettelbach, W. (2019). Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. *Journal of Wound Care*, 23(Sup3a), S1-S50.
- Baldrich Romero, N. E., Patiño Quiroz, B. E., Caicedo Robayo, J. C., & Ome Peña, H. (2016). Primer reporte de Pythiosis en área rural de Florencia Caquetá. *REDVET*, 1-10.
- Blaus, B. (2014). *Medical gallery of Blausen Medical*. Recuperado el 02 de 2023, de https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C4%B1bbi_biyoloji
- Borges de Miranda, J. M., & Teixeira Brandt, C. (2019). Nile tilapia skin xenograft versus silver-based hydrofiber dressing in the treatment of second-degree burns in adults. *Rev. Bras. Cir. Plast*, 34(1), 79-85.
- Calixto Escobar, N.-H. (2010). Pargo-UNAM: Una alternativa en el mundo de la acuicultura tropical. *Instituto Interamericano de Cooperación para la Agricultura (IICA)*, 3-60.
- Cambroner Ulate, P., Cerdas Fernández, A., & Chang Chen, V. (2020). Fisiopatología de la cicatrización patológica. *Revista Médica Sinergia*, 7(5), e820.
- Carpentier, G., Berndt, S., Ferratge, S., Rasband, W., Cuendet, M., Uzan, G., & Albanese, P. (2020). Angiogenesis Analyzer for ImageJ — A comparative morphometric analysis of “Endothelial Tube Formation Assay” and “Fibrin Bead Assay”. *Scientific Reports*, 10(11568).
- Chaput, B., Courtade, S. M., de Bonnecaze, G., Eburdery, H., Crouxet, C., & Chavoin, J. P. (2012). Anomalías de la cicatrización. *EMC Cirugía plástica reparadora y estética*, 20(3), 1-13.
- Cruz, L. (2001). *Diccionario de Medicina: Facultad de Medicina, Universidad de Navarra*. España: Espasa.
- da Silva, S. C., Penna Ríspoli, V. F., Graner, C., Marques de Sá, L. R., Bargi Belli, C., & do Valle De Zoppa, A. L. (2019). Using tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) as an occlusive biological curative in equine wounds: Short communication. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 56(4), e154079.

- Dixit, S., Baganizi R, D., Sahu, R., Dosunmu, E., Chaudhari, A., & Vig, K. (2017). Immunological challenges associated with artificial skin grafts: available solutions and stem cells in future design of synthetic skin. *Journal of Biological Engineering*, 11(9), 1-23.
- Elce, Y. A. (2016). Approaches to Wound Closure. En Wiley (Ed.), *Equine Wound Management* (págs. 157-172).
- Franklin, J., Valmore , B., Hernández, L. J., & García Álvarez , D. (2019). Sobre el uso de la regresión lineal: conceptualización básica mediante un ejemplo aplicado a las ciencias de la salud. En *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* (págs. 608-614).
- García, J. A., Reding Bernal, A., & López Alvarenga, J. C. (2017). Cálculo del tamaño de la muestra en Investigación en Educación Médica. *Investigación en Educación Médica*, 2(8), 217-224.
- García, J. D., & Fraile, P. (2021). Anatomía y fisiología de la piel. *Pediatría Integral*, XXIV(3), 156.e1-156.e 13.
- González, R. (2018). Piel de Ciclidos con utilidad en las quemaduras: Perspectivas en la medicina. *Revista Uniandes de Ciencias de la Salud*, 1(1), 38-52.
- Guedes , A. (2017). Pain Management in Horses. *Veerinary Clinic Equine*, 33, 181- 211.
- Hernán Rodríguez, Á., Lima Júnior, E. M., De Moraes Filho, M. O., Almeida Costa, B., Vieira Bruno, Z., Monteiro Filho, M. P., . . . Bezerra, L. P. (2020). Male-to-Female Gender-Affirming Surgery Using Nile Tilapia Fish Skin as a Biocompatible Graft. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 27(7), 1474-1475.
- Ibrahim, A., Soliman, M., Kotb, S., & Ali, M. M. (2020). Evaluation of fish skin as a biological dressing for metacarpal wounds in donkeys. *BMC Veterinary Research*, 16(1), 472.
- Knottenbelt, D. C. (2009). *PASCOE´S Principles & Practice of Equine Dermatology* (2º ed.). Liverpool, UK: Saunders Elsevier.
- Kumar, S. P., Raj, M. N., Praveen, G., Chennazhi, K. P., Nair, S., & Jayakumar, R. (2013). In vitro and in vivo evaluation of microporous chitosan hydrogel/nanofibrin composite bandage for skin tissue regeneration. *Tissue Eng Part A*, 19(3-4), 380-392.
- Leontsinis, P., Cybele, M., Lima Junior , E., Morais Filho, M. O., Maciel de Brito, M. E., Sales Rocha, M. B., & Araujo Nascimento, M. F. (2018). Preparation of a protocol for the implementation and functioningof the first animal skin bank of brazil: Experience report. *Rev. Bras Queimaduras*, 17(1), 66-71.
- Lima Junior, E. M., Pinheiro Gomes Bandeira, T., Borgés de Miranda, M. J., Ferreira, G. E., Aguilar Parente, E., Sarto Picolo, N., & Odorico de Morales Filho, M. (2016). Characterization of the microbiota of the skin and oral cavity of *Oreochromis niloticus*. *Journal of Health and Biological Sciences*, 4(3), 193-197.
- Lima Júnior, E., Moraes-Filho, M., Sales Rocha, M. B., Silva-Júnior, F. R., Philopimin Leontsinis, C. M., & Araújo Do Nascimento, M. F. (2019). Elaboração, desenvolvimento e instalação do primeiro banco de pele animal no Brasil para o tratamento de queimaduras e feridas. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*, 34(3), 349-354.
- Lima Júnior, M., Filho de Moraes, M., Costa Almeida, B., Rohleder Pontes, V. A., Rocha Sales , B., Fechine Vagnaldo, F., . . . Amaral de Moraes, M. (2020). Innovative

- Burn Treatment Using Tilapia skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Journal of Burn Care & Research*, 6, 1-8.
- López Mayagoitia, A. (2018). Reparación. En G. Elizondo Valero, & F. J. Tavera Trigo, *Patología General Veterinaria* (6° ed., págs. 175-196). CDMX: UNAM Secretaría de desarrollo institucional.
- Lott, R., Tunncliffe, J., Sheppard, E., Santiago, J., Nasim, M., & Hlaik, C. (2020). *Practical Guide to Specimen Handling in Surgical Pathology*. Nacional Society for Histotechnology.
- Mama, R., Khursheed, R., & C, H. (2019). Therapeutic developments in equine pain management. *The Veterinary Journal*, 247, 50-56.
- Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., & Steagall V M, P. (2014). Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Ppain. *Journal of Small Animal Practice*, 55.
- Monteiro, B. P., Lascelles, B. D., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, & Wright, B. (2022). WSAVA Guidlines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Practice*.
- Odebrecht Costa, B., Lima Júnior , E. M., Vagnaldo Fechine, F., Negreiros Nunes, A. P., Oliveira de Melo, M. M., & Correira Ribeiro, L. W. (2020). Treatment of a Traumatic Equine Wound Using Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Skin as a Xenograft. *Acta Scientiae Veterinariae*, 48(1 :506), 1-6.
- Orsini, J., & Divers, T. J. (2017). *Equine Emergencies* (3° ed.). St. Louis Missouri: Saunders Elsevier.
- Patricia, J. P. (2019). Wound Healing . En J. Auer A, J. Stick A, J. Kümmerle M, & T. Prange, *Equine Surgery* (5° ed., págs. 53-69). St Louis Missouri: Elsevier.
- Pavletic, M. M. (2018). *Atlas of small animal wound management and reconstuctive surgery* (4° ed.). NJ: Wiley.
- Pereira, R. F., Barrias, C. C., Granja, P. L., & Bartolo, P. J. (2013). Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. *Nanomedicine*, 8(4), 603-621.
- Piñón G, J. (2001). Caballos de diez en diez, 1° parte. *Mundo Equino*, 28-30.
- Pohl, H. (2019). *Enzolifesciences*. Recuperado el 2022, de <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2019/august/stem-cells-from-embryonic-origin-to-induced-pluripotency-an-overview/>
- Pugh, D. G., Ping Hu, X., & Blagburn, B. (2014). Habronemiasis: Biology, Signs, and Diagnosis, and Treatment and Prevention of the Nematodes and Vector Flies. *Journal of equine veterinary science* , 34(2), 241-248.
- Quispe Andía, A., Calla Vásquez, M. K., Yangali Vicente, J. S., Rodríguez López, J. L., & Pumacavo Palomino, I. I. (2019). *Estadística no paramétrica aplicada a la investigación científica con software SPSS, MINITAB Y EXCEL* (1° ed.). Colombia: Colombia Editorial Eidec.
- Ross, M. H., & Wojciech, P. (2012). *Histología Texto Atlas color con Biología Celular y Molecular* (5° ed.). Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana.
- Rubin , E., Strayer, D. S., Saffitz, J. E., & Schiller, A. L. (2017). *Rubin y Strayer.Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina*. (7° ed.). Wolters Kluwer.

- Ruiz García, M., Moreno Arrones, Q. J., & Ávila Arraiza, M. A. (2019). Cicatrices hipertróficas y queloideas: Unificación de criterios e implementación de conocimientos. *Heridas y Cicatrización*, 9(3), 7-11.
- Salant, H., Rojas, A., Yardeny, D., Brenner, O., Schyarts, & Baneth, G. (2021). Cutaneous habronemiasis in horses: First molecular characterization of *Habronema muscae* in Israel: Comparative Immunology. *Microbiology and Infection Disease*, 75, 1-5.
- Sankar, S., Sekar, S., Mohan, R., Sunita, R., Sundaraseelan, J., & Sastry, T. P. (2008). Preparation and partial characterization of collagen sheet from fish (*Lates calcarifer*) scales. *International journal of biological macromolecules*, 42(1), 6-9.
- Schuster, R., Sivakumar, S., Kinne, J., Babiker, H., Traversa, D., & Buzzell, G. R. (2010). Cutaneous and pulmonal habronemiasis transmitted by *Musca domestica* in a stable in the United Arab Emirates. *Veterinary Parasitology*, 174(1-2), 170-174.
- Scott, D. W., & Miller, W. H. (2011). *Equine Dermatology* (2° ed.). W.B. Saunders.
- Stashak, T. S., & Theoret, C. L. (2014). *Equine Emergencies: Treatment and Procedures*. (4° ed.). St. Louis: Elsevier.
- Stewart, C. E. (2021). *Stem cells and regenerative medicine in sport science*. Recuperado el 2022, de https://www.researchgate.net/figure/Illustration-of-the-potential-and-the-potency-of-embryonic-and-adult-stem-cells-Created_fig1_354186239
- Strayer, D. S., & Rubin, E. (2015). *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine* (7° ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Terada, M., Izumi, K., Ohnuki, H., Saito, T., Kato, H., Yamamoto, M., . . . Maeda, T. (2012). Construction and characterization of a tissue-engineered oral mucosa equivalent based on a chitosan-fish scale collagen composite. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 100(7), 1792-1802.
- Theoret, C., & Schumacher, J. (2017). *Equine Wound Management* (3° ed.). Wiley Blackwell.
- Thulabandu, V., Chen, D., & Atit, R. P. (2017). Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Willey Periodicals, Inc*, 1-13.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2008). *Principles of Anatomy and Physiology* (12° ed.). Wiley&Sons, Incorporated, John.
- Werner Becker, M. (2004). *Cybertesis UACH*. Recuperado el 2022, de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2004/fvw494e/doc/fvw494e.pdf>
- Wilmlink, J. M., & Van Weeren, R. (2005). Second-Intention Repair in the Horse and Pony and Management of Exuberant Granulation Tissue. *Veterinary Clinics Equine Practice*, 21(1), 15-32.
- Zhou, T., Sui, B., Mo, X., & Sun, J. (2017). Multifunctional an biomimetic fish collagen/bioactive glass nanofibers: fabrication, antibacterial activity and inducing skin regeneration in vivo and in vitro. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 3425-3507.
- Zhou, T., Wang, N., Xue, Y., Ding, T., Liu, X., Mo, X., & Sun, J. (2015). Development of biomimetic tilapia collagen nanofibers for skin regeneration through inducing keratinocytes differentiation and collagen synthesis of dermal fibroblasts. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(7), 3253-3262.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación del desarrollo embrionario a nivel celular, ejemplificando los tejidos formados a partir de las tres capas embrionarias (Stewart, 2021).....	8
Figura 2. Esquema que muestra la formación de la piel a partir de la diferenciación celular (Pohl, 2019).	9
Figura 3. Imagen representativa de la anatomía del folículo piloso (García & Fraile, 2021).	11
Figura 4. Representación del ciclo del pelo: A) Anagen, B) Catagen temprana, C) Catagen, D) Telogen, E) Anagen temprana, F) Anagen (Scott & Miller, 2011).	12
Figura 5. Representación de los tipos de pelos en el caballo, a) Pelaje grueso y rizado, b) Pelaje grueso en porción interna de la oreja, c) Pelajes distintos, d) Pelaje en cuello y crin rizado, fotos restantes vibrisas y pelos faciales (Google, 2022).	13
Figura 6. Estructuras de la piel, muestra las capas, anexos y células (Pereira, Barrias, Granja, & Bartolo, 2013).	14
Figura 7. Estructura normal de la piel (Scott & Miller, 2011).	15
Figura 8. Representación de los estratos de la epidermis (Theoret & Schumacher, 2017).	16
Figura 9. Ejemplificación en anatomía comparada de los estratos de la epidermis, donde se observa la estructura celular de los diferentes estratos (García & Fraile, 2021).	17
Figura 10. Se muestra la unión entre una célula de Langerhans y un queratinocito, así como los gránulos de Birbeck, adaptación de (Strayer & Rubin, 2015).	19
Figura 11. Células existentes en el estrato basal de la epidermis (García & Fraile, 2021).	20
Figura 12. Células presentes en la dermis, adaptación de (García & Fraile, 2021).	21
Figura 13. Representación de las estructuras de la dermis (Álvarez, 2019).	25
Figura 14. Representación de las células principales de la hipodermis (Blaus, 2014).	26
Figura 15. Ejemplificación de las funciones de la piel (López Nuria, 2022).	27
Figura 16. Esquema del mecanismo de migración celular ante un daño tisular (Strayer & Rubin, 2015).	31
Figura 17. Ejemplificación de las fases de la reparación tisular, las líneas continuas corresponden al comportamiento en ratones de laboratorio y la línea discontinua muestra la reparación tisular en heridas profundas de miembros distales en caballos. El tiempo es sugestivo y depende del tamaño y extensión de la herida (Stashak & Theoret, 2014).	34
Figura 18. Esquema de las fases de la reparación por primera intención, A) Lesión inicial, B) Cierre inmediato, C) Tejido de granulación D) Resolución de la herida (Strayer & Rubin, 2015).	36
Figura 19. Representación del proceso de reepitelización y angiogénesis en una herida reparada por segunda intención (Strayer & Rubin, 2015).	37
Figura 20. Esquema de las fases de la reparación por segunda intención, a) Herida inicial, b) Herida a los 5 días, c) Presencia de tejido de granulación, d) Herida reparada (Strayer & Rubin, 2015).	38

Figura 21. El fenotipo y la diferenciación de los fibroblastos están influenciados por la inflamación aguda (débil e ineficaz) y crónica, lo que retrasa la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos (Theoret & Schumacher, 2017).....	42
Figura 22. El fenotipo de fibroblasto: la diferenciación determina la función, los fibroblastos capaces de contraerse tienen características fenotípicas distintas a los que no se contraen (Theoret & Schumacher, 2017).....	42
Figura 23. Fotografías de sarcoide fibroblástico en caballos, donde se observan lesiones granulomatosas con crecimiento discontinuo y fibroso (Knottenbelt, 2009).	45
Figura 24. Fotografía de una herida en la región lateral de la caña correspondiente a habronemiasis (Pugh, Ping Hu, & Blagburn, 2014).	46
Figura 25. Fotografías de una herida en la región lateral de la cuartilla invadiendo la banda coronaria e histopatología de una muestra con habronemiasis (Schuster, y otros, 2010). ...	46
Figura 26. Fotografía de una herida con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en el miembro pélvico de un caballo (Knottenbelt, 2009).	47
Figura 27. Fotografía de un hemangiosarcoma localizado en la cuartilla de un caballo (Knottenbelt, 2009).....	48
Figura 28. Fotografía de un fibrosarcoma localizado en la porción dorsal del corvejón (Knottenbelt, 2009).....	48
Figura 29: Fotografía de una lesión provocada por Pythiosis insidiosum localizado en la región distal del menudillo y cuartilla.	49
Figura 30. Fotografía de la realización de una biopsia de la banda coronaria de un caballo por afeitado que tenía un hemangiosarcoma (Knottenbelt, 2009).	50
Figura 31. Fotografía de toma de una biopsia por aspirado (AAF) con aguja fina A) se identifica la muestra B) punción y aspirado del área afectada C) Depósito del aspirado en la laminilla D) Extensión celular (Knottenbelt, 2009).....	50
Figura 32. Fotografía de una toma de biopsia con acabocado dermatológico A) bloqueo regional del tejido B) tejido listo para realizar procedimiento C) procedimiento con acabocado dermatológico (Knottenbelt, 2009).....	51
Figura 33. Fotografía del procesamiento de una muestra con acabocado dermatológico A) se introduce la muestra en un cassette B) se introduce el cassette en el formol buferado al 10% (Knottenbelt, 2009).....	51
Figura 34. Fotografía del procesamiento de la Piel de Tilapia por los investigadores de la Universidad de Ceará, Brasil (Lima Júnior, y otros, 2019).	57
Figura 35. Esquema gráfico del mecanismo envuelto en la regeneración de la piel inducido por las nanofibras de colágeno de tilapia (Zhou, y otros, 2015).	58
Figura 36. A) Imágenes de experimento con Col/BG nanofibras o Keltostat para la reparación de heridas en ratones. B) Gráfica del área reparada en días (Zhou, Sui, Mo, & Sun, 2017).	59
Figura 37. Fotografías del xenoinjerto de piel de tilapia, molde de acrílico para realizar el canal vaginal y la vista final del procedimiento tomadas de (Hernán Rodríguez, y otros, 2020)	60
Figura 38. A) Imágenes de las heridas en metacarpos de burros tratadas con piel de tilapia y nano moléculas de plata, B) Gráfica del cierre del área de la herida en días C) Gráfica del área reepitelizada en días, (Ibrahim, Soliman, Kotb, & Ali, 2020).	61
Figura 39. Imagen de la aplicación del xenoinjerto de piel de tilapia en una herida. Cortesía: Tatiana Godoy.	66

Figura 40. Imágenes de cortes histológicos del xenoinjerto de piel de tilapia <i>Pargo-UNAM</i> con las tinciones H&E y Tricrómica de Masson, donde se observan fibras de colágeno tomadas con el fotomicroscopio marca Zeiss.	67
Figura 41. MVZ. Adriana Méndez realizando el procesamiento de muestras en el laboratorio de patología, la piel de tilapia se introdujo en un tubo con glutaraldehído al 2.5%.	74
Figura 42. a) biopsia de que paciente de 7 cm por 4 cm. b) fragmentos de tejidos incluidos en un cassette e identificadas para su proceso.	75
Figura 43. pMVZ Tajin Cabello y pMVZ Dafne Legaria tomando la fotografía para el registro gráfico.	77
Figura 44. MVZ. Alejandro Sigler realizando el proceso de rasurado del paciente para su posterior manejo, tomada por pMVZ Dafne Legaria.	78
Figura 45. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso de bloqueo regional en anillo directamente en el área de la herida con lidocaína al 2%.	79
Figura 46. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso toma de biopsia con navaja con ayuda de una venda Smarch, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	80
Figura 47. pMVZ. Dafne Legaria R. realizando el proceso de desbride quirúrgico con ayuda de una venda Smarch, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	81
Figura 48. Toma de biopsia con acabocado dermatológico, tomadas por pMVZ Tajin Cabello.	82
Figura 49. pMVZ Tajin Cabello y pMVZ Dafne Legaria realizando las mediciones para la bitácora del caso, tomada por eMVZ Nuria López.	83
Figura 50. Mediciones de la lesión en el software Imagen J.	83
Figura 51. pMVZ Tajin Cabello lavando la herida y periferia con SSF y clorhexidina al 2% diluida al 0.05%, tomado por pMVZ Dafne Legaria R.	84
Figura 52. Mesa preparada con el material a utilizar para la aplicación del xenoinjerto, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	85
Figura 53. Preparación de un riñón de acero inoxidable con 100 ml de solución salina, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	86
Figura 54. Preparación de un riñón de acero inoxidable con 100 ml de solución salina, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	86
Figura 55. Extracción del xenoinjerto estéril de piel de tilapia del empaque cuidando la esterilidad, tomada por Esteban López.	87
Figura 56. Enjuague en SSF sobre el riñón de acero inoxidable y corte del xenoinjerto de piel de tilapia.	88
Figura 57. Aplicación directa del xenoinjerto de piel de tilapia en herida de paciente, tomada por Esteban López.	88
Figura 58. Preparación de apósito para colocar el xenoinjerto de piel de tilapia, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	89
Figura 59. Aplicación del apósito con el xenoinjerto de piel de tilapia en herida de paciente, tomada por eMVZ Nuria López.	89
Figura 60. Fijación de apósito con el xenoinjerto de piel de tilapia con vendaje, tomada por MVZ Yeimi López.	90
Figura 61. Tipos de vendajes realizados a pacientes para fijación de apósitos, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	91
Figura 62. pMVZ Dafne Legaria retirando vendaje con tijeras de vendaje, tomada por pMVZ Tajin Cabello.	92

Figura 63. A) xenoinjerto de piel de tilapia después de una semana de tratamiento, B) hidratación de xenoinjerto para retirarlo, tomadas pMVZ Dafne Legaria.	92
Figura 64. Laminilla de piel de tilapia con la tinción tricrómica de Masson observada con la foto microscopio Carl Zeiss, y fotografiada con el programa Zen.	93
Figura 65. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 3 localizada en la región medial del menudillo del MAI. (A) Herida hipergranulada de bordes irregulares con focos necróticos y tejido de granulación (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 3, (D) Evolución semana 6, (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia rectangular con bordes irregulares de 2 cm largo x 1.5 cm ancho para estudio histopatológico. G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 3. (G) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica rodeando una estructura parasitaria (flecha) (4x). (H) Granuloma eosinofílico rodeado de células inflamatorias con un espacio intracelular (flecha) (10x). (I) Abundantes células inflamatorias con gránulos acidófilos (flechas) (40x) (H&E).	107
Figura 66. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 13 localizada en la región dorsal de la cuartilla extendiéndose hacia la banda coronaria del MPI, (A) Herida con granuloma de bordes irregulares y residuos orgánicos, (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 4, (D) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (E) Biopsia nodular con bordes irregulares y presencia de folículos pilosos de 6 cm largo x 5 cm ancho para estudio histopatológico (F-H) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 13 (F) Proyecciones epidérmicas en dermis superficial y profunda (acantosis) (flecha)(4x), (G) Abundantes fibras de colágeno y fibroblastos inmersos (10x), (H) Vaso sanguíneo (10x) (H&E).	108
Figura 67. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 14 localizada en la región lateral de toda la cuartilla MTD, (A) Herida ulcerada con bordes irregulares y unas áreas necróticas con presencia de residuos de colorante (Negasunt ®), (B) Evolución semana 3, (C) Evolución semana 10, (D) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (E) Biopsia tomada con acabocado dermatológico de 1 cm largo x 0.6 cm ancho para estudio histopatológico. (F-H) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 14. (F) Tejido de granulación (flecha)(4x), (G) Infiltrado inflamatorio entre tejido de granulación (10x), (H) Infiltrado inflamatorio eosinofílico rodeando a un resto de estructura parasitaria (flecha) (10x) (H&E).	110
Figura 68. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 15 localizada en la región dorsal extendida sobre toda la caña del MPD, (A) Herida queratinizada con bordes irregulares y un área necrótica al centro, (B) Evolución semana 2, (C) Evolución semana 7, (D) Evolución semana 9, (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia irregular con un centro necrótico y con descamaciones en la superficie de 17.5 cm largo x 8 cm ancho. (G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 15. (G) Vista panorámica de piel, observe proyecciones epidérmicas en dermis superficial y profunda, (10x), (H) Tejido de granulación con abundantes fibras de colágeno y fibroblastos inmersos (10x). (I) Infiltrado inflamatorio histiocítico perivascular, (40x) (H&E).	112
Figura 69. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 19 localizada en la región de la caña del MTD. (A) Herida con tejido de granulación exuberante con bordes irregulares y sobresaliente del margen con inflamación crónica. (B) Evolución semana 1, se observan bordes lisos. (C) Evolución semana 2. (D) Evolución semana 6. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsias con bordes irregulares de 2.5 cm, 1.5 cm y 2 cm de largo para estudio histopatológico. (G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas	

de piel, caso 19 (G) Hemorragias multifocales y edema. (H) Infiltrado inflamatorio granulomatoso entre fibras de colágeno de la dermis y hemorragias extensas. (I) Se observan hemorragias perivasculares y edema (H&E,10x).....	113
Figura 70. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 21 localizada en la región caudal del segundo tercio de la caña del MTD. (A) Herida hipergranulada con paredes regulares, bordes sobresalientes y tejido de granulación exuberante. (B) Evolución semana 3. (C) Evolución semana 4. (D) Evolución semana 6. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia con bordes irregulares de 4.5 cm largo x 4 cm de ancho para estudio histopatológico. (G-J) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 21. (G) Vista panorámica, dermatitis granulomatosa y eosinofílica con hiperqueratosis y acantosis (4x). (H) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica con estructuras parasitarias (flechas) intralesionales (40x). (I) Larva de <i>Habronema spp.</i> con cutícula discontinua (flecha) rodeada de necrosis coagulativa. (10). (J) Granuloma eosinofílico formado por necrosis coagulativa rodeando a tres larvas de <i>Habronema spp.</i> y restos eosinofílicos (asterisco) (100x) (H&E).....	115
Figura 71. Fotografías macroscópicas de herida cutánea en equino, caso 24 localizada en la región lateral del menudillo del MTD. (A) Herida ulcerativa con presencia de tejido necrótico, materia orgánica y EGT. (B) Evolución semana 1, (C) Evolución semana 3, (D) Evolución semana 4. (E) Tejido cicatricial al final del tratamiento. (F) Biopsia en forma de nódulo con bordes irregulares de 5 cm largo x 3.5 cm ancho para estudio histopatológico. G-I) Fotomicrografías de secciones histológicas de piel, caso 24. (G) Dermatitis ulcerativa y eosinofílica con estructuras parasitarias (10x). (H) Dermatitis granulomatosa y eosinofílica con presencia de estructuras parasitarias con cutícula bien definida (flechas) intralesionales rodeadas de eosinofilos (40x). (I) Granuloma eosinofílico rodeando a tres larvas de <i>Habronema spp.</i> (flechas) (10x) (H&E).....	117
Figura 72. Fotomicrografía de la piel de tilapia donde se observan las fibras de colágeno teñidas de color azul y colágeno inmaduro de color rojo (Tricrómica de Masson 10x).....	128
Figura 73. fotografía de microscopía electrónica de transmisión de piel de tilapia. Nótese las bandas gruesas de colágena electrodensas en corte longitudinal. Técnica de contraste general con acetato de uranilo y citrato de plomo. Barra = 2 microns.	128
Figura 74 . fotografía de microscopía electrónica de transmisión de piel de tilapia. Nótese las bandas de colágena electrodensas en corte transversal. Técnica de contraste general con acetato de uranilo y citrato de plomo. Barra = 2 microns.....	129

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Diferencias entre la dermis superficial y profunda, adaptación de (Scott & Miller, 2011).	22
Cuadro 2: Cronología de la reparación tisular en condiciones óptimas en la medicina equina y patología veterinaria, comprendida en fases, cambios tisulares y periodos (Mayogoitia López, y otros, 2018).	35
Cuadro 3: Eficacia del tratamiento con el uso de Xenoinjertos de piel de tilapia (n=26)	98

Cuadro 4: Tiempo de Recuperación y el Área inicial de la lesión (n=25).	99
Cuadro 5: Recopilación de los diagnósticos morfológicos obtenidos en el estudio clínico de 26 casos, los casos resaltados fueron positivos a <i>Habronema spp.</i>	103
Cuadro 6: Imágenes del antes y después del tratamiento, así como el tipo de cicatriz obtenida en todos los casos.....	127

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Correlación entre área inicial y tiempo de recuperación.	100
Gráfica 2. Porcentajes de pacientes positivos a <i>Habronema spp</i> y tejido de granulación exuberante (TGE).	104

ANEXOS

Foto final de algunos pacientes dados de alta.



Caso clínico 1



Caso clínico 2



Caso clínico 3



Caso clínico 4



Caso clínico 5



Caso clínico 7



Caso clínico 8



Caso clínico 12



Caso clínico 13



Caso clínico 14



Caso clínico 15



Caso clínico 16



Caso clínico 20



Caso clínico 23



Caso clínico 24



Caso clínico 26