



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“USO DE LA ENZIMA TRANSGLUTAMINASA PARA MEJORAR LA CICATRIZACIÓN  
POSTQUIRÚRGICA EN CIRUGÍAS ELECTIVAS DE CANINOS Y FELINOS”**

**Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Médicas Veterinarias Zootecnistas.**

**Profesor Guía**

**MVZ. Esp. Jorge Luis Álvarez**

**Autoras**

**María Paulina Ayala Jaramillo  
Yadira Estefanía Garay Barrezueta**

**Año**

**2014**

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

“Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el/la estudiante, orientando sus conocimientos para un adecuado desarrollo del tema escogido, y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.”

.....  
MVZ. Esp. Jorge Luis Álvarez.  
Médico Veterinario Zootecnista  
C.I. 1803457066

### DECLARACIÓN DE AUTORÍA DE ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.”

.....  
María Paulina Ayala Jaramillo  
C.I. 171679003-3

.....  
Yadira Estefanía Garay Barrezueta  
C.I. 1720132651

## AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a nuestros padres y familia por habernos brindado su apoyo en todo momento.

De igual manera un agradecimiento muy especial al Dr. Jorge Álvarez y al Dr. Julio Ortiz por ser guías incondicionales y motivarnos siempre a lo largo de la investigación.

También queremos reconocer de una manera muy grata, la ayuda brindada por los doctores del Centro de Investigación Traslacional de la UDLA, Marco Fornasini y Manuel Baldeón, quienes nos permitieron formar parte de esta investigación.

A todos, muchas gracias.

María Paulina Ayala y Yadira Garay.

## DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a todos los Médicos Veterinarios y estudiantes que se interesen en la investigación. Esperamos que sirva de gran apoyo y alimente su conocimiento.

María Paulina Ayala y Yadira Garay.

## RESUMEN

La presente investigación evaluó el proceso de cicatrización en heridas postquirúrgicas epiteliales mediante la administración intradérmica de la enzima transglutaminasa. El estudio se realizó en hembras y machos caninos divididos en dos grupos. Un grupo tratamiento, al cual se le administró la enzima TGasa diluida en solución salina al 25% y un grupo control.

Para calificar el proceso de cicatrización se estableció una valoración cualitativa, cuantitativa, macroscópica y microscópica de las heridas postquirúrgicas, los resultados obtenidos fueron evaluados mediante las pruebas estadísticas Anova y Chi cuadrado.

Al finalizar la investigación se determinó que el grupo de animales tratamiento presentó macroscópicamente inflamación severa y microscópicamente reepitelización nula en el 100% de los casos, demostrando que la administración intradérmica de la enzima TGasa retardó el tiempo de la cicatrización, a diferencia del grupo control donde las heridas cicatrizaron con normalidad.

El estudio también se orientó a la comparación de heridas postquirúrgicas epiteliales entre caninos y felinos según su edad (jóvenes, adultos y gerontes).

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cicatrización microscópica entre especies. Sin embargo macroscópicamente se evidenció que la cicatrización en felinos es más lenta que en caninos; debido a la separación de bordes en el tercer día.

## **ABSTRACT**

This study evaluated the healing process in epithelial postsurgical wounds by intradermal administration of the transglutaminase enzyme. The study was conducted in female and male dogs divided into two groups. A treatment group, which was administered TGase enzyme diluted in saline to 25% and a control group.

To qualify the healing process a qualitative, quantitative, macroscopic and microscopic evaluation of post-surgical wounds was established, the results were evaluated by statistical tests ANOVA and Chi square.

After the investigation the treatment group of animals had severe swelling macroscopically and microscopically no reepithelialization in 100% of cases, demonstrating that intradermal administration of TGase enzyme delayed healing time, unlike the control group where wounds healed normally.

The study also was aimed at comparing postoperative epithelial injury among dogs and cats by age (young, adults and elderly animals).

There were not statistically significant differences in microscopic healing between species. However macroscopically healing is slower in cats than in dogs; due to the separation of edges on the third day.

# ÍNDICE

Capítulo I.....	1
Generalidades.....	1
1.1 Introducción.....	1
1.2 Justificación.....	1
Objetivos.....	2
1.3.1 Objetivo General.....	2
1.3.2 Objetivos Específicos.....	2
Capítulo II.....	3
Marco Referencial.....	3
2.1 Piel.....	3
2.1.1 Introducción.....	3
2.1.2 Anatomía de la piel.....	3
2.1.3 Funciones de la piel.....	6
2.3 Heridas.....	7
2.3.1 Introducción.....	7
2.3.2 Clasificación de las heridas.....	8
2.3.3 Manejo delicado de heridas.....	10
2.3.4 Métodos de cicatrización de heridas.....	12
2.3.5 Manejo trans y post quirúrgico de heridas.....	13
2.3.6 Pruebas de laboratorio recomendadas para la identificación de alteraciones fisiológicas que afectan la cicatrización.....	14
2.3.7 Manejo del dolor en heridas.....	16
2.3.8 Uso de material de sutura en heridas: comparación de materiales idóneos para la piel.....	19
2.3.9 Causas de dehiscencia en cirugías electivas.....	21
2.4 Cicatrización.....	22
2.4.1 Introducción.....	22
2.4.2 Fisiología de la cicatrización.....	22
2.4.3. Factores que intervienen en la cicatrización.....	27
2.4.4. Elementos que promueven la cicatrización.....	32

2.4.5 Diferencias de la cicatrización entre la especie canina y felina ....	38
Capítulo III .....	40
<b>Materiales y Métodos</b> .....	40
<b>3.1. Materiales</b> .....	40
3.1.1 Materiales de campo .....	40
3.1.2 Instrumentos y equipos.....	41
3.1.3 Materiales farmacológicos. ....	41
3.1.4 Unidades experimentales .....	42
3.1.5 Ubicación geográfica del estudio .....	42
3.2 Método.....	43
3.3 Método estadístico.....	50
Capítulo IV.....	51
<b>Resultados y Discusión</b> .....	51
Resultados de la enzima TGasa .....	51
Resultados cicatrización entre especies .....	55
Capítulo V .....	61
<b>Conclusiones y Recomendaciones</b> .....	61
Recomendaciones.....	62
REFERENCIAS .....	63
ANEXOS .....	72

## Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación de los opioides .....	17
Tabla 2. Principales aines usados.....	18
Tabla 3. Comparación de materiales de sutura.....	20
Tabla 4. Causas de dehiscencia de heridas.....	21
Tabla 5. Constantes fisiológicas normales en caninos y felinos.....	44
Tabla 6. Comparación de la calificación macroscópica en el tercer día de los grupos tratamiento y control .....	51
Tabla 7. Comparación de la calificación macroscópica en el séptimo día de los grupos tratamiento y control .....	51
Tabla 8. Comparación de la reepitelización de heridas en los grupos control y tratamiento .....	52
Tabla 9. Comparación del grado de inflamación entre control y de tratamiento. ....	52
Tabla 10. Comparación de la cantidad de tejido de granulación en los grupos control y tratamiento. ....	52
Tabla 11. Comparación de cicatrización macroscópica entre especies .....	55
Tabla 12. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día entre felinos y caninos.....	56
Tabla 13. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo día entre felinos y caninos.....	56
Tabla 14. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día en la especie canina según su edad .....	58
Tabla 15. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo en la especie canina según su edad .....	58
Tabla 16. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día en la especie felina según su edad .....	59
Tabla 17. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo día en la especie felina según su edad.....	59

## Índice de Figuras

Figura 1. Fases de la cicatrización de heridas .....	22
Figura 2. Ejemplo de la presencia y distribución de la TGasa en los seres vivos .....	38
Figura 3. Castración pre-escrotal, línea de referencia para la incisión y abordaje testicular .....	46
Figura 4. Ovario histerectomía.- incisión en la línea media abdominal, por donde se realizó el abordaje a cavidad abdominal. ....	47
Figura 5. Infiltración de la enzima TGasa. ....	48
Figura 6. Incisión donde se extrajo biopsia. ....	49

## **Capítulo I**

### **Generalidades**

#### **1.1 Introducción**

La piel cumple funciones muy importantes en los animales domésticos y en las especies en general. Entre las más importantes se destacan el mantenimiento de la integridad del organismo, la protección ambiental y la termorregulación.

El aspecto de la piel, color, elasticidad, grosor, riego sanguíneo, textura y cicatrización dependen de diferentes factores, como región anatómica, edad, nutrición, estado fisiológico, especie, entre otros. (Triago Tavera, 2011, pp. 263-264)

Siendo la cicatrización un factor dependiente de algunas variables se ha tomado como objetivo de este trabajo el evaluar las diferencias en el proceso de cicatrización entre perros y gatos, incluyendo factores como son la edad y tiempo determinado de toma de muestra con un enfoque macroscópico y microscópico de la herida postquirúrgica.

En heridas quirúrgicas no complicadas, el proceso de cicatrización sigue una secuencia de tiempo y parámetros bastante regular. (Campbell, William y Craig , 2013, pp. 1-2). Este trabajo está enfocado al estudio de todos los factores que interviene en la cicatrización y a la investigación de elementos que promueven y complican este proceso.

#### **1.2 Justificación**

La investigación está enfocada a determinar la aceleración del proceso de cierre primario de heridas postquirúrgicas epiteliales mediante el uso de la enzima TGasa, debido a los beneficios que brinda en los diferentes mecanismos fisiológicos involucrados en la cicatrización y hemostasia de heridas. De este modo, se busca facilitar el manejo post-operatorio, apoyando

a la técnica quirúrgica convencional en el cierre primario de heridas por parte del médico veterinario.

Por otro lado, al comprobar la aceleración de cicatrización en heridas, se puede lograr un gran cambio en el manejo de pacientes postquirúrgicos, pudiendo ser la disminución en el tiempo de permanencia de un paciente en hospitalización.

## **Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

- Evaluar el proceso de cierre primario en heridas postquirúrgicas epiteliales tras la administración de la enzima TGasa, en cirugías electivas en perros y gatos.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Comparar mediante valoración microscópica y macroscópica la cicatrización de heridas quirúrgicas entre pacientes que reciban TGasa y pacientes control sin tratamiento.
- Disminuir el tiempo de cicatrización en heridas posquirúrgicas epiteliales tras la administración de la enzima TGasa.
- Establecer diferencias en el proceso de cicatrización de perros y gatos tras la administración de la enzima TGasa, en cirugías electivas.
- Verificar mediante histopatología el estado del proceso de cicatrización.

## Capítulo II

### Marco Referencial

#### 2.1 Piel

##### 2.1.1 Introducción

La piel cumple funciones muy importantes en los animales domésticos y en las especies en general. Al ser el órgano más extenso y visible del cuerpo sirve como barrera anatómica y fisiológica entre el animal y su entorno.

Campbell, William, Craig (2013, pp. 1-2)

##### 2.1.2 Anatomía de la piel

Fossum (2009, p. 159) describe la composición de la piel en tres capas: epidermis la más externa, dermis e hipodermis (tejido subcutáneo) y los órganos anexos, tomando en cuenta que entre la dermis y la epidermis se encuentra la membrana basal.

- **Epidermis.-** Pavletic (2011, p.2) indica que esta capa, consta de tres estratos principales que son: estrato basal, espinoso y córneo, los dos primeros son los responsables de la proliferación de células epidérmicas. La combinación del estrato basal y espinoso dan como resultado el estrato germinativo.

Según Miller, Griffin, Campbell y Muller (2013, pp.11-14) la epidermis está compuesta por varias capas de células epiteliales de diferentes tipos: queratinocitos (85%), melanocitos (5%), células de Langerhans (3 a 8 %) y células de Merkel (2%), unidas entre sí por estructuras llamadas desmosomas y hemidesmosomas.

Las principales funciones que realizan las células de la epidermis se describen a continuación:

- **Queratinocitos.**- son células productoras de queratina, prostaglandinas, alfa interferón, factores estimulantes de colonias granulocíticas-monocíticas, factor activador de timocitos y derivados de las células epidérmicas.
- **Melanocitos.**- estas células sintetizan melanina, su abundancia en la piel le confiere color a la misma. También se localizan en el estrato basal, médula del pelo y en los conductos de las glándulas sebáceas.
- **Células de Langerhans.**- su función principal es la presentación de antígenos, expresan IgA y HLA-DR, asociados a respuestas inmunes.
- **Células de Merkel.**- aunque su función no está claramente definida, se las asocia a la función sensorial (mecanorreceptores). (Miller, Griffin, Campbell y Muller, 2013, pp.17-20).

En la epidermis el proceso de la queratinización es explicado por Sopena (2009, p.6) como el ascenso de los queratinocitos conforme van madurando, desde la capa más interna hasta la superficie donde se los encuentra como células cornificadas y muertas, que se desprenden del cuerpo, este proceso dura de 20 a 22 días definiendo los estratos epidérmicos.

La epidermis al no poseer irrigación sanguínea, se nutre del tejido subyacente. Su espesor que va desde 0,1mm a 0,5mm varía según el roce que esta posea con el medio ambiente, llegando a alcanzar en las almohadillas un espesor de hasta 1.5mm. Entre el borde de la epidermis y la membrana basal se encuentra la unión dermoepidérmica, cuyas funciones son: estabilizantes, de filtración y barrera. (Ackerman, 2008, p. 2-3).

- **Membrana basal.**- Según explica Sopena (2009, p.12), está formada por tres sub-zonas que son: lámina lúcida, lámina densa y fibrillas de anclaje. Su función es actuar como barrera físico-química entre la epidermis y dermis, cumpliendo un papel importante en el proceso de cicatrización.

- **Dermis.-** Capa formada por vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios, folículos pilosos, macrófagos y fibras musculares. Entre los tipos de células que posee se encuentran los fibroblastos, dendrocitos dérmicos, mastocitos y diferentes cantidades de melanocitos. Aquí los fibroblastos son los encargados de la producción de colágeno y de sustancia fundamental la cual contiene glucosaminoglicanos (como el ácido hialurónico y condroitina sulfato A, B y C) cumpliendo con papeles homeostáticos y estabilizantes. (Ackerman, 2008, p.3).
  - **Vasos sanguíneos.-** conforme describe Fossum (2009, p. 159) los vasos cutáneos se ramifican formando arterias y venas, las cuales conforman los siguientes plexos: a) profundo (subcutáneo) encargado de nutrir a los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y músculos erectores pilosos. , b) medio (cutáneo) nutre conductos glandulares y músculos piloerectores y c) superficial (subpapilar) está encargado de nutrir a la epidermis.
  - **Inervación.-** la inervación de la piel se encuentra en forma de otra capa subdérmica, en donde los receptores sensitivos están inervados mediante vías aferentes que se comunican directamente con el sistema nervioso central, mientras que los vasos sanguíneos y los anejos cutáneos se encuentran inervados por el sistema nervioso simpático a través de sus vías eferentes. (Martínez, 2011, p. 27)
- **Hipodermis.-** también llamada tejido subdérmico o subcutáneo, formada por tejido conectivo laxo, permitiendo el movimiento de la piel y tejido adiposo, como explica Pérez (2009, p. 14) en esta zona se depositan grasas esenciales que cumplen con el papel de aislamiento térmico.

A nivel histológico Sopena (2009, p.18) indica que la hipodermis está formada por dos capas: estrato adiposo y estrato fibroso, en donde se hallan fibras musculares que le permiten a la piel tener movimientos voluntarios.

### 2.1.3 Funciones de la piel

Pérez (2009, p. 12) expone las distintas funciones que el tegumento le brinda al cuerpo, entre las cuales se destacan:

- **Mantenimiento de la integridad del organismo:** al ser un órgano de recubrimiento de sistemas y aparatos, la piel provee de sostén a todo el cuerpo, de tal forma que le da la integridad física al cuerpo del animal.
- **Protección ambiental:** Santamaría y Alvarado (2002, p.19) describen que la piel actúa como barrera en dos sentidos: primero, regula y evita la pérdida de agua, electrolitos y fluidos corporales; segundo, actúa como barrera mediante la obstrucción de paso de moléculas extrañas o nocivas que provengan del medio externo.
- **Termorregulación:** Hill (2004, pp.644-646) cita diversos mecanismos por los cuales la piel es un órgano termorregulador, entre los mecanismos para la pérdida de calor se encuentran:
  - a) *Convección:* se produce mediante la exposición del cuerpo a corrientes de aire o agua.
  - b) *Evaporación.-* se da cuando se evapora agua de secreciones respiratorias y el sudor se evapora.
  - c) *Conducción.-* sucede cuando el cuerpo entra en contacto con una superficie de temperatura más fría.
  - d) *Radiación.-* proceso mediante el cual la radiación emitida por el cuerpo es absorbida por objetos más fríos.

- **Regulación inmune:** la capa basal de la epidermis está compuesta por una cantidad de queratinocitos, con propiedades proliferativas hacia el estrato córneo, donde cumplirán con las funciones de exclusión de agentes tóxicos y prevención de la deshidratación. (Ortega, 2011, p.19).
- **Percepción sensorial:** Castellanos, Rodríguez e Iregui (2005, p.110) describen a la piel como órgano sensorial de mayor extensión, debido a que entre sus principales receptores están: receptores táctiles (corpúsculos de Krause), receptores de presión (corpúsculos de Paccini), receptores de dolor (discos de Merckel) y receptores de temperatura (corpúsculos de Ruffini).
- **Sintetizador de vitamina D:** Cunningham (2003, p.461) describe a la piel como tejido endocrino debido a la síntesis de hormona vitamina D, siendo su principal función el aumento del calcio corporal.

## 2.3 Heridas

### 2.3.1 Introducción

Se puede definir una herida como la interrupción en la continuidad de la superficie externa del cuerpo y/o en la superficie de un órgano interno. (Fowler, 2001)

Ramírez (2010) define a una herida como la pérdida de continuidad celular y anatómica, resultado de la absorción de energía transferida al cuerpo. Cuando una herida es provocada en una cirugía, la energía proviene del bisturí del cirujano, su gravedad depende de la fuerza de la misma y de cómo cada tejido absorbe y distribuye esta energía.

Muñoz (pp. 8-10) también indica que las heridas pueden ser causadas por otros mecanismos y agentes causales no quirúrgicos, este tipo de heridas pueden comprometer el tejido subcutáneo, tejidos adyacentes y a veces órganos internos, la gran mayoría de veces presentan alto grado de

contaminación como el caso de heridas causadas por mordeduras y según su localización y/o profundidad pueden presentar o no hemorragia, su extensión va a depender del agente causal y la energía del mismo sobre la piel.

### **2.3.2 Clasificación de las heridas**

Fossum (2004, p.68) clasifica a las heridas por:

- **Grado de contaminación:**
  - Limpia: Herida operatoria no traumática, no inflamada, sin comprometer las vías respiratorias, el aparato gastrointestinal, genitourinario. Ocasionadas en un tiempo menor a seis horas.
  - Limpia-contaminada: Heridas operatorias que comprometen vías respiratorias, gastrointestinales o genitourinarias bajo condiciones sin contaminación. También son las heridas limpias donde se coloca un dren. Ocasionadas dentro de seis horas.
  - Contaminada: Herida traumática sin secreción purulenta, procedimientos donde el contenido gastrointestinal u orina infectada toma contacto con otras estructuras y el tiempo ha superado la seis horas.
  - Sucia e infectada: Herida traumática con secreción purulenta, procedimientos donde hay contaminación fecal, heridas infectadas que dificulten la cicatrización. Han superado las 12 horas.

Fowler (2013, pp.20-21) por su parte también clasifica a las heridas bajo las siguientes categorías:

- **Por su continuidad:**
  - Abiertas: se puede observar la separación de los tejidos blandos.

- Cerradas: no hay separación de tejidos, suelen comprometer la circulación normal de los órganos, se puede presentar después de golpes y generalmente se observa hematomas en la piel.
- **Por su complejidad:**
  - Simples: no hay compromiso muscular y no son profundas.
  - Complicadas: son extensas y suelen lesionar músculos, nervios, capilares sanguíneos y órganos internos con o sin perforación visceral.
- **Por su etiología:** en esta clasificación se cataloga a las heridas según su agente causal.
  - Agentes mecánicos: pueden ser ocasionados por contusiones, cortes, inciso punciones, laceraciones y mordeduras. Dentro de esta clasificación Muñoz (p. 10) también cita la siguiente subdivisión:
    - Avulsión.- desgarro de la piel y tejido subcutáneo, cuya resolución no puede ser por el aproximamiento de bordes, suele haber hemorragia y a veces exposición de tejidos internos.
    - Laceración.- herida abierta, que puede o no afectar tejidos profundos. El compromiso de otras estructuras dependerá de su localización.
    - Punción.- visiblemente se aprecia un orificio pero internamente se pueden ver afectados tejidos subyacentes.
    - Mordeduras.- heridas caracterizadas por el arrancamiento de fragmentos de piel, cuyos bordes son irregulares, acompañadas de contaminación microbiana.
    - Heridas incisas.- heridas ocasionadas por objetos cortantes, suelen ser de trazo lineal con compromiso subcutáneo

- Por quemaduras: heridas que se subdividen según su gravedad en primer, segundo o tercer grado, según la fuente de calor y el tiempo de contacto.

### **2.3.3 Manejo delicado de heridas**

Paredes (2010, p.1) manifiesta que el manejo de una herida dependerá de la evaluación inicial de esta, entre los puntos determinantes para establecer un diagnóstico se encuentran: el tiempo transcurrido desde que sucedió la herida, localización, extensión, grado de contaminación y aporte sanguíneo.

Pavletic (2011, p. 41) menciona seis pasos para el manejo básico inicial de la herida, que son:

- 1. Evitar la contaminación de la herida.-** entre los tratamientos eficaces para este paso, Yarto (2011, pp. 3) cita los siguientes métodos que se deben aplicar: A) establecer el origen de la herida; B) limpieza de la zona circundante a esta, mediante tricatomía; C) uso de antisépticos, aunque es controversial el uso de antisépticos es importante tomando en consideración las concentraciones adecuadas para evitar su toxicidad, entre estos se destacan la clorhexidina, povidona yodada, suero fisiológico y lactato de ringer. Una vez realizada la limpieza es recomendable colocar apósitos estériles para la protección de la herida y mejorar su cicatrización.
- 2. Desbridar tejido muerto y moribundo.-** Harding (2008, pp. 6) indica que el objetivo del desbridamiento es la remoción de tejidos necróticos que puedan servir como medio de cultivo para microorganismos y así poder establecer una herida viable. Entre los métodos de desbridación se encuentran:
  - Desbridamiento quirúrgico: consiste en la extirpación tisular realizada por bisturí, pinzas o tijeras quirúrgicas, está indicado para áreas extensas con tejidos desvitalizados, además suele

precisar de anestesia, analgesia y hemostasia. (Forteza et al, 2011, pp. 11).

- Desbridamiento mecánico: Pavletic (2011, pp.42) señala que este mecanismo acostumbra el uso de apósitos, los cuales traccionan el tejido necrótico y lo adhieren al apósito.
- Desbridamiento auto-lítico: sucede en forma natural. Fraustro y Trejo (2009, p.14) sugieren que en este proceso primero se debe establecer un ambiente húmedo, el cual va a favorecer la liberación de enzimas que removerán los tejidos necróticos y así ayudar a la formación de tejido de granulación.
- Desbridamiento enzimático: se lo efectúa mediante la aplicación de enzimas que promueven la hidrolisis del tejido necrosado, no se recomienda su uso en grandes extensiones de tejido pues su acción es lenta y requiere de varias aplicaciones. Se suele usar previamente a un desbridamiento quirúrgico. (s.f. 2000, p.18).
- Desbridamiento bio-terapéutico: este proceso se usa exclusivamente heridas con tejidos contaminados y/o necróticos, se basa en la aplicación de larvas las cuales secretan enzimas. Estas enzimas poseen propiedades de desbridamiento de material necrótico, desinfectante gracias a la muerte bacteriana y estimuladoras de tejido de granulación (Fraustro y Trejo, 2009, pp. 6).

**3. Retirar detritos extraños y combinantes.-** este paso tiene por objetivo el retiro total de los restos de elementos foráneos que se pudieron haber alojado en la herida, Brühl-Day (2009, p.2) recomienda el lavado a presión usando suero fisiológico o lactato de ringer, la presión que se debe ejercer para una correcta remoción de detritos es de 7 a 9psi. Para un efecto antimicrobiano se recomienda potenciar la solución con clorhexidina al

0.05% o povidona yodada al 1-2% tomando en cuenta que esta se inactiva en presencia de nitritos orgánicos. (Paredes, 2010, p.2).

4. **Proporcionar drenajes adecuado a la herida.**- Miras (2004, p. 260) describe los drenajes como sistemas que ayudan a evacuar líquidos tisulares, secreciones purulentas o gases que se acumulan por diferentes causas y que puedan dirigirse a los tejidos adyacentes, estos sistemas comunican la zona exterior con la zona interior de la herida que presentan acumulación de sustancias.
5. **Establecer un lecho vascular viable:** Pavletic (2011, p.44) indica que los pasos descritos anteriormente conducirán a la formación de un lecho de granulación viable, siendo este el objetivo principal del manejo de la herida.
6. **Seleccionar el método de cierre más apropiado:** El método más adecuado dependerá de las condiciones en las que se haya presentado la herida, como localización, tipo y/o extensión de la herida.

#### **2.3.4 Métodos de cicatrización de heridas**

El método más adecuado para cierre de heridas se debe elegir de acuerdo al tipo de herida. Pavletic (2011, p.33) describe 4 clasificaciones básicas para el cierre de heridas:

- **Cierre primario (cicatrización por primera intención).**- Demetriou y Stein (2011, p.392) describen este método como el más apropiado en heridas recién ocurridas, de clasificación limpia o limpia contaminada, recomendado en heridas que posean tejidos viables, cuyos bordes se puedan unir sin ocasionar tensión en la herida.

- **Cierre primario demorado.-** Bowlit (2011, p.13) indica que este método es apropiado en heridas en donde ha transcurrido un tiempo de 3 a 5 días, aquí el tejido puede o no presentar isquemia y/o contaminación, el autor establece que se debe suturar antes de la formación del lecho de granulación.
- **Cierre secundario.-** Técnica usada entre el 5to y 10mo día una vez ocurrida la herida, Slate (p. 71) recomienda el uso de esta técnica en heridas que presentan inflamación y que además de estar abiertas se encuentran en proceso de cicatrización (presencia de tejido de granulación), en donde se procede a la aproximación de los tejidos.
- **Cicatrización por segunda intención:** Coull (2003, pp.3) describe esta técnica como la fibroplasia natural (inflamación, proliferación, contracción y remodelación) de heridas, las cuales se han dejado abiertas voluntariamente. Por su parte Pavletic (2011, pp. 37) señala que es recomendable usar esta técnica en heridas sucias contaminadas y defectos cutáneos que no se pueden cerrar por los métodos anteriores descritos

### **2.3.5 Manejo trans y post quirúrgico de heridas**

Dentro de los principios básicos de la cirugía, la manipulación delicada de tejidos, es un paso de suma importancia para la sanación la herida. Riveroll (2007, pp.40-41) toma en cuenta los siguientes puntos:

- Todo paciente candidato a un procedimiento quirúrgico debe someterse a tricatomía; cuando la piel se tricomiza se debe cuidar en no lacerar el tejido y utilizar instrumentos adecuados que faciliten el rasurado.
- La incisión debe ser exacta en un solo tiempo, un intento fallido tiende a interferir con la cicatrización.

- La separación de tejidos incididos debe hacerse con mucha delicadeza.
- La hemostasia de los tejidos que están sangrando debe hacerse principalmente de los vasos sanguíneos para mantener la zona lo más limpia posible.
- Es recomendable la hidratación de los tejidos expuestos al medio ambiente con solución salina isotónica.

El empleo selectivo de antibióticos en el paciente puede ser beneficioso en el control de profilaxis luego de actos quirúrgicos; sin embargo, las heridas con una contaminación mínima o moderada dentro de las primeras 6-8 horas de la lesión pueden ser tratadas sin necesidad de administrar antibióticos. (Fossum, 2004, p.145-146) y (Cebrián, 2008).

### **2.3.6 Pruebas de laboratorio recomendadas para la identificación de alteraciones fisiológicas que afectan la cicatrización**

En intervenciones quirúrgicas programadas Bichard (2002, p.74) recomienda una serie de exámenes de laboratorio para descartar posibles enfermedades y alteraciones sistémicas que perjudiquen el proceso operatorio y postoperatorio, entre estas pruebas caben destacar: hemograma, perfil bioquímico, urianálisis y ecografía. Dentro de los exámenes que debemos considerar con mayor importancia se citan aquellos encaminados a diagnosticar los factores y/o enfermedades previamente mencionadas que afectan la cicatrización:

#### **1. Hipoproteinemia**

Como su nombre lo indica es la disminución de las proteínas presentes en el plasma. Las proteínas plasmáticas son tres: la albumina que interviene en los procesos de fibroplastia y neo angiogénesis, la globulina que participa en la etapa inflamatoria de la cicatrización y el fibrinógeno que interviene en la cascada de la coagulación. Los dos exámenes recomendados para la medición de las proteínas son el

espectrofotómetro y/o la medición por el método de Biuret. (Villiers y Blackwood, 2012, p.140).

## **2. Uremia**

Reconocido por Willard y Tvedten (2004, p.159-161) como un síndrome, en donde el perfil bioquímico revelará niveles altos de urea y creatinina en el suero que conjuntamente con los signos clínicos como letargia, vómito, reducción de apetito y pérdida peso, develaran una azotemia, por ello, al ser un síndrome se debe complementar la bioquímica sérica con un análisis de orina para identificar el posible daño renal que causa esta condición.

## **3. Diabetes Mellitus**

García y Méndez (2012, p.129) explican que el clásico diagnóstico se lleva a cabo mediante la medición de glucosa en sangre al paciente en ayuno. Ettinger y Fieldman (2007, p. 1571) indican que en esta enfermedad la alteración que se puede evidenciar en el hemograma es hematocrito elevado en casos donde el paciente presente deshidratación y que la confirmación de la diabetes se la realiza mediante un examen de orina que determine glucosuria. Otras alteraciones que se pueden observar en los exámenes de laboratorio son: proteinuria y cetonuria.

## **4. Hemostasia**

Las plaquetas consideradas como las células más importantes en el proceso de la hemostasia, deben ser medidas, ya que su disfunción puede causar: deficiencias en la cascada de la coagulación, falta de adhesión plaquetaria para el control de sangrados en vasos pequeños y falla en el proceso inflamatorio debido a posibles alteraciones en compuestos vaso activos como la serotonina y el factor activador plaquetar, básicos en el proceso de la cicatrización. (Latimer, Mahaffey y Prasse, 2005, p.127).

- **El conteo de proteínas plasmáticas:** Es el examen de laboratorio básico de importancia en el diagnóstico de alteraciones de la hemostasia, debido a que el fibrinógeno y la albumina actúan en la coagulación y el tapón sanguíneo respectivamente. (Villers y Blackwood, 2012, p.142)

### 2.3.7 Manejo del dolor en heridas

La Asociación internacional para el Estudio del Dolor describe al dolor como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable, asociada o no al daño potencial de los tejidos”. Según Sopena (2009) el dolor se compone de distintas fases que son:

1. **Transducción:** Granados. et al. (2008, pp. 55) explica este proceso como la conversión de los estímulos captados por los receptores en potenciales de acción (actividad eléctrica).
2. **Transmisión:** es la fase que comprende el envío de los estímulos hacia el asta dorsal de la medula espinal en donde se liberarán los neurotransmisores: glutamato y sustancia P. (Zegarra, 2007, p.105).
3. **Modulación:** Robertson (2010, pp.1) expone este proceso como la capacidad del cuerpo para modificar y regular la transmisión nociceptiva que llega hacia el asta dorsal implicando la liberación de opiáceos naturales del cuerpo y activación de vías serotoninérgicas y noradrenérgicas.
4. **Percepción:** descrito por Granados et al (2008, pp. 56) como la sensación de dolor consiente producto de la integración de funciones talamocorticales, reticulares y límbicas.

Sopena (2009) explica cuáles son los fármacos que interfieren en cada fase:

- Percepción.- anestésicos, opioides, agonistas alfa 2 y fenotiacinas.
- Transducción.- AINES, opioides y anestésicos locales.
- Transmisión.- anestésicos locales y agonistas alfa 2.
- Sensibilización central.- anestésicos locales, opioides, AINES, antagonistas NMDA, agonistas alfa 2.

## Opioides

Fármacos que se combinan con receptores específicos Mu, Kappa y Deltha del cerebro y la medula espinal.

**Tabla 1. Clasificación de los opioides**

Tipo	Receptor	Ejemplo	Uso categoría dolor
Agonista	U	Morfina, tramadol, fentanilo	Intenso
Agonista Parcial	U	Buprenorfina	Leve a moderado
Agonista/antagonista	u/k	Butorfanol	Leve a moderado
Antagonista	U	Naloxona	Leve

Tomado de:(García, Nussio, Fernández, Taboada, 2013, pp. 75-77)

Los opioides son excelentes analgésicos. Algunos de los beneficios se relacionan con la capacidad de reducir los requerimientos anestésicos por su efecto de sedación inmediatamente después de su administración, pueden ser utilizados preoperatorio, peri y postoperatorio por su eficacia analgésica y por el riesgo nulo de producir alteración plaquetaria desencadenante de hemorragias y complicaciones en el proceso de cicatrización. (García, Nussio, Fernández, Taboada. 2013, pp. 75-77)

## Aines

Grupo de fármacos que proporcionan analgesia, considerados como buenos agentes farmacológicos en el tratamiento del dolor postquirúrgico y en pacientes poli-traumatizados. (Santos et al., 2012). Algunos de los más utilizados en veterinaria son:

**Tabla 2. Principales aines usados**

Fármaco	Farmacocinética	Efectos secundarios
Ketoprofeno	Inhibe las dos isoenzimas COX, recomendado en dolor postoperatorio, no se debe utilizar peri operatorio debido a que puede producir hemorragia.	Interrumpe formación de tromboxano A2: se altera hemostasia por agregación plaquetaria y vasoconstricción.
Carprofeno	Inhibe prostaglandinas y tiene acción reversible inhibitoria sobre la COX-2.	Alteración plaquetaria, impide correcta perfusión de distintos órganos.
Meloxicam	Fármaco inhibidor de la COX-2.	Vasoconstricción, tromboembolismo
Flunixinmeglumina	Fármaco inhibidor de las prostaglandinas y leucotrienos, disminuye el daño endotelial capilar y radica su efecto antiinflamatorio en la inhibición de células polimorfo nucleadas	Impide correcta perfusión de órganos, lesiones gastrointestinales.

**Tomado de:** (Gaynor y Muir 2009, pp.192-193) (Bravo y Dalo, 2008, p. 143) (Botana, Landoni y Jiménez, 2002, pp.366-367) (García, Nussio, Fernández, Taboada. 2013, pp. 79-81)

## **Anestesia local**

Este tipo de anestesia tiene como objetivo principal el manejo de áreas anatómicas específicas en pacientes que requieran de insensibilización regional. Puede servir de apoyo para la analgesia regional en procedimientos quirúrgicos. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de Sodio (Na) tanto centrales como periféricos, con el fin de disminuir la conducción del impulso sensitivo. Restrepo (2009, pp.38). Sin embargo cuando buscamos analgesia regional en procedimientos quirúrgicos, los anestésicos locales pueden generar toxicidad tisular, interfiriendo así con el proceso quirúrgico y cicatrizal de la herida. (García, Nussio, Fernández, Taboada. 2013, pp. 81-88).

### **2.3.8 Uso de material de sutura en heridas: comparación de materiales idóneos para la piel**

Para elegir el material de sutura adecuado se debe conocer las cualidades que estos pueden brindar, siendo negativas o positivas para el tejido que se va a suturar.

Es importante enfocarse en la sutura ideal, la cual debe tener fuerza tensora elevada, coeficiente de fricción suficiente para que los nudos no resbalen, debe ser de fácil manejo para el cirujano, fácilmente esterilizable, no debe ser toxica, carcinogénica ni alergénica, no debe provocar reacción tisular ni precipitaciones y debe ser útil en cualquier tipo de operación. (Catalano, 2010, pp.1-3).

Antes de cerrar una herida es necesario que no exista contaminación en el tejido próximo a suturar por lo que Carbonell y Rodríguez (2007, pp.19-25) recalcan que una herida debe cerrarse cuando todos los tejidos de la misma estén listos para la cicatrización, es decir sin contaminación, leve inflamación y lo más estéril posible; si se cierra la herida antes de este tiempo se propicia una infección y dehiscencia.

Dentro de los materiales de elección para suturar piel de preferencia deben ser no absorbibles y monofilamento, mediante el uso de estos podemos evitar la generación de infecciones (nailon, polipropileno, poliéster y poliamidas). (Jaramillo, 2009, pp. 20-21)

Sin embargo Carbonell y Rodríguez (2007, p. 26) mencionan que en ocasiones se utilizan materiales reabsorbibles como el ácidopoliglicólico, la poligalactina 910, la polidioxanona o el gliconato, por la facilidad que proporcionan al no tener que quitar los puntos aunque puede ser desencadenante de una posible infección o una reacción no favorable.

**Tabla 3. Comparación de materiales de sutura**

<b>Material</b>	<b>Características</b>	<b>Aplicaciones</b>
<b>Nailon</b> (no absorbible)	Buena adaptación para retención y cierre de la piel por su elasticidad. Alta fuerza tensil y baja reacción tisular.	Piel, aponeurosis, pared abdominal, ligamento capsular, suturas tendinosas, microcirugía y oftalmología.
<b>Polipropileno</b> (no absorbible)	Extremadamente inerte en el organismo. Fuerza tensil durante años. Causa mínima reacción tisular, gran seguridad de anudado.	Cirugía cardiovascular, ortopédica y piel. Uso específico: si se desea mínima reacción tisular.
<b>Poliéster</b> (no absorbible)	Mínima reacción tisular, proporciona tensión precisa y consistente, alto coeficiente de fricción al pasar por el tejido.	Aproximación de tejidos blandos y en ligaduras, cirugía cardiovascular, oftalmología, neurología y piel.
<b>Poliamidas</b> (no absorbible)	Alta fuerza de tensión y reactividad tisular extremadamente baja.	Ideal en piel
<b>Ácido poliglicólico</b> (absorbible)	Efecto traumático bajo en tejidos y baja capilaridad. Mínima reacción tisular aunque puede haber casos de	Suturas gastrointestinales, aponeurosis y fascias, cirugía ginecológica, reparación y cierre muscular (excepto

	intolerancias. Resistencia: pasado los 15 días y absorción: a los 120 días.	hernias), vías urinarias, subcutáneo, cavidad oral y ligaduras de vasos.
<b>Poligalactina 910</b> (absorbible)	Resistencia máxima a pH fisiológico, fácilmente eliminados por el cuerpo principalmente por la orina. Absorción mínima: hasta 40 días y completa entre 56 y 57 días.	Suturas gastrointestinales, aponeurosis y fascias, cirugía ginecológica, reparación y cierre muscular (no hernias), vías urinarias, subcutáneo, cavidad oral y ligaduras de vasos.
<b><u>Polidioxanona</u></b> (absorbible)	Gran seguridad de anudado, ligera reacción tisular, baja afinidad por los microorganismos, se absorbe entre los 90 días a seis meses.	Tejidos suaves como cardiovascular, ginecológico, oftalmológico y digestivo.

Tomado de: (Buitrago, 2009, pp. 16-26) (Fowler, 2001) (Carbonell y Rodríguez, 2007)

### 2.3.9 Causas de dehiscencia en cirugías electivas

La dehiscencia de la herida quirúrgica se denomina como la separación posoperatoria de la incisión suturada previamente (Sánchez et al. 2000, p.198).

**Tabla 4. Causas de dehiscencia de heridas**

Cierre tensionado de la herida.	Aumento del tejido necrótico
Colocación de la sutura muy cerca de la incisión.	Cierre precipitado de la herida, cuando el tejido no está preparado para la cicatrización.
Selección inapropiada del material de sutura.	Falta de protección y sostén posoperatorio contra el movimiento, lamido, trauma externo.
Colocación de la sutura donde compromete la circulación	Retiro prematuro de la sutura.

cutánea.	
Acumulación de humedad en la herida (sobre hidratación y maceración de tejido).	Factores asociados a alteración de la cicatrización: edad, infección, hipoxemia, desnutrición, neoplasia, uso de corticoides.
Uso excesivo de electrocauterio	Colocación de sutura en tejido cicatrizal, el cual tiene poca capacidad para sostenerla.

Tomado de. (Sánchez et al., 2000, p.199-202), (Carbonell y Rodríguez, 2007, pp.24-26) y (Pavletic, 2011, pp.151-153).

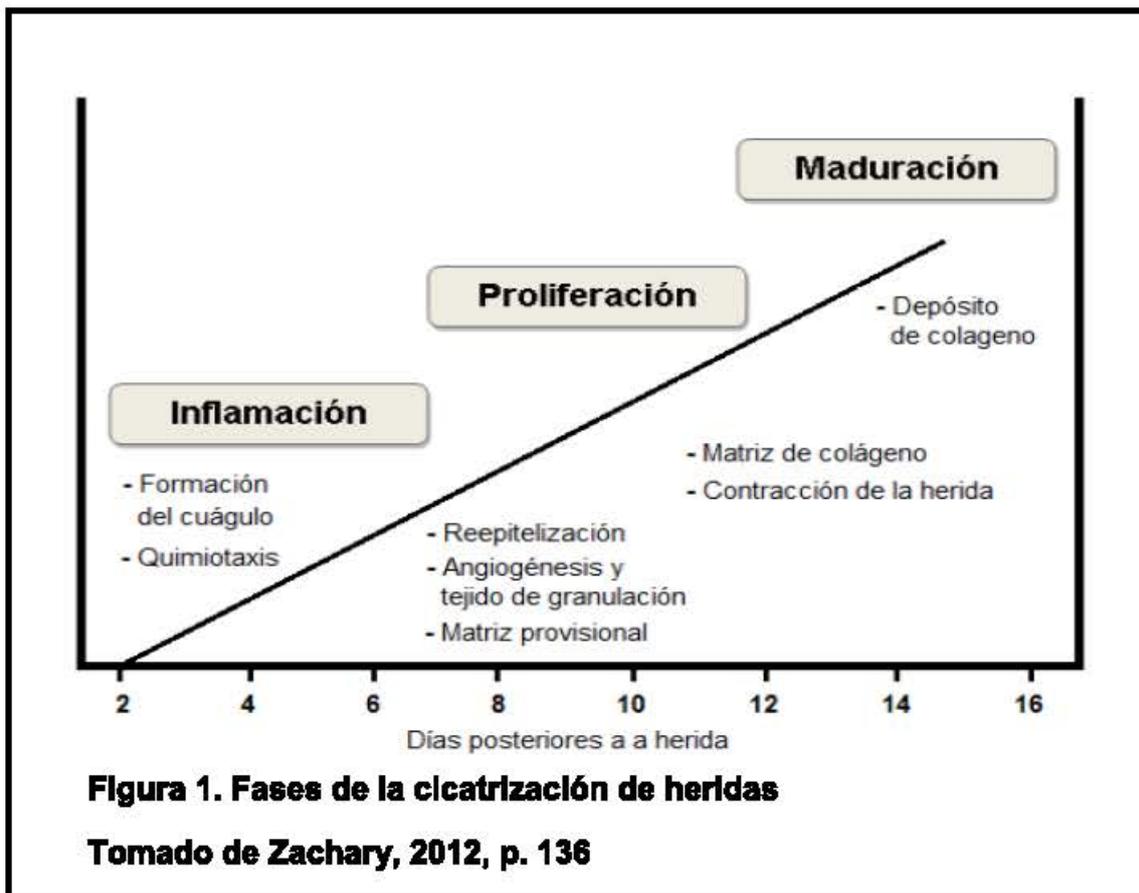
## **2.4 Cicatrización**

### **2.4.1 Introducción**

La cicatrización epitelial es un proceso mediante el cual se restaura la continuidad de la piel, consiste en diferentes etapas que actúan simultáneamente. La cicatrización es hospedero dependiente según el estado de salud del mismo. (Fossum, 2009, p.170).

### **2.4.2 Fisiología de la cicatrización**

Pavletic (2011) indica que son cuatro las fases que componen el curso de la cicatrización, siendo estas fases: inflamatoria, proliferativa dentro de la cual encontramos procesos de angiogénesis, fibroplastia, epitelización y contracción de la herida y por último las fases de maduración y remodelación.



- **Hemostasia.**- proceso controlado mediante la vasoconstricción, durante este periodo las plaquetas se agregan y se adhieren al colágeno expuesto de la membrana basal subyacente de las células endoteliales lesionadas, una vez adheridas las plaquetas empiezan secretar sustancias vasoconstrictoras que cumplirán con 3 funciones básicas que son: 1) iniciar el proceso de la trombogénesis para crear un tapón hemostático y prevenir hemorragias, 2) mantener la vasoconstricción en los capilares lesionados y 3) iniciar la angiogénesis. (Zachary, 2012, pp.135-136).
1. **Fase Inflamatoria:** Teller y White (2010, p.1) indican que esta fase está representada por signos como eritema, edema, calor y dolor, mientras que a nivel celular se produce vasodilatación con aumento de la permeabilidad y reclutamiento de leucocitos, siendo más abundantes los neutrófilos y los macrófagos que asumen el papel de desbridamiento en la herida.

En la inflamación la cantidad de células dependerá de las condiciones de contaminación bacteriana que exista en el medio, es el caso de heridas quirúrgicas en la cuales, los neutrófilos no son esenciales debido a que los patógenos pueden ser controlados por los macrófagos gracias a su acción fagocitaria y antimicrobiana. (Fowler, 2001, p.19).

- **Macrófagos:** la presencia de los macrófagos durante el proceso de restauración epitelial perdura durante todas las fases, Lucas et al., (2014, pp. 3965 - 3972) explica las variaciones cuantitativas y funcionales de los macrófagos durante la cicatrización, siendo la fase inicial la que cuenta con una gran cantidad de macrófagos, los cuales se irán incrementando en número hasta alcanzar su pico máximo para intervenir en la formación de tejido de granulación y diferenciación miofibroblástica; en la fase media de la cicatrización los macrófagos tienen un papel fundamental por su intervención en la estabilización vascular y la conversión de tejido de granulación a tejido cicatrizal, para finalmente en la fase de remodelación disminuir su cantidad.

Una vez que se dio la migración de los macrófagos se inician las interacciones entre las células y la matriz, lo cual permite la fagocitosis de bacterias y proteínas mediante la liberación de enzimas como lisozimas, hidrolasas y proteasas. Ya completa su función los macrófagos quedan en el coágulo o mueren por apoptosis, para finalmente ser removidos por otros macrófagos y fibroblastos. (Hernández, 2010, p. 72).

2. **Fase proliferativa:** Bielsa (2006, p.207) señala que durante esta fase se inicia la formación de tejido de granulación, formación de matriz extracelular y la angiogénesis, que, en conjunto completan el restablecimiento de la epidermis. Consecutivamente a la migración y proliferación fibroblástica se da la formación del tejido de granulación, el

cual ayuda a la producción de factores de crecimiento y citocinas que sirven de puente entre las fases inflamatorias y proliferativa.

- **Tejido de granulación.-** Considerado por Ross y Pawlina (2006, p. 183) como tejido especializado y característico del proceso de reparación epitelial, el cual se encuentra recubriendo toda la superficie de la herida, uniendo los bordes de la herida, formado por la proliferación de los fibroblastos y de nuevos capilares sanguíneos.
- **Matriz Extracelular.-** Bacha y Bacha (2011, pp.19-21) indican que la matriz extracelular es un componente vital tisular, que, a manera de red se encuentra formado de fibras elásticas, colágeno y proteínas estructurales, así mismo contiene proteoglicanos, glicoproteínas y glucosaminoglucanos. Por su parte Naranjo, Salvá y Guerrero (2009, p.249) describen las principales funciones de la matriz extracelular entre las cuales se destacan: brindar soporte estructural, actuar como barrera de protección celular, proporcionar superficie para la angiogénesis, fibrosis y regeneración de tejidos y permitir la comunicación celular mediante el traspaso del impulso mecánico a través de la membrana basal. Otra de las funciones principales es la regulación de la proliferación y diferenciación celular. (Zachary, 2012, p.64).
- **Angiogénesis.-** este proceso se da conjuntamente con la fibroplastia, se inicia con la ramificación de los vasos sanguíneos inmediatos a la herida, estas ramificaciones emiten yemas capilares en cuyo extremo distal poseen células endoteliales, que sufrirán un cambio morfológico que les permitirá proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas, para así dirigirse al espacio perivascular. (Sf, 2008, p. 6).Esta neo-vasculatura depositará proteoglicanos y fibronectina para finalmente formar su propia membrana basal. (Pavletic, 2011, p.20).

**3. Fibroplasia y depósito de colágeno.-** Hernández (2010, pp.73) señala que esta fase se da conjuntamente con la angiogénesis y la formación del tejido de granulación. Salem et al (2000, pp.1) indica que esta fase se da entre el tercer y decimocuarto día, dándose la aparición de los fibroblastos que formarán el tejido de granulación el cual está compuesto por sustancia fundamental y colágeno.

- **Fibroblastos.-**considerados células de suma importancia en papeles epidérmicos e inmunes, entre las funciones que cumple a nivel epitelial se encuentran: mantenimiento de la sustancia fundamental, síntesis y fagocitosis de colágeno durante la remodelación del tejido conectivo. (Gómez, 2006, p.27).
- **Colágeno.-**el colágeno es considerado por Shoulders y Raines (2009, p.930) como la proteína estructural más cuantiosa, debido a que llega a ocupar casi  $\frac{3}{4}$  de la piel, siendo el componente principal de la matriz extracelular, a su vez describen 28 tipos de colágeno diferentes, de los cuales Rangaraj, Harding y Leaper (2011, p.54) indican que 6 están presentes en la piel, siendo de mayor abundancia en piel el colágeno tipo I con un 70%, seguido del colágeno tipo III con un 10% y finalmente pequeñas trazas de colágeno tipo IV, V y VI.
- Entre las principales funciones del colágeno, Broughton, Janis y Attinger (2006, pp. 1e-5e) señalan las siguientes: activación de las vías (intrínseca y extrínseca) de la cascada de la coagulación, formación del coágulo sanguíneo gracias a la unión con otras sustancias como plaquetas, fibronectina y trombina y aumento de la fuerza de tensión de la herida mediante la red formada por los fibroblastos. La red de colágeno sintetizada por los fibroblastos seguirá formándose durante unas semanas posterior a la herida, aquí la producción de colágeno se incrementará debido a que cada fibroblasto aumentará su producción de

colágeno, en primera instancia el colágeno producido es más delgado y orientado de forma paralela a la piel para posteriormente ser reabsorbido y depositado nuevamente de forma organizada y gruesa a través de las líneas de tensión. Dando como resultado el aumento de tensión de la herida.

4. **Epitelización.-** Para completar la restauración epitelial se da la proliferación de células epiteliales con su consecuente migración, la cual es guiada por las fibras colagenasas, por ello a medida que avanzan las células epiteliales en la herida se da la liberación de colagenasas para facilitar la migración sobre toda la superficie, entre las estructuras que facilitan el movimiento de las células sobre la herida se encuentra la integrina (Pavletic, 2011, pp. 21).
  
5. **Contracción de la herida.-** Fowler (2001, p.24) define a la contracción de la herida como la aproximación de sus bordes, por lo cual detalla dos teorías sobre cómo se produce la contracción: la primera teoría indica que los miofibroblastos dirigen los bordes de la piel a través de la herida, entretanto, la segunda teoría señala que el desplazamiento de los fibroblastos da lugar a la reorganización de la matriz y la contracción.

### 2.4.3. Factores que intervienen en la cicatrización

#### A. Factores locales:

- Técnica quirúrgica: la experiencia del cirujano y calidad del aporte vascular al área afectada. (Fowler, 2013, pp. 32-33)
  
- Presencia de una infección nociva: (enlentece el fortalecimiento de las heridas). Las bacterias, granulocitos y las colagenasas de los macrófagos degradan el colágeno, disminuyendo la fuerza de la herida. En una herida infectada el pH está disminuido al igual que la presión de

oxígeno, hay interrupción del aporte sanguíneo, generalmente exudado y una actividad disminuida de los fibroblastos enlenteciendo así la cicatrización. (Amalsadvala, 2006, p. 693).

- Tejido necrótico en la herida: retrasa la cicatrización ya que la migración de queratinocitos y fibroblastos está inhibida por la presencia citoquinas y mediadores de la inflamación, se produce liberación de endotoxinas creando un medio favorable para las bacterias. (Woscoff, 2008, pp. 8-10) (Villalba et al., 2008, pp. 8-10)
- Tensión mecánica sobre la herida y el uso de material de sutura abrasivo o inflamatorio. (Fowler, 2013, pp. 35)
- Radiación: provoca una falta de resistencia a la tensión, tejidos expuestos a radiación antes de la cirugía suelen cicatrizar mal pues surge un aporte sanguíneo inadecuado. (Fowler, 2013, p. 27). Por otro lado Amalsadvala (2006, p. 706) explica que la radiación lesiona las células que influyen en la cicatrización como son: células epiteliales, endoteliales, fibroblastos y miofibroblastos. En la piel, los primeros signos clínicos visibles son: edema, descamación y eritema.

#### **B. Factores sistémicos:**

- Perfusión inadecuada de los tejidos (isquemia): eleva el riesgo de infección de la herida, ya que el oxígeno es esencial para que los leucocitos destruyan las bacterias y se estimule la síntesis de fibroblastos. Si se produce una isquemia hay posibilidad de que una herida se contamine con más facilidad generalmente ocasionando una infección. (Villalba et al., 2008, pp. 8-9).

- **Hipoproteinemia e hipovolemia:** condiciones que retrasan la cicatrización, Pavletic (2011, p. 82) menciona que la hipoproteinemia ocasiona pobre producción de colágeno y que niveles de proteínas plasmáticas por debajo de 5,5 g/dl aumentan el riesgo de un desgarro en la herida. Con respecto a la hipovolemia señala que al reducirse la circulación sanguínea en la herida la cicatrización puede verse muy afectada, sin la proporción de oxígeno y nutrientes adecuados a la herida, el proceso de cicatrización puede suspenderse. Fahie (2007, p. 571) también indica que niveles suficientes de proteína ayudan a prevenir el edema y promueven el incremento de fibroplasia con una fuerza incrementada de la herida.
- **Uremia:** deteriora la cicatrización dentro de los 5 días posteriores de la lesión debido a las alteraciones en los sistemas enzimáticos, rutas bioquímicas y metabolismo celular. (Fossum, 2004, p. 143).
- **Ictericia:** en estados ictericos se alteran el metabolismo y los procesos inmunológicos cicatrizales, afectando así la herida. (Contreras, Restrepo y Múnera, 2006, p.532).

### **C. Estado físico del paciente**

- **Edad:** Los animales gerontes suelen presentar cicatrización retardada por las enfermedades y debilidad propia de la edad avanzada, así por ejemplo enfermedades hepáticas pueden interferir con los factores de la coagulación. (Fossum, 2004, pp.142-143). Villalba et al. (2008, p. 8) menciona que en pacientes geriátricos la reepitelización es más lenta y al tener una disminución de la tensión de la herida, se incrementa el riesgo de dehiscencia de la sutura.

- Estado Inmunitario: Santalla (2007, pp. 192-193) indica que el estado inmunitario del paciente es un factor determinante para la cicatrización, Estados de inmunodeficiencia desencadenan una mala respuesta a la colonización microbiana por lo tanto una posible infección de la herida con posteriores complicaciones en la cicatrización.
- Temperatura: Villalba et al. (2008, p.9) cita los inconvenientes de los extremos de la temperatura:
  - Bajas temperaturas producen vasoconstricción conllevando a una hipoxia por la disminución de oxígeno subcutáneo, modificando así la propiedad bactericida de los leucocitos, minimizando el depósito de colágeno y fuerza tensil del tejido.
  - Altas temperaturas pueden favorecer la infección y además pueden incrementar la presión en el tejido viéndose la cicatrización afectada.

#### **D. Factores nutricionales**

- Nutrición inapropiada: cuando hay condiciones deficientes de energía y proteínas se puede llegar a una cicatrización inadecuada. La glucosa es la fuente principal de energía para los leucocitos, fibroblastos y formación de colágeno, con una nutrición inadecuada la fuerza de la herida puede verse seriamente afectada (Amalsadvala, 2006, p.705).
- Con respecto a las vitaminas y minerales Amalsadvala (2006, p.705) y Pavletic (2011, p. 127) citan lo siguiente:

- Vitamina A: su exceso puede aumentar el riesgo de inflamación.
- Vitamina E: su exceso puede inhibir la cicatrización.
- Zinc: su déficit puede causar pérdida de la replicación de células epiteliales y de los fibroblastos, ocasionando una herida débil y falta de reepitelización y al contrario, su exceso puede inhibir los macrófagos, disminuir la fagocitosis, e interferir con las uniones cruzadas del colágeno.

Llegando a la conclusión que un aporte equilibrado de vitaminas y minerales que cubran los requerimientos nutricionales es suficiente.

- Fossum (2004, p. 143) también indica que la sobre nutrición causante de obesidad tiene efectos negativos en la cicatrización, el riesgo de generar infecciones postoperatorias es mayor en estos animales; en perros y gatos este riesgo aumenta a medida que el tiempo de anestesia incrementa.

## **E. Fármacos**

- Administración de corticoides: Pavletic (2011, pp. 127-128) señala que los corticoides pueden provocar una falla en la tensión de la herida y que además deprimen todas las fases de cicatrización, incrementando el riesgo de no reepitelializarse y de infecciones, también menciona que el uso de corticoesteroides puede tener efectos adversos durante las primeras etapas de la cicatrización, en especial si se han administrado por un tiempo prolongado o antes de una cirugía, reduciendo la permeabilidad y el depósito de colágeno y demorando la angiogénesis. Concluyendo que la supresión temprana de la fase de inflamación retarda el comienzo

de las fases siguientes (proliferativa y maduración) dando como resultado una cicatrización retardada.

- Administración de fármacos citotóxicos: Fowler (2013, p.30) y Fahie (2007, p. 580) concluyen que provocan una falta de resistencia a la tensión por parte de herida como los fármacos antineoplásicos. Los agentes citotóxicos utilizados en quimioterapia pueden influir en el ritmo de reparación de la herida. Afectan a la división de las células e influyen en las fases de cicatrización.
- AINES (antiinflamatorios no esteroideos): Villalba et al. (2008, p. 9) dice que estos fármacos actúan inhibiendo a las prostaglandinas, afectando la producción de colágeno. Por otro lado Contreras, Restrepo y Múnera (2006, p. 532) también mencionan que estos fármacos ocasionan vasoconstricción por lo que inhiben la respuesta inflamatoria y disminuyen la fuerza tensil de la herida.
- Penicilina: Dosis altas de penicilina contribuyen a la destrucción del colágeno. (Muñoz, p.7).

## **F. Enfermedades**

- Diabetes mellitus: esta enfermedad retarda cicatrización y predispone a infección de la herida. En pacientes diabéticos persiste la etapa inflamatoria acompañada con una disminución de la proliferación de fibroblastos y reducción del colágeno, así mismo se ve alterada la angiogénesis y la formación de tejido de granulación. (Villalba et al., 2008, pp. 11-12). Amalsadvala (2006, p.707) mencionan que en presencia de diabetes mellitus existe alteraciones en la función leucocitaria, la adherencia celular, la quimiotaxis y la síntesis de colágeno. Aunque no se ha documentado que la diabetes cause complicaciones en la cirugía o

que retrase la reparación de heridas en animales, se debe considerar esta posibilidad. Un animal diabético es más susceptible a las infecciones de heridas debido al compromiso de la función leucocitaria.

#### **2.4.4. Elementos que promueven la cicatrización**

- **Miel:** Kawiecki y Jiménez (2012, p.40) indican que en la actualidad su uso se ha ido incrementando gracias a sus propiedades antibióticas y a su capacidad de acelerar y mejorar la curación de heridas. Por su parte Rodríguez (2011, pp.188-189) describe que en medicina la miel es elegida por sus efectos favorables como son: reducción de inflamación, dolor, edema y estimula también la regeneración de los tejidos dañados. El resultado de la miel de abeja en la cicatrización se debe a la acción que ejerce sobre la división celular, la síntesis y maduración del colágeno, contracción y epitelización de la herida. (Fedorovsky, 2013). Así mismo la cualidad antibacteriana que ejerce se debe a su alto contenido en peróxido de hidrógeno. (Fahie y Shettko, 2007, pp. 572-573).

Gracias a todas las propiedades descritas anteriormente, la miel puede ser utilizada para sanar cualquier tipo de herida de preferencia en superficies más planas, generando un cierre precoz de heridas y promoviendo la formación de tejido de granulación útil para una cicatrización efectiva.

- **Azúcar.-** Swaim y Bohling (2008, pp. 17-18) indican que el efecto del azúcar en la cicatrización de las heridas se basa en la reducción del edema y la atracción de macrófagos, permitiendo así, la expulsión acelerada del tejido necrótico y proporcionando energía celular para potenciar el tejido de granulación sano.

- **Aloe vera.**- entre las propiedades que Fahie y Shettko (2007, pp.573-574) mencionan sobre el aloe vera se destacan: efectos antisépticos, bactericidas, fungicidas y antiinflamatorios, elegido también por su capacidad regeneradora la cual se debe fundamentalmente al incremento del riego sanguíneo en la zona donde se lo aplica (a mayor aporte sanguíneo, mayor renovación celular) acelerando la cicatrización. Por ello la aplicación de gel de aloe vera permite la formación de una capa sobre las heridas la cual impide el paso de los gérmenes. Sin embargo Míguez (2012, pp.2-3) recomienda el uso de aloe vera solo en lesiones menores de piel, debido a que estudios recientes han demostrado que al usar aloe vera en heridas profundas o extensas se corre el riesgo de complicar el proceso de cicatrización.
- **Aceite de ajo.**- el aceite de ajo tiene la cualidad de inhibir la agregación plaquetaria y activar la fibrinólisis en heridas e inflamaciones, así mismo favorece la formación de tejido de granulación. (Arias, Barajas, Arcila y Reyes, 2007, pp.25-26).
- **Vaselina.**- Fahie y Shettko (2007, pp. 572-573) indican que el uso de la vaselina puede mejorar la contracción de la herida pero que no es recomendable su aplicación en todas las heridas pues puede afectar la epitelización y generar un resultado negativo en la cicatrización.
- **Apósitos de colágeno en polvo.**- apósitos usados en heridas para acelerar la formación de tejido de granulación y promover la epitelización. Monsonís (2013, pp.47-49) describe que entre sus principales efectos se encuentran la estimulación y proliferación de fibroblastos y queratinocitos, permitiendo una cicatrización acelerada.
- **Rosa mosqueta.**- el aceite extraído de la semilla de la rosa mosqueta o rosa silvestre trae consigo beneficios en la cicatrización, debido a que en su composición se encuentran ácidos grasos que ayudan a la regeneración tisular y vitamina A que estimula la síntesis de colágeno.

Estudios con rosa mosqueta han demostrado que acelera el proceso de reparación en la cicatrización. (Eurides et al., 2011).

- **Geles hidratantes.**- Pavletic (2011, pp.63-64) indica que los apósitos con hidrogel se componen de glicerina laminada sobre una membrana sintética. Por su parte Swaim y Bohling (2008) mencionan que al aplicar apósitos a base de hidrogel en las heridas proporcionan humedad y esto ayuda a que las heridas estén hidratadas y promueven la cicatrización. (Arredondo, 2011, pp.178-179).
- **Hidrocoloides.**- el uso de hidrocoloides en las heridas trae consigo algunos beneficios. Mantienen la herida hidratada, tienen la capacidad de absorber líquidos y exudados generados en la herida. En el mercado se los puede encontrar en presentaciones de polvo y pasta, permanecen en la herida hasta siete días posteriores a su aplicación. Faria (2011, pp.9-10) recomienda el continuo cambio de vendaje y vigilancia del tejido de granulación ya que puede haber un exceso de tejido de granulación y traer efectos adversos en la cicatrización.
- **Derivados de levaduras vivas.**- estimulan el consumo de oxígeno, la epitelización y la síntesis de colágeno en las heridas. En una investigación Fahie y Shettko (2007, p. 574) señalan que la aplicación de derivados de levaduras vivas ayudó a una mejor epitelización en caninos.
- **Larvas.**- el empleo de gusanos en las heridas sirve como biotratamiento para retirar tejido no deseado o gangrenoso que existe en la lesión, facilitando el cierre de la misma. Pavletic (2011) indica que cada larva puede ingerir hasta 75mg de tejido necrótico al día. Esta técnica se emplea particularmente en heridas crónicas en las cuales el desbridamiento es complicado, las larvas aplicadas en la herida tienen la capacidad de seleccionar el tejido necrótico y disolverlo, dejando el tejido no afectado en buen estado. (Gonzales y Fortes, 2010, pp. 74-75).

- **Complejo tripéptido-cobre.-** tiene la capacidad de estimular la neovascularización, la epitelización, el depósito de colágeno y la contracción de la herida. Swain y Bohling (2008, pp.17-18) citan varios estudios en donde se demostró un incremento en la cicatrización de las heridas abiertas en perros tras su aplicación.
  
- **Quitosano.-** el quitosano es un polisacárido cuyo principio activo es la glucosamina. El quitosano procede de la quitina la cual es extraída del exoesqueleto de los crustáceos, al ser aplicado en las heridas proporciona diversos factores de crecimiento y estimula los fibroblastos, dando como resultado la promoción del tejido de granulación y la aceleración de la cicatrización. (Swain y Bohling, 2008, pp.18-19).
  
- **Óxido de zinc.-** Llatas, Fernández y Sanchis (2011, pp. 47-48) indican que la administración tópica de zinc en las heridas tiene la capacidad de regenerar y proteger la piel, la función principal del zinc es ayudar a la epitelización y proteger la piel perilesional del exudado que se puede formar en las heridas.
  
- **Enzimas.-** dentro de esta división se encuentran dos enzimas primordiales que intervienen y ayudan a mejorar el proceso de la cicatrización:
  - a) **Proteasas.-** (metaloproteasas y las serina proteasas), actúan formando nuevos tejidos gracias a la descomposición de las proteínas dañadas y de tejido o material necrótico que pueda estar en la zona. Harding et al. (2011, p. 2) cita que las proteasas actúan en cada fase de la cicatrización de forma diferente; en la fase inflamatoria eliminan la matriz extracelular dañada, en la proliferación facilitan la migración celular y la degradación de la membrana basal para la angiogénesis, mientras que en la

remodelación facilitan la contracción de la matriz extracelular y su remodelación.

Estas bondades solo se evidencian cuando la cantidad de proteasas presentes en el tejido es normal, debido que una disminución de estas enzimas causa un déficit en la cicatrización, mientras que un aumento en la herida puede ocasionar degradación de la matriz extracelular formada y degradación de otras proteínas, prolongando la fase de la inflamación y retrasando las fases subsiguientes.

La aplicación tópica de enzimas proteolíticas facilita la degradación de las proteínas no viables dentro de la herida. Las fibras de colágeno forman uniones entre el lecho viable de la herida y el tejido necrótico que esta sobre él, la degradación de las uniones de colágeno ayuda a que el tejido necrótico se separe. Los candidatos para la aplicación enzimática son pacientes donde el desbridamiento quirúrgico no es aplicable y por ende se recomienda manejar la desbridación mediante enzimas. (Pavletic, 2011, pp.60-61).

- b) Transglutaminasa.- Mehta y Eckert (2005, pp. 89-96) indican el rol fisiológico de las TGasas de los mamíferos también llamado factor XIII. Se basa en el entrecruzamiento de las fibrinas coagulantes durante la hemostasia. Intervienen en la regulación del crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

Las transglutaminasas juegan un papel sumamente importante en la respuesta de cicatrización, influenciando la respuesta inflamatoria, de remodelación y angiogénesis; permiten el paso para la migración de células inflamatorias y endoteliales y

colaboran a su vez con la aparición de tejido de granulación en el proceso de cicatrización. (Inada et al., 2000, pp 1875-1877)

Hugo Palafox Carlos y Fernando García Carreño (pp. 21-24) mencionan que las TGasas se distribuyen extensamente en la mayoría de los tejidos animales, vegetales y fluidos corporales. Señalan también que las transglutaminasas intervienen en la coagulación, sanación de heridas y queratinización epidérmica.

Actualmente existen estudios relacionados en:

- Ingeniería de Alimentos: donde la TGasa es utilizada como agente adhesivo para mejorar la textura de los alimentos como por ejemplo en los jamones.
- Medicina: donde se ha probado la infiltración de la enzima en pacientes humanos y animales (ratones y cobayos) permitiendo la aceleración de los procesos de cicatrización.

Tipo de Fuente	Especie	Tejido
Mamíferos	Humanos, cerdo, reces, ovejas, conejos	Hígado, corazón, riñón, sangre
Aves	Pollo, paloma	Molleja, sangre
Peces	Atún, macarela, salmón	Músculo, hígado
Plantas	alfalfa, chícharos, brócoli, espinacas	Hojas
Otros	Camarón, ostras, almejas	Músculo

**Figura 2. Ejemplo de la presencia y distribución de la TGasa en los seres vivos**

**Tomado de Palafox y García.**

#### **2.4.5 Diferencias de la cicatrización entre la especie canina y felina**

En una investigación realizada por Bohling y Henderson (2004, p.1) los resultados indicaron diferencias significativas en la cicatrización epitelial de caninos y felinos, tanto en cicatrización por primera intención como por segunda intención respectivamente. Un resultado reveló que en la cicatrización por primera intención la herida era más fuerte en caninos que en felinos; y en la cicatrización por segunda intención se demostró que el tejido de granulación era más abundante en caninos.

Esta diferencia se debe a que el tejido de granulación en caninos ocupa toda la superficie de la herida, mientras que en felinos lo hace desde los bordes y va avanzando progresivamente hasta el centro de la misma. (Pavletic, 2011, p. 26). Concluyendo que la epitelización y cicatrización es mayor en caninos,

sugiriendo abordajes de cicatrización diferentes. (Bohling y Henderson, 2004, p.1)

Sopena (2009, pp. 79-80) menciona que en gatos no se completa la cicatrización hasta un periodo de 19 días promedio, mientras que en los perros es de unos 8 días y que en perros macroscópicamente la coloración de este tejido es rojo intenso y en felinos es mucho más pálido.

Con respecto a la vascularización Sopena (2009, pp. 79-80) cita que el canino presenta más vascularización cutánea que la especie felina y con respecto al colágeno menciona que en la especie felina las cicatrices por primera intención son menos resistentes porque existe una menor formación de colágeno a este nivel que en los caninos.

## Capítulo III

### Materiales y Métodos

#### 3.1. Materiales

##### 3.1.1 Materiales de campo

- Jeringuillas de 5 ml
- Jeringuillas de 3ml
- Jeringuillas de 1ml
- 10 catéter 20g
- 12 catéter 22g
- 12 catéter 24g
- 12 microgoteros
- 22 equipos de venoclisis
- Agujas calibre 20g
- Apósitos
- Torundas de algodón
- 34 tubos Vacutainer® tapa roja
- 34 tubos Vacutainer® tapa lila
- 34 Idexx VetTubes®
- 34 paneles pre anestésicos
- 68 pares de guantes quirúrgicos
- 50 suturas no absorbibles (nylon)
- 40 suturas absorbibles (vicryl)
- 34 sacabocados 6mm

### **3.1.2 Instrumentos y equipos**

#### **a. Materiales para examen físico**

- Estetoscopio marca Littman®
- Termómetro digital veterinario

#### **b. Equipos de laboratorio**

- 1 centrífuga marca VetCentrifuge®
- 1 analizador automático para hemogramas, marca VetAutoread®
- 1 analizador automático para química sanguínea, marca VetTest®
- 1 centrífuga, marca StatSpin®

#### **c. Materiales quirúrgicos**

- Batas quirúrgicas
- Instrumental quirúrgico
- Máquina anestesia (vaporizador Sevoflurano) marca Surgivet®
- Monitor multiparámetros Surgivet®

### **3.1.3 Materiales farmacológicos.**

- Xilacina (100mg/1ml)
- Ketamina (20mg/1ml)
- Acepromacina (10mg/1ml)
- Propofol (10mg/1ml)
- Sevoflurano
- Lidocaina (20mg/1ml)
- Penicilina (Shotapen)
- Ketoprofeno (Ankofen)

- Tramadol
- Solución salina fisiológica (Cloruro de Sodio)
- Clorehexidina
- Alcohol
- Yodo

### 3.1.4 Unidades experimentales

Para la investigación se eligieron pacientes (caninos y felinos) con las siguientes características:

- a) Especie:** pacientes caninos y felinos, clasificándolos según su especie respectivamente.
- b) Sexo:** machos y hembras.
- c) Edad:** en la primera parte (empleo de la enzima TGasa), se escoge unidades experimentales de cualquier edad. En la segunda parte (comparación de la cicatrización entre caninos y felinos) se clasifica a la población por edades. Ver anexo 7.
- d) Raza:** se incluyeron pacientes de cualquier raza.

### 3.1.5 Ubicación geográfica del estudio

La investigación fue realizada en las instalaciones de la Clínica Veterinaria UDLA. Su locación es entre las calles Granados y Colimes 338, junto a la Fundación Hermano Miguel, parroquia Jipijapa, sector 3, sector norte del Distrito Metropolitano de Quito, provincia de Pichincha, Ecuador. Con características altitudinales de 2800msnm y climáticas promedio de 17°C.

## **3.2 Método**

### **3.2.1 Selección de los animales**

La obtención de los animales se la realizó gracias a la socialización de la investigación con la comunidad en donde los responsables de las unidades experimentales fueron informados de los procedimientos a realizarse. Mediante su consentimiento escrito, se dio paso a la investigación.

La selección de las unidades de investigación se basó en la comprobación del óptimo estado de salud de cada unidad, se realizó un examen previo de sus constantes fisiológicas y exámenes de laboratorio por medio de análisis sanguíneo (hemograma y perfil pre anestésico).

### **3.2.2 Examen Físico**

La comprobación del estado de salud del animal se realizó con la observación del estado mental, postura y movimiento de la unidad experimental. Una vez justificada la ausencia de alteraciones, se valora los signos vitales del animal y se examina las siguientes constantes:

**Tabla 5. Constantes fisiológicas normales en caninos y felinos**

<b>Constante Fisiológica</b>	<b>Caninos</b>	<b>Felinos</b>
<b>Temperatura</b>	38°-39.5° C	38,5°-39.3°C
<b>Frecuencia cardiaca</b>	70-120 LPM	120-140 LPM
<b>Frecuencia respiratoria</b>	20-30 RPM	20-40 RPM
<b>Pulso</b>	fuerte, lleno y sincrónico	fuerte, lleno y sincrónico
<b>Tiempo de llenado capilar</b>	< 1-2 seg.	< 1-2 seg.
<b>Coloración de mucosas</b>	Rosadas	Rosadas

Tomado de Mena, 2009.

### **3.2.3 Exámenes de laboratorio**

#### **3.2.3.1 Toma de muestra**

Se realizan dos exámenes de laboratorio (hemograma y perfil pre anestésico). Para estos exámenes se extrajo una muestra de sangre y se la colocó en tubos Vacutainer® tapa lila y tapa roja.

Extracción de muestra sanguínea: se posiciona al animal en decúbito esternal y mediante el apoyo de una persona se sujeta al paciente. Su cuello queda extendido y la cabeza ligeramente hacia arriba. Se realiza presión sobre el surco yugular hasta identificar la distensión venosa, limpiar la zona por donde ingresará la aguja, ubicar el bisel hacia arriba e introducir la aguja. Se observa el retorno sanguíneo y se tira del embolo; se extrae la cantidad adecuada de sangre y finalmente se coloca la sangre en los tubos Vacutainer® tapa lila y tapa roja respectivamente.

### **3.2.3.2 Procesamiento de la muestra**

#### **3.2.3.2.1 Hemograma**

Obtenidas las muestras sanguíneas en los Vacutainer® tapa lila (tubos con EDTA) se procede al análisis de las muestras en los equipos VetCentrifuge® y VetAutoread®, obteniendo los parámetros de: hematocrito, globulina, porcentaje de reticulocitos, conteo de glóbulos blancos, granulocitos, linfocitos, y plaquetas.

#### **3.2.3.2.2 Panel pre anestésico**

Las muestras de sangre en los tubos Vacutainer® tapa roja, son procesadas en los equipos StatSpin® y VetTest®. Los resultados indicaron parámetros de: glucosa (GLU), alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALKP), proteínas totales (PT), Creatinina (CREA) y nitrógeno ureico en sangre (BUN).

### **3.2.4 Técnicas quirúrgicas**

En la primera fase de la investigación, se realizan dos procedimientos:

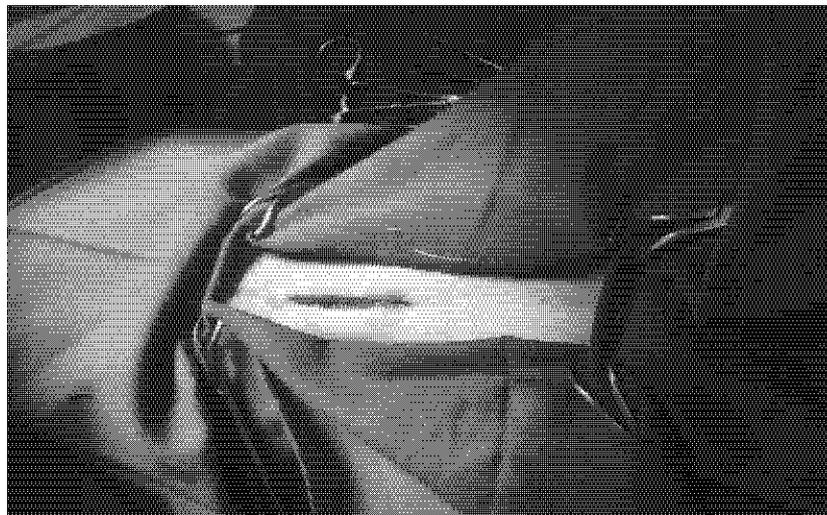
- a) **Castraciones pre escrotales.-** este procedimiento consiste en el abordaje hacia ambos testículos a través de una sola incisión pre escrotal en donde se extraen los testículos. Posteriormente se sutura la incisión.



**Figura 3. Castración pre-escrotal, línea de referencia para la incisión y abordaje testicular**

**b) Ovario histerectomías.-** la técnica quirúrgica usada en este procedimiento fue mediante la incisión de la línea media y la extracción de ovarios e histerectomía. Finalmente se sutura la pared abdominal en tres capas: fascia, tejido subcutáneo y piel.

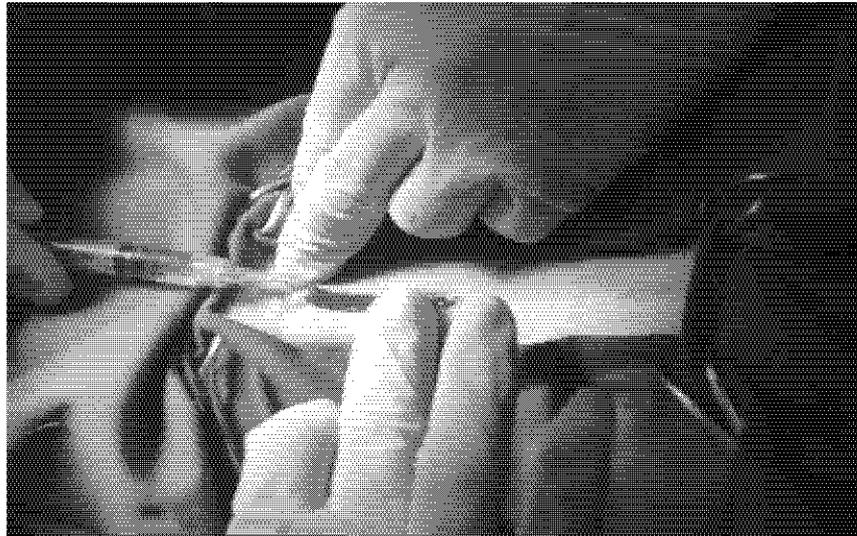
En la segunda fase de la investigación solo se realizaron ovario histerectomías, mediante la misma técnica usada anteriormente.



**Figura 4. Ovario histerectomía.- incisión en la línea media abdominal, por donde se realizó el abordaje a cavidad abdominal.**

### **3.2.5 Administración de la enzima TGasa**

Una vez realizada la cirugía correspondiente, se sutura el tejido subcutáneo y previo al cierre de la piel se hace la infiltración intradérmica de la enzima TGasa en los bordes de la herida. Este procedimiento se lo realizó mediante el uso de una jeringuilla de 3ml la cual contenía la enzima TGasa en dosis de 0.5ml por cada cm de longitud de la herida en cada lado respectivamente.



**Figura 5. Infiltración de la enzima TGasa.**

Debido a que los objetivos de la investigación requieren dos grupos de unidades (control y tratamiento), en el grupo control también se infiltró cloruro de sodio, sustancia que no interviene en la cicatrización, mediante el mismo procedimiento.

### **3.2.6 Obtención de las biopsias**

En la primera parte de la investigación la biopsia solo fue obtenida al séptimo día posterior a la intervención quirúrgica. Mientras que en la segunda parte se extrajeron dos biopsias, una al tercer día y la otra al séptimo día respectivamente. La biopsia se la realizó con un sacabocados (punch de 6mm) que permitió la extracción de un pequeño cilindro de tejido de 6mm. Los pasos para la obtención de las biopsias fueron:

1. Posicionar al paciente decúbito dorsal de tal forma que la herida quede expuesta hacia la luz y hacia el investigador.

2. Infiltración de anestesia local (lidocaína) en la epidermis en dosis de 0.05ml x cm<sup>2</sup> en la zona donde se quiere extraer la biopsia.
3. Extracción de la muestra mediante sacabocados (punch), el sacabocados se coloca sobre la herida y se lo gira de tal manera que se introduzca en la piel hasta lograr la obtención de la muestra deseada.
4. Una vez extraída la muestra, se sutura el tejido mediante puntos simples con material no absorbible (nylon).
5. La muestra obtenida se la deja reposar sobre una hoja y finalmente se la coloca dentro de un tubo de ensayo con formol al 10% para su conservación.



**Figura 6. Incisión donde se extrajo biopsia.**

### **3.2.7 Evaluación microscópica de la muestra**

La evaluación microscópica se realizó mediante el estudio de biopsias previamente teñidas con hematoxilina eosina (HE). Se analizó cada sección histológica con el fin de valorar el proceso inflamatorio y cicatrizal. Se realizó

una calificación con una puntuación previamente establecida y se categorizó los resultados. Ver anexo 4,21, 22.

### **3.2.7 Evaluación macroscópica de la muestra**

Se utilizó un mecanismo de puntuación basado en la apariencia clínico física de las heridas comparando: regularidad, estado de los bordes, color y forma de las heridas en progreso de cicatrización.

- En el Anexo 3 se especifica la puntuación que se dará a las heridas revisadas en los diferentes grupos: (control y testigo).

### **3.3 Método estadístico**

- **Anova:** El método Anova es un análisis de varianza de un factor que sirve para comparar varios grupos en una variable cuantitativa, puede ser utilizado para comparar entre sí las medias de los resultados obtenidos. (Sabiote, Pérez y Llorente. 2007).
- **Prueba chi<sup>2</sup>:** Sirve para comprobar afirmaciones acerca de las funciones de probabilidad de una o dos variables aleatorias. Contrasta la hipótesis de que las variables son independientes, frente a una hipótesis de que una variable puede ser distribuida de modo diferente para distintos niveles de otra. (López y Montiel. 2006)

## Capítulo IV

### Resultados y Discusión

#### Resultados de la enzima TGasa

##### a. Resultados macroscópicos

**Tabla 6. Comparación de la calificación macroscópica en el tercer día de los grupos tratamiento y control**

<b>Calificación macroscópica</b>			
Grupo	Media	Desviación estándar	Valor P
<b>Control</b>	7	1.41	0
<b>Tratamiento</b>	1.6	2.3	

**Tabla 7. Comparación de la calificación macroscópica en el séptimo día de los grupos tratamiento y control**

<b>Calificación macroscópica</b>			
Grupo	Media	Desviación estándar	Valor P
<b>Control</b>	7.8	0.44	0
<b>Tratamiento</b>	2.2	1.64	

Las tablas 6 y 7. representan los resultados macroscópicos de la cicatrización de la herida al tercer y séptimo día postquirúrgico de los grupos control y tratamiento. La diferencia es estadísticamente significativa entre los dos grupos con un valor  $p=0$  en los dos días que fueron analizadas las muestras. La cicatrización es casi nula en el grupo tratamiento.

## b. Resultados microscópicos

**Tabla 8. Comparación de la reepitelización de heridas en los grupos control y tratamiento**

Reepitelización		
Grupo	%reepitelización	Valor P
Tratamiento	0/1 (0%)	.014
Control	5/5 (100%)	

**Tabla 9. Comparación del grado de inflamación entre control y de tratamiento.**

Inflamación			
	Leve	Moderado	Severo
Control	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0/5 (0%)
Tratamiento	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)

**Tabla 10. Comparación de la cantidad de tejido de granulación en los grupos control y tratamiento.**

Tejido de granulación			
	Poco	Medio	Abundante
Control	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)
Tratamiento	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)

Las tablas 8, 9 y 10 revelan los resultados microscópicos obtenidos de la reepitelización, inflamación y cantidad de tejido de granulación presente en los grupos control y tratamiento. Al tener una población pequeña en los dos grupos

(N = 1 en grupo tratamiento y N=5 en grupo control), los valores fueron mejor evaluados en porcentajes y valor P, el cual es menor a 0.05, indicativo de una diferencia estadísticamente significativa en relación a la cicatrización entre grupo control y tratamiento.

Con respecto a la reepitelización, se evidenció que en el grupo control se obtuvo una reepitelización total en todos los casos (100%), mientras que en el grupo tratamiento se indica un porcentaje nulo en reepitelización.

En cuanto a los niveles de inflamación, todo el grupo tratamiento presentó inflamación severa, mientras que en el grupo control hubo procesos inflamatorios leves en 60% de los casos y procesos inflamatorios moderados en 40% de las muestras estudiadas, demostrando valores normales en el proceso de cicatrización de heridas para el grupo control.

Finalmente en la comparación de tejido de granulación, se evidenció que en el 80% de los casos, la cantidad de tejido de granulación en el grupo control fue poca a media y en un 20% de los casos fue abundante, mientras que en el grupo tratamiento se evidencio una cantidad media de tejido de granulación en el único caso estudiado.

Con estos resultados en la valoración microscópica, se puede evidenciar que los animales tratados con la enzima transglutaminasa no tuvieron una cicatrización favorable, exhibiendo una reepitelización de la herida nula y un proceso inflamatorio severo, corroborando con la valoración macroscópica que mostró heridas abiertas, hemorrágicas con presencia de edema y en la mayoría de los casos valorados hubo destrucción local del tejido. Razón por la cual solo se pudo extraer biopsia en uno de los casos tratados con el enzima transglutaminasa, presentando también cicatrización nula en la valoración microscópica.

Sin embargo a diferencia de los resultados obtenidos en esta tesis, Inbal et al (2005, p. 432,434, 436) hicieron un estudio con resultados favorables en cicatrización tras la aplicación de la enzima utilizando tres grupos de ratones. En el experimento se manejó las siguientes variables: 1). control (sanos), 2. Animales con deficiencia de la enzima transglutaminasa y 3) animales con deficiencia de la enzima Tgasa infiltrados la enzima preparada vía intra-peritoneal.

El grupo 3 (animales infiltrados la enzima) tuvo una cicatrización del 90% al onceavo día; se examinó la herida macroscópicamente y microscópicamente evidenciando resultados exitosos en los testigos a diferencia de este estudio.

Así mismo Ivaskevicius, et al., (2007, pp. 914-916) realizaron una investigación donde compararon riesgos de una cicatrización defectuosa en pacientes humanos con deficiencia de la enzima transglutaminasa y pacientes sanos; el resultado fue desfavorable para los pacientes con este desorden, tuvieron una cicatrización tardía y pérdidas sanguíneas en comparación con los pacientes sanos.

Por otro lado no se encontraron estudios donde sigan el mismo protocolo en el procedimiento de infiltración enzimática que se manejó en esta tesis. Probablemente los problemas que se presentaron, corresponden a la vía de administración utilizada (intradérmica), a la dosis manejada y/o a una respuesta de hipersensibilidad severa en los animales en tratamiento; Gonzalez, Larrea, Rodriguez, Naves (2012, pp. 180-181) citan que las reacciones de hipersensibilidad varían dependiendo de la dosis y vía de entrada del antígeno, así mismo indican que si el alérgeno es inyectado en la piel, los anticuerpos IgG forman inmunocomplejos que se depositan en el tejido subcutáneo.

Los inmunocomplejos activan las anafilotoxinas y se induce una respuesta inflamatoria.

Ian R. Tizard (2009, pp. 365-368) también se refiere a la inflamación aguda como una reacción de Arthus en donde se presenta tumefacción roja y edematosa, seguida por hemorragia y trombosis, y si la reacción es grave, acaba con la destrucción local del tejido; información que corrobora con los resultados obtenidos macroscópicamente en los animales en tratamiento de esta estudio.

### Resultados cicatrización entre especies

**Tabla 11. Comparación de cicatrización macroscópica entre especies**

<b>Cicatrización macroscópica</b>						
<b>Especie</b>	<b>3er día</b>			<b>7mo día</b>		
	Media	Desviación Estándar	Valor P	Media	Desviación Estándar	Valor P
<b>Caninos</b>	9.33	1.07	0.91	9.83	0.38	0.63
<b>Felinos</b>	8.42	1.44		9.75	0.41	

La tabla 11 indica la comparación macroscópica de la herida al tercer y séptimo día entre las dos especies (caninos y felinos). El resultado al tercer día muestra una diferencia algo significativa entre las dos; con una media de (9.33/10) para caninos y una media de (8.42/10) para felinos; sin embargo al séptimo día no se muestra una diferencia importante, los valores de las medias se equiparan siendo de (9.83/10) para caninos y (9.75/10) para felinos.

En el tercer y séptimo día el valor p de (0.91 y 0.63) respectivamente, es mayor a 0.05 lo que permite concluir que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la cicatrización entre las dos especies.

Sin embargo se puede ver que existe una tendencia en donde la cicatrización en felinos es más lenta que en caninos. Sopena (2009, pp. 79-80) indica que la

cicatrización en general en los mamíferos es casi homogénea; mas a su vez, establece que la granulación, contracción, reepitelización y cicatrización total de la herida están disminuidas en felinos en comparación con los caninos.

Corroborando al estudio de Sopena, Pavletic, (2011, p. 26) obtuvo datos parecidos donde menciona que la cicatrización total fue mejor en los perros que en los gatos en un estudio que realizó por un periodo de 21 días.

**Tabla 12. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día entre felinos y caninos**

Especie	Tejido de granulación			Inflamación		
	Media	Desviación Estándar	Valor P	Media	Desviación Estándar	Valor P
<b>Caninos</b>	1.67	0.65	0.72	1.83	0.71	0.92
<b>Felinos</b>	1.8	0.37		1.8	0.72	

**Tabla 13. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo día entre felinos y caninos**

Especie	Tejido de granulación			Inflamación		
	Media	Desviación Estándar	Valor P	Media	Desviación Estándar	Valor P
<b>Caninos</b>	2.25	0.7	0.35	1.87	0.83	0.53
<b>Felinos</b>	1.44	0.72		1.66	0.5	

En las Tablas 12 y 13 se compara la cantidad de tejido de granulación e inflamación en las heridas al tercer y séptimo día entre las dos especies.

En cuanto al tejido de granulación, la tabla 12 indica que al tercer día la media obtenida para los caninos es de (1.67) y para los felinos es de (1.8), lo que indica una muy leve diferencia entre las especies.

Por otro lado la tabla 13 evidencia que al séptimo día, en los caninos, hay abundante tejido de granulación cuya media es de (2.25) y menor cantidad en felinos con una media de (1.44).

El valor  $p$  siendo mayor a 0.05 para ambos casos indica que no hay una diferencia estadísticamente significativa; esto, debido a la cantidad escasa de población que se escogió para el estudio ( $n=12$  en cada especie) siendo de 0.72 para el tercer día y de 0.35 al séptimo día.

Según Sopena (2009, pp. 79-80) la aparición de tejido de granulación en gatos no se completa hasta un periodo de 19 días promedio, mientras que en los perros es de unos 8 días. Bohling y Henderson (2004, p.1) mencionan también que la aparición de tejido de granulación es más abundante en caninos coincidiendo con los resultados de este estudio.

Pavletic (2011, p. 26) y Sopena (2009, pp. 79-80) dicen que en perros el tejido de granulación se origina desde todo el lecho de la herida y en felinos se va desarrollando a lo largo del borde de la herida, avanzando progresivamente por sobre ella en forma centrípeta. Por lo que probablemente al muestrear la población felina al tercer día se extrajo tejido de granulación formado en los bordes de la herida y los resultados indicaron que existe mayor tejido de granulación en esta especie; sin embargo, al séptimo día existe una concordancia con los autores citados en la investigación, mostrando mayor tejido de granulación en las heridas de la especie canina.

Con respecto a la inflamación no se obtiene resultados significativos entre comparación de especies. En toda herida siempre existirá algo de inflamación. En todas las muestras estudiadas se reflejó la presencia de inflamación moderada con presencia de células características de la fase inflamatoria; coincidiendo con los autores Teller y White (2010, p.1) quienes indican que en esta fase de la cicatrización se puede presentar eritema, edema, calor y dolor,

mientras que a nivel celular hay vasodilatación y reclutamiento de leucocitos, abundantes neutrófilos y macrófagos.

**Tabla 14. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día en la especie canina según su edad**

Edad	Tejido de granulación			Inflamación		
	Medi a	Desviación Estándar	Valor P	Medi a	Desviación Estándar	Valor P
Joven	1.75	0.5	0.19	1.75	0.95	0.732
Adulto	1.25	0.5		1.5	0.57	
Geront e	2	0.5		2.25	0.5	

**Tabla 15. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo en la especie canina según su edad**

Edad	Tejido de granulación			Inflamación		
	Media	Desviación Estándar	Valor P	Media	Desviación Estándar	Valor P
Joven	2.33	0.57	0.06	1.33	0.57	0.09
Adulto	2.66	0.57		1.66	0.57	
Geronte	1.5	0.7		1.66	0	

**Tabla 16. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al tercer día en la especie felina según su edad**

Edad	Tejido de granulación			Inflamación		
	Media	Desviación estándar	Valor P	Media	Desviación estándar	Valor P
Joven	3	.	0.06	1.66	0.57	0.09
Adulto	1.67	0.57		1.66	0.57	
Geronte	1	.		1.66	0.57	

**Tabla 17. Comparación de la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación al séptimo día en la especie felina según su edad**

Edad	Tejido de granulación			Inflamación		
	Media	Desviación Estándar	Valor P	Media	Desviación Estándar	Valor P
Joven	1	0	0.06	1.66	0.57	0,09
Adulto	2	1		1.66	0.57	
Geronte	1.33	0.57		1.66	0.57	

En las tablas 14- 15, y 16- 17, se establece una comparación en la cicatrización entre tres grupos de caninos y felinos respectivamente (jóvenes, adultos y gerontes).

Se toma como referencia el tejido de granulación e inflamación presente para establecer una diferencia en el proceso de cicatrización en las diferentes edades entre las dos especies.

En todos los resultados se obtuvo un valor p por encima de 0.05 lo que indica que no hay diferencia significativa en la cicatrización entre las diferentes edades. Sin embargo, algunas de la biopsias tomadas en los felinos al tercer día no resultaron diagnósticas, pues siendo la cicatrización en esta especie algo retardada comparada con los caninos, al tomar la muestra hubo

separación de los bordes de la herida independientemente de la edad y las placas no pudieron ser estudiadas correctamente.

Fossum (2004, pp.142-143) y Villalba (2008, p. 8) citan que los animales gerontes suelen presentar cicatrización retardada, mencionan que en los pacientes geriátricos, la reepitelización es más lenta y al tener una disminución de la resistencia tensil incrementa el riesgo de dehiscencia de la sutura.

Soler, Rizos, Marquez, Jurado y Bueso (2012. pp. 31-32) exponen también algunos cambios fisiológicos presentes a lo largo del proceso de envejecimiento que alteran la cicatrización:

- Las células se hacen más grandes y pierden su capacidad de división y reproducción.
- Existe una disminución de la irrigación sanguínea dérmica, del recambio epidérmico, de los melanocitos y pérdida de colágeno.

Por otro lado Hyver y Robledo (2009.pp 17-18, 29-30) dicen que la cicatrización se ve alterada debido a que las células disminuyen de manera progresiva con la edad. Explican que este fenómeno se da por un cambio en la actividad de los telómeros, quienes trabajan en el proceso de división celular hasta que la célula muere. La longitud de los telómeros se ve afectada, la duplicación celular se detiene y el proceso normal de cicatrización se ve interrumpido. También recalcan la disminución en la proporción de agua en los tejidos, la desaparición de los haces colágenos y la degeneración de las fibras elásticas.

## Capítulo V

### Conclusiones y Recomendaciones

#### Conclusiones

- La administración de la enzima TGasa retardó el proceso cicatrizal en las heridas del grupo tratamiento, desencadenando un proceso inflamatorio severo en todos los animales tratados. La enzima no cumplió con su cometido.
- En la comparación macroscópica de la herida entre pacientes control y tratamiento se demostró que el grupo tratamiento presentó un proceso inflamatorio intenso sugerente a hipersensibilidad de tipo III a diferencia del grupo control el cual cicatrizó normalmente.
- La valoración microscópica de las heridas en el grupo tratamiento no se estableció en el 100% de los casos en estudio debido a los efectos adversos presentados.
- Al presentarse una reacción adversa en la zona de la herida tras la aplicación de la enzima, el tiempo de la cicatrización se vio aumentado.
- No se pudo extraer biopsias en todos los felinos al tercer día para establecer un estudio histológico, debido a que sus bordes no se encontraban unidos completamente, mas no así en caninos cuyas heridas presentaban bordes totalmente unidos.
- En la evaluación microscópica de las heridas con respecto a la cantidad de tejido de granulación y grado de inflamación, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre las especies.
- En las diferentes edades de los caninos y felinos (jóvenes, adultos y gerontes) las heridas no presentaron diferencias estadísticas significativas en cuanto a la cicatrización.

## **Recomendaciones**

- Estudiar los efectos de la enzima TGasa en otras especies animales de interés, mediante diferentes vías de administración.
- Realizar estudios acerca de los efectos de la administración de la enzima TGasa con diferentes diluciones a la aplicada en esta tesis.
- Establecer un buen manejo en el procesamiento de la enzima TGasa, asegurando su esterilidad en el momento de ser administrada.
- Indicar al propietario acerca del buen manejo que se debe tener con las heridas, así como el uso de medicamentos indicados para controlar una infección y/o inflamación postquirúrgica, con el objetivo de evitar inconvenientes como la dehiscencia de puntos o el retraso en el proceso de la cicatrización

## REFERENCIAS

- Ackerman, L. (2008). Atlas de dermatología en pequeños animales. Buenos Aires, Republica de Argentina: Inter.Médica.
- Amalsadvala, T. (2006). Management of hard to heal wounds. Recuperado el 29 de mayo de 2014 de [http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(06\)00019-2/abstract](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(06)00019-2/abstract)
- Andrades, P. Sepúlveda, S. y González, J. (2004). Curación avanzada de heridas. Recuperado el 15 de abril de 2014 de [www.enfermeriaaps.com/.../CURACION%20HERIDAS/Curacion%20av](http://www.enfermeriaaps.com/.../CURACION%20HERIDAS/Curacion%20av)  
a
- Arias, K., Barajas, D., Arcila, V. y Reyes, J. (2007). Uso tópico de laminillas antisépticas con aceites esenciales como tratamiento de heridas abiertas en caninos. Recuperado el 27 de mayo de 2014 de <http://wb.ucc.edu.co/sdmvz/files/2013/06/articulo-3-vol-3-n-6-7.pdf>
- Arredondo, A. (2011). Matriz a partir de un hidrogel de alcohol polivinílico combinada con sulfadiazina de plata con potencial aplicación en el manejo y control de la sepsis en heridas dérmicas. Recuperado el 28 de mayo de 2014 de <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/AGO11/arredondo.pdf>
- Bacha, W. y Bacha, L. (2011). Atlas color de histología veterinaria. Buenos Aires, República de Argentina: Intermédica
- Bielsa, I. (2006). Proceso de cicatrización de las heridas. Barcelona, España: Servicio de Dermatología – Hospital Univesitari Germans Trias i Pujol
- Birchard, S. (2002). Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies. Madrid, España: McGraw-Hill
- Botana, L., Landoni, F., y Jiménez, T. (2002). Farmacología y terapéutica veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill.
- Bowlt, K. (2011). Small animal wound management: Options for wound closure. Oxford, Reino Unido: Blackwell Publishing Ltd.

- Bravo, M., Bravo, H. y Daló, N. (2008). La flunixin meglumine disminuye los signos de dolor peri-operatorio en perras sometidas a ovariectomía. Recuperado el 15 de mayo del 2014 de [www.redalyc.org/pdf/959/95918204.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/959/95918204.pdf).
- Bright, R. (2010). Manejo de las heridas de cicatrización difícil. Recuperado el 10 de abril del 2014 de <http://www.ivis.org/proceedings/sevc/2009/cast/bright5.pdf>
- Broughton, G., Janis, J. y Attinger, C. (2006). Wound healing: an overview. Recuperado el 20 de abril de 2014 de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801750>
- Bruhl-Day, R. (2009). Manejo de heridas. Recuperado el 20 de mayo del 2014 de [www.laveccs.org/biblioteca/file/mexherid.pdf](http://www.laveccs.org/biblioteca/file/mexherid.pdf).
- Buitrago, J. (2009). Materiales de sutura. Recuperado el 28 de mayo de 2014 de <http://blog.utp.edu.co/cirugia/files/2011/07/Materiales-de-Sutura2.pdf>
- Carbonell, J. y Rodríguez, J. (2007). Manual de Suturas en Veterinaria. Zaragoza, España: Servet
- Castellanos, G., Rodríguez, G. y Iregui, C. (2005). Estructura histológica normal de la piel del perro. Recuperado el 15 abril de 2014 de [revistas.lasalle.edu.co/index.php/mv/article/download/2075/1938](http://revistas.lasalle.edu.co/index.php/mv/article/download/2075/1938)
- Catalano, M. (2010). Asepsia, anti asepsia y esterilización. Recuperado el 27 de mayo de 2014 de <http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Cirugia%20general/Documentos/2010/21-%20Material%20de%20Sutura.pdf>
- Cebrián, E. (2008). Guía para el cuidado de las úlceras. Recuperado el 28 de mayo de 2014 de: <http://www.chospab.es/publicaciones/protocolosEnfermeria/documentos/00889e4f14cd542d584ffc90a0caf75b.pdf>
- Cerón, J. (2013). Análisis clínicos en pequeños animales. Buenos Aires, República de Argentina: Inter Médica.
- Contreras, M., Restrepo, J. y Múnera, A. (2006). Manual de normas y procedimientos en trauma. Medellín, Colombia: Universidad de Antioquia.

- Coull, F. (2003). Surgical wound healing. Recuperado el 6 de mayo del 2014 de [cms2.selesti.com/media/Surgical\\_Wound\\_Healing.pdf](http://cms2.selesti.com/media/Surgical_Wound_Healing.pdf)
- Courtney, M., Beauchamp, D., Evers, M. y Mattox, K. (2013). Tratado de cirugía: fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. Barcelona, España: Elsevier.
- Cunningham, J. (2003). Fisiología Veterinaria. Madrid, España: Elsevier.
- Demetriou, J. y Stein, S. (2011). Causes and management of complications in wound healing. Recuperado el 26 de abril del 2014 de <http://inpractice.bmj.com/content/33/8/392.full.pdf+html>.
- Duke, T. (2001). Técnicas de anestesia y analgesia local y regional en el perro y el gato. Buenos Aires, Argentina: Consulta de Difusión Veterinaria.
- Elizalde, W. (2008). Guía básica de suturas de los tejidos. Recuperado el 30 de junio de 2014 de <http://ecaths1.s3.amazonaws.com/tecnicquirurgicafaz/Guia%20Basica%20de%20Suturas%20de%20los%20Tejidos%20I.docx>.
- Ettinger, S. y Feldman, E. (2007). Tratado de medicina interna veterinaria. Madrid, España: Elsevier.
- Eurides, D., Franco da Silva, L., Daleck, C., Freitas, P. y Alves, Lorena. (2011). Efecto del extracto de óleo de rosa mosqueta (*Rosa aff. Rubiginosa*) en la cicatrización de heridas cutáneas. Recuperado el 15 de marzo del 2014 de <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010111/011106.pdf>
- Fahie, M. y Shettko, D. (2007). Tratamiento de las heridas basado en la evidencia: revisión sistemática del tratamiento médico para potenciar la granulación y la epitelización. California, Estados Unidos: Elsevier.
- Fahie, M. y Shettko, D. (2007). Tratamiento de las heridas basado en la evidencia: revisión sistemática del tratamiento médico para potenciar la granulación y epitelización. Barcelona, España: Elsevier.
- Faria, M. (2011). Cuidado exitoso de heridas: ¿Qué tal los nuevos materiales ahí? Recuperado el 9 de abril del 2014 de <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2011/Faria5.pdf>

- Fedorovsky, O. (2013). La miel: definición, composición, virtudes, acción terapéutica y pureza. Recuperado el 28 de mayo de 2014 de <http://suite101.net/article/la-miel-a9066>
- Forteza, M., Muñoz, L., Alonso, G., Machota, P., Jiménez, M., García, J. y Enric, J. (2011). Concepto TIME: eliminación del tejido no viable. Londres, Reino Unido: Smith & Nephew.
- Fossum, T. (2009). Cirugía en pequeños animales. Barcelona, España: Elsevier
- Fowler, D. (2013). Manual de tratamiento y reconstrucción de heridas en pequeños animales. Barcelona, España: Lexus.
- Fowler, D. (2001). Manual de tratamiento y reconstrucción de heridas en pequeños animales. Barcelona, España: Ediciones S.
- Fraustro, M. y Vázquez, T. (2009). Larvoterapia: una antigua forma de curar heridas. Madrid, España: Biociencias.
- Gaynor, J. y Muir, W. (2009). Veterinary pain management. Missouri, Estados Unidos: Elsevier.
- Gómez, A. (2006). El fibroblasto: su origen estructura y funciones. Recuperado el 15 de mayo del 2014 de [www.redalyc.org/pdf/2312/231220955005.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/2312/231220955005.pdf)
- González, L. y Fortes, M. (2010). Terapia larval desbridante. Recuperado el 29 de mayo de 2014 de [http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1765/74/00740077\\_LR.pdf](http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1765/74/00740077_LR.pdf)
- Granados, M., Dominguez, J., Morgaz, J., Navarrete, R., Fernandez, A. y Gómez-Villaandos, R. (2008). Analgesia sistémica. Recuperado el 18 de mayo del 2014 de [www.acalanthis.es/doc/analgesia.pdf](http://www.acalanthis.es/doc/analgesia.pdf)
- Harding, K. (2008). Principios de las mejores prácticas: La infección de las heridas en la práctica clínica. Londres, Reino Unido: MEP Ltd.
- Hernández, G. (2010). Fisiología de la cicatrización cutánea. Huila, Colombia: Universidad Surcolombiana.
- Hill, R. (2004). Fisiología Animal. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana S.A.
- Hosgood, G. (2000). Medicina y cirugía pediátrica de los animales de compañía. Zaragoza, España: Editorial Acribia.

- Kawiecki, A. y Jiménez, J. (2012). Propiedades curativas de la miel. Recuperado el 27 de mayo de 2012 de <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca/article/viewFile/1405/1423>
- Latimer, K., Mahaffey, E. y Prasse, K. (2003). Duncan & Prasse's patología clínica veterinaria. Barcelona, España: Multimédica.
- Llatas, F., Fernandez, V. y Sánchis, A. (2011). Protección y tratamiento piel ulceral: óxido de zinc, película barrera, eosina al 2%. Recuperado el 20 de mayo de 2014 de [dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4080588.pdf](http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4080588.pdf)
- Lucas, T., Waisman, A., Ranjan, R., Roes, J., Krieg, T., Muller, W., Roers, A. y Eming, S. (2014). Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. Washington, Estados Unidos: The Journal of Immunology.
- Martínez, J. (2011). Anatomía y fisiología de la piel. Recuperado el 14 de abril de 2014 de <http://es.scribd.com/doc/93448411/Anatomia-y-Fisiologia-de-Piel>.
- McKelvey, D. (2003). Manual de anestesia y analgesia veterinaria. Barcelona, España: Multimédica.
- Míguez, A. (2012). Uso de Aloe Vera en el tratamiento de heridas. Recuperado el 28 de mayo de 2014 de <http://www.ulceras.net/publicaciones/Usualoecveraheridas04-12.pdf>
- Miller, W., Griffin, C., Campbell, K., y Muller G. (2013). Small animal dermatology. Missouri, Estados Unidos: Elsevier Health Sciences.
- Miras, A. (2004). IMQ Prácticas: Drenajes. Recuperado el 27 de abril de 2014 de <http://www.aibarra.org/Apuntes/Medico-Quirurgica/DRENAJES.pdf>
- Monsonís, B. (2013). Abordaje en las heridas de difícil cicatrización. Recuperado el 20 de mayo de 2014 de <http://repositori.udl.cat/bitstream/handle/10459.1/46936/bmonsonisf.pdf?sequence=1>
- Muñoz, C. Guía de úlceras por presión. Recuperado el 15 de mayo del 2014 de [www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/61\\_pdf.pdf](http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/61_pdf.pdf)

- Naranjo, T., Noguera, R. y Farifias, F. (2009). La matriz extracelular: morfología, función y biotensidad, parte I. España. *Revista Española de Patología Elsevier*.
- Ortega, M. (2011). *Inmunología de la piel*. Bogotá, Colombia: Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
- Paredes, J. (2010). *Manejo de heridas*. Buenos Aires, República de Argentina: IVIS.
- Paredes, V. (2007). *Farmacología veterinaria I*. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Agraria.
- Pavletic, M. (2011). *Atlas de manejo de la herida y cirugía reconstructiva en pequeños animales*. Buenos Aires, Argentina: Intermedica.
- Pérez, E. (2009). *Fisiología animal II*. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Agraria.
- Porter, S. (2007). The role of the fibroblast in wound contraction and healing. Recuperado el 17 de abril del 2014 de <http://www.woundsinternational.com/practice-development/the-role-of-the-fibroblast-in-wound-contraction-and-healing>.
- Ramirez, G. (2010). *Fisiología de la cicatrización cutánea*. Neiva, Colombia: Revista Facultad de Salud – Universidad Surcolombiana.
- Rangaraj, A., Harding, K. y Leaper, D. (2011). Role of collagen in wound management. Recuperado el 25 de abril del 2014 de [www.wounds-uk.com/pdf/content\\_10039.pdf](http://www.wounds-uk.com/pdf/content_10039.pdf)
- Restrepo, G. (2009). *Terapéutica veterinaria*. Medellín, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas.
- Riveroll, N. (2007). *Técnica quirúrgica*. Recuperado el 23 de abril de 2014 de <http://cdigital.uv.mx/bitstream/12345678/195/2/NatashaRiveroll.pdf>
- Robertson, S. (2010). *Manejo del dolor en el paciente ortopédico*. Recuperado el 20 de abril de 2014 de <http://www.rednacionaldeveterinarias.com.uy/articulos/anestesiologia/Ortopedia.pdf>

- Ross, M. y Pawlina, W. (2006). *Histology a text and atlas. With correlated cell and molecular biology*. Filadelfia, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins
- Sánchez, P., Mier, J., Castillo, A., Blanco, R. y Zárate, C. (2000). Factores de riesgo para a dehiscencia de la herida quirúrgica. Recuperado el 15 de mayo de 2014 de <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2000/cc005c.pdf>
- Santalla, A., López, M., Ruiz, M., Fernández-Parra, J., Gallo, J. y Montoya, F. Infección de la herida quirúrgica. Prevención y tratamiento. Recuperado el 23 de abril de 2014 de <Http://www.facmed.unam.mx/deptos/cirugia/docs/caso3-2.pdf>
- Santamaría, V. y Alvarado, A. (2002). Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. México DF, México: Revista del Centro Dermatológico Pascua.
- Santos, L. García, F. Fresno, L., Moll, X. y Andaluz, A. (2012). Analgesia posquirúrgica. Recuperado el 20 de abril de 2014 de <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/7588/Articulos-archivo/Analgesia-posquirurgica.html>.
- Shoulders, M. y Raines, R. (2009). Collagen structure and stability. Recuperado el 30 de mayo de 2014 de <https://www.biochem.wisc.edu/faculty/raines/lab/pdfs/shoulders2009a.pdf>
- Slate, K. Wound healing and management. Recuperado el 10 de mayo del 2014 de [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/Surgery/CHAPTERS/CH08.PDF](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/Surgery/CHAPTERS/CH08.PDF)
- Sociedad Argentina de Dermatología. (2008). Consenso sobre la cicatrización de heridas. (Vol. 14). Buenos Aires, Argentina: Dermatología Argentina.
- Sopena, J. (2009). Manejo de heridas y principios de cirugía plástica en pequeños animales. Zaragoza, España: Servet.
- Swaim, S. y Bohling, M. (2008). Avances en el tratamiento de las heridas de pequeños animales. Boulogne, Francia: Veterinary Focus.

- Teller, P. y White, K. (2010). Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. Barcelona, España: Elsevier.
- Tomin, J, Zivanov-Curlis, J. Popovic, D., Glogovac, S., y Basic, D. (2006). Differences in local anesthetic effects of optically active isomers of local anesthetic compounds. Serbia y Montenegro: Taylor and Francis Group, LLC.
- Tratamiento local de úlceras por presión. (s.f.) Recuperado el 15 de marzo del 2014 de [www.cadime.es/docs/bta/CADIME\\_BTA2000\\_16\\_5.pdf](http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2000_16_5.pdf)
- Villiers, E. y Blackwood, L. (2002). Manual de diagnóstico de laboratorio en pequeños animales. Barcelona, España: Ediciones S.
- Willard, M. y Tvedten, H. (2004). Diagnóstico clínico patológico practico en pequeños animales. Buenos Aires, Republica de Argentina: Inter Médica
- Yarto, E. (2011). Manejo de heridas en pacientes exóticos, mamíferos y aves. Recuperado el 14 de marzo de 2014 de <http://www.ivis.org/proceedings/lavecacs/2011/Jaramillo4.pdf>
- Zegarra, J. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. Lima, Perú: Acta Médica Peruana.
- Zúñiga, J. Maass, C. y Arriagada, C. (2007). Efecto del factor de crecimiento endotelio vascular sobre perforaciones timpánicas en ratas Long.Evans. Recuperado el 15 de marzo de 2014 de [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162007000100002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162007000100002)

## **ANEXOS**

**Anexo 1. Hojas para la recolección de datos del paciente.**

	<b>MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA</b> <b>HISTORIA CLÍNICA</b>					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Fecha:</td> <td style="width: 25%;">N° historial:</td> <td style="width: 25%;">Ctrl:</td> <td style="width: 25%;">Tx:</td> </tr> </table>	Fecha:	N° historial:	Ctrl:	Tx:		
Fecha:	N° historial:	Ctrl:	Tx:			
<b>INFORMACIÓN PROPIETARIO</b>						
Nombre:						
Dirección:	E-mail:	Telefonos:				
<b>INFORMACIÓN PACIENTE</b>						
Especie:	Nombre:	Raza:	Sexo:			
			M	H		
Fecha Nacimiento:		Color:	Peso:	Alimentación:		
dd	mm	aa				
Habitat:	Carácter	Observaciones:				
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO</b>						
Hematocrito		Plaquetas		Proteínas totales		
Glucosa		Albumina		Urea		
<b>EXÁMEN PREQUIRÚRGICO</b>						
FC	FR	T°	TLC	COL. MUCCOSAS	PULSO	CC
Observaciones:						



**Anexo 3. Hoja de evaluación macroscópica de heridas.**

 <p>UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS</p>	<p><b>MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA</b></p> <p>Evaluación Macroscópica</p>						
<i>Datos Generales</i>							
Fecha:	Paciente:	Especie:	Procedimiento:				
Nº historial :		Peso:	Ctrl:	Tx:			
			Sexo:				

<i>Extracción de puntos</i>	
3er día	7mo día

Tamaño		Regularidad		Bordes		Forma	
(mm)	PT	Regularidad	PT	Bordes	PT	Forma	PT
3x3	0	Suave	0	Herida viva	0	Redonda	0
2x2-3	1	Irregular	1	Algo definido	1	Ovalada	1
1x2-3	2					Línea	2
1x1	3	Regularidad	2	Definido	2	Ninguno	3
ninguno	4						

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## **Anexo 5. Autorización anestésica de los propietarios**

**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS  
CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
CLINICA VETERINARIA**

**AUTORIZACION PROCEDIMIENTO INFILTRACIÓN ENZIMA TRANSGLUTAMINASA**

D.M. Quito,.....de.....del año 2013.

Yo,..... responsable de .....,especie ....., raza....., sexo....., edad ....., por medio de la presente **AUTORIZO** al personal médico de la clínica veterinaria Udla administrar (infiltración) en los bordes de la herida la enzima transglutaminasa y la toma de una biopsia mediante el método de Bunch en el día siete post- quirúrgico, previa administración de un anestésico local.

He recibido una explicación clínica y quirúrgica, conociendo las ventajas y desventajas del procedimiento a realizar, ante lo cual me han respondido todas mis inquietudes por lo que estoy consciente de los riesgos que involucran tales procedimientos incluyendo la vida del animal. Tomando en consideración este consentimiento informado declaro que, en caso que falleciera mi mascota deslindo todo tipo de responsabilidad al personal médico de la clínica.

Atentamente,

## **Anexo 6. Autorización para la infiltración de la enzima TGasa**

### **UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS CARRERA DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA CLINICA VETERINARIA**

#### **AUTORIZACION PROCEDIMIENTO INFILTRACIÓN ENZIMA TRANSGLUTAMINASA**

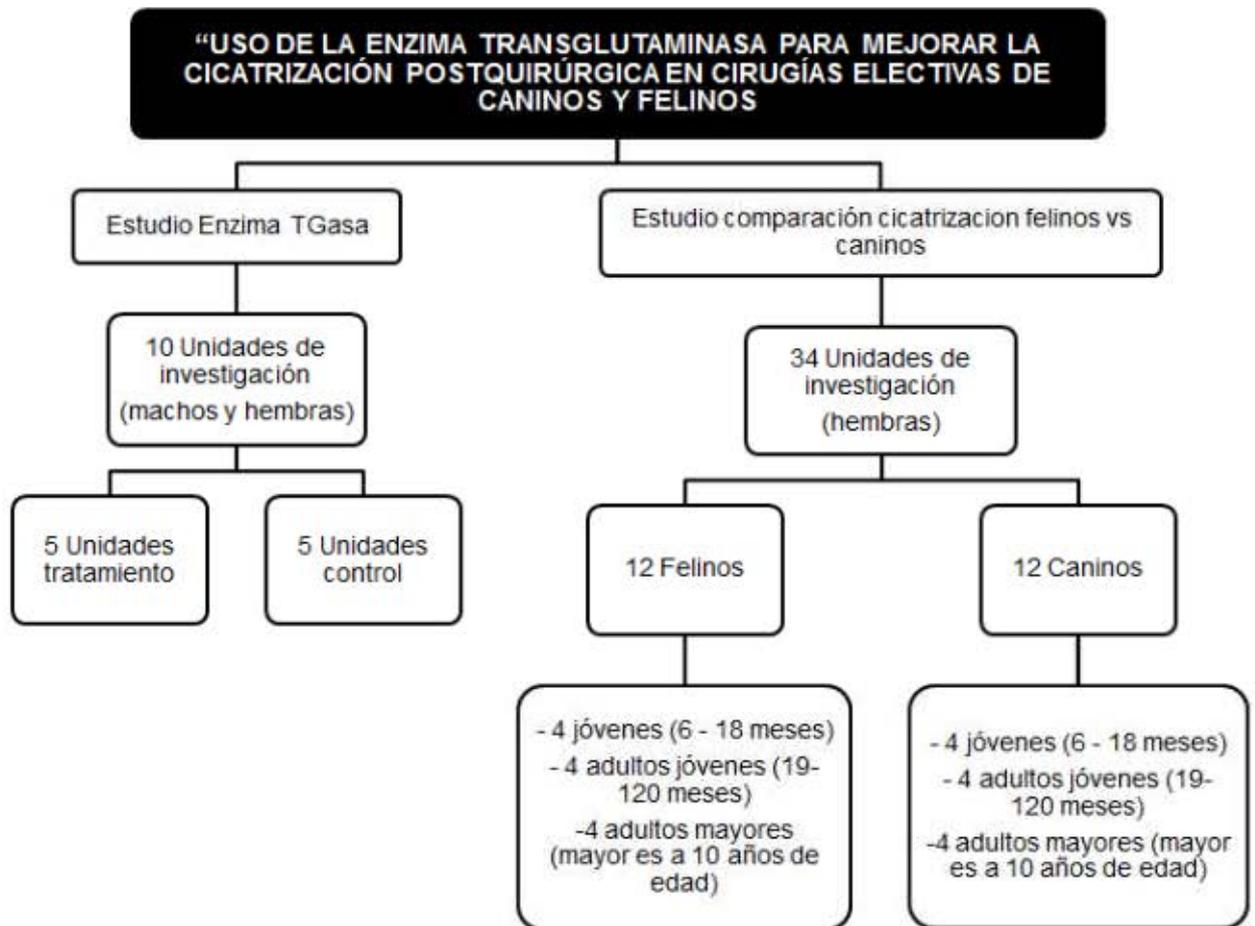
D.M. Quito,.....de.....del año 2013. |

Yo,..... responsable de .....,especie ....., raza....., sexo....., edad ....., por medio de la presente **Autorizo** al personal médico de la clínica veterinaria Udla administrar (infiltración) en los bordes de la herida la enzima transglutaminasa y la toma de una biopsia mediante el método de Bunch en el día siete post- quirúrgico, previa administración de un anestésico local.

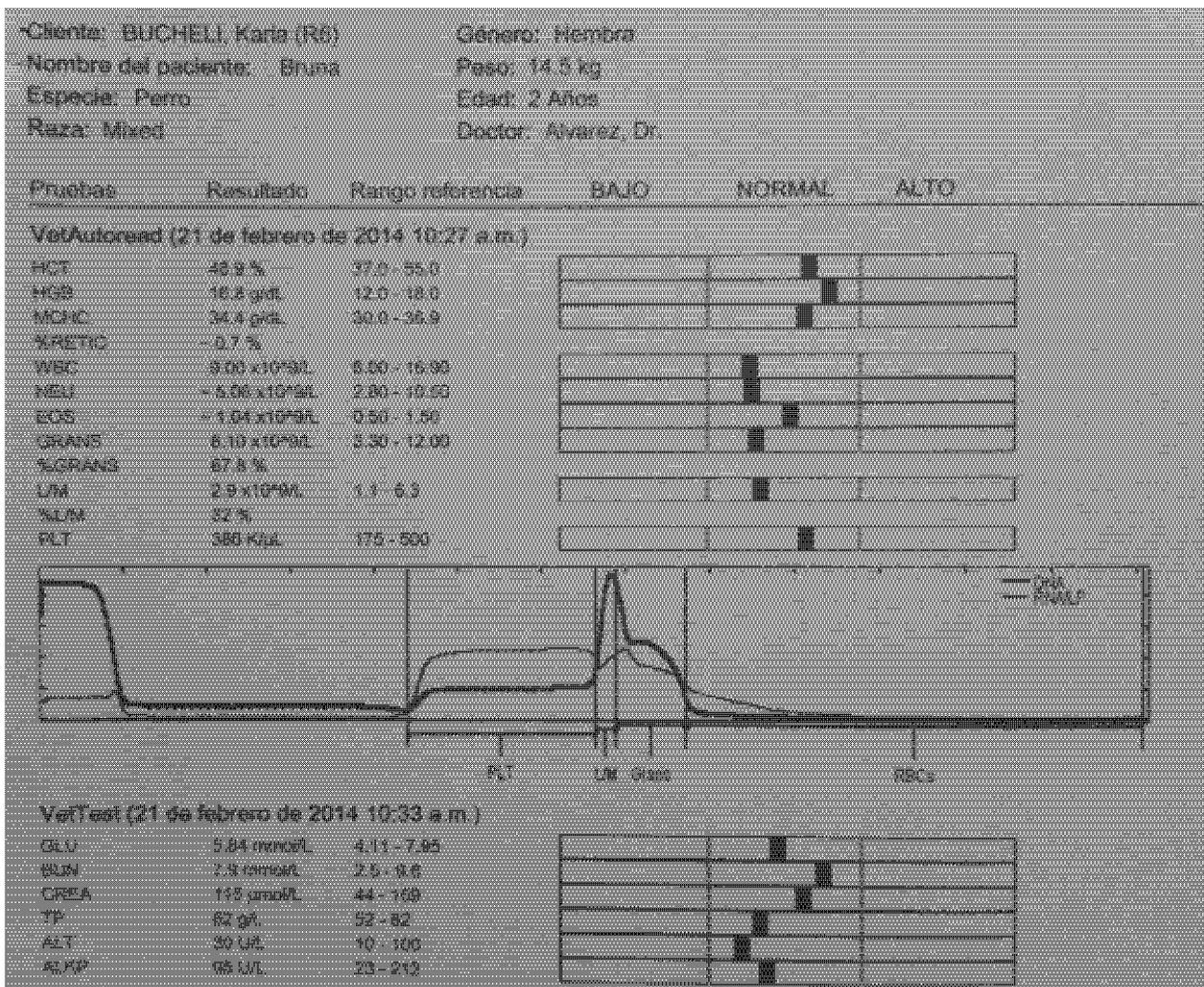
He recibido una explicación clínica y quirúrgica, conociendo las ventajas y desventajas del procedimiento a realizar, ante lo cual me han respondido todas mis inquietudes por lo que estoy consciente de los riesgos que involucran tales procedimientos incluyendo la vida del animal. Tomando en consideración este consentimiento informado declaro que, en caso que falleciera mi mascota deslindo todo tipo de responsabilidad al personal médico de la clínica.

Atentamente,

## Anexo 7. Clasificación de las unidades en investigación



## Anexo 8. Exámenes de laboratorio.



**Anexo 9. Procedimientos quirúrgicos**



**Anexo 10. Infiltración de la enzima TGasa**



**Anexo 11. Lugar de biopsia de la herida**



**Anexo 12. Reacción Inflamatoria al tercer día de la administración de la enzima TGasa.**



**Anexo 13. Reacción inflamatoria al séptimo día de infiltrado con la enzima TGasa en una hembra.**



**Anexo 14. Reacción inflamatoria al tercer día de infiltrado de la enzima TGasa en un macho.**



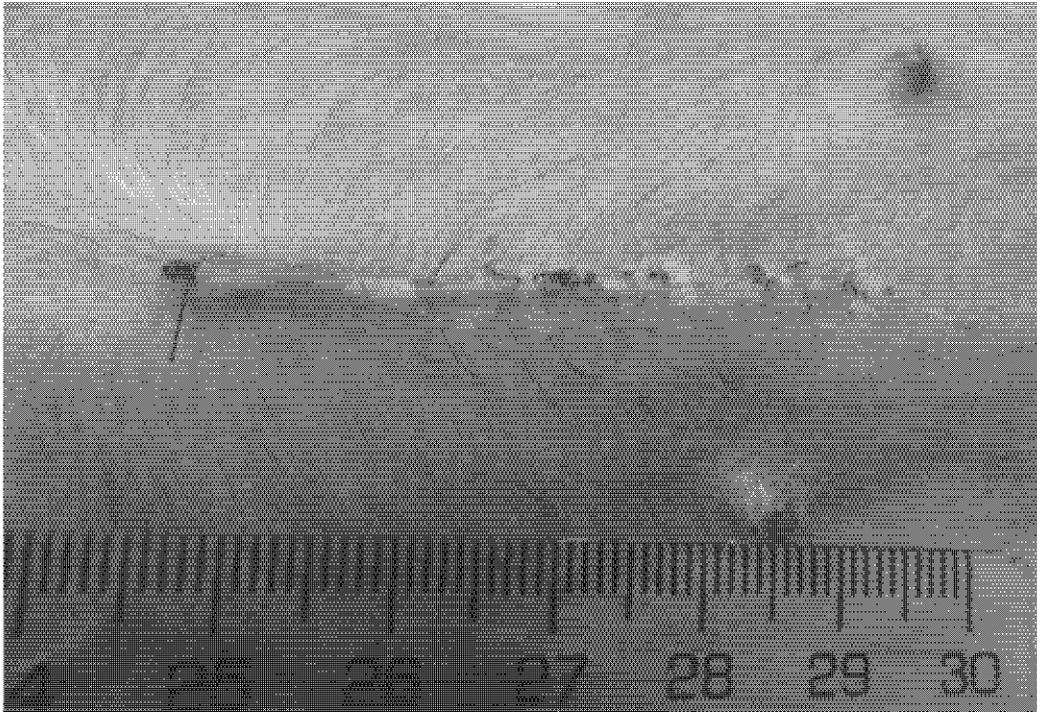
**Anexo 15. Reacción inflamatoria al séptimo día de la administración de la enzima TGasa.**



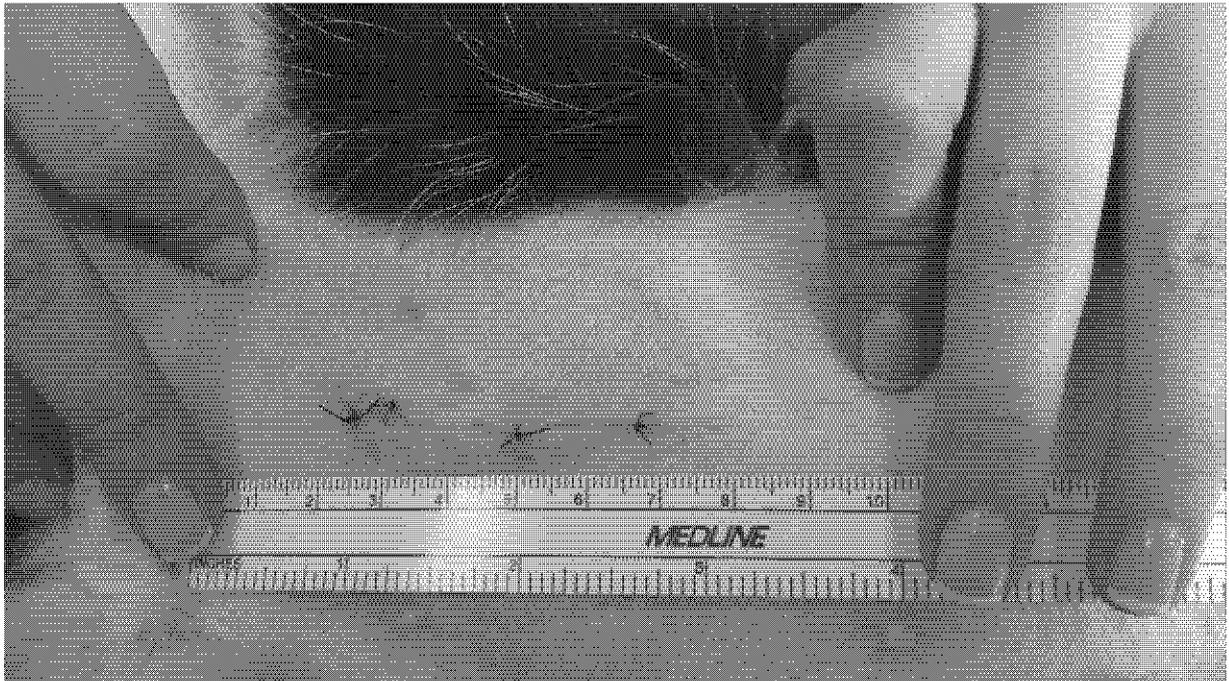
**Anexo 16. Herida al tercer día en hembra canina – unidad control**



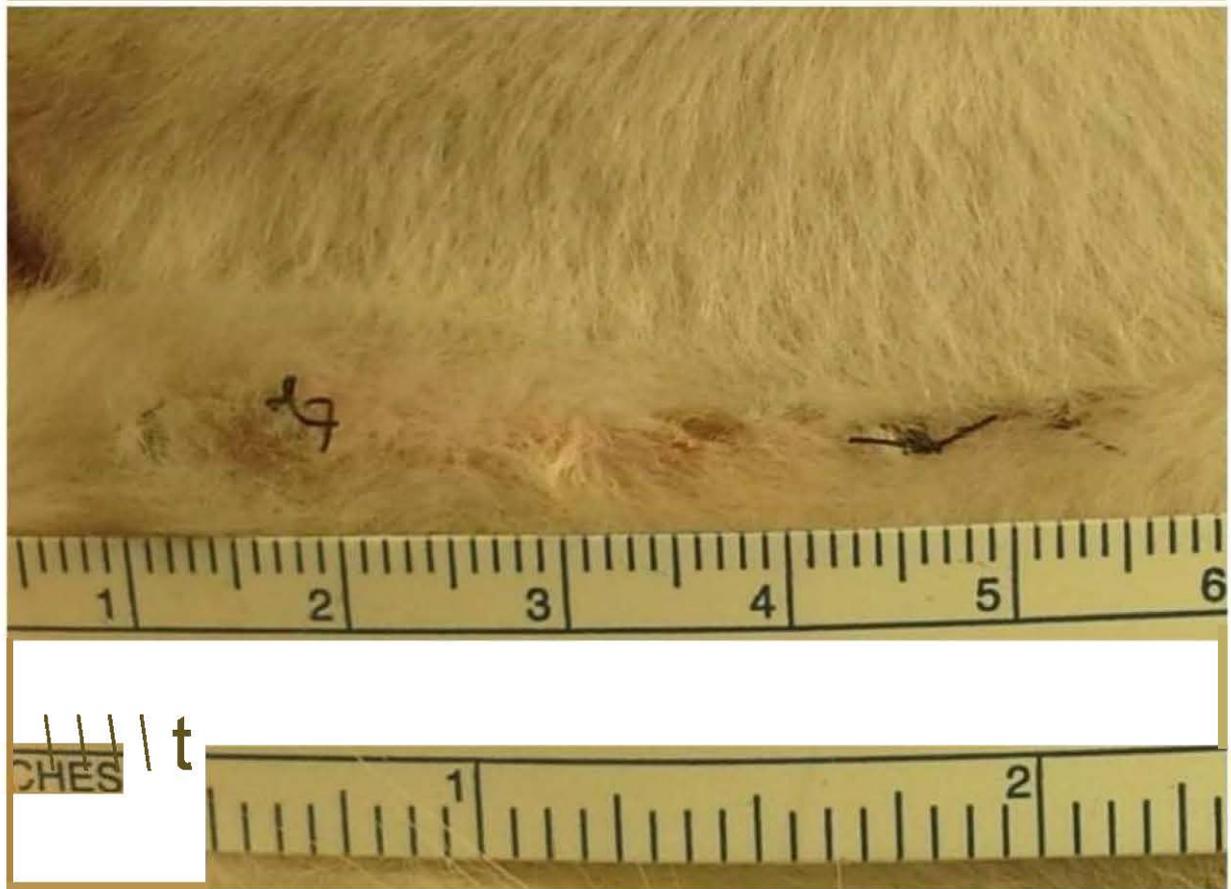
**Anexo 17. Herida al séptimo día en hembra canina - unidad control**



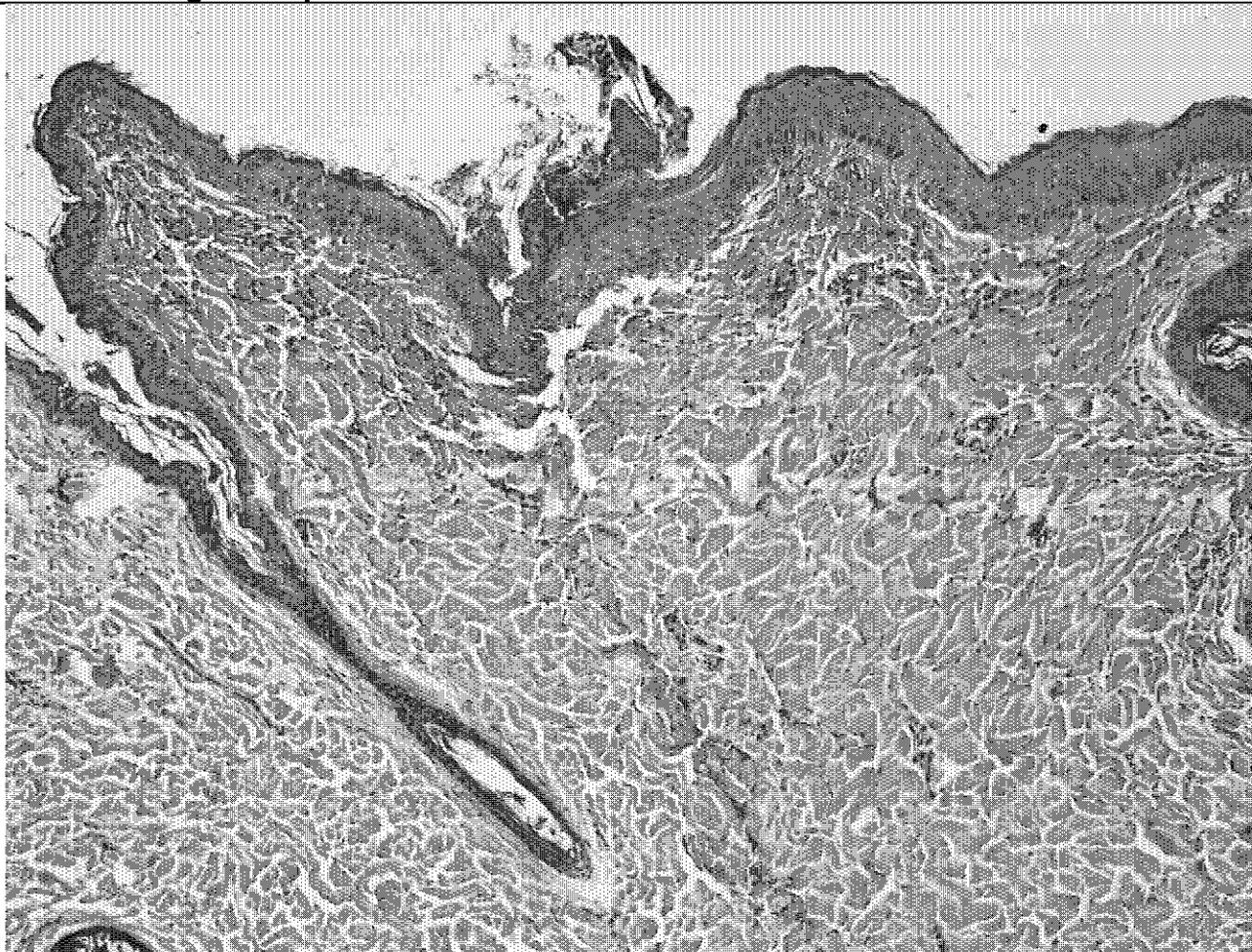
**Anexo 18. Herida de tercer día en hembra felina.**



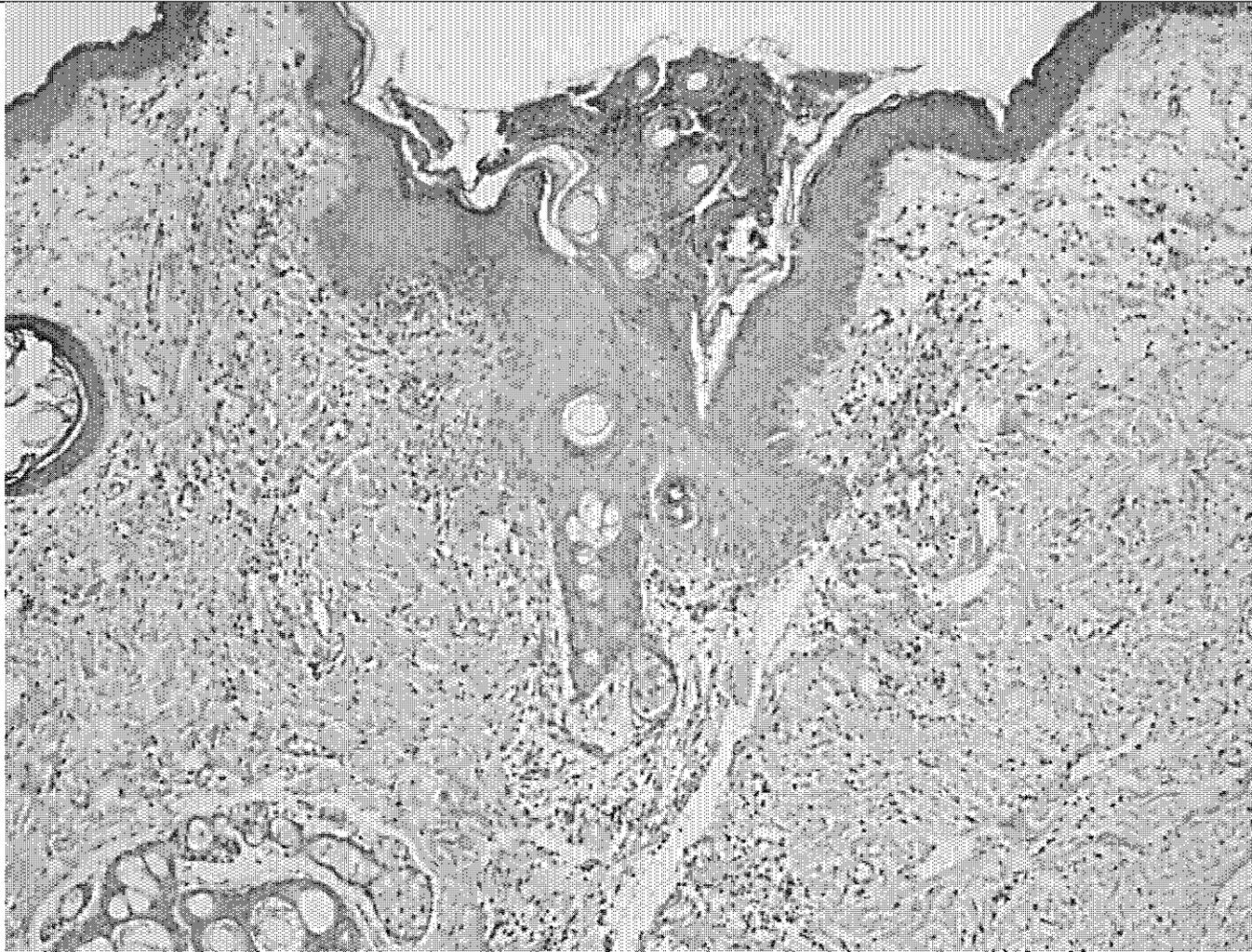
**Anexo 19. Herida de séptimo día de hembra felina**



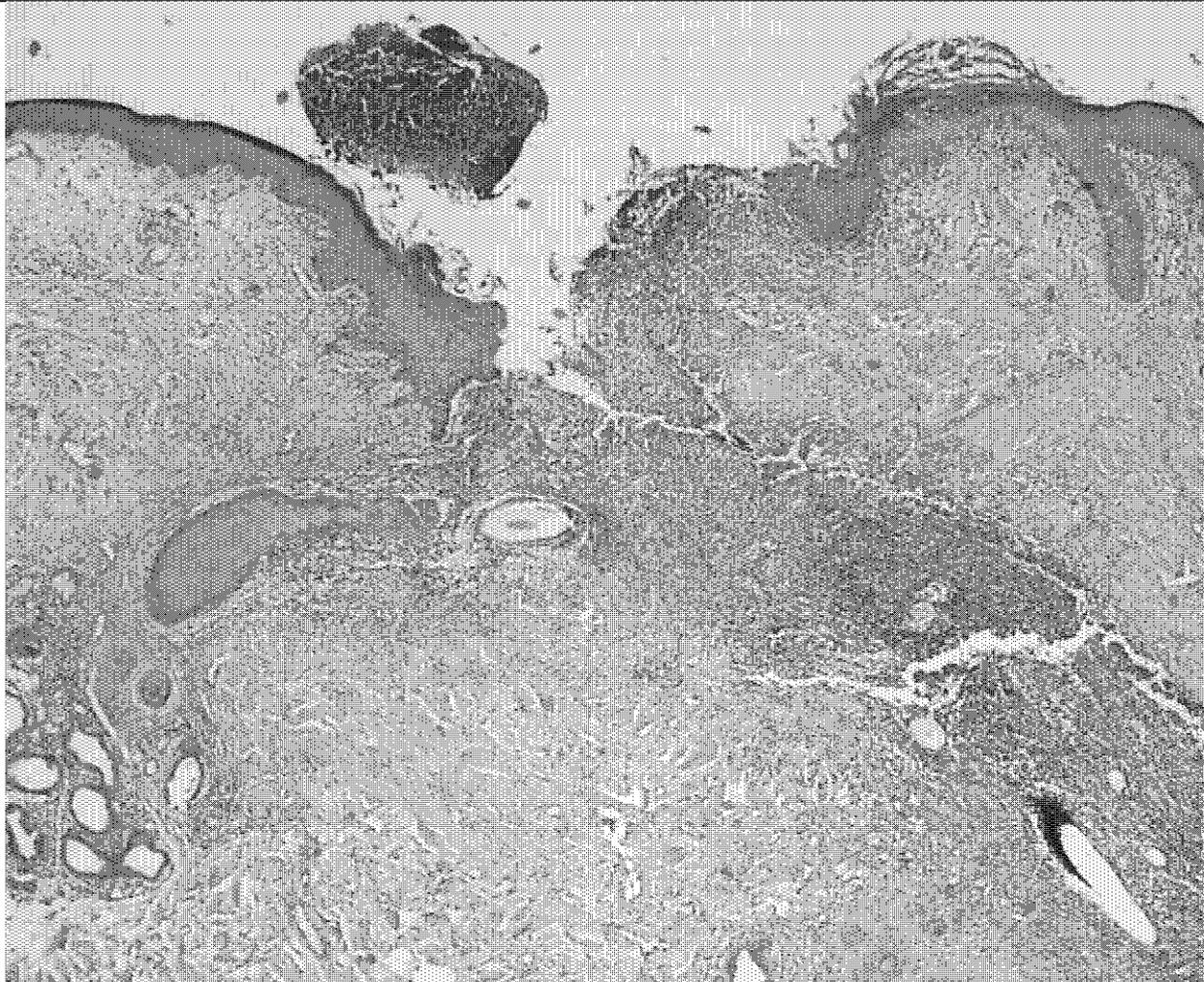
### Anexo 18. Secciones histológicas representativas



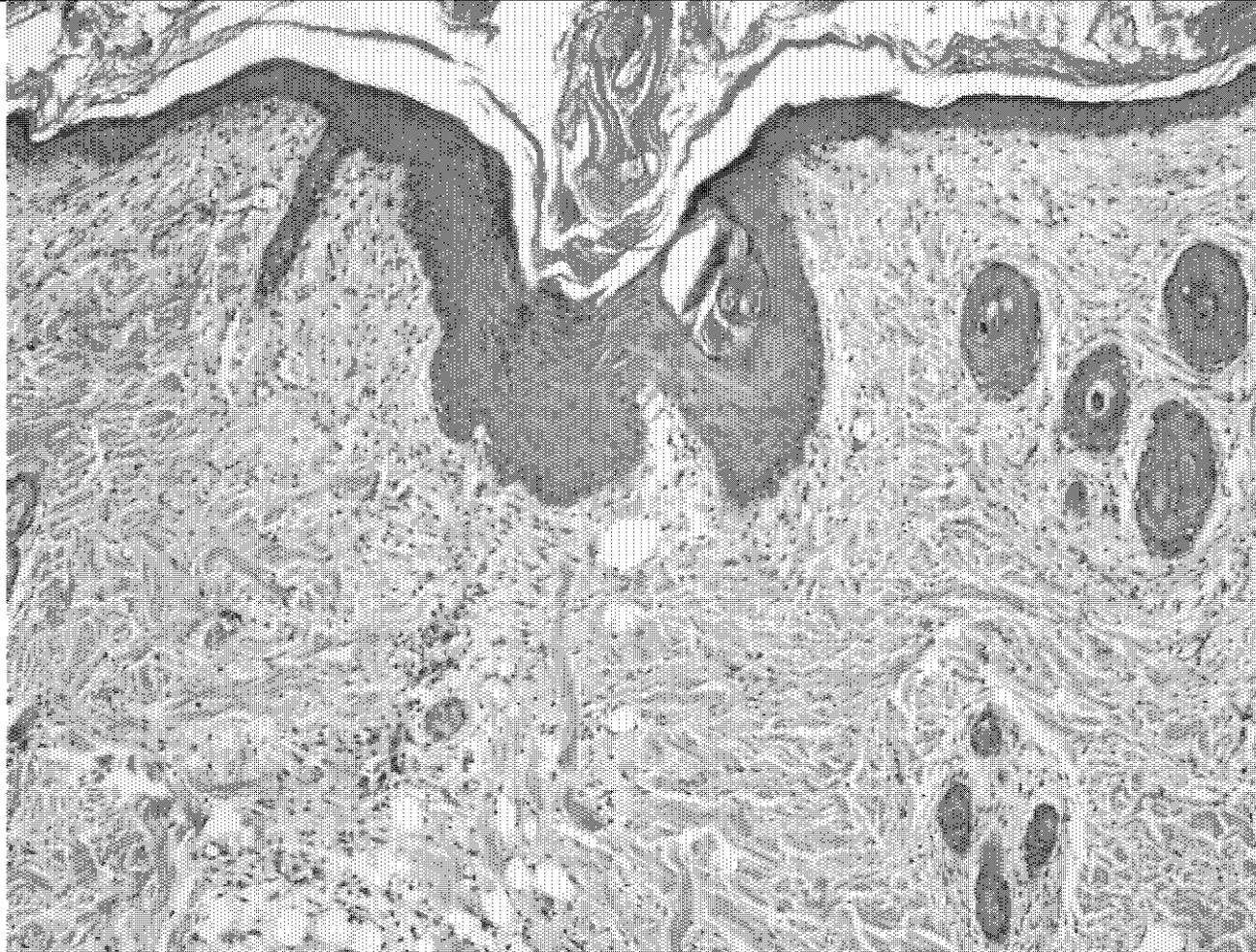
**Herida de primera intención, biopsia extraída al tercer día.** La epidermis presenta reepitelización, bordes discretamente hiperplásicos e hiperqueratosis. En la dermis se observa escasa cantidad de tejido de granulación y un proceso inflamatorio discreto.



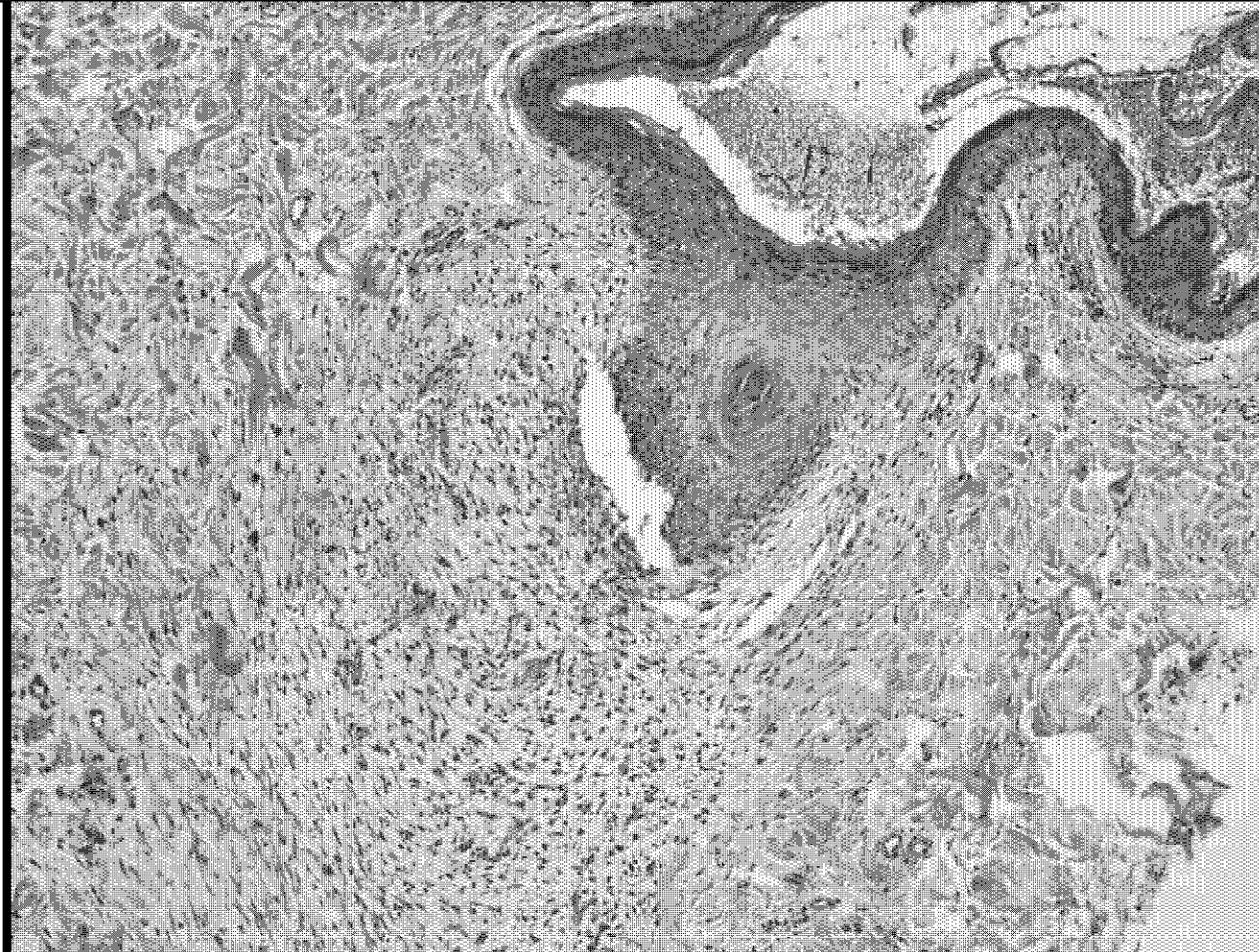
**Herida de primera intención, biopsia extraída al tercer día. La epidermis presenta reepitelización, bordes hiperplásicos y costra serocelular. En la dermis se observa mediana cantidad de tejido de granulación y un proceso inflamatorio moderado.**



**Herida de primera intención, biopsia extraída al tercer día.** La epidermis presenta una zona ulcerada cubierta con una costra serocelular infectada y bordes quirúrgicos hiperplásicos. En la dermis se aprecia abundante tejido de granulación y un proceso inflamatorio severo.



**Herida de primera intención, biopsia extraída al séptimo día. La epidermis presenta reepitelización y bordes hiperplásicos con hiperqueratosis. En la dermis se aprecia mediana cantidad de tejido de granulación con un proceso inflamatorio moderado.**



**Herida de primera intención, biopsia extraída al séptimo día. La epidermis exhibe reepitelización e hiperplasia de sus bordes. En la dermis se aprecia abundante cantidad de tejido de granulación y un proceso inflamatorio severo.**

**Anexo 21. Calificación macroscópica de heridas al tercer y séptimo día**

<b>CALIFICACIÓN MACROSCÓPICA</b>														
					<b>CALIFICACIÓN 3ER DÍA</b>					<b>CALIFICACIÓN 7MO DÍA</b>				
<b>Nº Grupo</b>	<b>Paciente</b>	<b>ID</b>	<b>Control / Tratamiento</b>	<b>Especie</b>	<b>Regularidad</b>	<b>Bordes</b>	<b>Color</b>	<b>Forma</b>	<b>RESULTADO 1</b>	<b>Regularidad</b>	<b>Bordes</b>	<b>Color</b>	<b>Forma</b>	<b>RESULTADO 2</b>
<b>Grupo 1- 6 /18 meses</b>	Nena	R12	14 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Chaparra	R13	6 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Manchas	R14	7 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Shanna	R15	9 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
<b>Grupo 2-19/120 meses</b>	Ariel	R16	23 meses	1	1	1	4	2	8	2	2	4	2	10
	Tequila	R17	48 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Samba	R18	36 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Blanca	R19	19 meses	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
<b>años en</b>	Laica	R20	14 años	1	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10

	Betina	R21	12 años	1	2	1	4	2	<b>9</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Mimi	R22	10 años	1	1	1	4	1	<b>7</b>	2	1	4	2	<b>9</b>
	Lupe	R23	11 años	1	2	1	4	1	<b>8</b>	2	1	4	2	<b>9</b>
<b>Grupo 1 / 6 -18 meses</b>	Jamaica	R24	9 meses	2	1	1	4	2	<b>8</b>	2	1	4	2	<b>9</b>
	Vicky	R25	10 meses	2	2	2	4	2	<b>10</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Xime	R26	7 meses	2	1	1	4	1	<b>7</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Bracho	R27	16 meses	2	2	1	4	1	<b>8</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
<b>Grupo 2-19/120 meses</b>	Colombiana	R28	22 meses	2	1	2	4	2	<b>9</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Kimmy	R29	25 meses	2	2	2	4	2	<b>10</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Charlotte	R30	35 meses	2	2	2	4	2	<b>10</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Jenny	R31	36 meses	2	1	2	4	2	<b>9</b>	2	1	4	2	<b>9</b>
<b>Grupo 3 - 10 años en adelante</b>	Pola	R32	10 años	2	1	1	4	1	<b>7</b>	2	2	4	2	<b>10</b>
	Tina	R33	11 años	2	1	1	3	1	<b>6</b>	2	2	4	2	<b>10</b>

	Jacky	R34	10 años	2	2	2	4	2	10	2	2	4	2	10
	Noa	R35	9 años	2	0	1	4	2	7	2	1	4	2	9

## Anexo 22. Operación de variables

- **Tratamiento** (con enzima) =1
- **Control** (sin enzima) = 2
  
- **Especie:**
  - Canino = 1
  - Felino = 2
  
- **Sexo:**
  - Hembra = 1
  - Macho = 2

a) Evaluación macroscópica se estableció la siguiente denominación:

- **Calificación macroscópica de la herida.-** Para establecer un puntaje general que determine las características macroscópicas se sumaron los siguientes parámetros:

Regularidad+ bordes + color+ forma  
La escala tuvo un rango de 0 a 10.

- Cicatrización completa = 10
- Cicatrización nula = 0

b) Para la evaluación microscópica se calificaron los siguientes puntos:

- **Reepitelización:**
  - Reepitelializado = 1
  - No reepitelializado = 2
  
- **Tejido de granulación.-** para establecer su cantidad se sumaron los siguiente puntos:
- 
- Fibroblastos + Vasos de neovascularización

Una vez obtenida la suma de los fibroblastos y los vasos de neovascularización se procedió a establecer rangos máximos, mínimos y el promedio, para categorizar la cantidad de tejido de granulación de la siguiente manera:

- Poco = 1
- Medio = 2
- Abundante = 3

- **Proceso inflamatorio.**- para categorizar el inflamación presentada en la herida se sumaron los siguientes puntos:

Neutrófilos + linfocitos + macrófagos

Una vez obtenida la suma de los neutrófilos, linfocitos y macrófagos observados se procedió a establecer rangos máximos, mínimos y el promedio, para categorizar el proceso inflamatorio presentado de la siguiente manera:

- Leve = 1
- Moderado = 2
- Severo = 3



**Anexo 24. Resultados preliminares de la calificación de las secciones histológicas en el 7mo día.**

<b>RESULTADOS BIOPSIA 7MO DÍA</b>										
	<b>Dermis Papilar</b>					<b>Dermis reticular</b>				
<b>ID</b>	<b>Tejido de granulación</b>		<b>Células inflamatorias</b>			<b>Tejido de granulación</b>		<b>Células inflamatorias</b>		
	<b>N° fibroblastos 40X</b>	<b>Neovascularización</b>	<b>Neutrófilos</b>	<b>Linfocitos</b>	<b>Macrófagos</b>	<b>N° fibroblastos 40X</b>	<b>Neovascularización</b>	<b>Neutrófilos</b>	<b>Linfocitos</b>	<b>Macrófagos</b>
<b>R12</b>	60	7	1	5	1	40	1	0	3	8
<b>R13</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R14</b>	100	8	0	4	0	50	5	0	20	2
<b>R15</b>	100	4	0	3	4	60	8	0	3	4
<b>R16</b>	100	5	1	8	4	100	5	1	24	4
<b>R17</b>	40	4	2	3	8	30	4	1	2	1
<b>R18</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R19</b>	40	4	1	5	3	120	15	0	10	8
<b>R20</b>	60	5	20	10	2	25	10	0	15	4
<b>R21</b>	25	5	6	24	1	30	3	20	7	2
<b>R22</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R23</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R24</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R25</b>	30	4	0	10	1	30	4	0	10	2
<b>R26</b>	20	5	0	5	1	20	5	0	5	1
<b>R27</b>	30	9	12	15	2	30	8	0	5	2
<b>R28</b>	15	2	0	3	0	25	11	0	2	0
<b>R29</b>	100	6	0	10	0	100	6	0	10	0
<b>R30</b>	80	8	0	6	0	60	5	0	20	2
<b>R31</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R32</b>	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV	NV
<b>R33</b>	20	7	0	6	1	22	5	0	5	1
<b>R34</b>	30	10	10	16	3	34	10	0	6	2
<b>R35</b>	82	9	0	6	0	64	6	0	20	2

**Anexo 25. Resultados finales de la calificación de las secciones histológicas al tercer y séptimo día.**

<b>Id</b>	<b>Especie</b>	<b>Grupo</b>	<b>Reepitelización 3</b>	<b>Granulación 3</b>	<b>Inflamación 3</b>	<b>Reepitelización 7</b>	<b>Granulación 7</b>	<b>Inflamación 7</b>
R12	1	1	1	2	1	1	2	1
R13	1	1	1	2	2	NV	NV	NV
R14	1	1	2	1	1	1	2	2
R15	1	1	1	2	3	1	3	1
R16	1	2	1	1	1	1	3	2
R17	1	2	2	1	1	1	2	1
R18	1	2	1	2	2	NV	NV	NV
R19	1	2	2	1	2	1	3	2
R20	1	3	2	1	2	1	2	3
R21	1	3	1	2	2	1	1	3
R22	1	3	2	3	3	NV	NV	NV
R23	1	3	1	2	2	NV	NV	NV
R24	2	4	1	3	2	NV	NV	NV
R25	2	4	NV	NV	NV	1	1	2
R26	2	4	NV	NV	NV	1	1	1
R27	2	4	NV	NV	NV	1	1	2
R28	2	5	1	2	1	1	1	1
R29	2	5	1	2	2	1	3	2
R30	2	5	1	1	2	1	2	2
R31	2	5	NV	NV	NV	NV	NV	NV
R32	2	6	1	1	2	NV	NV	NV
R33	2	6	NV	NV	NV	1	1	1
R34	2	6	NV	NV	NV	2	1	2
R35	2	6	NV	NV	NV	1	2	2