



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN

Desarrollo, caracterización y optimización de un gel  
termorreversible de Pluronic F-127 cargado con  
Sulfadiazina para el tratamiento de dermatitis en el  
Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica

## TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:**

KARLA DE JESÚS DÍAZ MENCHACA

**ASESOR:**

Dr. JOSÉ JUAN ESCOBAR CHAVEZ

**COASESOR:**

Dr. GERMÁN ISAURO GARRIDO FARIÑA



**UNAM  
CUAUTILÁN**

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**Desarrollo, caracterización y optimización de un gel termorreversible de Pluronic F-127 cargado con Sulfadiazina para el tratamiento de dermatitis en el Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica.**

Que presenta la pasante: **Karla De Jesús Díaz Menchaca**

Con número de cuenta: **302322893** para obtener el título de: **Médica Veterinaria Zootecnista**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de septiembre de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M. en D. Olivia Adams Vázquez	
<b>VOCAL</b>	Dr. José Juan Escobar Chavez	
<b>SECRETARIO</b>	M. en C. Luis Rodolfo Vázquez Huante	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M.V.Z. Emilio López Rodríguez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dra. María Guadalupe Prado Ochoa	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

MCVB/ntm\*

## **AGRADECIMIENTOS**

*¿Qué es el amor?*

*El amor es que tu familia te apoye en tus sueños y cada vez que los necesitas, cada que das de comer al alma y corazón, cuando llevas música al amor de tu vida.*

*¿Qué es el amor?*

*El amor entre amigos en el que llegan con un abrazo sincero, con comida para la panza y el corazón, un mensaje que hace que tu día más oscuro se vuelva lindo, una video llamada y mensajes tan pronto como tu corazón está muriendo.*

*¿Qué es el amor?*

*El amor de pareja cuando no sabes que hacer de tu vida a lo que te da un consejo sabio, a pesar de tu mundo se hace pedazos está a tu lado enseguida te arma de nuevo, en la que lees un mensaje y sonrías para ti, cada que hacen planes para una vida juntos y para los futuros proyectos, te amo <sup>ratón</sup> de hamstercornio.*

*¿Qué es el amor?*

*Es compartir una publicación en Facebook para que pueda hacer la experimentación para la tesis.*

*¡Gracias a todos, por los momentos!*

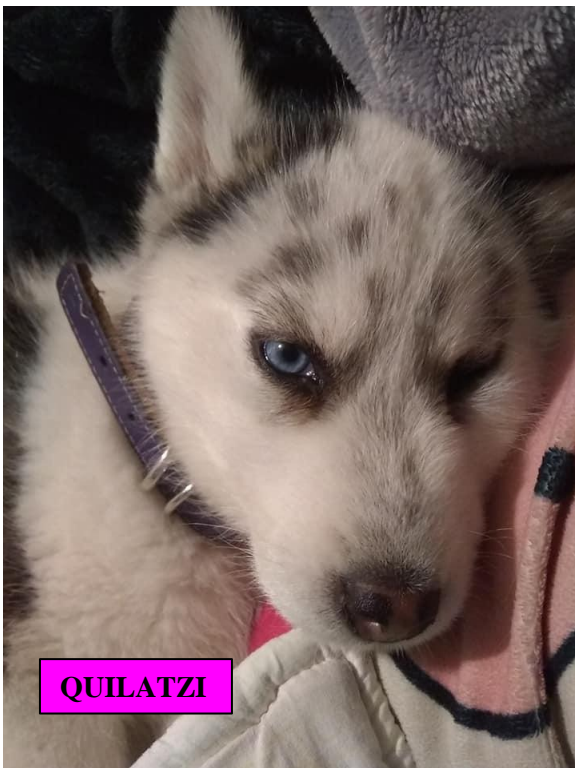
*Un especial agradecimiento al Laboratorio 8 de la UIM, por el préstamo de herramientas que gracias a ellas pude hacer las pruebas correspondientes.*

*A los doctores Dr. Raúl Valadez Azúa, Dra. Katiuska Olmos Jiménez y al Dr. Fernando Melesio Viniegra Rodríguez por creer en mí, los quiero mucho!!!*

*Gracias a los Doctores José Juan por aceptarme en su laboratorio, sé que no fue fácil pero no fue imposible, al Doctor German por siempre apoyarme en los proyectos que le presentaba, los quiero mucho!!!!*

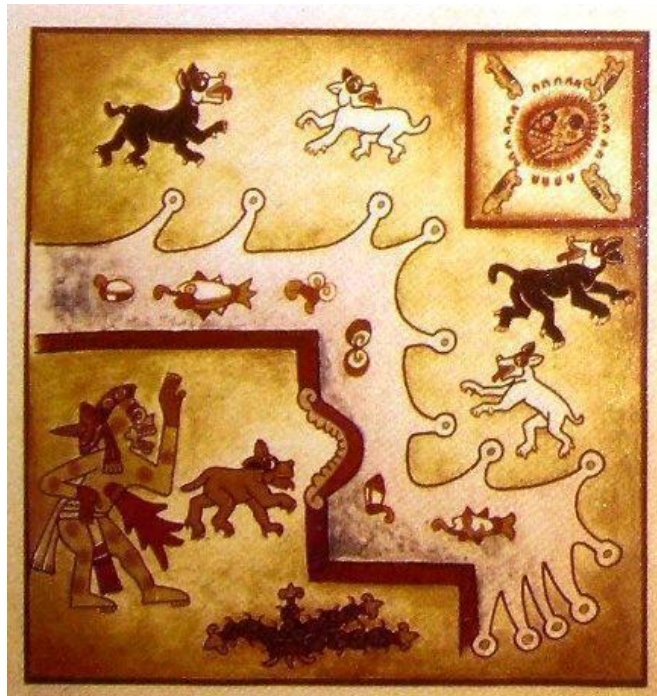
*Gracias a los proyectos PAPIIT IG 200423, Cátedra CI 2206 Y CONACyT CF 140617 sin su apoyo ninguna investigación en México fuera posible.*

*Gracias Ollin, por ser el perrito especial, amoroso que me cuidaba física y mentalmente, tú fuiste mi salvación, mí guía, por siempre te extrañare.  
Meztli, gracias pequeña, perrita mariposa tierna, por inspirar todos mis trabajos acerca del Xoloitzcuintle, por ti y para tu raza es esta tesis.  
Quilatzi, traviesa llegaste cuando más nos necesitábamos, me enamore de ti, de tu valentía y de tus hermosa mirada.*



### Códice Florentino:

*Y más, hacían al defuncto llevar consigo un perrito de pelo bermejo, y al pescuezo le ponían hilo floxo de algodón. Decían que los defunctos nadaban encima del perrillo cuando pasaban un río del Infierno que se nombra Chicunahuapan. ...Y después de pasados cuatro años, el defuncto se sale y se va a los nueve infiernos, donde está y pasa un río muy ancho, allí viven y andan perros en la ribera de río por donde pasan los defunctos nadando, encima de los perrixos. Dicen que el defuncto que llega a la ribera del río arriba dicho, luego mira al perro. Si conoce a su amo, y le pasa a cuestras. Por esta causa los naturales solían tener y criar los perrillos para este efecto... Y más decían, que los perros de pelo blanco y negro no podían nadar y pasar el río, porque dizque decía el perro de pelo blanco: "Yo me lavé" Y el perro de pelo negro decía: "Yo me he manchado de color prieto y por eso no puedo pasaros". Solamente el perro de pelo bermejo podía bien pasar a cuestras a los defunctos. Y así, en este lugar del infierno que se llama Chicunamicitla se acababan y fenecían los defuctos. Y más, dicen que después de haber amortajado al defuncto con los dichos aparejos de papeles y otras cosas, luego mataban al perro del defuncto, y entrambos los llevaban a un lugar donde había de ser quemado con el perro juntamente. Y dos de los viejos tenían especial cuidado y cargo de quemar al defuncto, y otros viejos cantaban... (Sahagún, 1576: l. III, cap. 1, 221)*



*Ilustración del viaje que hace el muerto al inframundo acompañado por un perro, cerca de cruzar el río Chiconauictlan. (Artista: Fernando Botas, 2013)*

# Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>1</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>2</b>
<b>¿Qué es un gel?</b> .....	<b>3</b>
<b>Pluronic 127</b> .....	<b>3</b>
Aplicaciones del Pluronic en la Medicina Veterinaria.....	6
<b>Sulfadiazina sódica</b> .....	<b>8</b>
Mecanismo de acción .....	8
Advertencias especiales y precauciones de uso:.....	8
Efectos indeseables:.....	8
<b>Piel</b> .....	<b>9</b>
Origen embriológico de la dermis y epidermis .....	9
Semanas de desarrollo:.....	9
Estructura y su inmunología .....	11
Epidermis.....	11
Membrana basal .....	14
Dermis.....	14
Anexos cutáneos, folículos y glándulas.....	15
<b>Orígenes del Xoloitzcuintle</b> .....	<b>17</b>
Displasia Ectodérmica, el Foxi3 y el Eda/Edar.....	18
Diferencias morfo-anatómicas en la piel del Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica.....	19
<b>Clasificación de las lesiones primarias en la piel</b> .....	<b>21</b>
Foliculitis y forunculosis (acné canino) .....	23
Patogenia.....	23
Staphylococcus pseudintermedius .....	23
Prurito .....	24
<b>Tipos de quemaduras</b> .....	<b>24</b>
Quemaduras por radiación.....	24
Quemaduras eléctricas.....	24
<b>Tipos de quemaduras en función de su gravedad</b> .....	<b>24</b>
Extensión.....	24
Profundidad.....	24
Quemaduras de primer grado .....	25
Quemaduras de segundo grado.....	25

<i>Superficiales</i> .....	25
<i>Profundas</i> .....	25
<i>Quemaduras de tercer grado</i> .....	25
<b>Justificación</b> .....	<b>26</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>26</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>26</b>
<b>Objetivos particulares</b> .....	<b>26</b>
<b>Material y reactivos</b> .....	<b>27</b>
<i>Material clínico</i> .....	27
<i>Reactivos</i> .....	27
<i>Material biológico</i> .....	27
<b>Metodología</b> .....	<b>28</b>
<b>Fase 1</b> .....	<b>28</b>
<i>Preparación del gel en “método en frío” de Schmolka</i> .....	28
<i>Pruebas de caracterización fisicoquímicas del gel</i> .....	29
<i>Gravedad específica</i> .....	29
<i>Temperatura de gelificación</i> .....	30
<i>pH</i> .....	30
<i>Viscosidad</i> .....	30
<i>Extensibilidad</i> .....	30
<i>Formulación del gel</i> .....	31
<i>Curva de calibración</i> .....	31
<i>Contenido químico</i> .....	32
<i>Caracterización biofarmacéutica mediante estudios de permeabilidad en piel de Canis lupus familiaris</i> .....	33
<i>Estudio in vitro de absorción percutánea</i> .....	33
<i>Estudio de extracción</i> .....	34
<b>Resultados</b> .....	<b>35</b>
<i>Resultados de las primeras pruebas</i> .....	35
<i>Resultados de la optimización</i> .....	36
<i>Resultados de la caracterización del gel</i> .....	38
<i>Curva de calibración</i> .....	39
<i>Contenido químico</i> .....	40
<i>Prueba de permeación</i> .....	41
<i>Extracción de sulfadiazina en piel</i> .....	41
<b>Fase 2.</b> .....	<b>42</b>



<i>Metodología de la aplicación del gel a pacientes Xoloitzcuintles</i> .....	42
<i>Resultados en las pruebas en Xoloitzcuintles</i> .....	43
<b>Anamnesis, descripción de lesiones y resultados del gel como tratamiento de diferentes lesiones en Xoloitzcuintles con displasia ectodérmica</b> .....	<b>54</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>56</b>
<i>pH</i> .....	56
<i>Gelificación</i> .....	56
<i>Viscosidad</i> .....	57
<i>Extensibilidad</i> .....	57
<i>Formulación del gel</i> .....	58
<i>Curva de calibración</i> .....	58
<i>Estudio in vitro de absorción percutánea</i> .....	58
<i>Estudio de extracción</i> .....	59
<i>Metodología de la aplicación en pacientes Xoloitzcuintles</i> .....	59
<b>Conclusiones</b> .....	<b>60</b>
<b>Referencias bibliohemerográficas</b> .....	<b>61</b>
<b>Referencias de imágenes</b> .....	<b>66</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>67</b>
<i>Anexo 1. Consentimiento informado</i> .....	67
<i>Anexo 2. Formato para la anamnesis e historia clínica</i> .....	68

## **Índice de Gráficas**

<i>Grafica 1. En esta tabla podemos ver en amarillo (0.8-0.9) la deseabilidad que se esperaba (33-35% de Pluronic)</i> .....	37
<i>Grafica 2. Rectas de ordenada al origen Absorbancia VS Concentración</i> .....	39
<i>Grafica 4. Resultados de las extracciones tanto de piel lacerada como de piel intacta</i> .....	41

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Modificada de Escobar et al, 2006.....	6
Tabla 3. Imágenes descritas en el texto de Díaz y Garrido, 2020.....	19
Tabla 4. Imágenes descritas del texto de Harvey, McKeever, 2015 y Rejas, 2003.....	21
Tabla 5. Se muestran los resultados de las pruebas de caracterización fisicoquímica del gel con sulfadiazina sódica. Las formulaciones evaluadas se obtuvieron en la aplicación del programa estadístico Statgraphics.....	35
Tabla 6. Optimización de Múltiples Respuestas.....	36
Tabla 7. Deseabilidad de las diferentes prueba .....	36
Tabla 8. Respuesta óptima de cada prueba.....	37
Tabla 9. Resultado de la caracterización en los geles 33 % y 35 %.....	38
Tabla 10. Resultados de la concentración y absorbancia.....	39
Tabla 11. Tabla con los resultados de peso teórico y real de la sulfadiazina sódica.....	40
Tabla 12. Tabla con resultados del % promedio y desviación estándar de la sulfadiazina sódica en el gel de Pluronic al 35% .....	41
Tabla 13. Pacientes y fotos de las lesiones.....	43
Tabla 14. Tabla de tiempos estos son los resultados que muestra con X si se redujo o quito las lesiones con el tratamiento tópico del gel Pluronic F-127 con Sulfadiazina sódica.....	55

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la sulfadiazina, (National Center for Biotechnology Information, 2023).	8
Figura 2. Componentes histológicos de la Epidermis. (Megías et al., 2019.)	10
Figura 3. Fotomicrografía de piel delgada, se observa el estrato córneo y los queratinocitos. (Megías et al., 2019.)	11
Figura 4. Mural del artista Senkoe, representando al Xoloitzcuintle	14
Figura 5. La imagen nos dice de un muerto acompañado de un Xoloitzcuintli llega hasta Mictlantecuhtli y ambos hacen una ofrenda de papel al dios. (Códice Laud, Ms. Laud Misc. 678).	15

## Índice de Esquema

Esquema 1. Poloxámero 407 o PF-127. (Tomado de Cid et. al., 2015).....	4
Esquema 2. Formación del gel conforme cambia la temperatura (Imagen modificada de Hernández y Rivera, 2019).....	4
Esquema 3. Formación del cubosóma, se forma por el aumento de temperatura y va de formación de micelas a la formación del gel (Modificada de Hernández y Rivera, 2019).....	5
Esquema 4. Línea del tiempo del desarrollo embrionario.....	9
Esquema 5. Proceso de neurulación primaria. Las flechas indican la dirección de cierre del tubo neural. (Megías et. al, 2023).....	10
Esquema 6. Estructuras anatómicas de la piel (Enciclopedia Médica A.D.A.M, 2019).....	11
Esquema 7. Principales acciones relacionadas con la inmunidad cutánea y cómo se van activando (Castrillon et al., 2008).....	14
Esquema 12. <i>S. pseudintermedius</i> es un microorganismo saprófito de piel y mucosas de los cánidos, y entre las infecciones más frecuentes se detallan las que se producen en piel, oído, vías urinarias y hueso. Información e imagen modificado de Giacoboni y Gagetti, 2020 .....	23
Esquema 13. Preparación por el “método en frío” del gel de Poloxámero 28-12. Etapa 1: Solubilización del polímero. Etapa 2: Dispersión directa del fármaco. Etapa 3: Formación del gel líquido termosensible (Tomado de Cid et. al., 2015). .....	28
Esquema 14. Pasos a seguir para la caracterización del gel.....	34

## **Resumen**

El objetivo principal de esta tesis es el desarrollo y caracterización un gel termorreversible de PF-127 cargado con sulfadiazina esto se logra haciendo pruebas que fueron evaluaciones fisicoquímicas como viscosidad, extensibilidad, pH, densidad relativa, temperatura de gelificación, contenido químico y propiedades organolépticas que asegura que reúne con las condiciones necesarias para su función, además de la determinación del contenido químico de sulfadiazina en la formulación y estudios de absorción percutánea como también de extracción, lo importante de cada prueba es que varía de acuerdo a la temperatura y junto con la sulfadiazina sódica

El tratamiento con el gel Pluronic-127 cargado con sulfadiazina para mejorar la cicatrización de primera intención en menor tiempo en las lesiones por bacterias como son: pústulas, comedón, foliculitis y forunculosis (acné canino) o quemaduras solares en el Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica al generarse un depósito de fármaco en las heridas mediante la aplicación de una forma farmacéutica en forma de gel que lo retenga mayor tiempo en la piel.

El gel se utilizó como prueba piloto, en 7 pacientes con diferentes lesiones en la piel como: acné, quemaduras solares, esto para corroborar con animales in vivo su efectividad, así podemos ver que en diferentes pacientes tiene una efectividad casi del 100%, pero en algunos casos es nula, los resultados se extrajeron gracias a fotos y conversaciones por medio de seguimiento fotográfico con los respectivos dueños.

### **Palabras clave**

*Gel, Pluronic 127, Sulfadiazina sódica, Xoloitzcuintle, Displasia ectodérmica, Foxi3, pH, Gelificación, Extensibilidad, Permeación, Gravedad Específica, Viscosidad, Lesiones primarias, Quemaduras, Acné canino.*

## *Introducción*

Antecedentes de investigación biomédica, con el Xoloitzcuintle

La presente investigación se refiere al desarrollo y caracterización de un gel termorreversible de Pluronic-127 con Sulfadiazina sódica, tiene como características y ventajas que este gel se puede caracterizar dependiendo de las necesidades del investigador.

El interés para desarrollar este gel es para generar y tener una nueva alternativa en Medicina Veterinaria para el tratamiento de dermatitis. En los resultados obtenidos se observó que puede ayudar a la cicatrización y a que no se presente resistencia bacteriana lo que las pruebas presentan solo una acción local en el sitio de aplicación.

Que en este caso en particular, es sobre un tratamiento para problemas de dermatitis como puede ser acné, resequedad o xerosis, infecciones bacterianas, quemaduras por el sol y/o prurito, nos es muy complicado el mantenimiento de la piel de esta raza ya que no se encuentran en el mercado opciones de fármacos especializados en este tipo de piel con displasia ectodérmica.

Gracias a la investigación “Estudio histológico de la piel del perro pelón mexicano ”tepeitzcuintli”, de Manuel González Diddi, que es el primer trabajo histológico, en una hembra de 6 meses, que se le tomaron las biopsias en diferentes regiones del cuerpo, a la que probó que la piel del Xoloitzcuintle tiene grandes similitudes morfológicas a la de las personas, asimismo se encontró atrofia de las glándulas sebáceas y reducción en el número como en el acné del humano la descripción del doctor González Diddi desafortunadamente no nos describe como tal las similitudes entre hombre y Xoloitzcuintle (Viniegra y Olmos, 2002).

En el año 2013, Marjo Hytönen en su tesis doctoral: “GENETIC CHARACTERIZATION OF CONGENITAL DEFECTS IN DOGS: CAUDAL DYSPLASIA, ECTODERMAL DYSPLASIA AND MUCOPOLYSACCHARIDOSIS VII” explora la genética de tres defectos del desarrollo en perros, la displasia caudal, la displasia ectodérmica y la mucopolisacaridosis VII. Que tienen homólogos en humanos. En este estudio se han utilizado diversas técnicas clínicas y patológicas para caracterizar los fenotipos, y métodos genéticos, como los estudios de asociación de genoma completo y la secuenciación de nueva generación, para resolver la genética de las enfermedades.

## ¿Qué es un gel?

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos nos define un gel como: Preparación semisólida, que contiene el o los fármacos y aditivos, constituido por lo general por macromoléculas dispersas en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, que forman una red que atrapa al líquido y que le restringe su movimiento, por lo tanto, son preparaciones viscosas.

La vía de administración puede ser: bucal, oral, tópica, cutánea (FEUM, 2014).

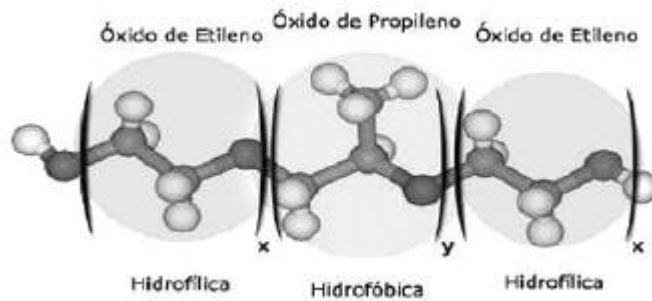
### **Pluronic 127**

Los hidrogeles son una clase de materiales capaces de retener una gran cantidad de agua como consecuencia de su estructura tridimensional, formada por estructuras poliméricas entrecruzadas.

Debido al alto contenido en agua de estos materiales, que los hace similares a los tejidos naturales, su permeabilidad, porosidad, flexibilidad en la fabricación y posibilidad de variar su composición para obtener las propiedades físicas necesarias en función de la aplicación, o de diseño químico que permita su biocompatibilidad, los hidrogeles por sí mismos o combinados con células, han ampliado en la actualidad su espectro de aplicaciones biomédicas. Así, los hidrogeles pueden servir de andamiajes o scaffolds que actúan como un soporte para el crecimiento celular, como materiales para la encapsulación de células, fármacos, proteínas o genes (terapia génica), como adhesivos entre tejidos y superficies de materiales, como sistemas que permiten una respuesta reversible ante un estímulo externo o como membranas porosas. En particular, campos tan activos como la Ingeniería de tejidos (IT) y su uso como sistemas para transporte y Liberación controlada de fármacos (LCF), han identificado a los hidrogeles como materiales con amplias posibilidades, e impulsado en gran medida su desarrollo (Jiménez, 2014).

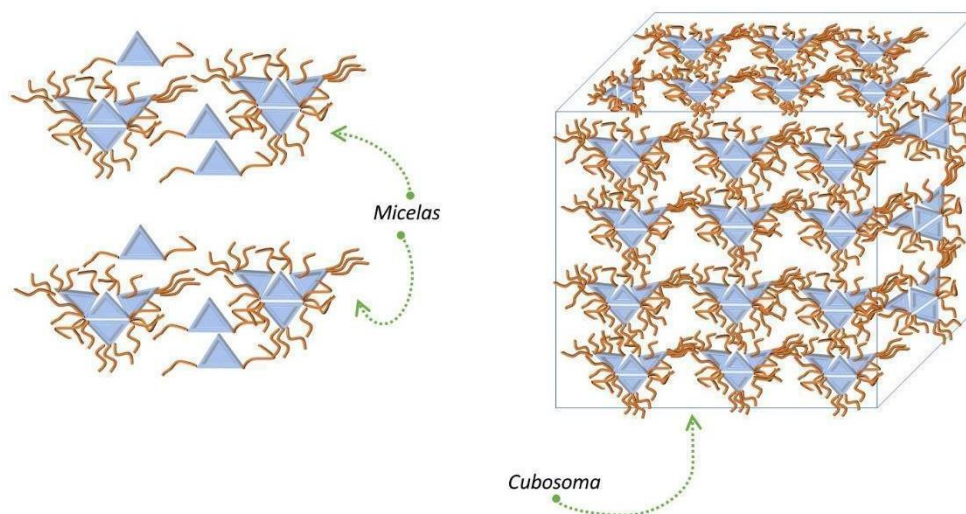
El poloxámero es un polímero conformado por tres bloques compuestos de una cadena hidrofóbica central (polipropileno), y a sus lados por dos cadenas hidrofílicas (polietileno), como se muestra en el esquema 1. La variación de la longitud y, por ende, el peso molecular de los bloques del polímero, da lugar a diferentes clases que se diferencian de acuerdo con letras y números; donde la primera letra indica el estado sólido (P: pasta, F: hojuelas o flake, en inglés, y L: líquido), el primero o segundo número multiplicado por 1,000 está relacionado con el peso molecular —que se mide en Daltons (Da)—, mientras que el último número indica el porcentaje en peso del bloque hidrofílico. Por ejemplo, el poloxámero F-127, indica que es un sólido, los dos primeros números nos muestran que tiene un peso molecular aproximado de 12,000 Da, en tanto, el último número nos señala que 70% del compuesto pertenece a la parte hidrofílica (Jiménez, 2014).

Esquema 1. Poloxámero 407 o PF-127. (Tomado de Cid et. al., 2015)

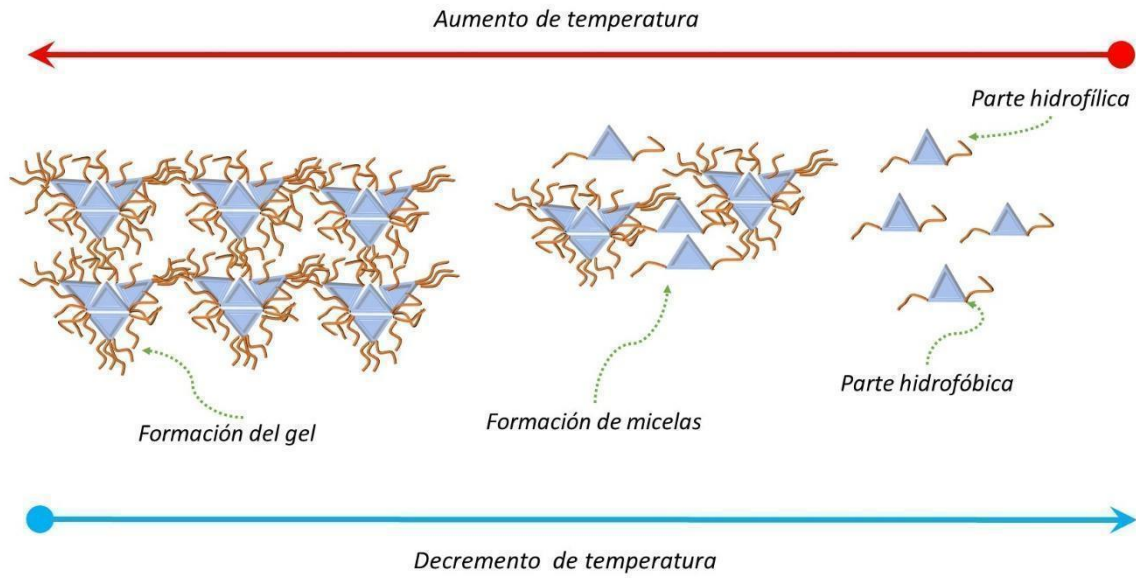


El poloxámero tiene la propiedad de ser termogelificante con base en una temperatura de transición solución-gel (sol-gel); es decir, que éste con determinada concentración en solución acuosa y dependiendo del tipo de poloxámero—por encima de esta temperatura—, se convierte en un gel; por el contrario, al momento de reducir la temperatura del sistema — menor a la de transición—, vuelve a su estado inicial en solución, por lo cual es termorreversible. Por ejemplo, PF-127 tiene una temperatura sol-gel de 25°C. Durante el proceso de gelificación, el poloxámero crea micelas debido a su carácter hidrofílico-lipofílico (esquema 1), las cuales pueden llegar a formar diversas estructuras complejas; una muy común es la formación de cubosomas (esquema 2 y 3), (Hernández et. al., 2019).

Esquema 2. Formación del gel conforme cambia la temperatura (Imagen modificada de Hernández y Rivera, 2019).



Esquema 3. Formación del cubosóma, se forma por el aumento de temperatura y va de formación de micelas a la formación del gel (Modificada de Hernández y Rivera, 2019).



## Aplicaciones del Pluronic en la Medicina Veterinaria

Tabla 1. Modificada de Escobar et al, 2006.

A continuación se presentan algunas de las investigaciones que se han hecho con base en Pluronic® en animales *in vivo* e *in vitro* en la Medicina Veterinaria y sus diferentes formulaciones y aplicaciones.

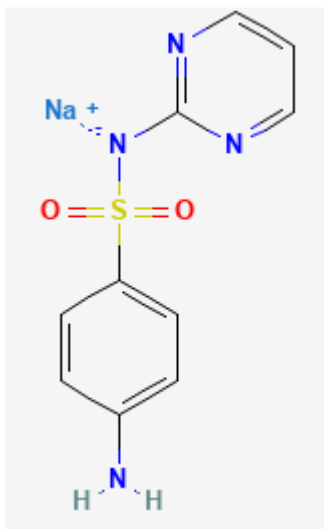
Autor (es)	Título de la publicación	Resultado
Kadar et al., 2000.	Tratamiento de las lesiones cutáneas inducidas por mostaza de azufre con antagonistas de la calmodulina, utilizando el modelo porcino.	Los ungüentos base Pluronic® aplicados tópicamente que contienen lidocaína o pentamida producen efectos beneficiosos cuando se aplican inmediatamente después de la exposición a corto plazo a la mostaza de azufre en la piel de los cerdos.
Shin et. al. 2001	Efectos de los tensioactivos no iónicos como potenciadores de la permeación del piroxicam del gel de Poloxámero a través de la piel de rata.	La piel pretratada con los geles PF-127 que contenían varios tensioactivos mostró un estrato córneo y un amplio espacio intercelular.
Fang, et. al., 2002	Aplicación tópica <i>in vitro</i> y evaluación <i>in vivo</i> de hidrogeles de nonivamida utilizando rata Wistar como modelo animal.	Las formulaciones de hidrogeles de nonivamida que se aplicaron en la piel, produjeron una mayor actividad farmacodinámica que con las de crema de capsaicina.



Continuación de la tabla modificada de Escobar et. al 2006.

Autor (es)	Título de la publicación	Resultado
Kabanov, et al, 2002	Evaluación en ensayos clínicos de fase I ensayos clínicos tras la validación mediante modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de una formulación que contiene doxorubicina y una mezcla de Pluronic (L-61 y F-127).	Sensibilización drástica de estos tumores respecto a varios agentes anticancerígenos.
Fawaz, et al, 2004	Desarrollo y evaluación <i>in vivo-in vitro</i> en conejos de dos geles de quinina rectal pediátrica para el tratamiento del ataque de la malaria.	La biodisponibilidad de quinina del gel mucoadhesivo fue mayor que la del gel termosensible.
Kant, et al, 2013	Aplicación tópica de gel plurónico F-127 mejora la cicatrización de heridas cutáneas en ratas	Diferencia entre plurónico y solución salina para la cicatrización en piel de ratas
Gioffredia, et al, 2016	Caracterización del hidrogel Pluronic F127 y biofabricación en constructos celularizados para aplicaciones de ingeniería tisular.	Nuevo método para imprimir andamiajes celularizados a partir de hidrogeles termosensibles.
Vandenhoute, et al, 2017	Estabilidad de los hidrogeles de bimetacrilato Pluronic F127: ¿Realidad o utopía?	Se evaluó la degradación con atmósfera inerte, temperatura, soluciones salinas, todo esto para evaluar su eficacia

## Sulfadiazina sódica



La Sulfadiazina es un bacteriostático de amplio espectro. Es activa *in vitro* frente a un amplio espectro de microorganismos gram positivos y gram negativos, entre los microorganismos que suelen ser sensibles *in vitro* a la Sulfadiazina se encuentran: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *pneumococos*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *H. Ducreyi*, *Nocardia asteroides*, *Plasmodium falciparum*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Clamidia trachomatis* (Laboratorios VANNIER, 2008).

Figura 1. Estructura química de la sulfadiazina (National Center for Biotechnology Information, 2023).

### Mecanismo de acción

La Sulfadiazina actúa como antagonista competitivo del ácido paraaminobenzoico (PABA), y por ello previene el uso bacteriano normal de PABA para la síntesis de ácido fólico [ácido pteroilglutámico (PGA)]. Más específicamente, es inhibidor competitivo de la enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropterico, el precursor inmediato del ácido fólico. Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio PGA. Las bacterias que no requieren PGA o que pueden utilizar PGA preformado no están afectadas. La bacteriostasis inducida por las sulfonamidas es contrarrestada competitivamente por el PABA. Las sulfonamidas no afectan las células mamíferas por este mecanismo, pues las mismas requieren PGA preformado y no pueden sintetizarlo. Por lo tanto, son comparables a bacterias insensibles a las sulfonamidas que utilizan PGA preformado (Farmacopea, 2021).

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

El uso prolongado o indiscriminado puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes. La sulfadiazina sódica no debe ser inyectada por vía intramuscular, subcutánea o intratecal por resultar muy dolorosa su administración. Ingerir abundantes líquidos para evitar la cristaluria y la formación de cálculos. Evitar excesiva exposición al sol o a la luz ultravioleta (CECMED, 2001).

### Efectos indeseables:

Sus efectos frecuentes pueden ser: náuseas, vómitos, mareo, diarrea, dolor abdominal e hipersensibilidad (fiebre, erupción cutánea). Los efectos ocasionales podrían ser: eritema multiforme, reacciones de tipo anafilácticas en ocasiones fatales, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, discrasias sanguíneas, hepatitis colestásica,

kernícterus (en neonatos), oliguria, hematuria y cristaluria. Y los efectos que rara vez podremos ver son: nefritis intersticial, necrosis tubular renal, colitis pseudomembranosa, meningitis aséptica, bocio y alteraciones de la función tiroidea (CECMED, 2001).

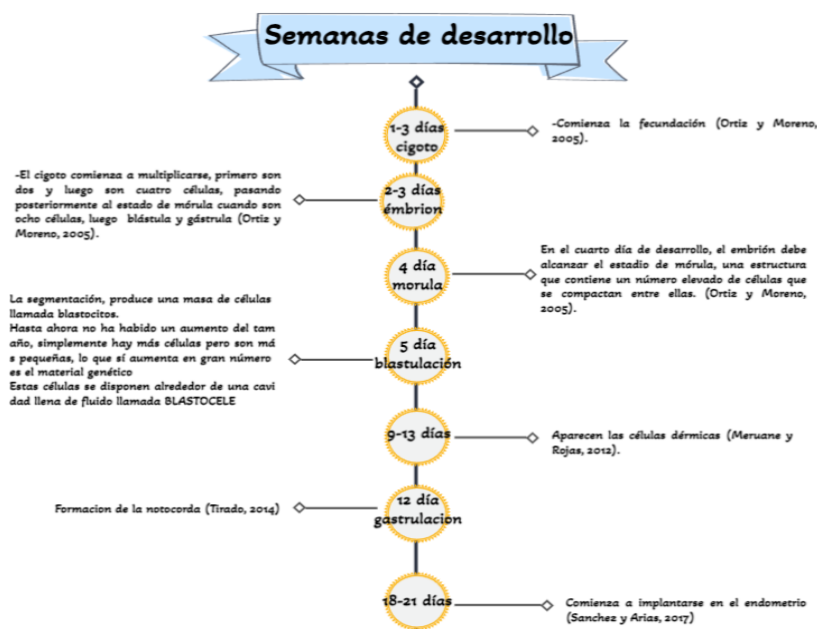
## Piel

### Origen embriológico de la dermis y epidermis

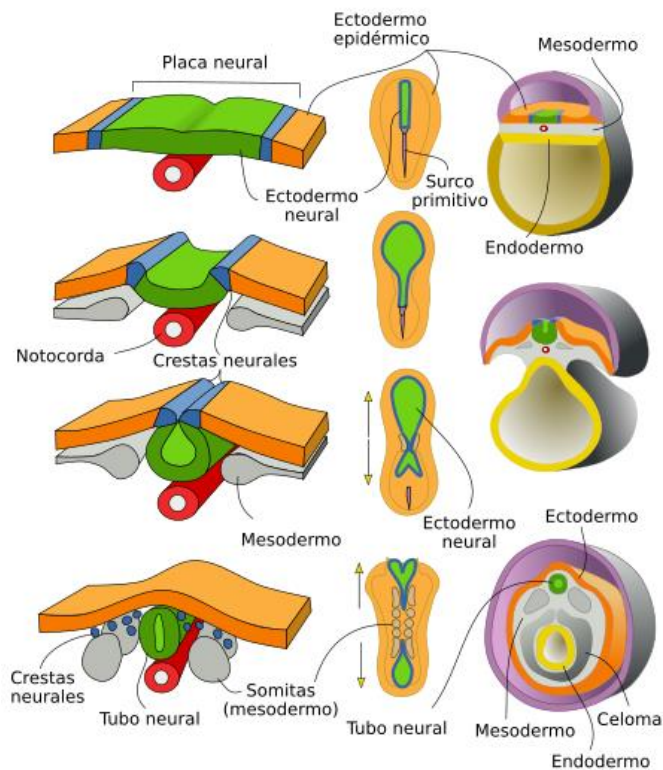
El proceso embriológico básico tiene diferentes etapas o estadios desde la formación de las primeras células después de la fecundación y son: Segmentación (Formación de mórula), blastulación (Formación y desarrollo de la blástula), gastrulación (Gástrula), formación de una capa especial y transitoria de células denominada peridermo y finalmente migración celular (Ortiz y Moreno, 2005). La formación de la dermis comienza conjuntamente con la diferenciación de la epidermis. Las células de la dermis dorsal del embrión provienen del dermatomiotomo, en tanto que las células de la dermis ventral y miembros provienen de la somatopleura. Las células dérmicas de la cara, de la mayor parte del cráneo y la región anterior del cuello provienen de la cresta neural (Meruane y Rojas, 2012). La dermis y la hipodermis se forman en el último periodo embrionario y proceden de los dermatomos (dorso), de la somatopleura (resto del tronco y miembros) y de las crestas neurales craneales (cabeza) (Morales, 2020).

La dermis presenta diferentes orígenes. En el tronco, la dermis dorsal surge del dermatomo de los somitos, mientras que la más ventral y lateral, así como la de los miembros, derivan del mesodermo de la placa lateral. Las células dérmicas de la cara, de la mayor parte de la piel del cráneo y de la región anterior del cuello descienden del ectodermo de la cresta neural craneal (Tirado, 2014).

Semanas de desarrollo:



Esquema 4. Línea del tiempo del desarrollo embrionario



Esquema 5. Proceso de neurulación primaria. Las flechas indican la dirección de cierre del tubo neural. (Megías et. al, 2023)

Los apéndices cutáneos como dientes, pelos, uñas y muchas glándulas son todos derivados del ectodermo embrionario. Aunque estos órganos maduros y plenamente desarrollados son muy divergentes en cuanto a forma y función, su desarrollo temprano es muy similar, tanto a nivel morfogénético como molecular. La organogénesis de los órganos ectodérmicos está regulada por interacciones entre el epitelio ectodérmico y el mesénquima mesodermo (por ejemplo, en el caso del vello corporal y la glándula mamaria) o de la cresta neural (en el caso de los dientes y los pelos craneales). El desarrollo de los órganos puede dividirse en tres etapas: iniciación, morfogénesis y diferenciación celular. La iniciación del desarrollo de los apéndices se considera una epitelial local, llamado plácoda, que invagina en el mesénquima subyacente y forma una yema epitelial.

En el siguiente paso, la yema epitelial crece y se pliega y, como consecuencia, se forma la forma específica de un órgano.

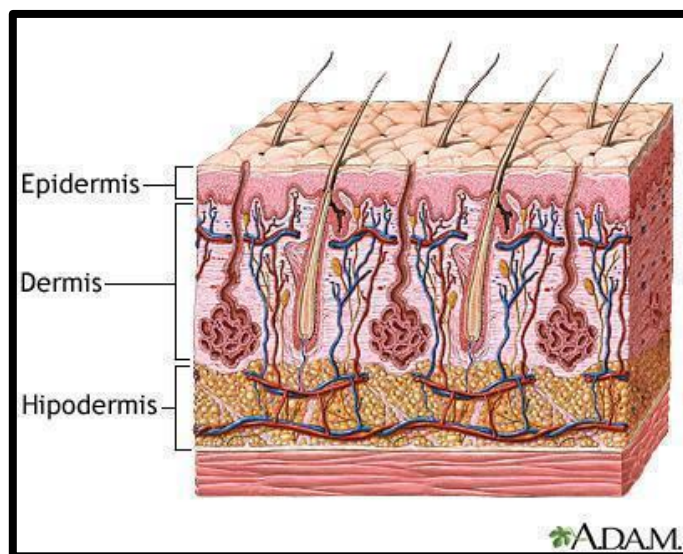
Posteriormente, las diferencias anatómicas de los órganos ectodérmicos se hacen más evidentes. El epitelio dental crece y experimenta una compleja morfogénesis de plegamiento a través de la caperuza y la campana. Distinta morfogénesis del pelo incluye la elongación del germen del pelo y la formación de una clavija.

Las interacciones recíprocas estrechamente controladas entre diferentes tipos de tejidos regulan la formación del desarrollo del apéndice ectodérmico. (Hytönen, 2013)

## ***Estructura y su inmunología***

La piel es el órgano más grande del organismo vivo y, según la especie y la edad, puede presentar el 12-24% del peso corporal de un animal. La piel tiene diferentes funciones, entre ellas actuar como barrera y protección al medio ambiente, regulación de temperatura, producción de pigmentos y vitamina D. Anatómicamente, la piel tiene las siguientes estructuras: epidermis, membrana basal, dermis, anexos cutáneos, músculos subcutáneos y grasa (Esquema 4), (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

En los cánidos su pH es el más alto de todas las especies animales, varía entre 6.2 y 8.6, con un valor promedio de 7,52 (Nesbitt y Ackerman, 2001).



*Esquema 6.* Estructuras anatómicas de la piel (Enciclopedia Médica A.D.A.M, 2019).

### **Epidermis**

Su composición se forma por un epitelio estratificado escamoso constituido de queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

Queratinocitos, su función es proporcionar una barrera protectora. Se desarrollan de células basales cilíndricas adheridas a una membrana basal.

La mitosis y posterior queratinización se controlan por una serie de factores como son la nutrición, las hormonas, los factores tisulares, las células inmunitarias de la piel y la genética, por otra parte, los glucocorticoides, las enfermedades y la inflamación disminuyen la actividad mitótica (Figura 2), (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

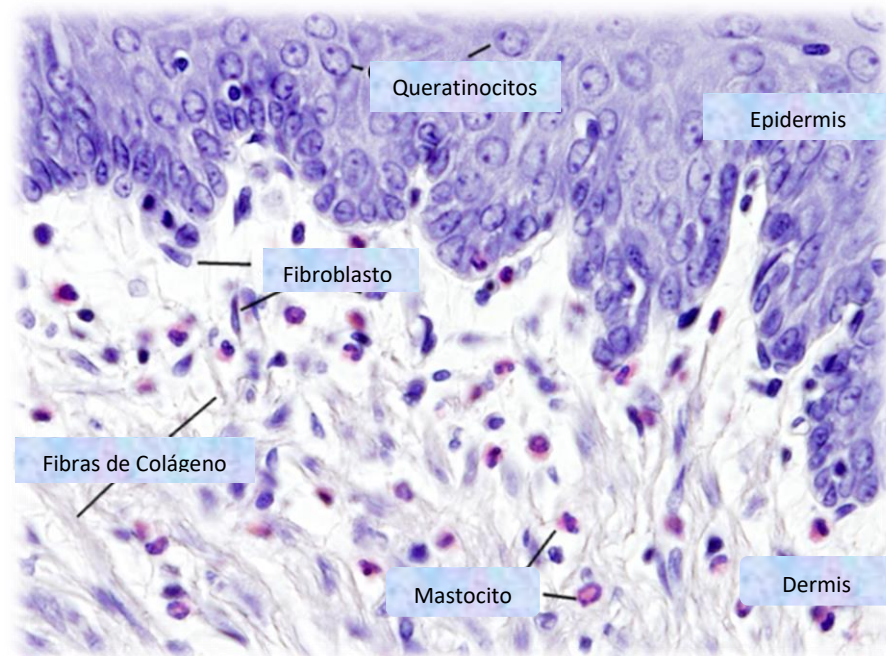
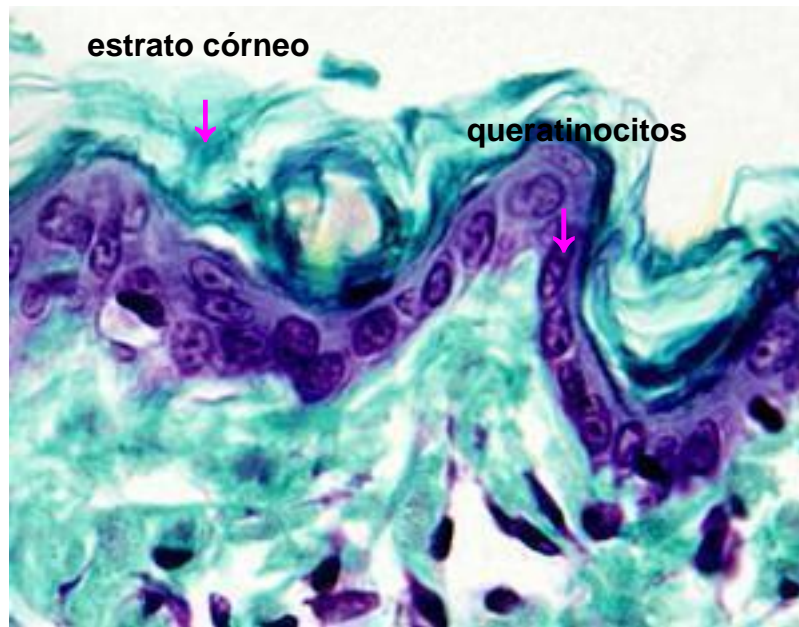


Figura 2. Componentes histológicos de la Epidermis (Modificado de Megías et al., 2019.).

Cuando los queratinocitos migran hacia la superficie, sufren de muerte celular programada llamada apoptosis está provoca la queratinización.

Tiene como objetivo compactar células muertas para formar el estrato córneo o capa córnea, esta funciona como barrera impermeable a la pérdida de líquidos, electrolitos, minerales, sustancias nutritivas y agua en lo que evita a su vez la penetración de agentes infecciosos o nocivos (Figura 3), (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).



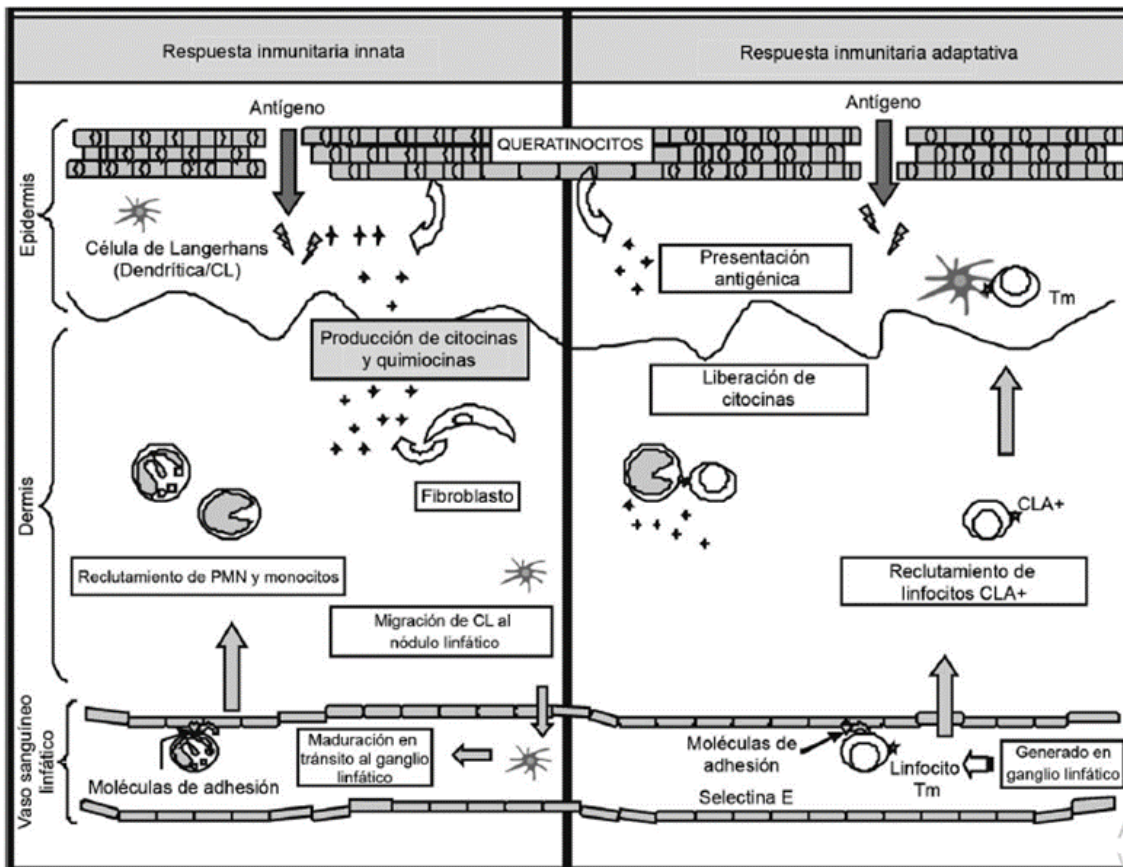
*Figura 3.* Fotomicrografía de piel delgada, se observa el estrato córneo y los queratinocitos (Megías et al., 2019.).

Las células de Langerhans son células mononucleares dendríticas que se encuentran involucradas en la respuesta inmunitaria de la piel. Estas transportan y procesan material antigénico y alergénico hasta las células T locales y ganglionares esto induce reacciones de hipersensibilidad.

En este orden se dan las diferentes respuestas inmunitarias relacionadas con la piel:

**Respuesta inmunitaria innata:** a) Activación de queratinocitos, fibroblastos, células dendríticas residentes y células cebadas, b) Producción de mediadores proinflamatorios, c) Migración de células dendríticas hacia los nódulos linfáticos y d) Expresión de moléculas de adhesión.

**Respuesta inmunitaria adaptativa:** a) Reclutamiento de linfocitos TCLA+ (T memoria), b) Producción de quimiocinas/citosinas, c) Presentación antigénica por células dendríticas a linfocitos T (Esquema 5), (Castrillón, 2008).



Esquema 7. Principales acciones relacionadas con la inmunidad cutánea y cómo se van activando (Castrillon et al., 2008).

Las células de Merkel son células sensoriales especializadas que se encuentran en órganos sensoriales como son las vibrisas y las almohadillas tilótricas (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

### Membrana basal

En este lugar sirve para dar anclaje a las células epidérmicas basales y barreras para la protección de la epidermis y la dermis. La gran variedad de enfermedades cutáneas, incluidos procesos autoinmunes, puede lesionar esta zona como por ejemplo las vesículas (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

### Dermis

Es una estructura mesenquimal que sustenta, nutre y en cierto grado, regula la epidermis y anexos cutáneos. Está constituida por sustancia fundamental, fibras colágenas dérmicas y células (fibroblastos, melanocitos, mastocitos). Los nervios sensoriales que se distribuyen por la dermis, los folículos pilosos y las estructuras táctiles especializadas (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).



## **Anexos cutáneos, folículos y glándulas**

Son un cúmulo de estructuras generadas en la epidermis, constituido por los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas como diversas estructuras especializadas (uñas o cascos). Existen diferentes tipos de folículos pilosos y dependen de las especies animales: folículos pilosos simples pertenecen a los equinos y vacunos; los folículos pilosos compuestos corresponden a los perros, gatos, ovejas y cabras, lo que quiere decir, el pelo central de los folículos está rodeado de 3-15 pelos más pequeños que salen por el mismo poro. Los animales con folículos pilosos compuestos nacen con los folículos pilosos simples que con el tiempo se especializan en compuestos (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

Glándulas sebáceas son holocrinas alveolares, simples o ramificadas que secretan sebo dentro de los folículos pilosos y en la superficie epidérmica. El sebo es un compuesto lipídico complejo que comprende colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos, ceras diestéricas y ácidos grasos (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

Glándulas sudoríparas (epitriquiales y atriquiales) constituyen parte del sistema de termorregulación también protegen y forman parte de la respuesta química (Manual de Merck de Veterinaria 6ta Ed., 2007).

*El Xoloitzcuintle: medicina, acervo genético-prehispánico e ícono nacional*



Figura 4. Mural del artista Senkoe, representando al Xoloitzcuintle

## Orígenes del Xoloitzcuintle

Los Xoloitzcuintles han desempeñado un papel importante a través de la historia de México. El nombre proviene de dos vocablos de origen náhuatl: "Xolotl" (deidad del atardecer, el deforme, de los espíritus; de los mellizos y de ahí su dualidad que es el dios Quetzalcoatl); y de la palabra "Itzcuintli", que significa perro. La leyenda cuenta que el dios "Xólotl" utilizó una astilla del hueso de la vida para crear a este hermoso animal y obsequiarle al hombre ya que lo veía muy solo para que lo acompañará toda su vida y a que al fin de que los muertos tuvieran un guía en su viaje por el Mictlán o el inframundo, si es que el dueño del perro lo había tratado con amor y dignidad. En consecuencia, los muertos eran sepultados con su perro, aunque los Xoloitzcuintles también formaban parte de celebraciones religiosas dedicadas al dios "Xólotl" en el que eran sacrificados y su carne se preparaba para platillos especiales, estas costumbres no eran tan comunes como se pensó por muchos años, aunque si comían perros, pero era de la raza "Itzcuintli" y "tlalchichi" los dos ya extintos (Salazar y Vega, 2013).

En ofrendas a difuntos o actos rituales, es muy común ver restos óseos y representaciones iconográficas (estatuillas de barro, códices y en piedra). En algunos códices se le encuentra vinculado con el ciclo solar, el fuego, el relámpago, el agua, la lluvia, el maíz y el inframundo. Dentro del calendario mexica (siglos XIV-XVI d.C.) aparece el perro como el 10º signo de los días, cuyo dios regente era Mictlantecuhtli, señor de los muertos (Figura 5), (Valadez y Mestre, 2007).



Figura 5. La imagen nos dice de un muerto acompañado de un Xoloitzcuintli llega hasta Mictlantecuhtli y ambos hacen una ofrenda de papel al dios. (Códice Laud, Ms. Laud Misc. 678).

### *Displasia Ectodérmica, el Foxi3 y el Eda/Edar*

Foxi3 es un miembro de la gran familia de reguladores transcripcionales forkhead box, que tienen una amplia gama de actividades biológicas que incluyen múltiples procesos de desarrollo. La mutación heterocigota en Foxi3 en varias razas de perros sin pelo caracterizadas por un pelaje escaso y la ausencia de dientes. Un fenotipo relacionado llamado displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) está causado por mutaciones en los genes de la vía de la ectodisplasia (Eda). (Shirokova et al. 2013)

La vía de señalización Eda/Edar tiene un rol significativo en el desarrollo de los dientes y los folículos pilosos y las mutaciones en estos genes son la causa más común de displasia ectodérmica en humanos. En perros, la mutación de Foxi3 resulta en Displasia Ectodérmica indicando que Foxi3 es esencial en la organogénesis ectodérmica. De forma adicional, y similar a Foxi3, la expresión de Edar y la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B (mediador esencial corriente debajo de Eda/Edar), es alta en todas las placodas de los apéndices de la piel. Estas similitudes promueven la exploración de las interacciones y la jerarquía en las vías de señalización de Foxi3 y Eda/Edar (Hytönen, 2013).

## ***Diferencias morfo-anatómicas en la piel del Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica***

*Tabla 2. Imágenes descritas en el texto de Díaz y Garrido, 2020*

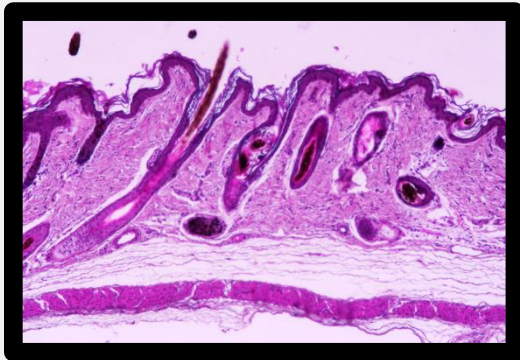


Imagen 1

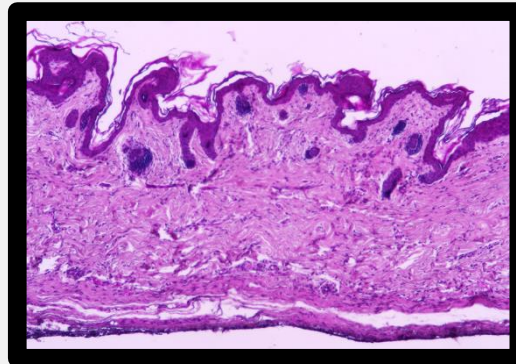


Imagen 2

En la imagen 1, se tiene el histológico de la región dorsal de la cruz de perro de raza mestiza con tinción de H.E se observa folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas, en la imagen 2, se observa el histológico de la región dorsal de la cruz se observa la tinción H. E, de perro con displacia ectodérmica con escasos folículos pilosos y también con escasas o nulas glándulas sebáceas y sudoríparas

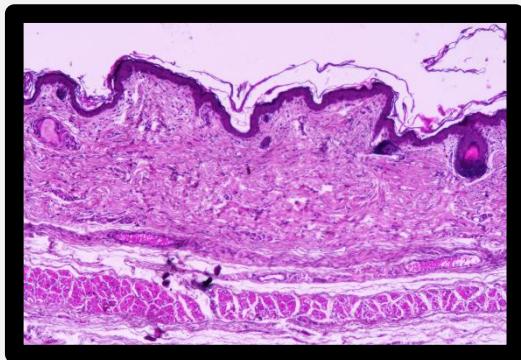


Imagen 3

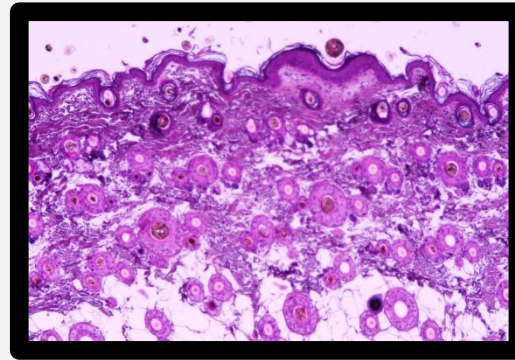


Imagen 4

En la imagen 3, el histológico con tinción de H.E. de la región dorsal de la grupa de un perro con displasia ectodérmica, se ve nulas vainas radiculares sin folículos pilosos. En la imagen 4 del histológico con tinción H.E. de un perro de raza mestiza, se puede observar en la región dorsal de la grupa un gran número de vainas radiculares sin folículos pilosos con su vaina de la raíz externa bien definida y delimitada.

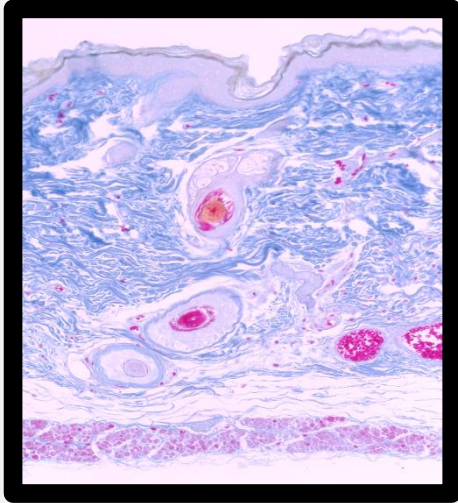


Imagen 5

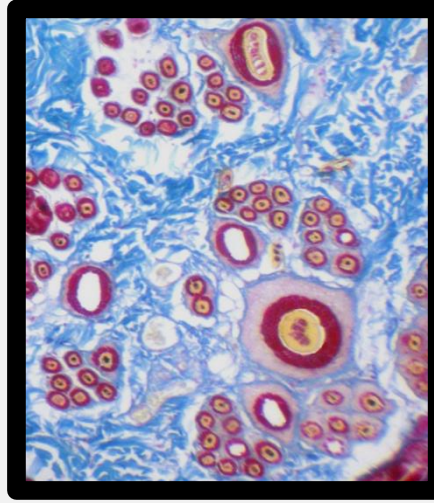


Imagen 6

En la observación de la imagen 5, histológico de perro con displasia ectodérmica con tinción de H.E. se observa de color azul abundante tejido subcutáneo con un notorios escasos de anexos como el folículo y glándulas, en la imagen 6 histológico con la tinción Tricrómica de Masson de perro de raza mestiza, se observa un corte transversal de las glándulas sudoríparas ecrinas y glándulas sudoríparas apocrinas

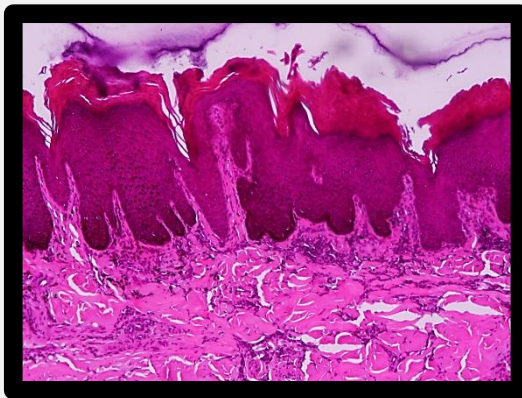


Imagen 7

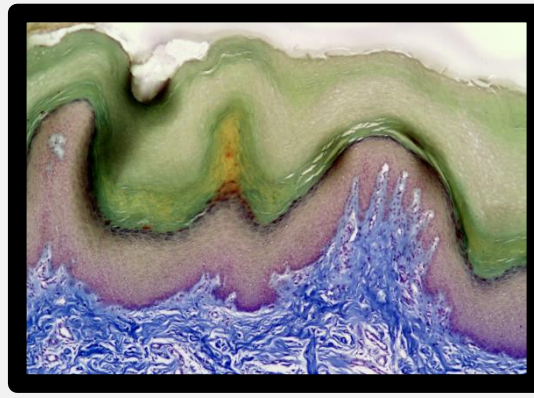


Imagen 8

En la imagen 7, se puede ver un corte histológico que corresponde al cojinete plantar en H. E. de un perro con displasia ectodérmica en el extracto corneo se ve más delgado pero el estrato lucido mucho más engrosado, la imagen 8 es de un corte histológico de un cojinete plantar en Tricrómica de Masson de un perro de raza mestizo se observa el extracto corneo mucho más engrosado

## Clasificación de las lesiones primarias en la piel

Tabla 3. Imágenes descritas del texto de Harvey, McKeever, 2015 y Rejas, 2003

Son las que se desarrollan espontáneamente como reflejo directo de la enfermedad subyacente.

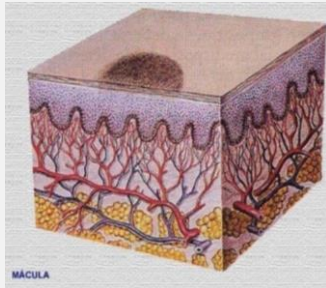


Imagen 9. Mácula

### **Máculas:**

Las máculas son áreas planas de decoloración de un diámetro y de hasta 1 cm

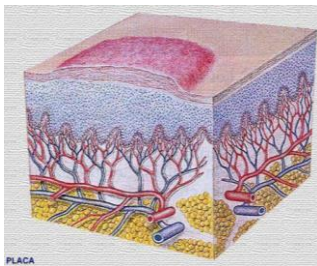


Imagen 10. Placa

### **Placa:**

Una placa es una lesión plana, sólida y elevada de más de 1 cm de diámetro.

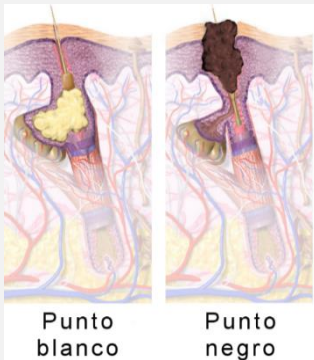


Imagen 11. Comedón

### **Comedón:**

Folículo piloso dilatado, lleno de queratinocitos, sebo o gérmenes, con apariencia de puntos negros, que puede ser abierto o cerrado. (Rejas, 2003)

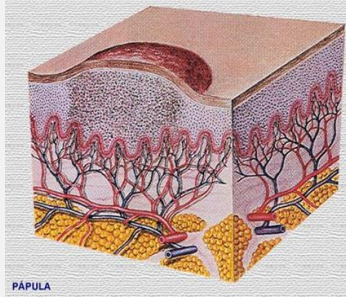


Imagen 12. Pápula

**Pápulas:**

Las pápulas son lesiones pequeñas, y sólidas elevadas, de hasta 1 cm de diámetro

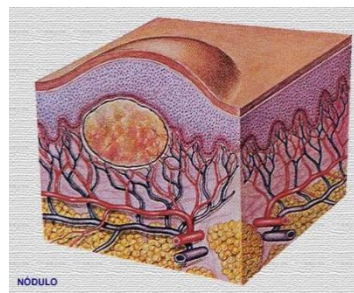


Imagen 13. Nódulo

**Nódulo:**

Un nódulo es una elevación sólida de la piel de un diámetro superior a 1 cm.

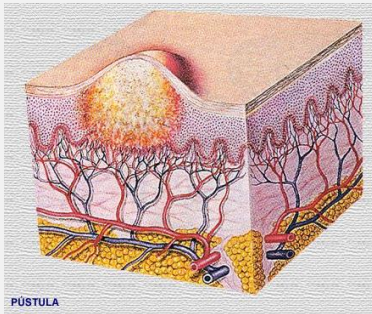


Imagen 14. Pústula

**Pústula:**

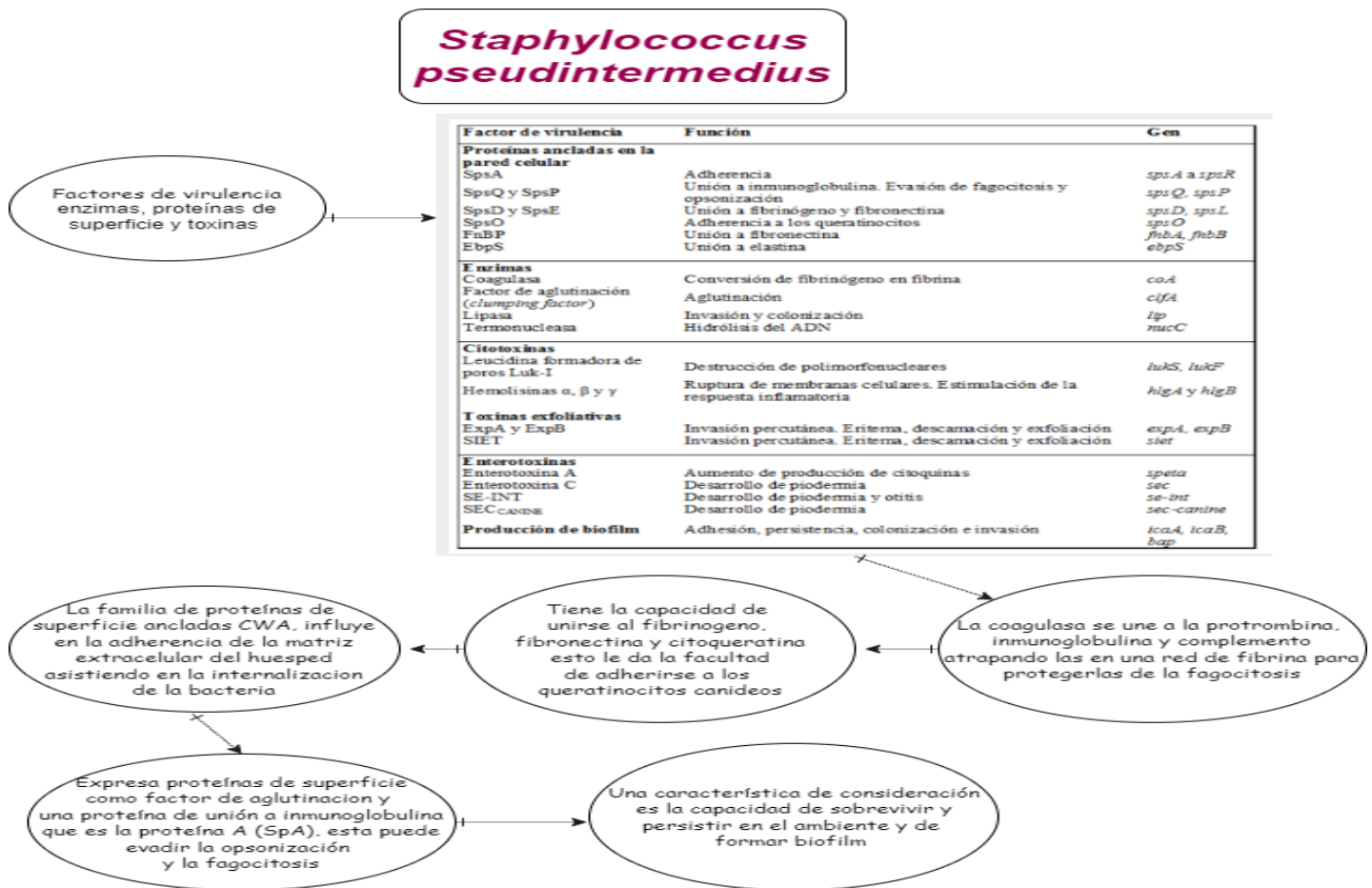
Elevación pequeña y circunscrita de la epidermis, llena de pus.



## Foliculitis y forunculosis (acné canino)

Las lesiones pueden ser pápulas, pústulas, escoriaciones y comedones en el mentón y el labio inferior, (comúnmente en razas que no son el Xoloitzcuintle en esta raza se encuentran en: cara, patas delanteras y traseras, en la parte dorsal y lateral del tronco), el prurito es moderado en algunos casos la piel lesionada podría sangrar. En la biopsia de piel es frecuente encontrar comedones con infiltrados inflamatorios mixtos, puede observarse tricogranulomas y keratogranulomas como consecuencia de la forunculosis; sin embargo, se debe correlacionar con la clínica ya que histopatológicamente, la lesión es distinguible de foliculitis y forunculosis bacteriana profunda (Castellanos, 2011).

Los patógenos más comunes son: *Staphylococcus pseudintermedius*, *Proteus ssp*, *Pseudomona ssp* y *E. coli* (Cumbe, 2018).



## Patogenia

### *Staphylococcus pseudintermedius*

Esquema 8. *S. pseudintermedius* es un microorganismo saprófito de piel y mucosas de los cánidos, y entre las infecciones más frecuentes se detallan las que se producen en piel, oído, vías urinarias y hueso. Información e imagen modificado de Giacoboni y Gagetti, 2020

### ***Prurito***

El prurito se define como la sensación de picor, que hace que el animal se muerda, se lama, se rasque y se frote la piel. Las causas principales son los parásitos, las alergias y las infecciones, pero puede producirse en casi todos los trastornos cutáneos. La fisiopatología del prurito no se conoce del todo. Se cree que es el resultado de la estimulación de los neuroreceptores cutáneos por diversos mediadores que producen las células inflamatorias y los queratinocitos de la piel (Patel et al, 2010).

### ***Tipos de quemaduras***

Las quemaduras en Medicina Veterinaria de acuerdo con Azcona (2004) se clasifican:

#### ***Quemaduras por radiación***

La radiación a la que se exponen diariamente es la radiación solar y por ello la quemadura más frecuente es el eritema solar.

La quemadura solar se desarrolla en dos fases: la fase inicial comienza en el momento de la exposición o hasta media hora después; la segunda fase comienza entre las 2 y 5 horas después del baño de sol y puede durar hasta 4 días, que es cuando comienza la descamación de la piel.

#### ***Quemaduras eléctricas***

Estas quemaduras suelen afectar a la piel y a los tejidos subyacentes en el punto de contacto con la corriente eléctrica, ya que es en esta zona donde se produce la mayor resistencia. Aunque la lesión eléctrica sea aparentemente leve, debe ser atendida por un especialista, ya que puede generar lesiones internas graves. Este tipo de lesión es muy común por el uso de los tapetes térmicos.

#### ***Tipos de quemaduras en función de su gravedad***

Para evaluar la gravedad de una quemadura no sólo se tiene en cuenta el agente causal, sino también los siguientes factores:

#### ***Extensión***

Para calcular la extensión aproximada de la zona afectada se ha empleado tradicionalmente la «regla de los 9 de Wallace en humanos», en virtud de la cual el cuerpo se divide en zonas a las que, según la extensión que ocupan en relación con la superficie corporal total, se les asigna el valor 9 o un múltiplo de 9.

Se considera que una quemadura tiene repercusiones importantes si afecta a un 10% de la superficie corporal. En pacientes en los que el área quemada supere del 15 al 30% del organismo puede producirse un shock hipovolémico, debido a la elevada pérdida de agua.

#### ***Profundidad***

Las quemaduras se clasifican tradicionalmente en primer, segundo y tercer grado según la profundidad que alcancen las lesiones.

### ***Quemaduras de primer grado***

Afectan a la capa más externa de la piel, la epidermis. La zona dañada presenta enrojecimiento y sensación de dolor. Cura espontáneamente en cuatro días con unos mínimos cuidados.

### ***Quemaduras de segundo grado***

Se clasifican, a su vez, en superficiales y profundas:

#### ***Superficiales.***

Estas quemaduras no implican lesión en la capa regenerativa de la dermis, de manera que cicatrizan fácilmente con el tratamiento adecuado. La zona está enrojecida y se produce una acumulación de líquidos bajo las capas externas de la piel, que forman el exudado y las ampollas. El dolor es intenso y continuado. La sensación dolorosa aumenta con el tacto. La reepitelización tarda de 7 a 14 días, pero no suele dejar cicatriz.

#### ***Profundas.***

Estas lesiones llegan a la capa regenerativa de la piel, en la dermis. No afectan ni a los folículos pilosos ni a las glándulas sudoríparas. Suelen manifestarse como manchas rojas punteadas sobre un fondo blanquecino. La recuperación es más lenta y puede durar más de un mes. Suelen dejar cicatrices hipertróficas.

### ***Quemaduras de tercer grado***

En estas quemaduras se destruye toda la piel en profundidad e incluso pueden afectar a tejidos subyacentes. Su color tiende a blanquecino y coriáceo. No hay ampollas. Suelen ser insensibles y no producen dolor, ya que la quemadura alcanza las terminaciones nerviosas. La reepitelización se produce a partir de los bordes de la lesión de manera irregular, por tanto, suele requerir tratamiento quirúrgico (Azcona, 2004).

## Justificación

La resistencia bacteriana se ha incrementado por el abuso de los antibióticos, esto hace cada día más complicado la antibioterapia en medicina veterinaria, por ello es necesario buscar nuevas alternativas terapéuticas, se sabe que la sulfadiazina tiene eficacia terapéutica contra las siguientes bacterias: *Staphylococcus aureus*, *S. pseudintermedius*, *S. epidermidis*, estreptococos beta-hemolíticos, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterobacter* (incluyendo *E. cloacae*), *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Morganella morganii*, *Providencia*, *Serratia*, que pueden ser las que ocasionan la dermatitis de diferentes especies tanto domésticas como silvestres, como es el caso de los perros sin pelo Xoloitzcuintles. Por lo tanto, el presente trabajo pretende desarrollar, caracterizar y optimizar un gel termorreversible de Pluronic F-127 cargado con sulfadiazina y evaluar su eficacia en un estudio piloto en perros como nueva alternativa para el control de problemas secundarios por bacterias como es *Staphylococcus pseudintermedius* asociado a la dermatitis del Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica

## Hipótesis

¿La terapia con el gel Pluronic-127 cargado con sulfadiazina mejorará la cicatrización de primera intención en menor tiempo en las lesiones por infecciones bacterianas, xerosis, acné y quemaduras por sol del Xoloitzcuintle con displasia ectodérmica al generarse un depósito de sulfadiazina de sodio mediante la aplicación de una forma farmacéutica en forma de gel que retenga el principio activo mayor tiempo en la piel?

## Objetivo general

Desarrollar y caracterizar un gel termorreversible de PF-127 cargado con sulfadiazina sódica para uso veterinario, mediante pruebas fisicoquímicas, y de permeación percutánea *in vitro* y su evaluación veterinaria *in vivo* en Xoloitzcuintles con displasia ectodérmica en prueba piloto como novedosa alternativa para el tratamiento de afecciones ocasionadas por las diferentes bacterias que causan la dermatitis

## Objetivos particulares

- C\* Desarrollar un gel con PF-127 cargado de sulfadiazina mediante el método en frío por Schmolka et al. 1972
- C\* Evaluar el gel de PF-127 mediante determinaciones de pruebas fisicoquímicas (pH, gelificación, extensibilidad, densidad específica, viscosidad)
- C\* Analizar espectrofotométricamente la solución receptora de la curva de calibración de los estudios de permeación, contenido químico, y de las extracciones en piel de *Canis lupus familiaris in vitro*
- C\* Verificar como prueba piloto si el gel ya desarrollado y optimizado podría servir para las diferentes lesiones del Xoloitzcuintle
- C\* Registrar los cambios que obtuvieron los pacientes por medio de conversaciones y fotografías que enviaron los propietarios.

### **Material y reactivos**

- C\* Agitador magnético
- C\* Parrilla eléctrica con agitador
- C\* Balanza analítica (Velab. México)
- C\* Termómetro
- C\* Vernier
- C\* Viscosímetro Brookfield (Modelo DV-E, Stouhton, MA)
- C\* Pesas (50, 100, 200 y 500 g)
- C\* Espectrofotómetro UV-Vis (Velab)
- C\* Material de cristalería
- C\* Hoja milimétrica
- C\* Hoja de acetato
- C\* Pipetas de transferencia
- C\* Matraz volumétrico de 100 ml
- C\* Celdas tipo Franz de vidrio
- C\* 8 vasos de precipitado 30ml

### **Material clínico**

- C\* Gasas
- C\* Guantes
- C\* Jabón quirúrgico
- C\* Piola de un metro para bozal

### **Reactivos**

- C\* Pluronic F-127® (Sigma, USA)
- C\* Agua destilada (obtenida del equipo Mili-Q, Milipore)
- C\* Sulfadiazina sódica (Sigma Aldrich, USA)
- C\* Buffer de Hepes (Sigma Aldrich, USA)

### **Material biológico**

- C\* Piel de *Canis lupus familiaris*
- C\* Xoloitzcuintles con displasia ectodérmica con diferentes dermatitis

## Metodología

### Fase 1

#### Preparación del gel en “método en frío” de Schmolka

Todas las pruebas de laboratorio que a continuación se van a mencionar se hicieron en FES Cuautitlán-UNAM, Unidad de Investigación Multidisciplinaria Laboratorio 12: Sistemas transdérmicos

Se hizo la prepararon de los geles por el “método en frío” de Schmolka (1972) (figura 24) con la siguiente fórmula:

$$\text{ml (\% de pluronic/100ml)} = \text{g}$$

Dónde:

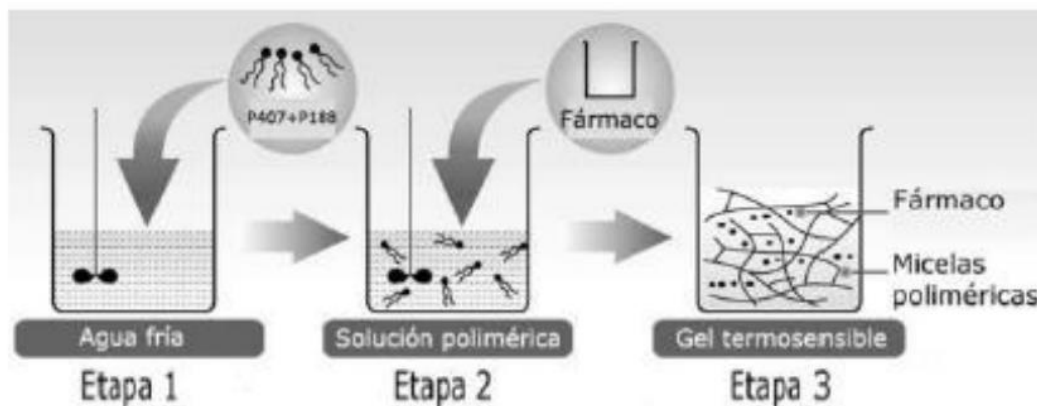
% PF-127 en la solución = g

ml: agua destilada fría a utilizar

g: gramos de pluronic

- En la balanza analítica se pesó el Pluronic F-127® con las concentraciones de 25, 30, 35%
- Después se le agregó el agua a una temperatura de 4°C destilada como diluyente en un vaso de precipitado,
- Luego se agitó en forma manual y posteriormente con el agitador magnético. Por ser un material termo reversible se debe tener a una temperatura de 4°C para que sea líquido y poderlo disolver y manipularlo adecuadamente.
- Por último, se mantuvo en refrigeración por 24 hrs. para su completa disolución.

*Esquema 9. Preparación por el “método en frío” del gel de Poloxámero 28-12. Etapa 1: Solubilización del polímero. Etapa 2: Dispersión directa del fármaco. Etapa 3: Formación del gel líquido termosensible (Tomado de Cid et. al., 2015).*



## **Pruebas de caracterización fisicoquímicas del gel**

### **Gravedad específica**

Nos dice FEUM, 11 ed. y Constantino, 2016. que la determinación de la densidad se basa en la relación de la masa de la sustancia a 20°C y la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

Para la calibración del picnómetro se debe realizar lo siguiente:

- Las mediciones se realizaron a una temperatura de 20°C. Efectuar la calibración a 20°C.
- Se ensambló y pesó el picnómetro vacío y seco en la balanza analítica, registrando la masa en gramos, hasta la cuarta cifra decimal.
- Se retiró la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Después se llenó el picnómetro con agua destilada a 20°C.
- Se colocó el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar.
- Por último se verificó que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar.

Para poder determinar la muestra se hace el mismo procedimiento que el utilizado para la calibración. Si es necesario equilibrar el líquido que será examinado a 20°C antes de introducirlo en el tubo para evitar la formación de burbujas y reducir el tiempo necesario para obtener la medición. Los factores que afectan La precisión son los siguientes:

- Uniformidad de la temperatura en todo el tubo
- Falta de linealidad en el intervalo de densidad
- Efectos resonantes parásitos y
- Viscosidad si los densímetros transductores oscilantes empleados no proporcionan compensación automática para la influencia de la viscosidad de la muestra.

### **Procedimiento:**

Después de la calibración se determinó utilizando un picnómetro de cristal en las diferentes concentraciones del gel 25, 30 y 35% cuidando la temperatura fuera de  $\pm 4^\circ\text{C}$  se debe de hacer a esta temperatura para que el gel no se gelifique y altere los resultados.

- C\* Pesar el picnómetro de cristal sin muestra (vacío)
- C\* Pesar el picnómetro de cristal con agua destilada
- C\* Pesar el picnómetro de cristal con la muestra
- C\* Para calcular la gravedad específica se aplicará la siguiente fórmula:

$$\text{Densidad relativa} = \frac{\text{pic. con muestra} - \text{pic. vacío}}{\text{pic con agua} - \text{pic.vacío}}$$

## ***Temperatura de gelificación***

La temperatura de gelificación se determinó con las distintas concentraciones que ya había descrito, en un vaso de precipitado con 10 ml de gel y un termómetro de mercurio se fueron midiendo las temperaturas partiendo de una temperatura de 4°C hasta alcanzar la gelificación de este.

## ***pH***

El término pH, o “potencial de hidrógeno”, se refiere a la concentración de hidrógeno en el agua.

El valor de pH indica qué tan “ácida” o “básica” es una solución acuosa en comparación con el agua destilada que tiene un pH “neutro” de 7 en una escala de 1 a 14 (Mancilla, 2017).

El pH se midió con un potenciómetro previamente calibrado con los buffers y cuidando que el gel se encuentre a 4°C aproximadamente

## ***Viscosidad***

Se define como, “la propiedad de los fluidos que caracteriza su resistencia a fluir, debida al rozamiento entre sus moléculas.” La viscosidad es la medida de la fricción interna de un líquido. Esta fricción se hace evidente cuando movemos una capa de fluido en relación con otra capa. Cuanto mayor sea la fricción, mayor será la cantidad de fuerza necesaria para provocar este movimiento de deslizamiento entre capas. La fuerza necesaria para el deslizamiento de una capa sobre otra se conoce como cizallamiento. El cizallamiento ocurre siempre que el fluido se mueve o distribuye físicamente (Mentactiva © 2022).

Las mediciones se llevan a cabo en el Viscosímetro de Brookfield (Modelo DV-E), con una aguja S-63. Se midió la fuerza de corte a una velocidad de cizalla de 60 rpm para los geles preparados a distintas concentraciones de 25, 30, 35 % de PF-127 cuidando la temperatura fuera aproximadamente de 4°C

- C\* Se vertieron 2 ml de muestra en una probeta a una temperatura de 4°C ± 2°C.
- C\* Se colocaron en el viscosímetro la aguja S-63, y se introdujeron en la muestra cuidando que esta quede centrada sobrepasando la marca de la aguja para una correcta determinación.
- C\* Para todas las mediciones el tiempo de espera es de un minuto y se registraron en cP.

## ***Extensibilidad***

Se puede definir como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se la somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos fijos de tiempo (Fernández, 2003).

- C\* En una hoja milimétrica se trazaron dos líneas de intersección
- C\* Se colocaron una hoja de acetato sobre la hoja milimétrica



- C\* Sobre la hoja de acetato se colocaron 2g de muestra sobre el punto e intersección
- C\* Sobre la muestra se colocaron otra hoja de acetato
- C\* Posteriormente se colocaron la pesa correspondiente que puede ser de 50, 100, 200 y 500 g, pasando un minuto se toman los valores de radio
- C\* Se repitió con las diferentes concentraciones

El área de extensibilidad (AE) se calculará según la siguiente expresión:

$$E = \pi (rp)^2$$

Dónde:

$\pi$ : pi

rp: radio promedio de las mediciones (mm)

### Formulación del gel

Después de hacer las pruebas fisicoquímicas se le agregó la sulfadiazina sódica 100 mg/ml y se le hicieron de nuevo las pruebas. Con ayuda del programa Statgraphics, se determinó el número de formulaciones necesarias para obtener la fórmula óptima del gel que se utilizó para el tratamiento de acné en Xoloitzcuintles con displasia ectodérmica.

### Curva de calibración

La curva de calibración muestra la respuesta de un método analítico a cantidades conocidas de algún analito. Se mide en el espectrofotómetro que mide la absorbancia de la luz, que es proporcional a la cantidad de analitos analizados.

Las soluciones que contienen concentraciones conocidas de analito se denominan soluciones estándar.

Las soluciones que contienen todos los reactivos y disolventes utilizados en el análisis, pero ningún analito añadido deliberadamente, se denominan soluciones en blanco que en este caso es agua destilada.

Los blancos miden la respuesta del procedimiento analítico a impurezas o especies interferentes en los reactivos (Harris, 2010).

La prueba de calibración analítica, se realiza mediante un modelo, que consiste en encontrar la recta de calibrado (expresión matemática) que mejor ajuste a una serie de "n" puntos experimentales, donde cada punto se encuentra definido por una variable "x" (variable independiente, generalmente concentración del analito de interés) y una variable "y" (variable dependiente, generalmente respuesta instrumental). La recta de calibrado se encuentra definida por una ordenada al origen (b) y una pendiente (m), mediante la ecuación  $y = mx + b$ . Conjuntamente, los datos experimentales permiten calcular y justificar la linealidad mediante el coeficiente de determinación ( $R^2$ ), este último debe ser mayor a 0,995 ( $R^2 > 0,995$ )

Procedimiento para construir la curva de calibración:

- 1) Se preparó muestras conocidas de sulfadiazina al 1% diluido con agua destilada, haciendo todo por triplicado. Con la siguiente ecuación:

**ml (g / 100 ml)**

Dónde:

ml= agua destilada a usar

g= sulfadiazina

- 2) Se tomó 1 ml con una pipeta de transferencia de la solución y lo aforamos a 100 ml en matraces volumétricos de ese aforo volvemos a tomar 1 ml:10 ml al siguiente matraz volumétrico
- 3) Esta última dilución se le agregó en una cubeta y se lee en el espectrofotómetro
- 4) Las cubetas para el espectrofotómetro se acomodaron de la siguiente manera: una cubeta de solución blanco y otra de las diluciones que se hicieron por triplicado
- 5) Se anotaron los resultados para con ellos poder hacer la ecuación lineal
- 6) Después se calculó el volumen de la alícuota que hay de la disolución estándar. Para ello se utilizó la siguiente operación:

$$C1 \times V1 = C2 \times V2$$

Dónde:

C1 = concentración molar de la disolución.

V1 = volumen de la alícuota por tomar de la disolución.

C2 = concentración molar de la disolución diluida.

V2 = volumen de la disolución diluida.

$$C1 = (99.1 \text{ mcg/ml}) (100 \text{ ml}) / 1 \text{ ml} = 9.910 \text{ mcg/ml}$$

$$C1 = (9910 \text{ mcg/ml}) (100 \text{ ml}) / 1 \text{ ml} = 991,000 \text{ mcg/ml}$$

o lo convertimos en gramos mcg (1 mcg/1000 mcg)(1 g/1000 mcg)= 0.99 g que tiene la alícuota

- 7) Por último, para saber si las absorbancias son correctas se hizo una ecuación lineal para dibujar la gráfica de esa ecuación en el plano coordenado, que sería así:

$$y = mx + b$$

Dónde:

$m$  = es la pendiente

$b$  = es la intersección con el eje

$y$  = también llamada ordenada al origen.

### **Contenido químico**

Este método general de análisis tiene como objetivo establecer los lineamientos para determinar la cantidad de peso o volumen neto del producto contenido en el envase primario que permite asegurar la existencia de la cantidad y dosis señalados (FEUM 11 ed, 2014).

- 1) Se preparó por triplicado gel con sulfadiazina para 3 ml y uno para solución blanco solamente de Pluronic

Pluronic:

3 ml (35 g/100 ml) = 1.05 g

Sulfadiazina

3 ml (10 mg/1 ml) = 30 mg

- 2) Se tomó 1 ml de la solución de sulfadiazina y pluronic para aforar a 100 ml en matraces volumétricos, de este aforo se vuelve a tomar 1 ml: 10 ml al siguiente matraz volumétrico
- 3) En la última dilución se agregó a la cubeta y se leyó en el espectrofotómetro
- 4) Las cubetas se acomodaron de la siguiente manera: solución blanco solamente de pluronic y las otras tres de la solución aforado de pluronic y sulfadiazina
- 5) Las absorbancias obtenidas fueron comparadas contra la curva de calibración previamente realizada.

### **Caracterización biofarmacéutica mediante estudios de permeabilidad en piel de *Canis lupus familiaris***

#### **Estudio *in vitro* de absorción percutánea**

Jiménez (2014) nos dice que, “la permeabilidad de un material hace referencia a la capacidad que tiene éste de permitir el paso del líquido a través de él, sin alterar su estructura interna. De este modo se considera que un material es permeable si deja pasar una cantidad apreciable de fluido en un tiempo dado, e impermeable si la cantidad de fluido es despreciable”.

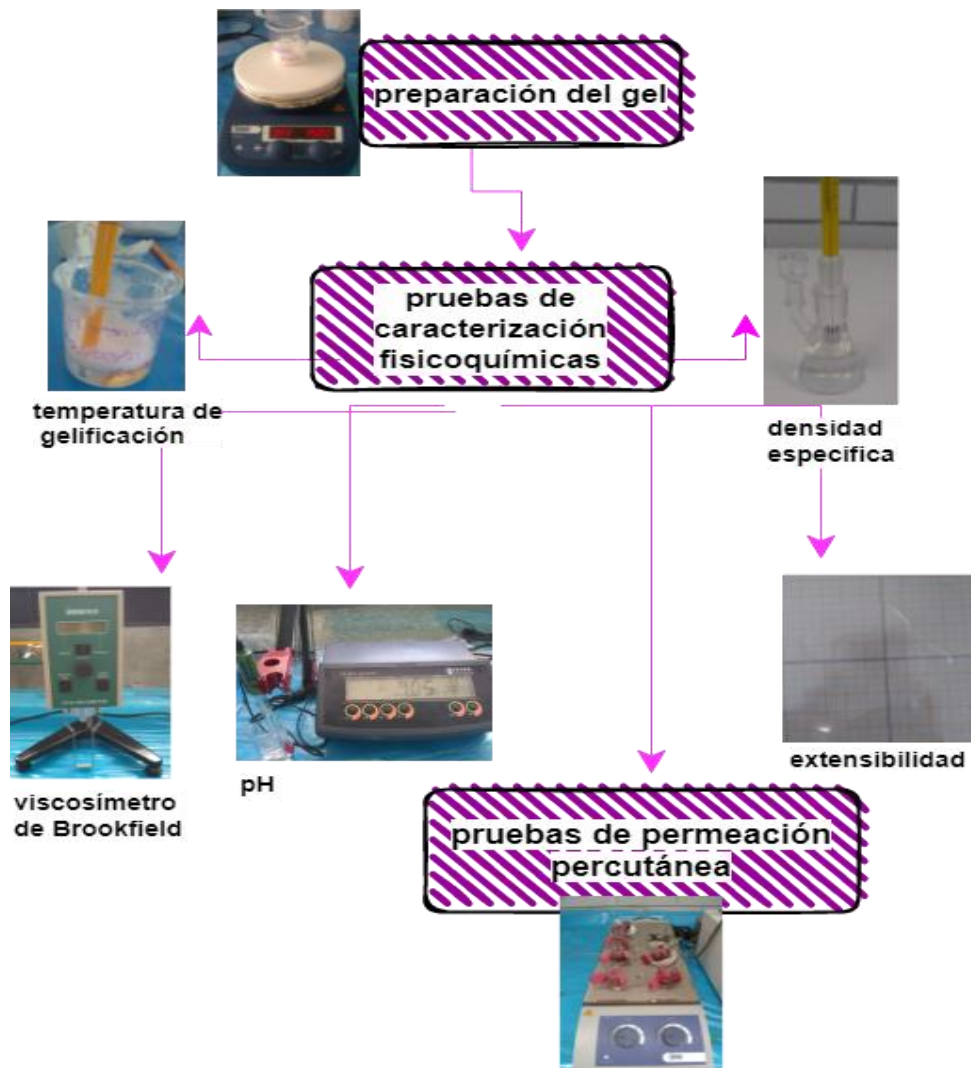
Con el fin de conocer la velocidad de liberación del principio activo desde la formulación final hasta su punto de acción, y su capacidad para atravesar membranas, se diseñó el estudio de permeación en el cual se consiguió una aproximación bastante acertada de lo que ocurre fisiológicamente, a partir del uso de celdas de difusión de Franz, midiendo el paso o liberación del fármaco a través de piel donante *in vitro*.

- C\* La piel de *Canis lupus familiaris* fue diseccionada cuidando el epitelio, después se hizo un corte de 3 cm x 3 cm para cada celda, a 3 pieles fueron laceradas y 3 fueron piel íntegra, una fue blanco.
- C\* Se le agrego PF-127 al 35% a una muestra de piel que fue seleccionada para que una fuera blanco, a las otras pieles se le agregaron el Pluronic al 35% con sulfadiazina en 100 mg/ml a 6 pieles 3 laceradas y 3 pieles integras.
- C\* Las pieles se colocaron en 7 celdas tipo Franz con un medio de Buffer de Hepes que se dejaron en una plancha térmica de agitación múltiple, cada una con un agitador magnético.
- C\* Se tomaron una alícuota de 2 ml que fueron repuestos con otros 2 ml de buffer en los siguientes tiempos: 2, 4, 6, 8, 24, 26, 28, 30 hrs; cada muestra

recolectada se analizó por espectrofotometría UV-Vis a una longitud de onda de 260 nm

### **Estudio de extracción**

Con las pieles de *Canis lupus familiaris* utilizadas en el estudio de permeación, se introdujeron cada una en vasos de precipitado con agua destilada, se dejaron con agitadores magnéticos sobre la placa de agitación múltiple por 24 horas, después de ese tiempo se tomó una muestra del agua destilada de cada vaso de precipitado en la que se extrajo el fármaco y por último se analizaron por espectrofotometría



Esquema 10. Pasos a seguir para la caracterización del gel

## Resultados

### Resultados de las primeras pruebas

A continuación, en la *Tabla 4*. Se muestran los resultados de las pruebas de caracterización fisicoquímica del gel con sulfadiazina sódica. Las formulaciones evaluadas se obtuvieron en la aplicación del programa estadístico Statgraphics

Características fisicoquímicas	Pluronic	pH	Temperatura Gelificación	Viscosidad	Grav Esp	Extensibilidad
	% (p/p)		C°	cP		(cm)
	30	8.3	18	104	9.31	4.244
	30	8.37	18	102	9.31	4.386
	25	8.35	22	828	9.29	4.530
	35	8.2	14	108	9.58	2.198
	35	7.88	15	126	9.58	2.314
	30	8.29	18	112	9.31	3.114
	25	8.57	20	598	9.28	5.356
	30	8.34	19	104	9.31	3.361
	30	8.15	17	104	9.30	2.206
	30	8.5	20	108	9.29	3.954
	25	8.3	22	462	9.28	4.389
	35	8.49	18	112	9.59	2.232
Promedio		8.31	18.41	239	9.36	3.52
Desviación estándar		0.18	2.42	248.32	0.12	1.10

En la tabla 5 se muestra el resumen de resultados de las pruebas que se le hicieron al gel como fueron: pH, temperatura de gelificación, viscosidad, gravedad específica y extensibilidad, con diferentes concentraciones como son: 25%, 30% y 35%, gracias a estos resultados se pueden introducir al programa de Statgraphics, la importancia de hacer estas pruebas es para poder hacer la optimización del gel a nuestra conveniencia.

El gel que se adecuo a lo que deseaba es el de 35% por la prueba de extensibilidad que fue de 2.198 a 2.232 cm esto quiere decir que se expande muy

poco y que se puede quedar más y por más tiempo en la piel, mientras que en la prueba de temperatura de gelificación fue de 14 a 18 °C lo que nos dice que con menos temperatura va a gelificar, y para qué queremos que el gel se comporte de esta forma, para en la aplicación en nuestros pacientes canideos por el hecho de lamerse y restregarse puede quitar el fármaco.

Todo esto nos da la liberación controlada, mayor penetración, estabilidad de principios activos que en este caso es la Sulfadiazina sódica, en una zona lesionada de la piel

## Resultados de la optimización

Tabla 5. Optimización de Múltiples Respuestas

	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<i>Respuesta</i>	<i>Observado</i>	<i>Observado</i>
Extensibilidad	21982.8	53567.8
Gelificación	14.0	22.0
Grav Esp	9.28	9.59
pH	7.88	8.57
Viscosidad	102.0	828.0

Datos/Variables:

Extensibilidad

Gelificación

Grav Esp

pH

Viscosidad

Tabla 6. Deseabilidad de las diferentes prueba

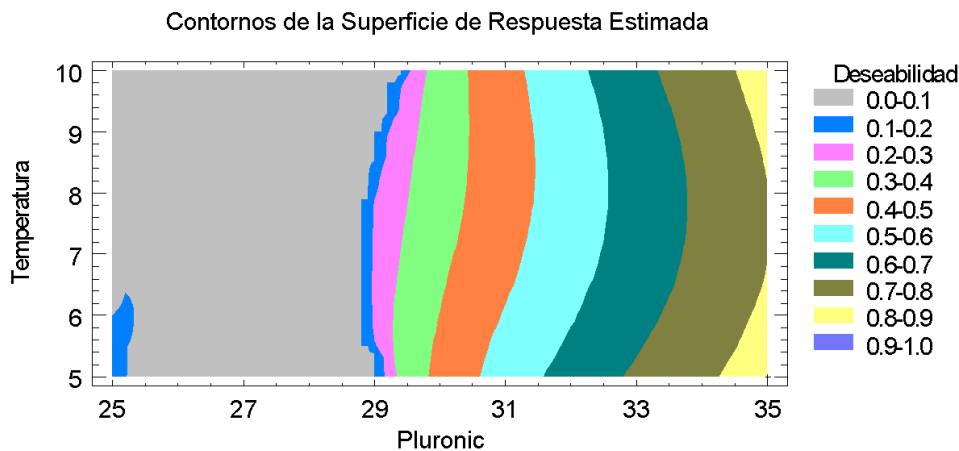
	<i>Deseabilidad</i>	<i>Deseabilidad</i>		<i>Peso</i>	
<i>Respuesta</i>	<i>Baja</i>	<i>Alta</i>	<i>Meta</i>	<i>Primero</i>	<i>Impacto</i>
Extensibilidad	21982.8	53567.8	Minimizar	1.0	3.0
Gelificación	14.0	22.0	Minimizar	1.0	3.0
Grav Esp	9.28	9.59	Maximizar	1.0	3.0
pH	7.88	8.57	Minimizar	1.0	3.0
Viscosidad	102.0	828.0	Minimizar	1.0	3.0

En las tablas 6 y 7 son los resultados del procedimiento que ayuda a determinar la combinación de los factores experimentales que simultáneamente optimiza varias respuestas. Los hace maximizando la función de 'deseabilidad'. Las metas de cada una de las respuestas actualmente están establecidas como:

- Extensibilidad – minimizar
- Gelificación – minimizar
- Grav Esp – maximizar
- pH – minimizar
- Viscosidad – minimizar

Muestra la función de 'deseabilidad' evaluada en cada punto del diseño. Entre los puntos de diseño, la 'deseabilidad' máxima y que disminuir para encontrar la combinación de factores que alcanza la 'deseabilidad' global óptima y así poder hacer el gel más óptimo a lo que nosotros deseamos.

*Grafica 1. En esta tabla podemos ver en amarillo (0.8-0.9) la deseabilidad que se esperaba (33- 35% de Pluronic)*



*Tabla 7. Respuesta óptima de cada prueba*

<i>Respuesta</i>	<i>Óptimo</i>
Extensibilidad	1.90
Gelificación	14.25
Grav Esp	9.58125
pH	8.25917
Viscosidad	109.417

Esta tabla 9 y la gráfica 1 muestran la combinación de niveles de factores que maximiza la función de 'deseabilidad' en la región indicada. También muestra la combinación de factores a la cual se alcanza el óptimo.

Ahora en estos resultados nos dice que concentración es la mejor y a cual se debería de aplicar en nuestros pacientes

### Resultados de la caracterización del gel

Tabla 8. Resultado de la caracterización en los geles 33 % y 35 %

Características físicas	Extensibilidad		pH	pH	gelificación		viscosidad		gravedad específica	
	Cm				°C		cP			
% de Plurónico	33%	35%	33%	35%	33%	35%	33%	35%	33%	35%
R	E	P	L	I	C	A	S			
1	2.630	1.323	8.48	8.4	16	17.5	132	134	9.32	9.74
2	2.750	2.015	8.41	8.43	18	16	130	157	9.5	9.62
3	2.328	1.266	8.65	8.49	16	16	88	148	9.54	9.5
1	4.878	4.817	8.55	8.63	16	16	127	148	9.51	9.6
2	2.153	1.608	8.4	8.58	16	17	136	152	9.62	9.53
3	1.592	2.204	8.54	8.3	16	16	92	113	9.55	9.68
Promedio	6.667	2.205	8.505	8.47	16.33	16.41	117.5	142	9.50	9.61
Desviación estándar	9.685	1.332	0.0948	0.12	0.74	0.60	21.53	16.13	0.10	0.08
Total							129.75	22.20		

Ahora en la tabla 10 se observa el resumen de los resultados de las pruebas aplicadas en el gel con 33% y 35% para poder hacer la elección correcta por descarte y afinidad a lo deseado, aunque los resultados fueron muy similares se escogió el gel de 35% por los resultados de extensibilidad que fue de 1.323 a 4.817 cm y de viscosidad 113 a 157 cP lo que nos dice que se expande fácilmente en la piel.



## Curva de calibración

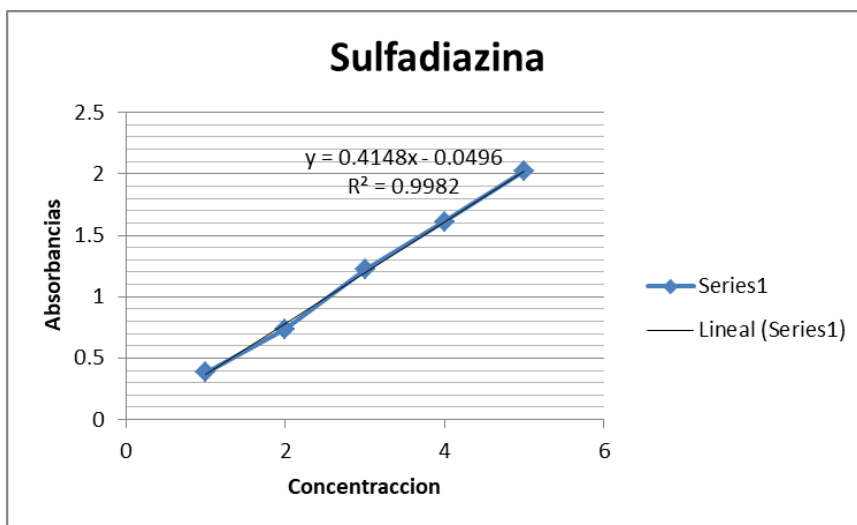
Tabla 9. Resultados de la concentración y absorbancia

Concentración ( mcg/mL)	Absorbancia			Promedio
80	0.394	0.377	0.383	0.384
160	0.704	0.79	0.715	0.736
240	1.256	1.177	1.233	1.222
320	1.635	1.541	1.652	1.609
400	1.954	1.946	2.167	2.022

A partir de la tabla 10 se preparó la curva de calibración en el rango 0.3 a 2 ppm y con la gráfica 4 se corrobora la concentración adecuada que nos dice que es de  $R^2 = 0.9982$  y estos resultados, ¿Qué quieren decir? Que Los puntos corresponden a las mediciones experimentales, la línea corresponde al ajuste matemático representado por la ecuación de la recta ver grafica 2

De esta forma, una curva de calibración es la representación gráfica 2 que relaciona una señal instrumental en función de la concentración de un analito que en este caso es la Sulfadiazina sódica y define un intervalo de trabajo en el cual, los resultados a informar tienen una precisión y exactitud conocida que ha sido documentada en la validación de cada método.

Grafica 2. Rectas de ordenada al origen Absorbancia VS Concentración



Conjuntamente, los datos experimentales permiten calcular y justificar la linealidad mediante el coeficiente de determinación ( $R^2$ ), este último debe ser mayor a 0,995 ( $R^2 > 0,995$ ) en nuestros resultados se ajustan a este coeficiente de determinación por tener la  $R^2 = 0.9982$  que se puede ver en la gráfica 2.

### Contenido químico

La prueba se realizó por triplicado para determinar el contenido de Sulfadiazina sódica presente en el gel del PF-127. En la tabla 11 se muestran las cantidades pesadas y adicionadas de sulfadiazina sódica comparadas con lo cuantificado en el gel en la tabla 12 se ven con resultados del % promedio y desviación estándar de la sulfadiazina sódica en el gel de Pluronic al 35%

Tabla 10. Tabla con los resultados de peso teórico y real de la sulfadiazina sódica

Formulación	Peso teórico Sulfadiazina sódica, mg	Peso real Sulfadiazina sódica
1	30.5	33.12
2	30.5	34.42
3	30.5	32.94
Promedio		33.4933

Para cuantificar la cantidad de sulfadiazina sódica previamente se elaboró una curva de calibración que se observa en la gráfica 2 en donde a través de una interpolación de las absorbancias y tomando en cuenta las diluciones realizadas; podemos determinar la concentración y posteriormente la cantidad de sulfadiazina sódica presente en los geles.

La importancia de esta prueba radica en poder determinar y realizar una dosificación adecuada con el propósito de obtener un efecto terapéutico sin llegar a presentar efectos adversos asociados a una sobredosis

Tabla 11. Tabla con resultados del % promedio y desviación estándar de la sulfadiazina sódica en el gel de Pluronic al 35%

Formulación	% de Sulfadiazina sódica
1	108.5901
2	112.8524
3	108
Desviación estándar	2.6476

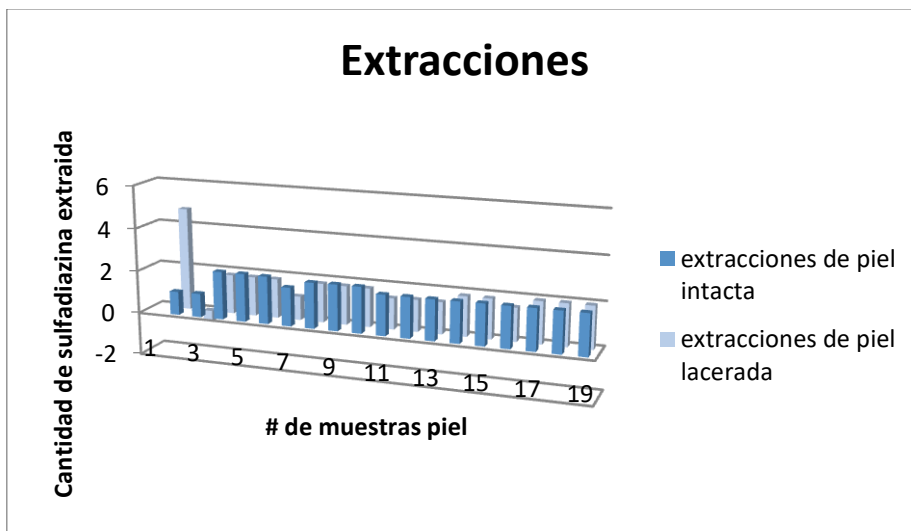
### **Prueba de permeación**

A lo largo del experimento no se reporta sulfadiazina en el medio receptor ya que los resultados aparecieron negativos lo que garantiza que se queda retenida en la piel, esto nos dice que el fármaco tendrá un efecto local que es bueno para los fines del presente trabajo en desarrollo. Datos no mostrados

### **Extracción de sulfadiazina en piel**

En la gráfica 4 nos muestra las diferencias de las extracciones de piel lacerada y piel intacta, lo que se puede ver es que se obtiene una cantidad muy parecida una a la otra, pero la importancia de este estudio es que mayor parte del fármaco se queda retenida en piel.

Grafica 3. Resultados de las extracciones tanto de piel lacerada como de piel intacta



## **Fase 2.**

### ***Metodología de la aplicación del gel a pacientes Xoloitzcuintles***

En esta parte se hizo una publicación en medios electrónicos a los dueños de Xoloitzcuintles pelones que tuvieran alguna dermatitis, en algunos casos eran pacientes con problemas de hongos así que estos se descartaron por estar fuera del protocolo.

A los pacientes que sí cumplían con el protocolo como tener quemaduras solares, acné, lesiones y xerosis, se les dio cita en diferentes clínicas privadas que prestaron para hacer la investigación.

Se les hizo una anamnesis a los dueños para saber sus datos, severidad de la dermatitis y la clase de dermatitis como la dermatitis acral por lamido.

Se pudieron registrar 7 casos diferentes de dermatitis


Durante la primera inspección de los pacientes se les midieron con un vernier las dimensiones de las lesiones y fueron registradas.

A cada paciente después del registro se les realizó, asepsia, mediciones y si era el caso en pacientes con acné una vez exprimida las espinillas, se les aplicó el gel y se les explicó a los dueños como debía aplicarse el gel en las lesiones y fotografiar la evolución de las lesiones para poder registrar los avances.

### Resultados en las pruebas en Xoloitzcuintles

Los siguientes resultados se obtuvieron por medio de pláticas y fotografías en medios electrónicos.



Tabla 12. Pacientes y fotos de las lesiones

Paciente	Lesiones	
Xoco Antes	 .1 mm en cola	 .6 mm en cuello
	 .2 mm en pierna trasera izquierda	

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones			
Yoali Primer día		pata derecha 1.2 cm		mano izquierda .7 mm
Sexto día		pata derecha		mano izquierda

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Eyi Primer día	 <p data-bbox="806 375 1083 440">pata izquierda 1.5 cm</p>	 <p data-bbox="1535 375 1839 440">pata izquierda 1.5 cm</p>

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Xibalba Primer día	 pata derecha .5 mm	 mano derecha .2 mm







Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones			
Pecas  Primer día		zona rostral 80% 80%		zona rostral 80%
		mano derecha 5 cm		zona dorso-lateral izquierdo .1 mm

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Pecas Primer día	 <p data-bbox="772 402 1178 472">parte interna del muslo derecho 1 cm</p>	 <p data-bbox="1533 402 1839 472">pata izquierda parte plantar 9.5 cm</p>
	 <p data-bbox="772 841 1178 911">pata izquierda parte lateral 3.6 cm</p>	

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Pecas Segundo día	 <p data-bbox="814 396 919 423">Rostral</p>	 <p data-bbox="1484 396 1589 423">Rostral</p>
	 <p data-bbox="705 920 915 948">mano derecha</p>	 <p data-bbox="1484 920 1839 987">parte interna del muslo derecho</p>

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Pecas Segundo día	 <p data-bbox="856 407 1104 477">pata derecha parte plantar</p>	 <p data-bbox="1457 407 1667 440">patas traseras</p>

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Tonatzin Primer día	 <p data-bbox="762 440 1066 477">pata derecha 102 cm</p>	 <p data-bbox="1623 440 1835 509">pata izquierda 1 cm</p>
	 <p data-bbox="911 873 1073 911">cola .6 mm</p>	

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
<p>Canek Primer día</p>	 <p>cuello .1 mm</p>	 <p>antebrazo izquierdo zona lateral .5 mm</p>
	 <p>zona escapular derecha 1.6 cm</p>	 <p>mano derecha zona dorsal .5 mm</p>

Continuación de la tabla. *Pacientes y fotos de las lesiones*

Paciente	Lesiones	
Canek Primer día	 <p data-bbox="856 477 1182 548">antebrazo derecho zona craneal .5 mm</p>	 <p data-bbox="1633 477 1801 509">cola .1 mm</p>

## Anamnesis, descripción de lesiones y resultados del gel como tratamiento de diferentes lesiones en Xoloitzcuintles con displasia ectodérmica

Primer paciente Xoco.

1 año de edad, hembra, en la conversación la dueña refiere que al otro día ya estaban cerrada las heridas, en este caso el gel funcionó al 100% y la cicatrización fue rápida

Segundo paciente Yoali.

Edad de 3 años, hembra, en las fotos se observa que las lesiones seguían abiertas al sexto día lo que se puede decir que el gel con pluronic no tuvo la reacción esperada

Tercer paciente Eyi.

Edad de 3 años, hembra con una dermatitis acral por lamido interdigital abierta por estereotipia, la dueña comentó que en los primeros dos días se había dejado de lamer y que la herida estaba cerrando, al tercer día empezó de nuevo a lamerse y se volvió a abrir, en este caso lo remití a una colega etóloga, el gel si estaba ayudando a cerrar y a no infectarse, pero la estereotipia dificulto seguir con la cicatrización

Cuarto paciente Xibalba.

6 años de edad, hembra con exantema en todo el cuerpo, en este caso la resequedad hacía que se rascara constantemente y de manera enérgica, después de unos días el dueño cuenta que el gel le ayuda mucho en quitar el prurito y que duerme ya sin problemas, el gel sirvió para el prurito y resequedad de la piel

Quinto paciente Pecas.

1 año 3 meses, hembra, presentó quemaduras por sol, picaduras por mosquitos y mordeduras por congénere se le aplicó el gel y en el tercer día se vio mejoría en las zonas de quemaduras por el sol, su piel se veía menos enrojecida, al sexto día las lesiones ya estaban cerradas

Sexto paciente Tonatzin.

11 años de edad, hembra, rotura de piel por acné y prurito, la dueña escribe que las heridas cerraron en dos días y alivio la piel seca, la acción del gel fue satisfactoria

Séptimo paciente Canek.

11 años de edad, macho, presento acné, puntos negros (comedones) y resequedad, las heridas cerraron a los dos días, la resequedad disminuyó, el gel funcionó satisfactoriamente



Tabla 13. Tabla de tiempos estos son los resultados que muestra con X si se redujo o quito las lesiones con el tratamiento tópico del gel Plurónico F-127 con Sulfadiazina sódica

Paciente	Tipo de lesión	Tiempo de acción	Redujo
Xoco	acné	24 horas	xxx
Yoali	acné	6 día	X
Eyi	Dermatitis acral por lamido interdigital	3 días	X
Xibalba	Exantema	24 horas	xxx
Pecas	Quemaduras solares	3 día	Xx
	Mordeduras por congénere	6 día	Xxx
Tonatzin	Herida por ruptura de piel por acné Prurito	2 días	xxx
		24 horas	xxx
Canek	Acné		X
	Herida por ruptura de piel por acné	2 días	Xxx
	Puntos negros (comedones)		X
	Resequedad	24 horas	Xxx

En la tabla 13 se puede ver el resumen de los resultados del tratamiento del gel Plurónico cargado con Sulfadiazina sódica

## Discusión

El Pluronic-127 es un poloxámero (copolímero de tres bloques) tan versátil que se puede: diluir, mezclar, dosificar y darle la concentración que se necesite, así los diferentes autores e investigadores lo utilizan en diferentes concentraciones y para diferentes aplicaciones y funciones dentro de la industria farmacéutica y cosmética. En la industria cosmetológica es muy común que hagan todas las pruebas de caracterización fisicoquímicas para no dañar la piel

## pH

Es deseable que el gel tenga un valor de pH de 7 porque en los cánidos su pH es el más alto de todas las especies animales, varía entre 6.2 y 8.6, con un valor promedio de 7,52 (Nesbitt y Ackerman, 2001) y se desea evitar irritación en la zona afectada del Xoloitzcuintle

Un pH inadecuado de un producto dérmico aumenta la susceptibilidad de la piel a los factores dañinos del medio ambiente.

La viscosidad de un producto dérmico como un gel afecta a su rendimiento ya que no debe correr entre los dedos de la persona que trata al perro ni la piel del perro durante el tratamiento. Además, la aplicación del gel debe ser sencilla y la dispensación desde su envase debe ser adecuada (Peña et al., 2022).

Young et al. (2007), destacan que el Pluronic F127 con terminación en ácido carboxílico muestra una amplia relación con el pH. El Pluronic F 127 muestra una amplia curva de transición gel-sol-gel dependiente del pH a 37°C, mientras que la introducción de la secuencia oligolactida en los copolímeros Pluronic carboxilados presenta transiciones muy marcadas: transición gel-sol cerca de valores de pH de 5 y la transición sol-gel cerca de valores de pH de 8 a una temperatura constante.

En este estudio para que evitar que nos afectará demasiado la transición a gel, la solución se tuvo en una temperatura constante de 4°C, lo que facilitó su aplicación y el valor de pH resultó ser similar al de la piel de perro, como se ve en las tablas 4, 5 y en la gráfica 1 y que además permitiera su fácil aplicación y que gelificará una vez colocado en la piel.

## Gelificación

Gioffredi et. al. (2016) Manifiestan que el tiempo de gelificación aumentó a medida que disminuyó la concentración de la solución y nos dice que se necesitan 2 minutos para la gelificación completa de las soluciones de Pluronic F-127 con una concentración de 35% y 40% p/v, mientras que las soluciones de PF-127 con una concentración de 25% y 30% p/v se gelifican en 5 minutos. Por último, el PF-127 con concentraciones de 18, 19 y 20% p/v mostró una gelificación completa tras 10 minutos de incubación a 37°C.

Los picos de gelificación se detectan de forma más clara y definida para los hidrogeles de mayor concentración, 23 % y 25 % como nos plantea Jiménez (2014), en esta tesis se utilizaron de 25%, 30%, 35% en la experimentación que se puede observar en la tabla 6 que dependiendo del % puede ser que la gelificación sea más rápida a menor temperatura y con mayor espesor. En otros trabajos como el de Lugo (2014) manifiesta que: "En cuanto a las formulaciones preparadas con poloxámero y Quitosano, se observa que el que presenta mejores

propiedades de gel es la preparada con poloxámero, esto debido a la concentración que se utilizó de Quitosano en la formulación que fue del 0.5 % por lo que si se aumenta la concentración de Quitosano al 2% que según diversos estudios es cuando muestra mejores propiedades gelificantes; se esperaría encontrar un comportamiento más característico de un gel, es decir, el comportamiento reológico del Quitosano depende de la concentración en la solución ya que se encontró que la viscosidad de soluciones concentradas de Quitosano aumenta con el aumento en la concentración de este.” Lo que en este estudio se observó fue que el Pluronic F-127 en conjunto con la sulfadiazina ya mezclados, hacen que el gel tarde más en gelificar y eso lo podemos ver en la tabla 6 de efectos estimados.

### **Viscosidad**

De acuerdo con Miyazaki et. al. (1984), dado que los geles son termorreversibles su viscosidad aumenta al elevar la temperatura. Sin embargo, la tasa de liberación aparente de 5-fluorouracil (5-FU) y adriamicina aumentó al aumentar la temperatura de 30 a 44° C.

Gioffredi et al. (2016), describen que no se observaron diferencias significativas en la viscosidad y la tensión de afluencia para los hidrogeles de PF-127 con la misma concentración preparados en PBS y DMEM. Por otra parte, hubo un aumento de 2% p/v de la concentración de PF-127 que no afectó la viscosidad de la fase sólida, mientras que aumentó notablemente la viscosidad de la fase gel y la tensión de fluencia. Por lo tanto, la concentración de PF-127 fue el parámetro crucial para preparar hidrogeles con propiedades de inyectabilidad adecuadas.

Mediante el presente estudio realizado, se observó que efectivamente los valores de la viscosidad cambian dependiendo de la temperatura, como lo muestra la tabla 5 que es de los efectos destinados para la viscosidad en la tabla 9, en este caso se tuvo que dejar a una temperatura de 4° C para poder hacer todas las pruebas porque entre la tensión de cizallamiento se hacía prácticamente imposible dar una medida

### **Extensibilidad**

Martines (2016), expresa que la obtención de unas propiedades reológicas óptimas facilita la extensión de la formulación en la superficie epitelial para formar una lámina que permita la liberación uniforme del fármaco, asegurando la eficacia del preparado. El hidrogel liofilizado se puede molturar fácilmente obteniendo un polvo fino que se hidrata formando un hidrogel viscoso y untuoso, la solución de quitosán a la misma concentración que los hidrogeles tiene una extensibilidad de 3 a 4 veces mayor, debido a la ausencia de entrecruzamiento entre sus cadenas que limite su movimiento y extensión.

En este trabajo cada que se aumentaba la concentración de Pluronic, los resultados de extensibilidad disminuyeron, por ejemplo: de 25% (4.38 cm), 30% (3.114 cm), 35% (2.232 cm) lo cual es lógico dado que al incrementar la concentración de pluronic se incrementa la viscosidad haciendo más difícil la extensión del gel la superficie deseada.

## **Formulación del gel**

Se preparó utilizando el método de preparación de Schmolka, (1972), este es el método que se utiliza a menudo en el laboratorio, se sigue la técnica en frío en laboratorio. Se pesa una cantidad (20 g) de Pluronic F127 se añade lentamente (durante un período de 2 o 3 min) al agua fría (80 g), (5-10°C) en un vaso de precipitados de 250 ml que contiene una barra de agitación magnética, mientras se mezcla suavemente.

Esto permite que cada copo se hidrate en la superficie y aumenta la velocidad de disolución, mientras que la adición rápida de todo el Pluronic F-127 al agua produce la formación de una gran masa aglutinada de polímero que requiere muchas horas para disolverse.

El recipiente puede dejarse en estado de reposo en el frigorífico a 4°C durante la noche para lograr una solución completa, o se puede colocar en un baño de hielo y mezclar lentamente hasta que el F-127 se disuelva completamente.

Esto tomará aproximadamente 4 horas. Cuando la solución esté completa y la formulación se caliente a temperatura ambiente, se formará el gel.

En esta investigación se observó que si se agitaba por más de 2 min se hacía espuma y no se podía trabajar con el gel hasta que se dejaba 12 horas en refrigeración a 4°C, también se dejó a enfriar el agua destilada para rehidratar el plurónico, pero aun así se debe de dejar la solución en refrigeración, la temperatura es muy importante para poder hacer todos los estudios y su formulación

## **Curva de calibración**

Osorio, (2021), demostró que en su curva de calibración para sistemas de sulfadiazina en mezclas de carbitol + agua y NMP + agua, se preparó una solución de sulfadiazina de 10 µg/mL, utilizando como solvente hidróxido de sodio a una concentración de 0,1 N.

Se realizó un barrido con 200 nm hasta 300 nm que con esto se obtuvo el espectro de absorción UV con resultado de  $y = 0,0865x + 0,0063$

$R^2 = 0,9999$ .

En este proyecto de tesis se preparó una curva de calibración con agua destilada como solvente con 400 mg de sulfadiazina. La curva de calibración se preparó en el rango de concentraciones que van de 0.3 a 2 ppm realizándose la lecturas a una longitud de onda de la tabla 10 con una ecuación de la línea recta de  $y = 0.4148x - 0.0496$ , donde  $R^2 = 0.9982$ . Esto se puede ver en la gráfica 4.

## **Estudio in vitro de absorción percutánea**

Ho et al., (1994). Sostienen que los hidrogeles plurónicos han demostrado que evitan la permeación cutánea de la capsaicina en comparación con las cremas comercializadas. Cuando la difusión del fármaco a través del vehículo es un paso, la viscosidad de los vehículos puede desempeñar un papel importante en el control de la permeación del fármaco a través de la piel y debe determinarse.

Whang et al. 2001 nos dicen: Los hidrogeles plurónicos demostraron que impiden la permeación cutánea de la capsaicina en comparación con las cremas comercializadas. Cuando la difusión del fármaco a través del vehículo es un paso,

la viscosidad de los vehículos puede desempeñar un papel importante en el control de la permeación del fármaco a través de la piel y debe determinarse. Es una regla general para aumentar la viscosidad de los vehículos, lo que estructura más rígida y disminuir la velocidad de liberación del fármaco.

Esto explica que en esta tesis las permeaciones dieron valores de absorbancia negativos en la cámara receptora de las celdas tipo Franz, lo que nos indica que dada la viscosidad del gel de pluronic este evita el paso de sulfadiazina a través de la piel.

### ***Estudio de extracción***

En estos estudios se pone de manifiesto que la sulfadiazina formulada en geles de pluronic tendrá un efecto meramente local y no sistémico, lo cual es muy beneficioso para el tratamiento de la dermatitis en Xoloitzcuintles ya que permitirá que el fármaco permanezca directamente en la afección cutánea evitando su absorción percutánea. Es importante mencionar el hay fármacos que si pueden llegar a atravesar la piel y tener un efecto sistémico como en el caso de los estudios reportados por Serrano et al. (2015) en los que utiliza pluronic F-127 como excipiente en su formulación y además puede este copolímero modificar su liberación de la forma farmacéutica que en su estudio fueron parches transdérmicos. De allí la relevancia del uso del pluronic en presentaciones farmacéuticas de uso humano o veterinario.

### ***Metodología de la aplicación en pacientes Xoloitzcuintles***

Berretta, (2003), obtuvo que al aplicar pluronic al 20% junto con propóleo en piel quemada que la liberación es mayor a alta viscosidad tiende liberar el fármaco más lentamente y que la concentración del fármaco y del medio de disolución no debe de exceder a 10% de la concentración de saturación y que para una mejor aplicación hacia el paciente quemado sería mejor la aplicación en aerosol. En esta tesis se señala en la tabla 13 que con la paciente Pecas, que tiene quemaduras de primer grado, se postula con los estudios de extracción y permeación que la piel quemada por estar "lesionada" al siguiente día se puede observar la mejoría tanto en color como en dolor, en Xoco las lesiones eran por acné su dueña reporto que al otro día ya no tenía ninguna lesión abierta, en Xibalba que tenía exantema reporta el dueño que al momento de la aplicación en frio su carita se veía de satisfacción por ya no tener esa sensación de prurito constante, en Eyi tiene una dermatitis acral por lamido interdigital por estereotipia tuvo mejoría desde el primer día pero por su conducta se volvió a abrir se remitió a un etólogo y como en todo no puede ser tan bueno en los casos de Yoali, Tonatzin y Canek que tienen acné severo no se obtuvieron cambios respecto a su condición. Por todo lo anteriormente mencionado y en función de las evidencias el gel está cumpliendo la función deseada en los Xoloitzcuintles.

## **Conclusiones**

- 1) Se caracterizó fisicoquímicamente y mediante estudios de permeación un gel de pluronic F-127 cargado con sulfadiazina.
- 2) En los resultados para la caracterización mediante diseño de experimentos nos determinó cuál era la fórmula óptima para administrarse en la piel del Xoloitzcuintle (Gráfica 1), con una deseabilidad de 0.8-0.9 que corresponde al 35% de Pluronic-F127
- 3) Mediante la prueba de extensibilidad y viscosidad mostraron que se puede extender en la piel fácilmente y dado su valor de viscosidad puede hacer “un tapón” en la herida.
- 4) Los resultados obtenidos demuestran que el gel preparado cumple con las características necesarias de calidad para ser administrados en Xoloitzcuintles para el tratamiento de dermatitis teniendo un valor de pH de 7, lo cual garantiza que no generará irritación en la zona de aplicación del gel.
- 5) La formulación del gel generada puede coadyuvar en la terapia para las bacterias en piel del Xoloitzcuintle que pueden dañar al paciente.
- 6) La literatura reporta que se hacen capilares sanguíneos en un lapso de 7 días en heridas de aprox. 400 mm<sup>2</sup> × 2 mm de profundidad en el Xoloitzcuintle (Kant et. al., 2014), con esto nos podemos dar cuenta que gracias al gel de sulfadiazina en Pluronic-127, las lesiones que se midieron pueden cerrar de un día a otro por lo que favorecen la cura y disminución de estas.
- 7) Por ultimo espero que este trabajo ayude a las farmacéuticas veterinarias y Médicos Veterinarios a mostrar las necesidades que existen en cuanto a la generación de nuevas formas farmacéuticas para la administración de fármacos de esta raza que tenemos minimizada por el malinchismo y racismo del país.

## Referencias bibliohemerográficas

- ♣ Azcona Barbed Leire, (2004), "Quemaduras", Elsevier, Vol. 18. Núm. 9. páginas 63-67.
- ♣ Bekker Mendez Vilma Carolina, (1989), ¿El Xoloitzcuintli, Una Displasia Ectodérmica Autosómica Dominante?, Universidad de Guadalajara,
- ♣ Berretta Andresa Aparecida, (2003), "Desenvolvimento e validação de forma farmacêutica de liberação sustentada contendo extrato padronizado de própolis para tratamento de quemaduras", Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
- ♣ C. Harris Daniel, (2010), QUANTITATIVE CHEMICAL ANALYSIS, W. H. Freeman and Company, Eighth Edition, pag. 87.
- ♣ Castellanos Londoño Iovana Clarena, (2011), CARACTERIZACION MORFOLOGICA Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN DERMATITIS BACTERIANAS Y MICOTICAS EN EL PERRO, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad De La Salle, Bogotá, Colombia
- ♣ Cid A. G, Alonso, M. B Bermúdez; J. M.; A. Simonazzi, E. E Gonzo, y S. D Palma., (2015), Estudios de preformulación de una plataforma polimérica termosensible para la liberación controlada de cefalexina, X Jornadas De Ciencia y Tecnología de Facultades de Ingeniería del Noa Salta
- ♣ Códice Florentino, Bernardino de Sahagún, (1979) Libro Festo de la Rethorica y Philosophia moral y Meologia de la gente mexicana, México, Archivo General de la Nación/Secretaría de Gobernación.
- ♣ Cumbe Vásquez Priscila Carolina, (2018), "Identificación de dermatopatías bacterianas en perros, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador.
- ♣ Díaz-Menchaca Karla de J., Garrido Fariña German I., (2020), Revisión Morfológica de la Displasia Ectodérmica canina en perro Xoloitzcuintle, *Canis Lupus Familiaris Linnaeus*, (1758)., en XI Congreso Mexicano De Histología y VII Iberoamericano de Histología
- ♣ Escobar-Chávez JJ, López-Cervantes M, Naïk A, Kalia YN, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A., (2006), Applications of thermo-reversible pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. *Jornal of Pharm Pharm Sci.*;9(3):339-58. PMID: 17207417.
- ♣ Fang JY, Leu YL, Wang YY, Tsai YH., (2002), In vitro topical application and in vivo pharmacodynamic evaluation of nonivamide hydrogels using Wistar rat as an animal model. *Eur J Pharm Sci.*; (5):417-23. doi: 10.1016/s0928-0987(02)00027-1. PMID: 12036718.
- ♣ Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. -- Undécima edición. – (2014), México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- ♣ Farmacopea médica hospitalaria, (2021), Nombre medicamento: SULFADIAZINA SODICA 10 %, visto en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06960/06960\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/06960/06960_ft.pdf), 11/09/2022
- ♣ Fawaz, F., Koffi, A., Guyot, M., and Pillet, P., (2004), Comparative in vitro-in vivo study of two quinine rectal gel formulations, *Int. J. Pharm.*, 280: 151-162.
- ♣ Fernández-Montes Enrique Alía, (2003), Control de calidad Fórmulas dermatológicas, Farmacia Profesional, Elsevier, Vol. 17. Núm. 2., consultado el

- dia: 11/04/23, en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-control-calidad-13044494>
- ♣ Giacoboni Gabriela Isabel, Gagetti Paula, (2020), "Staphylococcus pseudintermedius y el enfoque de Una Salud", ANALECTA VETERINARIA, vol. 40, núm. 2
  - ♣ Giolfredi Emilia, Boffito Monica, Calzone Stefano, Giannitelli Sara Maria, Rainer Alberto, Trombetta Marcella, Mozetic Pamela, Chiono Valeria, (2016), Pluronic F127 hydrogel characterization and biofabrication in cellularized constructs for tissue engineering applications., Elsevier, Volume 49, 2016, Pages 125-132, <https://doi.org/10.1016/j.procir.2015.11.001>
  - ♣ Giolfredia Emilia, Boffitoa Monica, Calzonea Stefano, Giannitellib Sara Maria, Rainerb Alberto, Trombettab Marcella, Mozeticb Pamela, Chionoa Valeria, (2016), Pluronic F127 hydrogel characterization and biofabrication in cellularized constructs for tissue engineering applications., Published by Elsevier B.V., doi: 10.1016/j.procir.2015.11.001
  - ♣ Glasstone Samuel y Lewis David, (1969), Elementos de química y física, Editorial: Médico Quirúrgica. 2da edición.
  - ♣ González Ibarra Adriana. (2021). Gravedad específica. Lifeder. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/gravedad-especifica/>, 11/09/2022
  - ♣ González Ibarra, Adriana. (2021). Gravedad específica. Lifeder. Recuperado de <https://www.lifeder.com/gravedad-especifica/>.
  - ♣ Guarín-Corredor Claribeth, Quiroga-Santamaría Paola, Landínez-Parra Nancy Stella, (2013), Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas, Rev. Fac. Med., Vol. 61 No. 4: 441-448
  - ♣ Harvey Richard G., J. McKeever Patrick, (2015), A Colour Handbook of Skin Diseases of the Dog and Cat, GRASS Edicions
  - ♣ Hernández Torres José Eduardo, Rivera Becerril Ernesto, (2019), El poloxámero, un material fuera de lo ordinario, Artículo CONACYT, visto en <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/?p=articulo&id=492>
  - ♣ Hernández Torres José Eduardo, Rivera Becerril Ernesto, (2019), El poloxámero, un material fuera de lo ordinario, Ciencia y Desarrollo, Recuperado de: <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/?p=articulo&id=492>, 11/09/2022
  - ♣ Ho HO, Huang FC, Sokoloski TD, Sheu MT., (1994), The influence of cosolvents on the in-vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from a gel system. J Pharm Pharmacol. Aug; 46(8):636-42. doi: 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03873.x. PMID: 7815275.
  - ♣ Jiménez Pardo Isabel, (2014), Hidrogeles Termosensibles Y Fotopolimerizables Derivados De Pluronic® Para Aplicaciones Biomédicas, Tesis Doctoral en Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias-ICMA, Universidad de Zaragoza-CSIC, Zaragoza
  - ♣ Kabanov, A. V., Batrakova, E. V., and Alakhov, V. Y., (2009), Pluronic block copolymers for overcoming drug resistance in cancer, Adv. Drug Deliv. Rev., 54(5): 759-779.
  - ♣ Kadar T, Fishbeine E, Meshulam Y, Sahar R, Chapman S, Liani H, Barness I, Amir A., (2000), Treatment of skin injuries induced by sulfur mustard with calmodulin antagonists, using the pig model. J Appl Toxicol;20 Suppl 1:S133-6.
  - ♣ Kant V, Gopal A, Kumar D, Gopalkrishnan A, Pathak NN, Kurade NP, Tandan SK, Kumar D., (2014), Topical pluronic F-127 gel application enhances



- cutaneous wound healing in rats. *Acta Histochem.*; 116(1):5-13. doi: 10.1016/j.acthis.2013.04.010. Epub 2013 May 23. PMID: 23706531.
- ♣ Kanta Vinay, Gopala Anu, Kumara Dhirendra, Gopalkrishnana Anu, N. Pathaka Nitya, P. Kuradeb Nitin, K. Tandana Surendra, Kumara Dinesh, (2013), Topical pluronic F-127 gel application enhances cutaneous wound healing in rats, *Acta Histochemica*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acthis.2013.04.010>
  - ♣ Laboratorio VANNIER S.A., Laboratorio de Especialidades Medicinales, (2008), Sulfadiazina sódica, Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
  - ♣ Lugo Espinosa Ana Karen, (2014), “Caracterización Reológica de Geles de Liberación Modificada y su Cuantificación en Suero”, Facultad de Estudios Superiores-Zaragoza, UNAM.
  - ♣ Madero Izaguirre Mauro, Madero Izaguirre Jorge, (2005), “CAPITULO III EL SISTEMA INMUNE CUTÁNEO”, visto en: [https://www.medicosecuador.com/librodermatologia/capitulos/capitulo\\_3.htm](https://www.medicosecuador.com/librodermatologia/capitulos/capitulo_3.htm)
  - ♣ Martínez Martínez, María Teresa, (2016), Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, España.
  - ♣ Megías M, Molist P, Pombal MA. (2019). Atlas de histología vegetal y animal. Órganos animales., Recuperado el 06/11/21 de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/cita-celula.php>,
  - ♣ Mentactiva © 2022, La medición y el control de la viscosidad en un fluido cosmético, recuperado de: <https://www.mentactiva.com/medicion-de-la-viscosidad-de-un-fluido/>
  - ♣ Merck y Co. Inc, (2007), Manual de Merck Veterinaria 6ta edición en español, España, Ed Océano, pag. 659.
  - ♣ Meruane, M. & Rojas, M, (2012). Desarrollo de la piel y sus anexos en vertebrados. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1422-1433, Universidad de Chile.
  - ♣ Miyazaki Shozo, Takeuchi Shigemi, Yokouchi Chizuko, Takada Masahiko, (1984), Pluronic F-127 Gels as a Vehicle for Topical Administration of Anticancer Agents, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1984 Oct;32(10):4205-8. doi: 10.1248/cpb.32.4205.
  - ♣ Montaraz Crespo Juan Antonio, (2012), Introducción a la inmunología, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM
  - ♣ Morales López José Luis, (2020), Fundamentos de Embriología Veterinaria, Ediciones Don Folio, Córdoba, España
  - ♣ Nesbitt G. y Ackerman L., (2001), Dermatología Canina y Felina: diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Intermédica.
  - ♣ Ortíz Banguera Saira, Moreno Macías Luis Hernando, (2005), Embriología de la Epidermis, Dermatología y Cirugía Dermatológica: Universidad del Valle. Cali – Colombia.
  - ♣ Osorio Amado Irmis Patricia, 2021, "Estudio termodinámico de la solubilidad de sulfadiazina en mezclas acuosas de Carbitol y N-Metil-Pirrolidona", Magister en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
  - ♣ Palomino Yamamoto Manuel, (2001), FISIOLÓGÍA DE LA PIEL, Revista Peruana de Dermatología Vol. 11 • N° 2
  - ♣ Patel Anita, Forsythe Peter, Smith Stephen, (2010), “DERMATOLOGÍA DE PEQUEÑOS ANIMALES”, Elsevier

- ♣ Paucar Mora Kevin Martín, (2019), Elaboración de cremas de sulfadiazina de plata utilizando emulsiones altamente concentradas, UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, CARRERA DE QUÍMICA
- ♣ Peña-Corona SI, Juárez-Rodríguez I, Vargas-Estrada D, Arvizu-Tovar LO, Amador-González E, Soberanis-Ramos O., (2022), Evaluación de la calidad en champú comercial no medicado para perros en la Ciudad de México., Veterinaria México OA.; 9. doi: 10.22201/fmvz.24486760e.2022.1000.
- ♣ Pérez María Florencia, (2008), Sulfadiazina sódica, Laboratorio VANNIER S.A., Laboratorio de Especialidades Medicinales, Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Recuperado de: <http://www.vannier.com.ar/assets/sulfadiazina.pdf>, 11/09/2022
- ♣ Procedimiento De Elaboración De Geles, (2012), Formulación Magistral, visto en: <http://profesionales.farmaceuticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFES/FormulacionMagistral/PN-L-PE-GELES.pdf>
- ♣ Raffino María Estela., (2020), "pH", Consultado: 15 de junio de 2021. Disponible en: <https://concepto.de/ph/>.
- ♣ Rejas López Juan, (2004), Comedón, Dermatología Clínica Veterinaria, recuperado de: <http://dermatologiveterinaria.unileon.es/semiologia/comedon.htm>, 02/09/2022
- ♣ Salazar Rojas Elizabeth, Vega Memije María Elisa, (2013), El Xoloitzcuintle y la piel, artículo de Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica, Volumen 11 / Número 4.
- ♣ Salgado Machuca Mariana, (2020), “Desarrollo y caracterización de un parche transdérmico tipo reservorio-matriarcal cargado con L-Carnitina como coadyuvante al tratamiento de control de peso”, UAM- Xochimilco.
- ♣ Schmolka, I. R. (1972). Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. *Journal of Biomedical Materials Research*, 6(6), 571–582. doi:10.1002/jbm.820060609
- ♣ Serrano Castañeda, Pablo, Guadarrama Escobar, Omar Rodrigo, Escobar Chávez, José Juan, Melgoza Contreras, Luz María, López Arellano, Raquel, & Revilla Vázquez, Alma Luisa. (2015). Liberación de pravastatina sódica formulada en matrices poliméricas a base de Quitosan/Pluronic F–127. *Revista Cubana de Farmacia*, 49(1), 18-28. Recuperado en 16 de agosto de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152015000100003&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000100003&lng=es&tlng=es).
- ♣ Shin SC, Cho CW, Oh IJ., (2001), “Effects of non-ionic surfactants as permeation enhancers towards piroxicam from the poloxamer gel through rat skins”. *Int J Pharm.*, 222(2):199-203. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00699-8. PMID: 11427350.
- ♣ Shirokova Vera, Jussila Maria, Marjo K. Hytönen, Perälä Nina, Drögemüller Cord, Leeb Tosso, Lohi Hannes, Sainio Kirsi, Thesleff Irma and Mikkola Marja L., (2013), Expression of Foxi3 is Regulated by Ectodysplasin in Skin Appendage Placodes, *DEVELOPMENTAL DYNAMICS* 242:593–603
- ♣ Valadez Azúa Raúl, Maestro Arrioga Gabriela, (2007), "Xoloitzcuintle del enigma al siglo XXI", Artenación Ediciones, México.

- ♣ Valadez Raúl, Leonard Jennifer, Vila Carles, (2003), El origen del perro americano visto a través de la biología molecular, AMMVEPE, Vol. 14 No. 3, pp73-82
- ♣ Vandenhoute Mieke, Snoeck Didier, Vanderleyden Els, De Belie Nele, Van Vlierberghe Sandra and Dubruel Peter, (2017), STABILITY OF PLURONIC F127 BISMETHACRYLATE HYDROGELS: REALITY OR UTOPIA?, ELSEVIER, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2017.10.003.
- ♣ Viejo Tirado Fermín, (2014), Human Embryology and Developmental Biology, Elsevier España.
- ♣ Viniegra Rodríguez Fernando Melesio, Olmos Jiménez Katuska, (2002), Importancia del Xoloitzcuintle en la investigación médica., Vol. 13 Núm.6. Noviembre-Diciembre 2002 Pags. 232-235 Revista AMMVEPE 2002; 13(6)
- ♣ Wang YY, Hong CT, Chiu WT, Fang JY., (2001), In vitro and in vivo evaluations of topically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. Int J Pharm. 2001 Aug 14; 224(1-2):89-104. doi: 10.1016/s0378-5173(01)00755-4. PMID: 11472818.
- ♣ Young Park Sung, Lee Yuhan, Hyun Bae Ki, Ahn Cheol-Hee, Gwan Park Tae, (2007), Temperature/pH-Sensitive Hydrogels Prepared from Pluronic Copolymers End-Capped with Carboxylic Acid Groups via an Oligolactide Spacer, Macromolecular Rapid Communications 28(10):1172 – 1176, DOI:10.1002/marc.200600914.
- ♣ Zurita Malavé Elba Rahil, Gallardo Aracelys Lucia, Cohen Raquel Carolina, Ferreiro Marycarmen, (2008), Embriología cutánea, Dermatología Venezolana • Vol.46 • N° 4

## Referencias de imágenes

- ♣ Botas Vera Fernando, (2013), Representaciones Gráficas, Instituto de Investigaciones Antropológicas
- ♣ Browder L.W., (1980), Developrnen et al Biology. Sounders.
- ♣ Castrillón Rivera Laura E, Palma Ramos Alejandro, Padilla Desgarenes Carmen,(2008), “La función inmunológica de la piel”, Dermatología Rev Mex ;52(5):211-24
- ♣ Cid, A. G., Alonso, M. B Bermúdez; J. M., A. Simonazzi, E. E Gonzo y S. D Palma, (2015), Estudios de preformulación de una plataforma polimérica termosensible para la liberación controlada de cefalexina, X Jornadas de Ciencia y Tecnología de Facultades de Ingeniería del Noa Salta.
- ♣ Códice Laud, (1994), La pintura de la muerte y de los destinos: libro explicativo del llamado Códice Laud, reproducción del facsimil, introducción y explicación de Ferdinand Anders y Maarten Jansen, México, Fondo de Cultura EconómicaAkademische Druck-und Verlagsanstalt.
- ♣ Contassot Emmanuel, E.French Lars, (2014), New Insights into Acne Pathogenesis: Propionibacterium Acnes Activates the Inflammasome, Journal of Investigative Dermatology, Volume 134, Issue 2, Pages 310-313.
- ♣ Creek Johns, (1997-2020). Piel, Enciclopedia Médica A.D.A.M. Ebix, Inc., A.D.A.M., Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003247.htm>, 24/05/2022
- ♣ Hernández Torres José Eduardo, Rivera Becerril Ernesto, (2019), El poloxámero, un material fuera de lo ordinario, Artículo CONACYT, visto en <https://www.cyd.conacyt.gob.mx/?p=articulo&id=492>
- ♣ Megías M, Molist P, Pombal MA. (2023), Atlas de histología vegetal y animal. <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>. Consultado: 11/11/2023.
- ♣ Megías M, Molist P, Pombal MA., (2019). Tejidos animales. Atlas de histología vegetal y animal. Recuperado de: <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>, 24/05/22
- ♣ National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 15899898, Sulfadiazine sodium. Retrieved February 8, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfadiazine-sodium>.
- ♣ Senkoe, (2018), Mural El Xoloitzcuintle
- ♣ Valadez Raúl, Leonard Jennifer, Vila Carles, El origen del perro americano visto a través de la biología molecular, (2003), AMMVEPE, Vol. 14 No. 3, pp73-82.

## Anexos

### Anexo 1. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MULTIDISCIPLINARIA  
LABORATORIO 12: SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

FECHA \_\_\_\_\_

#### DATOS DEL PROPIETARIO

Apellido Paterno \_\_\_\_\_ Materno \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

Domicilio \_\_\_\_\_

Tel. \_\_\_\_\_ Cel. \_\_\_\_\_

#### DATOS DEL PACIENTE

Nombre \_\_\_\_\_ Especie \_\_\_\_\_ Color \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_ Raza \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Se me proporcionó la información para el propietario y por tanto autorizo el tratamiento con el producto experimental a mi mascota; entiendo los riesgos, complicaciones e imprevistos que conlleva el procedimiento

ACEPTO

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO

## Anexo 2. Formato para la anamnesis e historia clínica

### Cuestionario

Leer cuidadosamente las preguntas, tachar y responder sus respuestas, si tiene alguna duda por favor no dude en preguntar

El siguiente cuestionario es una guía para la observación del animal para antes y después del tratamiento.

Nombre del dueño \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

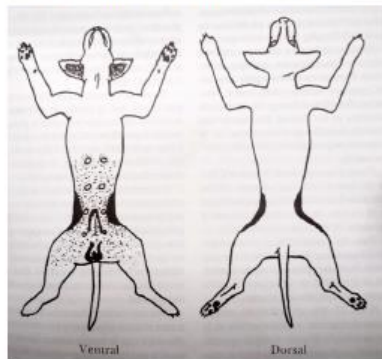
Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: H M

Edad: \_\_\_\_\_

Tipo de lesión: \_\_\_\_\_

Sitio del cuerpo donde está el problema (solo el MVZ debe de llenar esta parte)



1. ¿Tiene el animal picor?: Sí No Gradación (1-10): \_\_\_\_\_
2. ¿Cómo se rasca? \_\_\_\_\_
3. ¿Con qué frecuencia lo hace? \_\_\_\_\_
4. ¿Le duele cuando usted lo acaricia? Si. No.
5. ¿Chilla cuando lo toca? Si. No.
6. ¿Lo muerde cuando lo toca? Si. No.
7. ¿Se ve más inquieto por la comezón? Si. No.
8. ¿Cuántas veces al día y en la noche lo hace, aproximadamente?  
\_\_\_\_\_
9. ¿Por la comezón o el acné ha sangrado su piel? Si. No.  
\_\_\_\_\_

10. ¿Qué tratamiento le ha aplicado y con qué resultados?

---

11. Describa el ambiente interior del animal y el tiempo que pasa en él:

12. Describa el ambiente exterior y el tiempo que pasa en él:

13. ¿Sobre qué duerme el animal?:

14. Dieta del animal:

15. ¿Cómo son las heces?:

16. Historia reproductiva:

17. Fecha y duración del celo:

Cuestionario basado del libro: Machicote Goth Gustavo, (2011), Manuales clínicos por especialidades Dermatología canina y felina, Editorial Servert.