



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

**CENTRO UNIVERSITARIO UAEM AMECAMECA
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

“REMOCIÓN QUIRÚRGICA DE TEJIDO DE GRANULACIÓN EXUBERANTE. REVISIÓN DE UN CASO”

TESINA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

PRESENTA:

BEATRIZ REYES MEDEL

BAJO LA DIRECCIÓN DE: DR. JUAN JOSÉ OJEDA CARRASCO

AGRADECIMIENTOS

Hay gente que te la hace fácil. Que te allana el camino. Que te corre las piedras que no viste, por que estabas demorado en otro pantano. Gente que festeja tu sonrisa. Que te pone una manta, por que como tiene frío, se adelanta al tuyo. Gente que te escucha con el corazón y mirándote a los ojos. Gente a la que no le importa gastar un minuto en discutir algo que no le suma a ninguna de las dos partes.

Gente que te cuida, te valora y te respeta, sobre todo cuando estas ausente.

Es gente que te quiere sin vueltas. Sin enrosques. Sin pedido de facturas, ni reproches. Gente que te elige por tu compañía. Por quien eres. Porque acepta tu herida y tu belleza.

Gente buena. Gente que vuela con tu vuelo y te recuerda los tres deseos que te tocan para tu cumpleaños.

Gente que alimenta tu alma. Sana. Cura. Salva.

Esa gente se vuelve imprescindible. Se cuida como oro. Esa gente es necesaria y uno tiene que valorarla cuando esta, no cuando hace falta.

A esa gente se le ama.

GRACIAS

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mis padres por su sacrificio y esfuerzo, por darme una carrera para un futuro mejor, por creer en mi capacidad, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado brindándome su comprensión, cariño y amor. Sé que no he sido la gran hija pero hago mi mayor esfuerzo.

A mis hermanas que siempre han estado para mí trabajando en conjunto hombro con hombro en las buenas y en las malas. Sé que casi no les digo que las quiero pero lo que sí es real, es mi sentir de siempre ver el bien y buscar siempre la superación de cada una de nosotras.

A mis profesores de la universidad, con los que logre un vínculo de amistad. Gracias por cada consejo dado y apoyarme cuando lo necesite. Los llevo siempre en el corazón.

Y finalmente a ese ser divino que me acompaña en todo momento. Sé que no soy creyente, pero sí de fe. Y que gracias a esa fe estoy cerrando este ciclo y esperando tener larga vida para poder vivir a plenitud. Y del mismo modo deseo de corazón que todas estas personas que forman parte de mi vida siempre sean bendecidas en todo momento.

A mis asesores por tomar un poco de su tiempo y dirigirme de la mejor manera. Y principalmente quiero agradecer al Dr. Juan José Ojeda Carrasco mi director de este trabajo, es un ejemplo a seguir y por el gran apoyo brindado. Estaré eternamente agradecida por hacer de esto algo posible.

A mis amigos, es la familia que escogí, por cada aventura vivida que jamás serán contadas. Por esos amigos que están en las buenas y en las malas, que han creído en mí a pesar de conocer la peor versión de mí, gracias por permanecer y el saber que cuento con su apoyo es gratificante para mi corazón. Agradecida estoy por nunca cerrarme las puertas de su hogar y hacerme formar parte de ella. Siempre les demostrare lealtad y mi apoyo en cada proyecto que tengan. Los quiero con el corazón por siempre.

ÍNDICE

| | | |
|-------|--|----|
| I. | INTRODUCCIÓN | 1 |
| II. | JUSTIFICACIÓN | 3 |
| III. | OBJETIVOS | 4 |
| IV. | MARCO TEÓRICO | 5 |
| | 4.0 Anatomía de la Piel | 5 |
| | 4.1 División de la Piel | 6 |
| | 4.2 Epidermis | 7 |
| | 4.3 Dermis | 10 |
| | 4.4 Tejido subcutáneo | 11 |
| | 5.0 Inmunología de la Piel | 12 |
| | 6.0 Heridas | 15 |
| | 6.1 Cicatrización | 17 |
| | 6.1.1 Cicatrización por primera intención..... | 18 |
| | 6.1.2 Cicatrización por segunda intención | 23 |
| | 7.0 Origen del tejido de granulación | 34 |
| | 7.1 Desarrollo del tejido de granulación | 35 |
| | 7.2 Diferencias macro y microscópicas con otras enfermedades | 37 |
| | 8.0 Manejo de heridas | 42 |
| | 9.0 Tratamiento para tejido de granulación exuberante..... | 53 |
| V. | MATERIAL Y METODOS..... | 55 |
| VI. | CASO CLINICO | 56 |
| VII. | DISCUSIÓN DEL CASO | 68 |
| VIII. | CONCLUSIÓN | 70 |
| IX. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 71 |

INDICE DE TABLAS Y CUADROS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. División de la piel | 6 |
| FIGURA 2. Capas de la epidermis | 9 |
| FIGURA 3. Inmunología cutánea | 13 |
| FIGURA 4. Características histológicas del tejido de granulación exuberante | 38 |
| FIGURA 5. Cámara hiperbárica | 54 |
| FIGURA 6. Inducción a la anestesia | 59 |
| FIGURA 7. Quirófano | 65 |
| FIGURA 8. Quirófano. Mantenimiento anestésico..... | 66 |
| FIGURA 9. Remoción quirúrgica..... | 67 |

I. Introducción

La piel es el órgano de mayor tamaño en el equino, actúa de barrera ante agentes patógenos y sustancias tóxicas, previene la deshidratación, regula la temperatura, y protege del daño a estructuras subyacentes (Nolasco, 2011).

Dentro del proceso de reparación de las heridas, la respuesta natural del cuerpo es formar tejido de granulación resistente a la infección, creando una superficie para la migración de células epiteliales necesarias para completar la curación (Bader y Eesa, 2011). El tejido de granulación exuberante (TGE) o “carne preud” es una complicación común en las heridas de los equinos ubicadas en la parte distal de las extremidades, con importantes pérdidas de tejido que cicatrizan por segunda intención. El tejido de granulación retrasa la cicatrización cuando supera el nivel de la piel y se extiende sobre los bordes epiteliales de la herida, y tiene como respuesta inflamatoria crónica denominándose así como tejido de granulación exuberante (Colahan *et al.*, 1988).

La etiología de la TGE parece ser multifactorial, es decir, que puede ser causado por error genético (p53), afectaciones en la síntesis de colágeno, alteraciones en la contractibilidad de la herida, producción excesiva de fibroblastos, respuesta exacerbada de la inflamación y un mal manejo de heridas.(Stashak y Theoret, 2008).

Aunque no existe actualmente un protocolo de tratamiento aceptado universalmente (Stashak y Theoret, 2008). El tratamiento va encaminado a la escisión del TGE que sobre sale por encima de la superficie de la piel, principalmente (Rose y Hodgson, 1993). Los tratamientos que se han descrito incluyen remoción quirúrgica, cauterización, uso de yeso, o el uso de medicamentos inhibidores que van desde los corticoesteroides, hasta los fármacos citotóxicos y astringentes. Estos procedimientos terapéuticos pueden utilizarse solos o combinados, según la localización, forma y tamaño de la herida (Bader y Eesa, 2011).

II. Justificación

Los equinos sufren cotidianamente lesiones dependiendo de su fin zootécnico. Esta investigación analiza la importancia que tiene el manejo de heridas y sus complicaciones subyacentes. El tejido de granulación exuberante (TGE) con gran frecuencia complica la curación de las heridas. Este tipo de heridas a menudo se retrasa y se complica en comparación con lo que ocurre en otras especies. La utilidad de esta investigación radica en la profundización del estudio de tejido de granulación exuberante, teniendo la finalidad de proponer un protocolo terapéutico a médicos veterinarios.

III. Objetivos

Objetivo general:

Revisar y establecer un tratamiento para evitar y resolver la formación de TGE mediante el entendimiento de los mecanismos por los cuáles se da su formación

Objetivos específicos:

- Entender el proceso fisiopatológico por el cual se da la formación del TGE
- Identificar y comparar la eficiencia de los tratamientos existentes.
- Establecer un tratamiento que brinde mayores ventajas, en comparación con los ya descritos, en cuanto a eficiencia y accesibilidad.

IV. Marco Teórico

4.0 Anatomía de la piel

La piel es el órgano más extenso del cuerpo su principal función es brindar un medio ambiente interno para el resto de los órganos, manteniendo una barrera efectiva que evite la pérdida de electrolitos, macromoléculas y agua (Nolasco, 2011).

Entre sus funciones están la protección contra el medio externo, movimiento y forma, producción de anexos cutáneos, termorregulación, almacenamiento de nutrientes, indicador de salud, inmunovigilancia, pigmentación, acción antimicrobiana, percepción e interacción con el medio, secreción y excreción de sustancias, mínima producción de vitamina D, entre otras (Acevedo, 2017).

4.1 División de la piel

Para su estudio y de manera generalizada, la piel se divide en tres capas: epidermis, dermis y tejido subcutáneo (Figura 1).

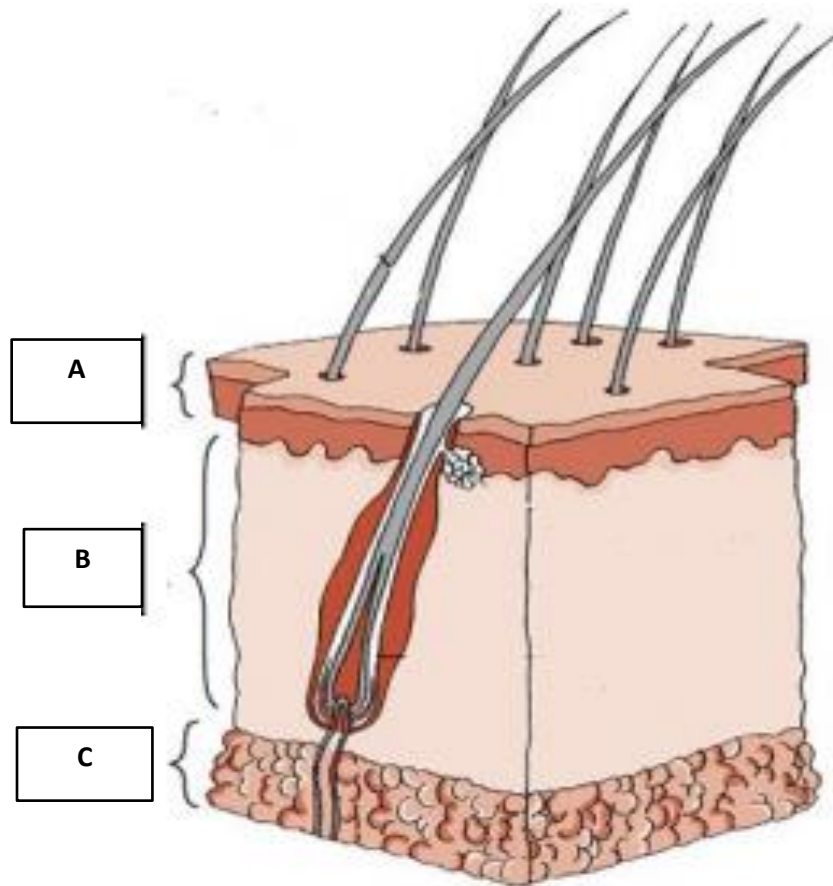


Figura 1. División de la piel: A) epidermis, B) dermis, c) tejido subcutáneo o hipodermis.

(Acevedo, 2017).

4.2 Epidermis

Es la estructura superficial de la piel constituida por queratina, proteína insoluble; no está vascularizada (Acevedo, 2017).

Para su estudio se divide en 5 estratos, el grosor dependerá de la zona corporal.

De la zona más profunda a la más superficial.

- a) Estrato basal: formada por células cuboidales de epitelio. Separa la epidermis de la dermis. En esta zona se distinguen tres tipos de células: proliferativas, de anclaje y células madre (pluripotenciales). Estas últimas al parecer relacionadas solamente con la repartición tisular en caso de lesión (Dunstan y Henry, 1995).
- b) Estrato espinoso: es denominado así porque sus células muestran delgadas prolongaciones citoplasmáticas de forma poligonal le dan aspecto histológico "espinoso" (Goldsmith, 1991). Tiene un espesor de 2 a 4 células en la piel con pelo corporal general, pero es mucho más gruesa a nivel de las uniones mucocutáneas, sobre el hocico y en la banda coronaria (Reed *et al.*, 2005).
- c) Estrato granular: las células comienzan a ser aplanadas, o toscamente granulares (fusiformes); Dependiendo del grosor que tenga el estrato corneo, el estrato puede llegar a ser muy denso y se puede llegar a observar cúmulos de queratohialina (Gartner y Hiatt, 2002).
- d) Estrato lúcido: capa de material queratinizado en una sustancia semifluida llamada eleidina, en donde se encuentran muchos lípidos ligados a proteínas. Representa la zona de transición entre el estrato granuloso y el estrato corneo (Acevedo, 2017).

- e) En el caso de los equinos el estrato lucido es una capa compacta totalmente queratinizada de células muertas. Carece de núcleos, es homogéneo y de tipo hialino. La piel equina carece de estrato lucido (Bosetal., 1990).
- f) Estrato córneo: Capa más superficial y el estrato más grueso de todos; consiste en varias hileras de células poliédricas formando una capa apretada. Estas células han sufrido profundos cambios bioquímicos y estructurales y radícan principalmente en bandas firmemente empaquetadas de queratina y filagrina en un medio proteico que reemplaza a la membrana celular y está formada por proteínas como la involucrina, la filagrina y la trichialina, entre otras (Prestley, 1993) (Figura 2).

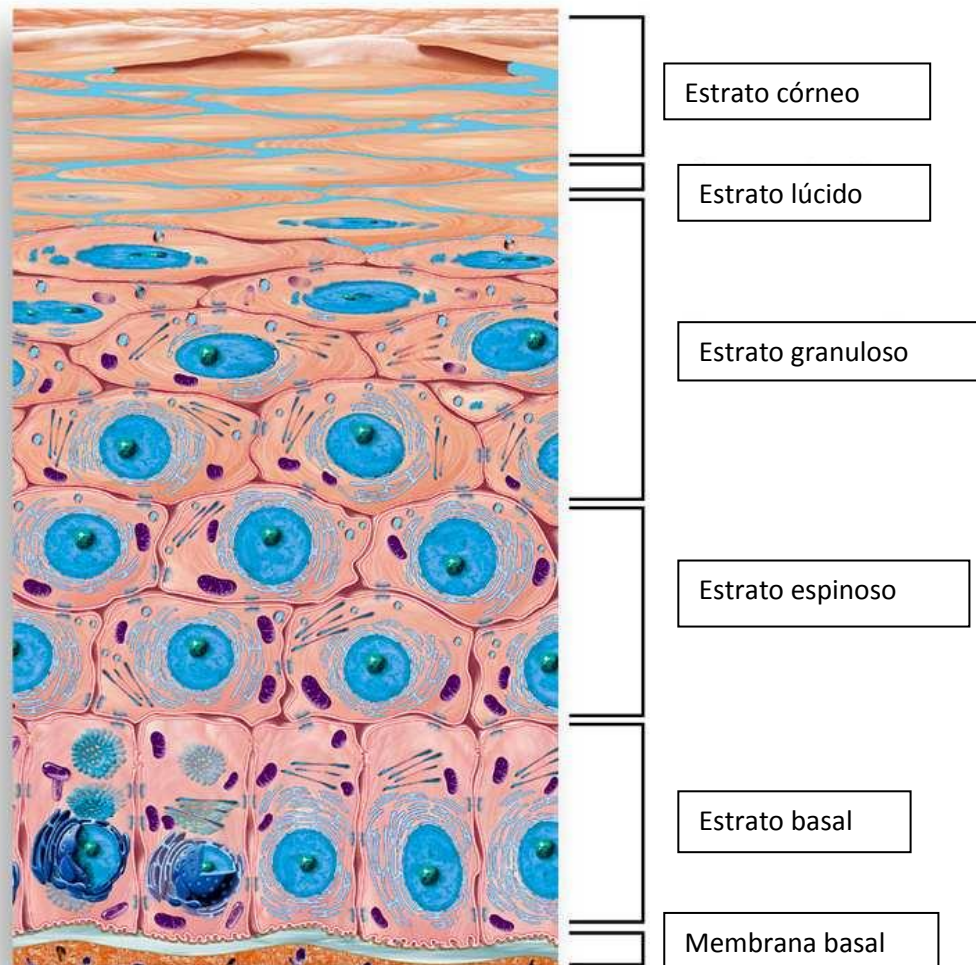


Figura 2. Capas de la epidermis (Acevedo, 2017)

4.3 Dermis

El 90% de las fibras dérmicas son colágeno, adicionalmente, se encuentran fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas e histiocitos, cromatóforos y células grasas; adicionalmente, contiene redes capilares, vasos linfáticos, nervios, músculos piloerectores y estructuras glandulares (Couchman,1991); la dermis se separa de la epidermis por medio de la membrana basal y a su vez presenta dos zonas, la papilar y la reticular, cuyo nombre se refiere a la distribución de las fibras de colagenasa, la zona papilar posee unas proyecciones en forma de dedos conocida como papilas dérmicas, las cuales aumentan la superficie de contacto con la epidermis (Goldsmith, 1993).

4.4 Tejido subcutáneo

También denominada como hipodermis. Forma la capa más profunda de la piel, es de origen mesenquimatoso (Scott, 1990). Por motivos funcionales algunas áreas carecen de este tejido por ejemplo mejillas, párpados, los labios, oído externo y el ano. Funciona principalmente como una zona de reserva hídrica y de energía en forma de grasa (ya que fundamentalmente está constituida por lóbulos de tejido adiposo); sin embargo, es importante en la termorregulación, protección y mantenimiento del contorno de la superficie (Berardesca y Borroni, 1995).

Los adipocitos también participan en la angiogénesis y pueden influir en la obtención de energía y apetito por vía endócrina a través de moléculas como la leptina. Además, en estudios hechos en humanos y ratones se han encontrado células pluripotenciales, con capacidad de formar adipocitos, osteoblastos, mioblastos o fibroblastos (Ding *et al.*, 1997).

5.0 Inmunología cutánea

La piel es la primera línea de defensa del organismo contra cualquier agresión física o biológica. Forma una fuerte barrera impenetrable de epitelio, protegido por células queratinizadas. A veces la piel recibe lesiones físicas como heridas, quemaduras o procedimientos quirúrgicos que exponen los tejidos blandos y los deja vulnerables a infecciones.

Estas infecciones la mayoría de las veces son eliminadas gracias al sistema inmunológico que se encuentra en la piel misma, y en el tejido linfoide asociado a piel (PALT). Los conceptos iniciales de PALT describieron los diferentes circuitos de tráfico de células inmunes entre la piel, los ganglios linfáticos y la circulación que brindaban una adecuada inmunovigilancia. Estos circuitos mostraron por fin, la gran importancia que tienen las células de Langerhans epidérmicas, un tipo especializado de células dendríticas (CDe) de la epidermis, y las células del sistema inmune innato de la dermis, para ensamblar respuestas iniciales contra agentes nocivos, lo que resultó en el concepto de 'sistema inmune dérmico (figura 7) (Klechevsky, 2013).

Dada a esta particular característica, nos es mucho más fácil describir los componentes generales que participan en la respuesta inmunológica cutánea y así poder entender los mecanismos de enfermedad por fallos en el sistema y respuesta inmune.

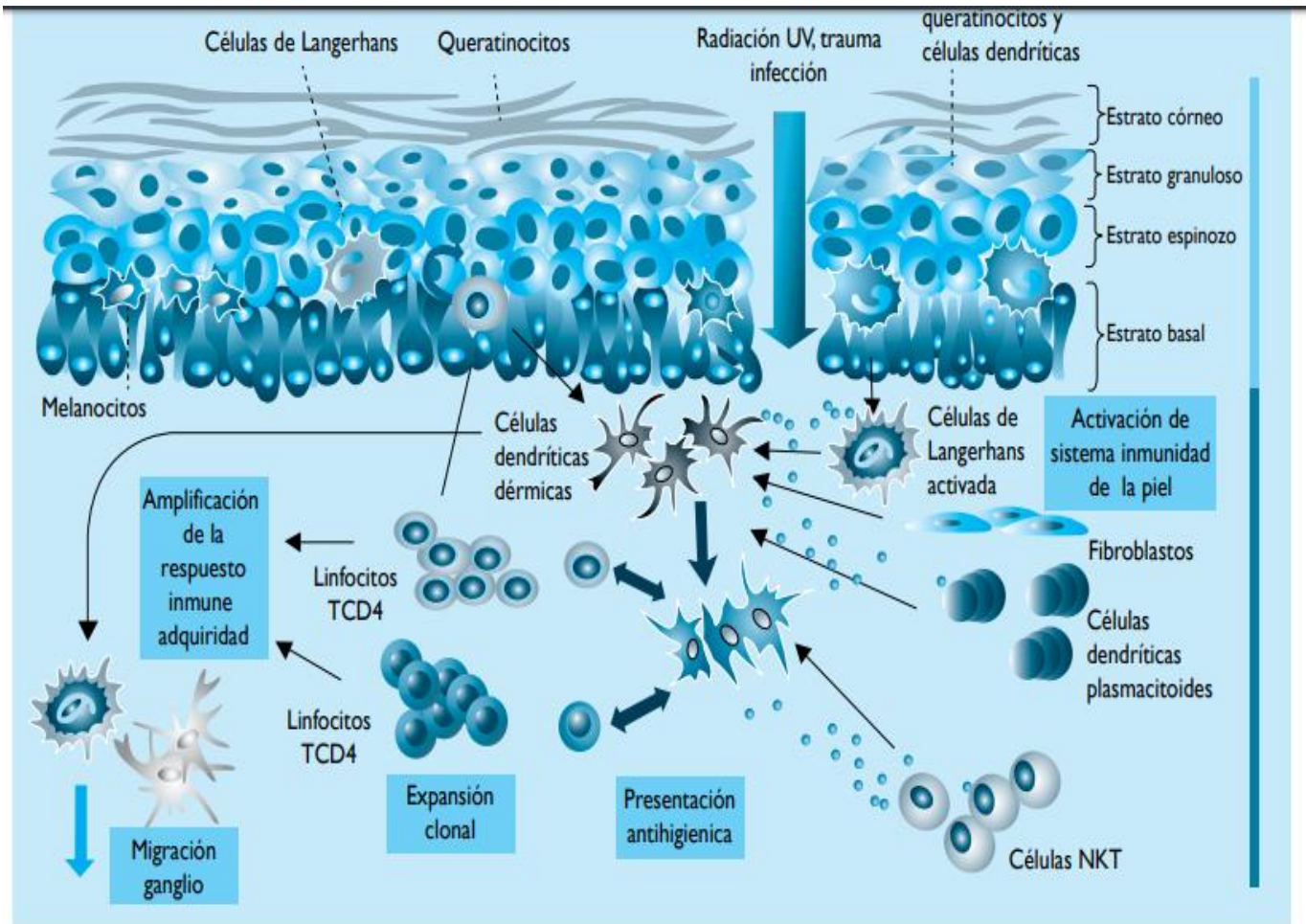


Figura 3. Localización de células guardianas residentes del sistema inmune en la piel, ante una lesión que dañe la integridad de la barrera (radiación UV, trauma, infección o irritantes) las células guardianas como queratinocitos y células dendríticas inician una coordinada respuesta para restaurar la homeóstasis. Los queratinocitos secretan células proinflamatorias que activan células dendríticas (CDe) dérmicas con o sin el antígeno, mientras las células de Langerhans procesan el antígeno para su presentación. Las CDe plasmáticas inician la secreción de interferón α . Los fibroblastos y las células NKT contribuyen al proceso, además que otras CDe dérmicas activan células T memoria. Las células T residentes pueden migrar a la epidermis para amplificar la interacción.

Fuente: M.V.Z. E.M.C.P.G. M. C. José Martín Acevedo Arcique. *Dermatología en Perros y Gatos*, Octubre, 2017. Pág. 25. Academia Mexicana de Dermatología E Inmunología Veterinaria A. C

Las células y moléculas responsables de inmunidad constituyen el **sistema inmunitario** de cualquier órgano, y la respuesta global y coordinada contra sustancias extrañas sea cual sea su origen, es la **respuesta inmunitaria**.

Debemos entender por esto que no importa donde se origine el estímulo nocivo, el sistema inmunitario siempre estará en el lugar de los hechos, y dependiendo de la magnitud de la agresión como una de las variables más importantes, será la respuesta inmunitaria local (roncha) o generalizada (anafilaxia) que se manifieste en el individuo (Janeway, 2002).

6.0 Heridas

Los caballos frecuentemente sufren heridas en relación a su hábitat, su uso, y su instinto natural. Que pueden ser mano de obra intensiva y costosa de manejar. Las heridas localizadas en la región del tronco son menos problemáticos y curan a un ritmo más rápido que las heridas localizadas en el aspecto distal de la extremidad (Auer y Stick, 2006).

Si bien las heridas generalmente constituyen una dolencia menor respecto a otras, la naturaleza inquieta de los caballos y su propensión al pánico cuando se asustan, pueden complicar su tratamiento, de allí la importancia del correcto manejo del paciente, adquiriendo relevancia en la práctica veterinaria equina (Priestley, 1993).

El caballo constituye una especie que necesita un adecuado tratamiento de las heridas, dado que las intervenciones inapropiadas pueden derivar en la formación de tejido de granulación exuberante (Adams, 1979).

La mayoría de las heridas en los caballos pueden ser clasificadas como incisiones, laceraciones, avulsiones y punciones (Baxter, 1998).

Incisiones: son producto de objetos afilados, tales como bisturí, vidrios, o metal. Los bordes de la piel son pulcramente escindidos, causando un mínimo trauma y contaminación del tejido adyacente. La mayor preocupación que se debe tener con estas heridas es la profundidad de la incisión y si involucra o no estructuras profundas como tendones o cápsulas articulares. Por lo general, en las incisiones se aplica el cierre primario de la herida (Baxter, 1998).

Laceraciones: heridas generalmente causadas por alambres, puertas de metal, o cualquier objeto angulado. Los bordes de la herida son irregulares y son de variable contaminación y trauma del tejido blando adyacente (Baxter, 1998).

Avulsiones: heridas en que el tejido ha sido arrancado, comúnmente ocurren en la parte dorsal de metacarpos o metatarsos y tarsos. Produce extenso daño del tejido adyacente y secundariamente a estructuras más profundas, tendones y hueso. La formación de secuestros es común después de este tipo de heridas cuando el hueso es expuesto. La gran mayoría de estas heridas debe ser manejada mediante cicatrización por segunda intención (Baxter, 1998).

Punciones: son causadas por objetos afilados que penetran los tejidos, tales como clavos, tornillos, palos y astillas. A variables profundidades con mínimo daño superficial. La mayoría de las punciones lucen como benignas pero pueden resultar en serias lesiones, por las siguientes razones: el objeto acarrea suciedad, desechos y bacterias profundamente en la herida, la herida puede penetrar estructuras sinoviales. Además, la herida externa es pequeña lo que impide un buen drenaje, y la profundidad y localización de la herida es difícil de determinar (Baxter, 1998).

La más común de las heridas sufridas por los caballos es la laceración. Las laceraciones ocurren con mayor frecuencia en la parte distal de los miembros. A su vez, las grandes pérdidas de tejido, la excesiva tensión de la piel, la contaminación, e infección dificultan el tratamiento de estas heridas por cierre primario y cicatrización por primera intención (Gómez y Hanson, 2005).

6.1 Cicatrización

El proceso de cicatrización de heridas. Es un mecanismo que depende de la homeostasis y de un estado inflamatorio inicial, causado por una lesión de acuerdo a la reparación y regeneración de la piel (Gartner y Hiatt, 2002). En caballos; tiene como particularidad especial, pues con extrema facilidad genera el proceso de reparación, con la aparición de una reparación patológica de la lesión (Kwonchka, 1993). Para su estudio se ha dividido en dos formas llamadas cicatrización por primera intención y cicatrización por segunda intención (Wilmink y Weren, 2005). En el caso de la cicatrización por primera intención, el proceso de reparación se lleva a cabo en condiciones óptimas y con buena aposición de los márgenes en la herida. En la cicatrización por segunda intención, la reparación se lleva a cabo en condiciones desfavorables, como por ejemplo, cuando existe mala aposición de los márgenes de la herida o cuando factores intrínsecos o extrínsecos inhiben la reparación (Wilmink y Weren, 2005).

Es importante enfatizar que los cambios celulares y bioquímicos que ocurren en la cicatrización por primera y segunda intención son esencialmente los mismos. La diferencia radica únicamente en la intensidad y severidad de los cambios, o sea, de la neovascularización, fibrosis e inflamación (Orsini y Divers, 2007).

6.1.1 Cicatrización por primera intención

1) Fase inflamatoria:

Durante esta fase células polimorfonucleares (PMN) y macrófagos. Para que las células salgan de torrente sanguíneo hacia el sitio dañado se requieren cambios secuenciales que en conjunto dan como resultado la fagocitosis y destrucción del agente agresor. (Cotran *et al.*, 1994). Los pequeños vasos de la herida se contraen, presumiblemente bajo la influencia de catecolaminas (Stashak, 1991). Esto es seguido por una vasodilatación y aumento en la permeabilidad de vénulas en respuesta a la liberación de sustancias vasoactivas desde el tejido dañado. Proteínas plasmáticas migran hacia la herida y reaccionan para formar un tapón de fibrina que rápidamente obstruye los linfáticos y localiza la respuesta inflamatoria (Bertone, 1989).

La respuesta inflamatoria implica una respuesta vascular y celular, las que se combinan para defender al organismo contra sustancias ajenas y eliminar tejido muerto para preparar el proceso de reparación subsecuente. La amplitud de la respuesta inflamatoria generalmente está correlacionada fuerte y positivamente con la severidad del trauma (Theoret, 2001). Los componentes celulares de la fase inflamatoria son leucocitos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos derivados de monocitos, los cuales migran en conjunto y proporción en la circulación. Inicialmente, el tipo de célula predominante son los PMN, de corta vida cumpliendo mayormente un rol fagocítico (Theoret, 2001). El rol primario de los neutrófilos es de primera línea de defensa en heridas contaminadas. La afluencia celular comienza tempranamente y el número de neutrófilos aumenta hasta alcanzar en el tejido dañado un máximo a las 24 a 48 horas después. Una vez que

llegan al sitio de la herida, destruyen restos a través de fagocitosis y subsecuentes mecanismos enzimáticos y de radicales-oxígeno (Theoret, 2001).

Theoret, (2001) señala que los mecanismos moleculares que regulan este proceso no están completamente comprendidos, pero aparentemente los factores de crecimiento son importantes mediadores. Cuando ocurre el daño, la producción y secreción de estos factores es inducida mayormente por plaquetas y macrófagos ubicados en el borde de la herida con lo cual se inicia el proceso de inflamación y reparación. Factor de necrosis tumoral- α (TNF α) e interleucina-1 (IL-1) activan la migración de células fagocíticas y la liberación de agentes oxidativos, aumentan la permeabilidad endotelial, inducen la adhesión de moléculas en el endotelio e intensifican su propia producción y de otros mediadores de la inflamación, incluyendo factores de crecimiento (Cotran, 1994). Posteriormente interleucina-6 (IL-6) alcanza un máximo y suprime la producción de TNF α e IL-1. IL-6 además trabaja junto con IL-1 durante la reparación de la herida en el reclutamiento de fibroblastos y células endoteliales. Las células quimiotácticas inducen y activan moléculas de adhesión en los leucocitos y endotelio, por lo tanto, una directa migración leucocitaria. Además, inducen la secreción de enzimas lisosomales y la liberación de sustancias oxidativas (Cotran, 1994).

2) Fase de debridamiento:

La fase de debridamiento comienza alrededor de 6 horas después de producida la herida y termina a las 12 horas (Stashak, 1991). Neutrófilos y monocitos son estimulados quimiotácticamente a través de leucotaxina y por un factor promovedor de migración proveniente de nódulos linfáticos, hacia la herida con lo cual comienza el proceso de limpieza (Stingl, *et al.*, 1978). Los neutrófilos liberan

varias enzimas y prostaglandinas de la serie E, las cuales atacan los desechos extracelulares y facilitan la degradación de tejido necrótico. Las plaquetas que migran a la herida en los primeros estadios y por un corto tiempo, liberan localmente potentes factores de crecimiento activos (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005). Los monocitos cambian a macrófagos cuando entran a la herida y fagocitan tejido muerto y desechos externos. En adición a la formación de macrófagos, los monocitos se unen para formar células gigantes multinucleadas o transformarse en histiocitos o células epitelioides. Una importante función de los monocitos es la de atraer fibroblastos hacia la herida y probablemente estimularlos a que maduren para la síntesis de colágeno. La duración de esta fase obviamente depende de la cantidad de desechos y el grado de contaminación en la herida (Stashak, 1991).

3) Fase de reparación:

Stashak (1991) divide la fase de reparación en cuatro eventos macroscópicamente aparentes: inflamación, formación de tejido de granulación, contracción de la herida y la epitelización.

Inflamación: durante esta fase células polimorfonucleares y macrófagos migran al sitio de la herida para eliminar bacterias que contaminan el tejido no viable. Además, los macrófagos liberan una gran cantidad de sustancias biológicamente activas que son esenciales para el reclutamiento de más células inflamatorias y mesenquimales que inician el proceso de reparación (Cotran *et al.*, 1994).

Formación de tejido de granulación: Fibroblastos, células endoteliales y macrófagos se mueven en el espacio de la herida como una unidad y son dependientes entre sí (Clark, 1985). Los macrófagos proporcionan una fuente continua de citoquinas y factores de crecimiento necesarios para la estimulación

de fibroplasia y angiogénesis, los fibroblastos construyen una nueva matriz extracelular (ECM) necesaria para apoyar el crecimiento hacia dentro de células, y los vasos sanguíneos a transportar oxígeno y los nutrientes necesarios para el metabolismo celular (Clark, 1993). Los fibroblastos utilizan el coágulo de fibrina como una matriz provisional y rápidamente reemplazan con un nuevo ECM que consiste en glicoproteínas (fibronectin y laminina), los proteoglicanos (ácido hialurónico), y colágenos (inicialmente sobre todo tipo III, más tarde Grupo I) (Wilmink et al., 2005). La granulación del tejido es la brecha y base para la contracción de la herida y la migración epitelial.

Contracción de la herida: es causada por la acción de diferenciación de fibroblastos (miofibroblastos) en el tejido de granulación, que contienen filamentos de actina de músculo liso. La contracción de estos fibroblastos hace que los bordes de la herida se mueven de forma centrípeta (Darby *et al.*, 1990) Reduciendo el área de la herida por medio de la piel de espesor total inicial. La contracción de la herida determina en gran medida la velocidad de cicatrización por segunda intención de heridas y la apariencia estética final de la cicatriz.

Epitelización: La epitelización se produce durante la fase final de cierre de la herida y es un proceso lento (1 mm por 10 días como máximo en las heridas de las extremidades de los caballos) (Stashak, 1991). Aunque la epitelización comienza unas horas después de trauma con la migración de las células epiteliales, macroscópicamente, sólo puede observarse a partir de aproximadamente 2 semanas después de la herida. La proliferación se produce después de aproximadamente 2 días, evocados por la secreción de muchas citoquinas, factores de crecimiento, fibroblastos, células inflamatorias, y los

propios queratinocitos (Clark, 1993). La epitelización se ve afectada por los restos de fibrina del coágulo e inflamación crónica (Stadelman *et al.*, 1998). El epitelio recién formado carece de anexos de la piel, es delgada y frágil, ya que tiene pocas proyecciones epidérmicas (Jacobs *et al.*, 1984). Y esta parte de la herida permanece visible como una cicatriz superficial.

4) Fase de maduración:

La fase final de la reparación de heridas envuelve la reorganización de la matriz extracelular. La eliminación de los componentes de la matriz provisional, tales como fibronectina y hialuronato, es acompañada por la secreción de proteasas hacia la herida (Theoret, 2001). La fase de maduración se caracteriza por una reducción en el número de fibroblastos con un equilibrio en la producción y lisis de colágeno (Staskak, 1991). A medida que el contenido de colágeno se estabiliza, varios tipos de colagenasas remueven fibras de colágeno afuncionales y no necesarias. Durante el curso de maduración y remodelación, la resistencia de la herida es alcanzada como resultado del aumento de uniones intermoleculares e intramoleculares cruzadas de fibras de colágeno y por un cambio en la forma física de las fibras. Las fibrillas aumentan levemente en grosor, compactándose y agrupándose en paquetes. El tejido cicatricial de una herida en reparación inicialmente es completamente vascular, celular y rosado, pero a medida que ésta madura y se contrae, los vasos sanguíneos y células se hacen menores y la cicatriz se vuelve blanca y aplanada (Wilkink *et al.*, 2005).

5.1.2 Cicatrización por segunda intención

Las heridas de las extremidades de los caballos aumentan casi el doble de su tamaño original después de 2 semanas, con una disminución posteriormente lenta, recuperando su tamaño original sólo después de 6 semanas (Wilmink *et al.*, 1999).

1) Fase inflamatoria

Un tejido de granulación sano se desarrolla más rápidamente, mientras que sigue siendo irregular y purulenta en los caballos durante más tiempo, con los depósitos de fibrina persistentes (Wilmink *et al.*, 2005). Histológicamente, el reflujo de los leucocitos en la herida es más rápido en otras especies mientras que en caballos, resultando en un mayor número de células polimorfonucleares (PMN) durante los primeros 3 semanas del proceso de curación. Las células PMN desaparecen rápidamente. En los caballos, es más lento, y el número inicial de PMN's es menor, pero a partir de entonces permanece persistentemente elevados (Wilmink *et al.*, 1999). Como investigación adicional se demostró que los leucocitos producen especies más reactivas de oxígeno (ROS), que son necesarias para la destrucción bacteriana (Wilmink *et al.*, 2003). También produjeron altos niveles iniciales de varios mediadores inflamatorios (factor de necrosis tumoral- α (TNF α), interleucina (IL) -1, quimioatrayentes, y factor de crecimiento transformante- β (TGF β) (Wilmink *et al.*, 2003). Que son esenciales para el refuerzo de la respuesta inflamatoria, para la inducción de tejido de granulación, y para la contracción de la herida. La mayor producción de estos mediadores puede explicar el mayor influjo de leucocitos en las heridas. Los leucocitos migrados, a su vez, liberan sustancias

biológicamente más activas, creando así un bucle de retroalimentación positiva que mejora aún más la respuesta inflamatoria (Rook y Balkwil, 1998).

Este bucle puede explicar el desbridamiento más rápido de depósitos de tejido celular y la fibrina no viables y cuanto más eficiente sea la defensa local contra bacterias contaminantes, resultando en una mejor prevención de la infección de la herida (Wilmink *et al.*, 2002).

Una respuesta inflamatoria aguda fuerte evita así el desarrollo de inflamación crónica y conduce a la preparación más rápida de la herida para su reparación. De hecho, la inflamación crónica perpetúa la liberación de enzimas que dañan los tejidos lisosomales, así como mediadores, tales como TGF β , que estimula la fibroplasia, lo que lleva a la formación de tejido de granulación exuberante (Roberts *et al.*, 1986) y la inhibición de la contracción.

En resumen, la respuesta inflamatoria en potros es un iniciador más eficiente de cicatrización de la herida, mientras que la producción inicial más baja de TNF α , IL-1, factores quimiotácticos, TGF β , y ROS en caballos puede explicar la débil inicio de la respuesta inflamatoria y la persistencia resultante de la inflamación.

2) Formación de tejido de granulación

El tejido de granulación se forma más rápido en los caballos que en otras especies (Clark, 1985). Este nuevo y el tejido abundante parecen empujar los bordes de la herida aparte, lo que puede explicar por qué las heridas de las extremidades de los caballos se agrandan de manera tan dramática después de 2 semanas.

Además, el tejido de granulación es atravesada por ranuras y hendiduras para un período mucho más largo y presenta una superficie purulenta hasta la semana 5 después de la creación de la herida (Wilmink *et al.*, 2005) que podrán referirse a la

aparición débil y tardío de la fase inflamatoria. Por el contrario, el tejido de granulación de las heridas normalmente es suave y regular, de color rosado que es significativamente más rápido que en heridas de caballos.

Es evidente microscópicamente que los fibroblastos continúen proliferando en las heridas de caballos incluso después de la formación de tejido de granulación. Contrario a otras especies los fibroblastos, que la proliferación cesa en este momento. Además, el tejido de granulación parece ser caótica y sujeto a la inflamación persistente en los caballos, mientras que se organiza con regularidad en las heridas de otras especies (Wilmink *et al.*, 2005).

Como se mencionó anteriormente, puede existir una relación causal entre persistente inflamación y la proliferación continua de fibroblastos y la síntesis de tejido de granulación a través de la actividad de los mediadores como TNF α , IL-1, IL-6, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TGF β , y factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), que son para inducir fibrosis (Kobacks, 1991). La formación de tejido de granulación es intervenida por TNF α , IL-1, y TGF β que a su vez media la migración y proliferación de fibroblastos y células endoteliales. Aparentemente, el saldo de mediadores in vivo es más importante que los niveles reales en la determinación de la tasa de proliferación celular, subrayando una vez más la importancia del curso general de la respuesta inflamatoria.

La formación de tejido de granulación en los caballos es, por tanto excesivamente rápido, no sólo en comparación con otras especies, como se ha encontrado en el pasado (Miller *et al.*, 2000). Pero en comparación con otras especies y específicamente en ponis. La rápida formación y proliferación persistente, sin duda

relacionada con una implacable respuesta inflamatoria, probablemente como resultado la formación de tejido de granulación exuberante (Kobacks, 1991).

3) Contracción de la herida

La contracción es importante para la cicatrización de heridas en la especie equina, ya que se traduce en el cierre rápido de la herida de la piel de espesor total. En consecuencia, la contracción de la herida es un determinante crítico de la velocidad de la cicatrización por segunda intención, así como su apariencia final (Miller *et al.*, 2000). La contracción de la herida se produce cuando las fuerzas ejercidas por el miofibroblastos superen las fuerzas centrífugas y la resistencia local al movimiento del medio ambiente.

Por lo tanto, las diferencias respecto a heridas en otras especies se relacionan muy probablemente con las fuerzas contráctiles generadas por los miofibroblastos en el tejido de granulación. Aunque los miofibroblastos están mejor organizados en las heridas en otras especies (Wilmink *et al.*, 1999). La capacidad inherente de la contracción de los fibroblastos ponis y caballos es similar, al menos *in vitro* (Tehoret *et al.*, 2002). Esto sugiere que los factores ambientales, tales como la presencia de mediadores inflamatorios, determina las fuerzas contráctiles ejercidas por miofibroblastos, y por lo tanto el grado de contracción de la herida. De hecho, en los mediadores inflamatorios, particularmente TGF2, ejerce principales efectos de contracción de la herida. Curiosamente, se ha demostrado que los niveles de TGF2 son significativamente más altos en el tejido de granulación temprana de heridas en este caso de pony (De Martin y Theoret, 2004).

Esto puede explicar la organización más rápida de miofibroblastos y cuanto más extensa sea la contracción de la herida en ponis, ya que TGF2 estimula la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos (Desmoulière *et al.*, 1993), creando otras condiciones necesarias para la contracción y realza las fuerzas contráctiles. Además, debido a otros mediadores inflamatorios, tales como la prostaglandina (PG) E1, PGE2, TNF1, IL-1, IL-6, y el interferón γ (IFN γ) inhiben la contractilidad (Igotz *et al.*, 1989), La inflamación crónica característica de respuesta inflamatoria de las heridas de caballos podría exacerbar la deficiente contracción en heridas.

En resumen, la mayor contribución de la contracción de la herida al cierre en otras especies en comparación con los caballos da lugar a un proceso de curación más rápida de la herida por segunda intención que de primera intención (Montesano y Orci, 1988). Estas diferencias en cuanto a la contracción de la herida no son causadas por disparidad en la capacidad contráctil de los fibroblastos, sino por los mediadores presentes en el tejido de granulación.

4) Epitelización

Epitelización es la fase más lenta del proceso de curación de heridas y concluye con el cierre de la herida. Durante las primeras semanas de curación, la actividad mitótica de las células se hace presente después de la tercera semana, sin embargo, una relación inversa entre el área epitelializada y la herida. Se desarrolla la contracción: las heridas que muestran más contracción muestran menos epitelización (Wilmink *et al.*, 1999). Es probable que esto esté relacionado con una disminución en la longitud de los márgenes de la herida que migran y proliferan células epiteliales. Por lo tanto, se ve más epitelización cuando la herida limitada

se produce una contracción, comúnmente en las heridas de las extremidades de (Jacobs *et al.*, 1984) que conduce a un área más grande de epitelio de calidad inferior recién formado y en cicatrices más pronunciadas (Montesano y Orci, 1988). La epitelización también se ve afectada por la inflamación persistente, que promueve la liberación de leucocitos de productos tóxicos y enzimas lisosomales. Alterando el equilibrio crítico de citoquinas y factores de crecimiento en el que las células epiteliales dependen (Stadelmann *et al.*, 1998).

Diferencias de cicatrización por segunda intención entre las heridas del cuerpo y las extremidades

La experiencia clínica sugiere que la curación de las heridas de las extremidades a menudo se retrasa y complica, mientras heridas extensas del cuerpo por lo general sanan muy bien. Estas impresiones han sido experimentalmente confirmado y de mayor investigación (Jacobs *et al.*, 1984).

1) Fase inflamatoria

El influjo de leucocitos es más rápido en las heridas del cuerpo que en las heridas de las extremidades, lo que resulta en mayor número durante las primeras 3 semanas de cicatrización en las heridas del cuerpo. A partir de entonces, el número de PMN's disminuye más rápidamente en las heridas del cuerpo que en las heridas de las extremidades (Berry y Sullins, 2003).

La investigación adicional conforme a la respuesta inflamatoria local ha demostrado que el número de macrófagos antes y durante la inflamación local es significativamente mayor en heridas del cuerpo que en las extremidades. Aunque los niveles de citoquinas proinflamatorias TNF α , IL-1, e IL-6, producidos principalmente por los macrófagos, no difieren. Al contrario del lento influjo de leucocitos, la producción de quimio atrayentes es significativamente mayor en las extremidades, al parecer como resultado de la mayor susceptibilidad a repetir el sangrado del tejido de granulación (Berry y Sullins, 2003). Curiosamente, la expresión temporal de TGF β , procedentes de leucocitos y fibroblastos, difiere entre los dos sitios. TGF β total, TGF β activa, y TGF- β 1 llegan a un pico en heridas del cuerpo durante los primeros días, después de lo cual los niveles vuelven a su normalidad. Los niveles también llegan a un pico temprano en las heridas de las

extremidades, pero siguen siendo persistentemente elevados a partir de entonces (Hashimoto *et al.*, 2002).

La respuesta inflamatoria más fuerte y más corta en las heridas corporales en comparación con heridas en las extremidades no puede explicarse por diferencias en la producción de mediadores inflamatorios por leucocitos. De hecho, los leucocitos sistémicos son genéticamente idénticos y por lo tanto se puede esperar que exhiban funciones similares, independientemente de su entorno, aunque pueden existir diferencias sutiles en la forma en que se activan en varios sitios del cuerpo (Theoret *et al.*, 2002).

Las variaciones en la respuesta inflamatoria pueden por lo tanto relacionarse con diferencias en el entorno anatómico, como la temperatura local, la perfusión local y la población de leucocitos residentes. Temperatura ligeramente más alta en heridas corporales en comparación con extremidades. Las heridas pueden acelerar los procesos biológicos en general. Las capas más profundas de las heridas de las extremidades a menudo consisten en hueso o tendón cortical, mientras que casi invariablemente corresponden al músculo en las heridas corporales, lo que ofrece una mejor perfusión, dando como resultado un suministro más rápido de nutrientes, oxígeno, mediadores y leucocitos. Además, la población leucocitaria residente puede diferir entre varios sitios del cuerpo (Berry y Sullins, 2003).

También es posible que existan diferencias locales en los lechos vasculares, la presencia de receptores, y la reacción a las citoquinas, que pueden influir en la migración de leucocitos. Mayor número de leucocitos inmigrantes o residentes (Desmoulié`reet *al.*, 1993).

Intensificar la respuesta inflamatoria a través de un mecanismo de retroalimentación positiva y puede explicar el inicio más rápido de la respuesta inflamatoria en el cuerpo en comparación con heridas de extremidades. Esto resulta más rápido el desbridamiento y una transición anterior a la reparación en heridas corporales (Wilkink *et al.*, 2005).

2) Formación de tejido de granulación

El tejido de granulación se forma más lentamente y su superficie se acorta. Tiempo para volverse regular, rosado y saludable en heridas corporales en comparación con heridas en las extremidades (Miller *et al.*, 2000). Esto corresponde microscópicamente a una rápida desaparición de hendiduras que contienen depósitos de fibrina y restos en heridas corporales, sin duda en relación con la respuesta inflamatoria más fuerte del último. Además, la proliferación de fibroblastos cesa antes en las heridas corporales, quizás en respuesta a los niveles decrecientes de TGF β y las células y los ECM logran una orientación regular anterior (Gartner y Hiatt, 2002). A la inversa, persisten los niveles de TGF β en heridas de extremidades favorecen el desarrollo de tejido de granulación exuberante, porque TGF β no solo estimula la inflamación y contracción, pero media la migración y la proliferación de fibroblastos y células endoteliales (Zabel *et al.*, 2005). La extremidad simplemente refleja la influencia del entorno local en la función celular.

3) Contracción de la herida

La investigación ha confirmado que la contracción de la herida inicia más rápidamente y es más pronunciada en las heridas del cuerpo que en las heridas de las extremidades (Cotran, 1994). La restringida contracción puede ser el resultado de fuerzas centrípetas más débiles, fuerzas centrífugas más fuertes, o una mayor resistencia local en las heridas de las extremidades en comparación con las heridas del cuerpo. Las fuerzas centrípetas ejercidas por los miofibroblastos deben ser equivalentes en diferentes sitios del cuerpo, debido a que la capacidad de contracción inherente de los fibroblastos de la extremidad y el cuerpo es similar (Wilkink *et al.*, 2005).

Además, los niveles de TGF β , un instigador importante de la contracción de la herida, no serán inferiores en las heridas de las extremidades que en las heridas corporales. Las fuerzas centrífugas ejercidas por el medio ambiente parecen ser más pequeñas en las extremidades, lo que se evidencia por heridas experimentales que aumentan significativamente menor en este lugar que en el cuerpo inmediatamente después de la creación (Tehoret *et al.*, 2001). Por lo tanto, difiere en la contracción de la herida entre las heridas del cuerpo y las extremidades, sin duda, se refieren a una disparidad en la resistencia local, que es probablemente mayor en las extremidades, ya que la piel es más rígidamente fija al esqueleto en esta área (Theoret *et al.*, 2002).

Se sabe que la resistencia a la contracción puede inducir la expresión de más de TGF β , que posteriormente puede regular a la baja TGF β receptores y limitar la respuesta de los fibroblastos (MWJ Ferguson, DDS, PhD, comunicación personal, 2000). Esto apoya el hallazgo de que el TGF segundo persisten niveles y que los

fibroblastos son menos diferenciados y organizada en las heridas de las extremidades (Theoret *et al.*, 2001), que parece ser desfavorable para la contracción de la herida. Por otra parte, los resultados de contracción limitadas en retrasada reducción de tamaño de la herida y contribuye a la prolongada inflamación persistente y TGF β los niveles, ya que el área expuesta a los estímulos ambientales sigue siendo más grande. Prolonga la inflamación inhibe la contracción, se perpetúa así, y contribuye a la formación de tejido de granulación exuberante, lo que, a su vez, impide físicamente la contracción de la herida (Greenhalgh, 1998)

4) Epitelización

La relación inversa entre la epitelización y la contracción de la herida. Probablemente los resultados de la disminución en la longitud de los márgenes de la herida por medio de contracción, a partir de la cual se produce la epitelización. La epitelización limitada y la pronunciada contracción de la herida da lugar a cicatrices estrelladas en las heridas corporales (Wilmink y Weren, 2005). Mientras en heridas de extremidades que muestran comparativamente más epitelización desarrollan un área más grande de neoepitelio de calidad inferior y de cicatrices más pronunciadas, que tienden hacia una forma circular. El efecto de la epitelización más rápida de la velocidad de curación es limitada, porque el proceso es inherentemente lento (Kwonchka, 1993).

7.0 Origen del tejido de granulación exuberante

Dos razones importantes para la alta incidencia de granulación exuberante el tejido en las heridas de las extremidades de los caballos es el desarrollo de una inflamación crónica (Wilmink *et al.*, 2003) y el uso común de vendas en el tratamiento de dichas heridas. La inflamación crónica puede desarrollarse como resultado de otros factores, como secuestro óseo, cuerpos extraños, interrupción de la herida por el movimiento o el uso de agentes irritantes o cáusticos en la herida, pero también puede desarrollarse inherentemente en los caballos debido a una menor Respuesta inflamatoria aguda efectiva (Cotran, 1994). La débil respuesta inflamatoria aguda y la consiguiente respuesta inflamatoria crónica contribuyen a la formación de tejido de granulación exuberante y menor grado de contracción de la herida (Theoret, 2001). El primero, con niveles más bajos de TGF β , retarda la diferenciación de fibroblastos en proliferación y síntesis en miofibroblastos, lo que promueve la formación de tejidos y restringe la contracción. Durante este último, varios mediadores (TNF α , IL-1, IL-6, PDGF, TGF β y bFGF) estimulan adicionalmente la formación de tejido de granulación exuberante y otros (PGE1, PGE2, TNF α , IL-1, IL-6 e IFN γ) inhiben la contracción: la influencia mutua de la inflamación crónica, el desarrollo de tejido de granulación exuberante y la falta de contracción de la herida dan como resultado un proceso de auto perpetuación (Ignatz *et al.*, 1989).

7.1 Desarrollo del tejido de granulación exuberante

La formación de tejido de granulación exuberante es una complicación frecuente en las heridas de las extremidades de los caballos que cicatrizan por segunda intención. El tejido de granulación exuberante es típicamente poco saludable en apariencia, su superficie está plagada de muchos surcos y hendiduras, y que sobresale por encima de los márgenes de la herida. Las hendiduras contienen depósitos de fibrina que no han sido aprobados por la respuesta inflamatoria aguda; la inflamación crónica se produce y la proliferación es activa. En el examen histológico, el tejido tiene una apariencia caótica, con una desorganización celular (Baxter, 1998).

Fisiológicamente, el tejido puede producir más TGF β , y una mayor población de fibroblastos se traduce en un mayor número de TGF β receptores, estimulando la formación de excesiva de nueva matriz extracelular (ECM) (De Martin y Theoret, 2004). Un estudio reciente sugiere que la acumulación excesiva de ECM dentro de las heridas de los caballos también puede ser causada por la oclusión microvascular y una deficiencia en la apoptosis. Las señales de apoptosis que surgen de la migración del epitelio se retrasan más allá de un punto de tiempo específico (es decir, si la herida permanece abierta más de 2 a 3 semanas) por consecuencia la apoptosis es permanentemente deteriorada (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005) Por tanto la oclusión microvascular resulta en hipoxia en la cual estimula la producción excesiva de componentes de ECM por fibroblastos por medio de la regulación de factores angiogénicos y fibrogénicos tales como TGF β . Además, la apoptosis alterada conduce a la persistencia de un número excesivo de los fibroblastos, lo que agrava el desequilibrio entre la síntesis de colágeno y la

degradación, en última instancia conduce a la formación de tejido excesivo (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005).

La p53 es una proteína clave involucrada en la regulación de la apoptosis. y se dobla como un regulador negativo de la proliferación celular. Causa la detención del ciclo celular en respuesta al ADN. Daño, permitiendo que el ADN se repare. Si la reparación no es exitosa, p53 promueve la apoptosis al aumentar la expresión de muchos genes pro-apoptóticos, como *bax*, y disminuyendo la expresión de genes que inhiben la apoptosis, como *bcl-2* (Haupt *et al.*, 2003). p53, también desempeña un papel directo en la apoptosis al interactuar físicamente con otras proteínas pro-apoptóticas. El p53 mutante pierde la capacidad de unirse a las secuencias de ADN específicas, y por lo tanto su actividad de transcripción, permitiendo la expresión constitutiva de *bcl-2* y otros genes que inhiben la apoptosis. La proteína p53 mutante se acumula en tejidos y líneas celulares de fibroblastos derivadas de tejidos queloides pero no en fibroblastos cultivados de piel sana (Saed *et al.*, 1998).

Por lo tanto, parece que el tejido de granulación se convierte en exuberante como resultado de una fibroplasia desregulada, mientras que la regresión normal de la respuesta inflamatoria aguda debe ocurrir, así como una disminución en la síntesis de componentes de ECM y diferenciación de fibroblastos proliferativas y sintéticos en miofibroblastos contráctiles (Haupt *et al.*, 2003).

7.2 Diferencias macroscópicas y microscópicas con otras enfermedades

El tejido de granulación exuberante a nivel histopatológico, podría confundirse con otras enfermedades. La interpretación y aplicación de los resultados es el punto clave para realizar un diagnóstico y tratamiento correcto. Realizando una comparativa macroscópica y microscópica de otras enfermedades, por mencionar algunas; habronemiasis, sarcoide equino, granulomas micóticos o bacterianos, infecciones secundarias son frecuentemente observadas, siendo relevantes en la clínica equina (Maciel *et al.*, 2008). El tejido de granulación exuberante de manera macroscópica se observa esponjoso, friable, de color rojo intenso, tiene tejido de granulación compuesto por vasos de pequeño calibre dentro del tejido de granulación inmaduro y un infiltrado celular inflamatorio agudo, aumento moderado de la vascularidad e infiltrado inflamatorio compuesto por numerosos neutrófilos y un número variable de eosinófilos (figura 3). Los macrófagos y mastocitos se detectan a un nivel mínimo ubicados perivascularmente. Se observa notablemente fibrosis moderada, contiene fibras de colágeno de tipo no queloide cualitativamente engrosadas con una orientación al azar y un patrón de espiral. Presencia de miofibroblastosa nivel dérmico en grandes cantidades; diferencia histológica principal (Figura 4). No hay presencia de fibras elásticas. Carece de una cubierta epidérmica, el fomento de una persistente y deficiente respuesta inflamatoria rica de neutrófilos es característico principalmente en las extremidades de los equinos (Maciel *et al.*, 2008). Los productos de las células inflamatorias pueden ser quimiotáctica y mitogénica, fomentando el desarrollo excesivo de tejido de granulación (Chiapa y Becker, 2007).

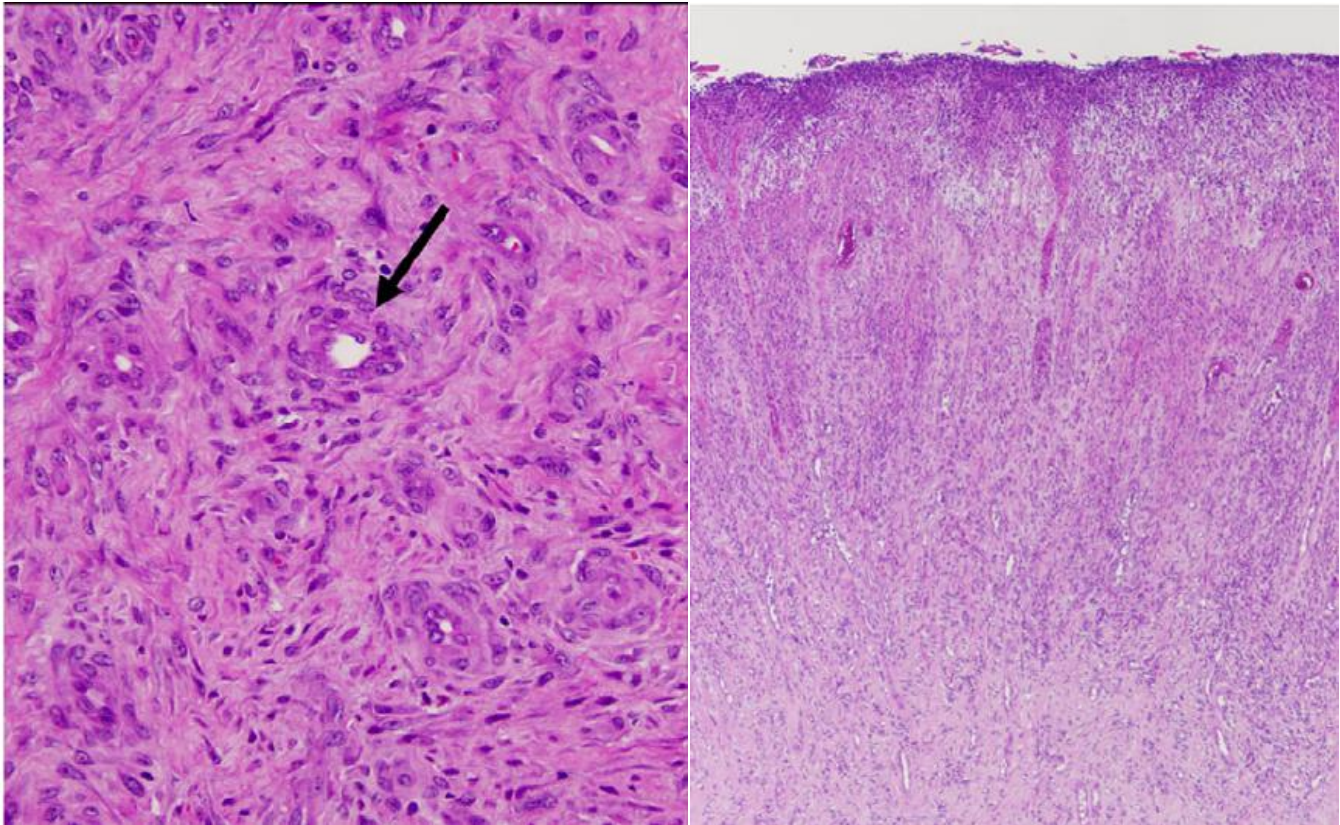


Figura 4. Características histológicas de TGE. (Tinción H&E, ampliación 200x).
TGE con vasos de pequeño calibre (flecha) en dermis superficial.
(Christine *et al.*, 2013)

Pitiosis cutáneo equino (ficomicosis espúndida, dermatitis granular). De manera general es una enfermedad crónica, granulomatosa a menudo pruriginosa y de rápida progresión teniendo como agente etiológico *Pythiuminsidiosum*. Como lesiones cutáneas presenta ulceración granulomatosa y granulocítica, sobresaliente, elevada, con bordes irregulares y en forma de cráter; el tamaño de la lesión depende del sitio y del tiempo de evolución de la infección, pudiendo llegar a tener desde 12 a 15 cm hasta 50 cm de diámetro, con presencia de trayectos fistulosos o cavitaciones formadas por el hongo en su proceso invasivo en el tejido granular (Baxter, 1998). Durante el proceso de regeneración y cicatrización hay presencia de masas necróticas y calcificaciones que se desprenden fácilmente, de coloración blanco amarillenta, que contienen hifas e infiltrado de eosinófilos cuyas dimensiones varían de 2 a 10 mm de diámetro llamados *kunkers* que, junto con la presencia de trayectos fistulosos y descargas fibrino-sanguinolentas, son signos inequívocos de pitiosis (Biava *et al.*, 2007).

Histológicamente, con la coloración de hematoxilina-eosina (H-E) se observa intensa proliferación de tejido conjuntivo fibroso dispuesto de forma irregular, marcada infiltración inflamatoria piogranulomatosa con intenso infiltrado eosinófilico, macrófagos y neutrófilos en menor proporción con distribución difusa y presencia de masas necróticas multifocales, así como intensa proliferación de tejido conjuntivo fibroso dispuesto en forma irregular (Álvarez *et al.*, 2013).

Sarcoide equino fibroblástico como lesiones cutáneas presenta apariencia exofílica fibrovascular parecido al tejido de granulación, se presenta pedunculado o con una base localmente invasiva, algunos son nódulos fibrosos en el tejido subcutáneo aun revestido de piel; otras son masas sobresalientes que llegan a

comprometer más de 25 cm con superficie ulcerada y hemorrágica (Cremasco y Sequeira, 2010). Lesiones de aspectos variados, algunos con nódulos, fibrosis bien circunscritos con epidermis intacta y en otras ocasiones se presenta con grandes masas ulceradas, muchas veces recubiertas por tejido necrótico (Knottenbelt, 2005).

Histológicamente se caracteriza por la presencia de proliferación dérmica densa de fibroblastos formando nidos y asas entrelazadas asumiendo varias direcciones. Los fibroblastos de la unión dermo-epidérmica están frecuentemente orientados perpendicularmente en la región de la membrana basal, formando un patrón semejante a listones de cerca o de “picket-fence”. Se presenta hiperqueratosis e hiperplasia de la epidermis, son largas proyecciones o papilas epiteliales en dirección a la dermis o “rete pegs”, muchas veces unidas en los ápices (Álvarez *et al.*, 2013).

Habronemiasis enfermedad causada por helmintos de forma adulta que afecta la piel. Cualquier sitio de la piel puede verse afectado, tiene predilección por aquellas áreas donde comúnmente tiene humedad o descargas (uniones mucocutáneas). La piel de la parte inferior de la pierna también es un gran lugar debido a la frecuencia que los caballos desarrollan lesiones provocada también por sudoración (Hunderwood, 1936). Lesiones cutáneas están ulceradas o elevadas y aumentan progresivamente las masas granulomatosas sangran fácilmente. Los tractos ulcerativos de tipo fistuloso se observan comúnmente en la piel adyacente a las lesiones. Las placas arenosas son amarillentas o blancas y calcáneas son evidentes cuando se exploran o seccionan las lesiones. Estas placas son patognomónicas para habronemiasis, debe diferenciarse de los verdaderos

“kinckers” de la pitiosis cutánea equina. Histológicamente se observan cortes transversales de las larvas, rodeado de colágenolisis, infiltrado de eosinófilos, macrófagos epiteliales, eosinófilos degenerados, macrófagos maduros junto a tejido conectivo. Además los mastocitos están comúnmente involucrados a la fase inflamatoria (Rebhum, 1996).

8.0 Manejo de heridas

El objetivo del tratamiento es la creación de condiciones óptimas para la cicatrización. Esto significa por una parte, la evitación y por otra parte la eliminación de todos los factores predisponentes del proceso cicatrizal. Básicamente, se pretende lograr una cicatrización óptima, teniendo como relevancia la asepsia en el manejo de heridas (Lierz *et al.*, 2000).

El desbridamiento se define como la limpieza, el lavado y el recorte de bordes de las heridas; es un punto esencial del manejo de la herida. Existen diferentes métodos de desbridamiento, solo se mencionarán los más utilizados en el presente trabajo (Richter *et al.*, 1998).

Desbridamiento quirúrgico: es el método más seguro, de mayor controlabilidad y más rápido, pero también el método más radical de tratamiento de heridas, utilizando instrumental quirúrgico.

Desbridamiento mecánico: el tejido necrótico y el detritus se elimina de la forma más sencilla mediante vendajes secos. En el cambio de vendajes estos se quedan adheridos al vendaje. Sin embargo, este procedimiento es bastante doloroso, conlleva al destrozo de tejido sano y reseca la herida. El lavado de herida también es una forma de desbridamiento mecánico (Howard *et al.*, 1993).

Desbridamiento osmótico: este método clásico utilizando soluciones hipertónicas salinas u orgánicas se considera actualmente superado por su potente inhibición de la granulación.

Soluciones de lavado de heridas y desinfectantes

Las soluciones de lavado de heridas sirven para la limpieza de heridas en todas las fases de la cicatrización. Se utilizan en el caso de heridas contaminadas e infectadas, agudas o crónicas, para el arrastre de cuerpos extraños, detritus celulares y bacterias, impidiendo una infección o el desprendimiento de zonas necróticas y depósitos (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005). Las soluciones para heridas isotónicas neutras son la solución salina al 0,9% y la solución Ringer. Ambos sirven tanto para el lavado de heridas, como, también el humedecimiento de compresas. Las soluciones antisépticas (clorhexidina, nitrato de plata, benzalconio etc.) están indicadas en caso de heridas infectadas con riesgo de infección y contaminadas. La inclusión de antibióticos puede reducir significativamente la colonización bacteriana de una herida y evitar la creación de una infección en la misma (Lierz *et al.*, 2005).

Uso de antibióticos locales: antibióticos aplicados de forma local solo actúan superficialmente, crean resistencia, inhiben considerablemente- la granulación y la epitelización.

Recesión quirúrgica de heridas: el tejido necrótico destruido y aplastado se recorta con el bisturí. Las zonas de dudosa vitalidad se eliminan también, a no ser que tengan importancia para la cicatrización o lo sea desde el punto de vista funcional. Resulta importante que los bordes de la herida estén limpios, lisos y bien irrigados, así como un fondo de herida limpio (Orsini, 2004).

Drenaje: la formación de bolsas o canales en los que se pueden acumular sangre, exudado o pus retrasan considerablemente la cicatrización y aumenta el riesgo de infección. En caso de no exista un desbridamiento quirúrgico a causa de las

circunstancias, se debería colocar un drenaje para asegurar la eliminación al exterior de las secreciones de la herida (Monteiro *et al.*, 2008).

Acondicionamiento de la herida con apósitos: las zonas de la herida en las que es posible una intervención quirúrgica, se pueden limpiar de forma física con la aplicación de apósitos especiales para heridas. Se habla de un acondicionamiento de la herida, cuando el material de vendaje incluido dentro de la herida ejerce, además de un efecto de limpieza, crea un efecto de estimulación de la formación de tejido de granulación sobre el tejido y, de esta forma, prepara el fondo de la herida para la posterior cicatrización (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005).

Apósitos

Los apósitos se utilizan para la fijación de vendaje se sabe que son utilizados como tratamientos modernos que se han modificado considerablemente. Si, antes, la función de una compresa se limitaba a proteger la herida de influencias externas, absorber las secreciones y servir como portador de medicamentos en un papel de medio auxiliar, actualmente, el apósito se ha convertido en un principio terapéutico, cuya función consiste en proporcionar en todas las fases de la cicatrización las condiciones más favorables (Cotran *et al.*, 1994).

Según su efecto se pueden clasificar en tres grupos; apósitos pasivos o convencionales absorben las secreciones y no intervienen en el proceso de cicatrización; apósitos interactivos son quienes proporcionan para las distintas fases de la cicatrización el entorno más favorable (apósitos hidroactivos); apósitos activos, liberan sustancias que influyen en las reacciones bioquímicas y celulares (por ejemplo, trasplantes cutáneos y autotrasplantes, factores de crecimiento fabricados por biotecnología) (Haupt *et al.*, 2003).

Los apósitos están en contacto directo con la herida, deben cumplir los siguientes requisitos: dar protección contra la suciedad, cuerpos extraños, infecciones secundarias, protección contra la desecación mediante la creación de un ambiente con la humedad adecuada, garantía del intercambio gaseoso, capacidad de absorción adecuada para la eliminación de exudado, dendritus celulares, bacteria, sangre. El tipo de apósito de elección dependerá de la seguridad de uso condiciones económicas y principalmente del tipo de tratamiento (Maciel *et al.*, 2008).

Vendajes

Los vendajes deben cumplir las más variadas funciones. La selección del material de vendaje y la técnica de vendaje dependen de la indicación y del objetivo que se pretende cumplir con un vendaje como es protección, reposo de la herida, absorción de secreciones y exudados, descarga y mantenimiento del reposo, descarga de presión, compresión de la herida, portadores de medicamento, aplicación de frío y calor y hemostasia (Lierz *et al.*, 2005).

Un vendaje estrangulante impide la circulación venosa. Esto tiene como consecuencia una congestión venosa y la formación de un edema; lo que a su vez, altera la cicatrización de la herida.

Colocación de vendajes

Un vendaje de herida se compone siempre de un apósito (no en todos los vendajes), un acolchado y una fijación. Un acolchonado debería de ser lo suficientemente grueso como para evitar estrangulaciones por vendas de fijación colocadas con diferente fuerza de tracción, estiradas con fuerza irregular en su colocación asegurar una irrigación sin incidencias (Baxter, 1998). Como material

de acolchado son útiles las vendas de rollo de algodón sintéticas, blandas y poco voluminosas. No absorben humedad, pero permiten el paso de aire y humedad y mantienen sus características de acolchado (Wilmink y Weren, 2005).

Los vendajes de las extremidades se realizan siempre en sentido ascendente, es decir se venda desde una posición distal hacia lo posición proximal. Las vendas de acolchado y de fijación se deben vendar siempre en la misma dirección. La finalidad de un vendaje determina la frecuencia del cambio del mismo, es decir, si un vendaje se aplica para una hemostasia de una hemorragia arterial (vendaje de compresión) se deben de retirar o aflojar al cabo de un máximo de una hora y media para evitar la aparición de graves complicaciones por isquemia (Theoret *et al.*, 2002). Los vendajes de protección, en casos de heridas que cicatrizan por primera intención se deben controlar o, en su caso, ser cambiados como muy tarde después 2-3 días. En caso de heridas que cicatrizan por segunda intención, la frecuencia del cambio de vendaje depende de la correspondiente fase de cicatrización y del volumen exudado (Miller *et al.*, 2000).

Se debe cambiar el vendaje de forma inmediata en casos específicos; presencia de humedecimiento o empapado elevado, alteración de la circulación por estrangulamiento del vendaje, hinchazón, rubor y dolor, alteración de funcionalidad a causa del vendaje y pérdida de la funcionalidad (Theoret, 2001).

Injertos

En el manejo de heridas se han usado injertos, que son una porción de piel la cual es completamente separada de su lugar de origen y transferida a un sitio receptor. Los injertos son clasificados de acuerdo al donador o al grosor (Fitch, *et al.*, 2005). Así los autoinjertos son aquellos en que el donador y el receptor son el mismo animal, los aloinjertos (homoinjertos) son aquellos entre individuos de la misma especie y los xenoinjertos (heteroinjertos) son aquellos transferidos de individuos de diferentes especies. La clasificación según su grosor es 1) de grosor completo si la epidermis y dermis están completamente presentes y 2) de grosor dividido (grosor parcial), donde presente la epidermis, pero solo una porción de la dermis (Pope, 1988). La elección del tipo de injerto depende mayormente del tiempo en que se dejarán en la herida ya que si es en forma temporal, los xenoinjertos o aloinjertos pueden ser usados; pero solo los injertos deben ser considerados en caballos cuando hay una insuficiente cantidad de piel que permita el cierre primario de la herida o cuando la herida es tan grande que la reparación por contracción y epitelización sería prolongada, la cicatriz resultante fuera poco estética y afectara el movimiento (Schumacher, *et al.*, 1992). Se ha reportado que estos injertos de piel presentan una serie de propiedades útiles, incluyendo reducción del dolor y desecación, vascularización. Una propiedad potencialmente útil de los injertos de piel en caballos es que ellos parecen estimular la formación de tejido de granulación sin que este sea exuberante. Los injertos de piel han mostrado inhibir la contracción de heridas en ratas, conejos y perros, pero su efecto en la contracción está influenciado por la edad de la herida y el grosor relativo del injerto más que el grosor absoluto del tejido (Schumacher, *et al.*, 1992).

Los injertos inhiben la contracción previniendo la formación de miofibroblastos o acelerando el ciclo de vida de los miofibroblastos, pero el efecto de los injertos de piel en la contracción depende de si la herida es fresca o granulada y si los injertos son de grosor completo o parcial (Fitch, *et al.*, 2005).

Terapia con láser

La palabra láser significa “Amplificación de la luz por emisión estimulada de la radiación” La luz es una forma de energía electromagnética que puede ser absorbida por las células y usada como fuente de energía para la función celular. Través del espacio o los tejidos y puede ser reflejado, refractado o absorbido por las moléculas que encuentra (De Martin, *et al.*, 2004). El principal efecto que produce en el organismo es el control del dolor y el estímulo de la cicatrización. Como efectos biológicos, existe un aumento de flujo hemático, pos vasodilatación, una modificación de la presión hidrostática intracapilar, formación de nuevos capilares en tejidos dañados, reduce el tejido cicatrizante, rápida formación de colágeno, fortalece la síntesis de ATP, aumenta el umbral de percepciones de las terminales nerviosas, estimulación de regeneración electrolítica de protoplasma celular y una estimulación en la síntesis inmunitarios (Moore, *et al.*, 2000).

Los fotones de luces de un láser penetran profundamente en los tejidos y dan energía a la síntesis de (ATP). ATP es la mayor molécula transportadora de energía desde un sitio de reacción hacia otro en todas las células vivas. El aumento en ATP como resultado de la aplicación de rayos láser es el incremento de energía disponible para las células; de esta manera las células pueden tomar nutrientes más rápidamente y librarse de los productos inservibles (Harling, *et al.*, 2000).

El colágeno es la proteína más común que se encuentra en el cuerpo. El cuerpo está constituido por varios tipos de tejidos. El tejido conectivo es el más largamente distribuido. En el tejido conectivo, las células fibroblásticas producen la sustancia granulada y la fibra de tejidos. La energía extra desde los rayos láser

es usada por los fibroblastos o para aumentar la producción de colágeno. El colágeno es la proteína primordial requerida para reemplazar los tejidos viejos o para reparar los tejidos dañados (Beard y Wilkie, 2002).

La utilización del rayo láser, se constituye en una terapia alternativa que muestra una gran eficiencia en el tratamiento de heridas.

El rayo láser muestra varias ventajas en su utilización: El tiempo de tratamiento es corto y la penetración en los tejidos es excelente. Es extremadamente fácil y cómodo su uso para el que lo aplica. Es precisa, directa e higiénica su aplicación. No hay dolor en el tratamiento no se requiere la aplicación de analgésicos durante el tratamiento (Beard y Wilkie, 2002).

En relación con la bioestimulación láser es una terapia efectiva la cual actúa en armonía con los procesos naturales de curación y alivio del dolor, propios del organismo, por lo tanto no existe ningún efecto perjudicial en cuanto a sobredosis ni contraindicaciones con otros tratamientos. En el aspecto económico aunque es elevado se ahorra tiempo en el proceso de curación (Beard y Wilkie, 2002).

Ozonoterapia

Es una buena alternativa al tratamiento analgésico y para controlar infecciones por sus propiedades germicidas (Bernal, 2014). Por lo cual su alta gama de presentaciones médicas se resalta para tratar cualquier sistema afectado (Slominski *et al.*, 2004). Los mecanismos de acción del peróxido de oxígeno se vinculan al mejoramiento del flujo sanguíneo y transporte del oxígeno, activación del ciclo respiratorio y la vía de la glicólisis, activando sistemas enzimáticos anti-radicales libres y aumentando la producción de citoquinas anti-inflamatorias como la interleucina, el factor de necrosis tumoral, interferón gamma y linfocitos CD4 (Ozbay, *et al.*, 2016). Su alta energía lo convierte en muy inestable reaccionando con todos los compuestos que tengan en su estructura dobles ácidos de carbono (ej. membranas celulares) optimizando el intercambio a través de la membrana. Además destruye la capa externa de la mayoría de los microorganismos, por su penetración en la membrana celular y la alteración del DNA. Los mecanismos previamente descritos (Duarte, *et al.*, 2014). Hacen que las células de la piel aumenten su capacidad para absorber nutrientes, micro elementos y oxígeno, así como para expulsar el material de desecho y los productos finales del metabolismo. Esto hace mejorar la cicatrización y la vitalidad de la piel así como también su aspecto y grado de hidratación. El ozono como herramienta medicamentosa se utiliza en forma gaseosa y se obtiene a partir del oxígeno medicinal de una pureza del 99%, no se obtiene del aire por generarse otras especies reactivas diferentes que no son medicinales. Básicamente es generado por una máquina que transforma el O₂ en O₃ (Schulz, *et al.*, 2012).

El ozono aplicado en forma local, provoca una drástica reducción bacteriana, una neovascularización y un estímulo celular general, generando tejido de granulación y colágeno con mayor celeridad, que a veces es exagerada en las heridas de los miembros y es necesario controlar. El epitelio crece notablemente y la estética de la cicatrización es muy satisfactoria (Serrano *et al.*, 2008).

Terapia por oxígeno hiperbárico

Terapia extensamente probada en humanos con diabetes, pie de trinchera, etc.) Los principios se basan en la hiperoxigenación de los tejidos y consecuente aceleración de la curación de las heridas (angiogenesis, aumento del metabolismo celular reduciendo el consumo de energía celular).

El oxígeno disuelto en sangre difunde por todos los tejidos sin necesidad de ser transportado por los glóbulos rojos, por eso es útil en casos de heridas crónicas con microtrombos donde la circulación esta interrumpida. La terapia es bien tolerada por el equino.

Desventajas: El costo del tratamiento es alto. Experimentos recientes en equinos no demostraron beneficio con el uso de terapia hiperbárica en heridas tratadas con injertos, comparado con animales control.



Figura 5. Cámara Hiperbárica: en el hospital de equinos Kawell (Solís, Provincia de Buenos Aires).

Fuente: Diego Quinteros Veterinario, Diplomado del Colegio Americano de Cirujanos. Veterinarios. Manejo de Heridas.2014.

9.0 Tratamiento para tejido de granulación exuberante

Diferentes tratamientos han sido investigados para combatir EGT, pero ninguno ha demostrado ser universalmente exitoso (Dart *et al.*, 2009). Uno de los factores a determinar es por qué los tejidos desarrollaron este problema. Deben identificarse y abordarse los factores de riesgo como el movimiento excesivo, material extraño, secuestro óseo, tendón o ligamento desvitalizado, infección local e inflamación crónica. En la mayoría de los casos, no hay una razón discreta para la formación de TGE ni factores de riesgo innatos para que se desarrolle, junto con un mal manejo de la herida (Knottenbelt, 2008).

Diversos tratamientos se han asociado con mejoras en las primeras etapas de curación de heridas de los caballos, ninguno ha impedido la formación de TGE o reducido el tiempo de cierre de la herida (Ducharme-Desjarlais *et al.*, 2005).

Los tratamientos que se han descrito incluyen remoción quirúrgica o cauterización, yeso, o el uso de medicamentos inhibidores que van desde los corticoesteroides, hasta los fármacos citotóxicos y astringentes.

Como aspecto problemático de la cicatrización de heridas en los caballos es la infección, lo que perjudica fuertemente el proceso de curación (Wilmink y Wereen 2004). Esto justifica el uso de antisépticos / antimicrobianos en heridas EGT que muestran signos de inflamación crónica relacionados con la contaminación bacteriana (Dart *et al.*, 2009). Esto se debe en parte a la creencia de que el riesgo de infección es peor que el efecto citotóxico de los agentes antimicrobianos en la superficie de la herida. Hay que señalar como referencia que un error terapéutico recurrente hecho en el tratamiento de heridas en humanos (extenso uso tópico de antisépticos / antimicrobianos) en heridas abiertas durante la fase proliferativa en

la ausencia de signos clínicos de la infección (Thomas *et al.*, 2009) a su vez también se replica en veterinaria. En la literatura actual, muchos autores coinciden en que, sin aderezo único para todas las etapas de todo tipo de heridas en el tratamiento de heridas, está disponible en la actualidad, lo que demuestra que un protocolo que todo lo abarca y eficaz para prevenir o tratar la TGE que aún falta. Un apropiado apósito durante la fase inflamatoria, debe evitar o utiliza sólo de forma intermitente durante la fase proliferativa (Stashak y Farstved, 2008). En consecuencia, cada uno único practicante desarrolla su / su propio protocolo para el tratamiento de la EGT en el tratamiento de heridas equina basado en una especie enfocado en su propio juicio clínico, (Hackett, 2011).

V. Material y Métodos

El presente trabajo se realizó con datos observacionales, descriptivos, no estadísticos con la orientación del protocolo clínico orientado a problemas.

Lugar

El área de estudio está situada en el Hospital Veterinario de Grandes Especies del CU UAEM Amecameca, carretera Amecameca-Ayapango km 2.5, Amecameca, Estado de México.

Animales

Paciente equino, hembra, con herida en miembro posterior derecho, admitido al Hospital Veterinario de Grandes Especies para el tratamiento de heridas.

Tratamiento

El tratamiento se determinó hacia el tipo de patología presentada, remitido a cirugía programada. Se administró un tratamiento preoperatorio:

Gentamicina (6.6 mg/kg) IM, cada 24 hrs., por 5 días.

Fenilbutazona (4.4 mg/kg) PO cada 24 hrs., por 5 días.

VI. Caso Clínico

Reseña

Paciente equino de 5 años de edad; raza cuarto de milla; hembra, peso de 477 kg; función zootécnica charrería; color alazán.

Anamnesis

El propietario reportó que desde hace un mes aproximadamente presentó un traumatismo en el remolque. Previamente la paciente había sido tratada farmacológicamente con fenilbutazona y gentamicina. Comentó que no había una mejora en el traumatismo, presentaba signo de claudicación grado 3.

La dieta proporcionada consistió en heno de avena (*Avena sativa*), avena en grano, y alimento comercial ofrecido en mezcla como alimento balanceado, consumiendo una cantidad desconocida al día, distribuido en dos administraciones.

El calendario de vacunación y desparasitación no se encontraban vigentes.



Figura 6. Inducción a la anestesia.

Fuente: Foto tomada en Hospital Veterinario de Grandes especies UAEM Amecameca.

Examen Físico

Constantes Fisiológicas:

Temperatura: **37.8 °C.** (38.5-39°C).

Pulso: **28 / min.** (30-40/min).

Características: Fuerte (X) Moderado___ Débil_____

Frecuencia Cardiaca: **45 / min** (28-40/ min).

Frecuencia Respiratoria: **12 / min.** (8-16/min).

Tiempo de llenado capilar: **2/ seg.** (1-2 seg).

Mucosas: **Rosas**

Motilidad GI (izq., der.) **normales.**

Pulso digital (4 patas): **positivo.**

Al examen físico y palpación general sin cambios aparentes en los demás sistemas a excepción del aparato locomotor, presentando una claudicación de grado 3 y con una lesión en piel ubicada en el miembro posterior derecho en el tercio proximal de la caña. Con apariencia granulosa, nódulos linfáticos pre-femural, ligeramente agrandado (linfangitis).

Lista de problemas

- 1) Tumor con aspecto granuloso en miembro posterior derecho
- 2) Claudicación (grado 3)
- 3) Dolor
- 4) Inflamación miembro posterior derecho

Lista Maestra

Tumor: claudicación, dolor

Linfangitis: proceso infeccioso o inflamatorio.

Diagnósticos diferenciales

De acuerdo a los hallazgos encontrados en el examen clínico relacionados con el sistema tegumentario, se enlistan las patologías que se consideraron como posibles causas del cuadro clínico.

- 1) Sarcoide equino fibroblástico
- 2) Pitiosis cutáneo
- 3) Habronemiasis
- 4) Tejido de granulación exuberante

Pruebas diagnósticas

Debido a los signos que el paciente presentaba se tomó como decisión realizar una evaluación de rayos X del miembro posterior derecho del equino usando un equipo radiográfico portátil. Se calibró el equipo de rayos X a 64 Kv y 1,8 mAs.

Se procedió a tomar una incidencia radiológica dorso-ventral, caudal-craneal, lateral medial del miembro posterior derecho del paciente.

Los hallazgos radiológicos se llevaron a cabo para detectar posible daño en la estructura ósea como osteomielitis; la osteomielitis es una infección del hueso y de la medula ósea que puede resultar de la inoculación ya sea directa, por contigüidad, o por diseminación sanguínea (vía hematológica) de un microorganismo. Esta entidad se estudia según la etiología, patogénesis, y/o extensión de hueso involucrado. Pueden verse afectados medula ósea, corteza, periostio, tejidos blandos o incluso permanecer localizada (Ugalde y Morales, 2014).

En la osteomielitis aguda la osteonecrosis aún no ha ocurrido, a diferencia de la crónica que se define como la infección ósea con osteonecrosis. Este proceso tiene una duración superior a 1-3 meses (dependiendo de los autores), y suele cursar con secuestros óseos sin embargo, no se reportaron anomalías en los huesos.

Diagnóstico definitivo

Tejido de Granulación exuberante

Plan terapéutico

Quirúrgico

La cirugía fue realizada bajo un protocolo de Analgesia Total Intravenosa (ATIV). Teniendo en cuenta las tres fases del procedimiento anestésico: inducción y mantenimiento y recuperación; el paciente fue canalizado y se mantuvo con terapia de líquidos en infusión continua durante todo el procedimiento, hasta la recuperación.

Protocolo

- Inducción: Xilacina 2 % (1,1 mg/kg) + Ketamina (2,2 mg/kg) (a efecto hasta el derribo).
- Mantenimiento: Triple goteo Xilacina (1,1 mg/kg) IV + Guaifenesina (50-100mg/kg) IV + Ketamina (2,2 mg/kg) IV.

Una de las secuencias sugeridas es utilizar la xilacina y después la mezcla de GGE al 5% (15-25mg/kg) en presentación de 1000 o 500 ml y ketamina a dosis inicial IV en la misma infusión; sin embargo es poco práctico ya que los niveles de profundidad anestésica tardan mucho en alcanzarse. La mejor opción es utilizar todos los elementos por separado (García, *et al.*, 2002).

La anestesia se mantiene con la infusión de la mezcla a razón de 0.05 ml/kg/min durante el tiempo que se requiera.

Esta combinación induce inicialmente depresión respiratoria y disminución de la frecuencia y el gasto cardíaco.

Durante la anestesia es necesario evaluar las respuestas autonómicas del dolor, así mismo evaluar el reflejo palpebral, el cual permanecerá muy activo con nistagmo ocasional y el ojo muy húmedo si es que el paciente no está suficientemente anestesiado (Peña, *et al.*, 2012).

- Recuperación: La recuperación de la anestesia con esta técnica es excelente, ya que es suave, tranquila y casi sin ataxia, lo cual resulta en una condición estrictamente necesaria para salvaguardar la integridad del proceso quirúrgico y la salud del paciente.



Figura 7. Quirófano del Hospital Veterinario de Grandes Especies UAEM, Amecameca. Inducción anestésica.
FUENTE: Foto Tomada por Beatriz Reyes Medel. (2016).



Figura 8. Quirófano del Hospital Veterinario de Grandes Especies UAEM, Amecameca.

FUENTE: Foto Tomada por Beatriz Reyes Medel. (2016).



Figura 9: Remoción Quirúrgica.

Fuente: Foto tomada por alumno de la UAEM (2016).

Cirugía

La extracción de la masa se realizó mediante bisturí manual en dos capas hasta llegar a nivel de la piel, teniendo cuidado de no dañar algún ligamento (extensor digital largo, ligamento suspensor), o tendón (tendón flexor). Se observó vascularidad importante pero sin encontrarse vasos de tamaño considerable.

Se colocó un vendaje compresivo acolchado en la herida, se aplicó usando gasas no estériles de algodón y con envoltura de venda elástica. El vendaje se realizan siempre en sentido ascendente, es decir se venda desde una posición distal hacia lo posición proximal.

Plan Terapéutico Post quirúrgico

Como parte del tratamiento post quirúrgico se continuó con la terapia antimicrobiana y analgésica enrofloxacina (7.5mg/kg) (17ml) c/ 24 horas y un sobre de Butadex (Fenilbutazona) (4.4 mg/kg) cada 24hrs su suspensión fue hasta nuevo aviso.

Vendaje de compresión acolchado consistió en colocar compresas de manera directa en la herida con pomada Quadriderm NF® (Betametasona, gentamicina, clotrimazol) c/24hrs; requerido como un tratamiento húmedo para favorecer la formación de tejido de granulación; indicado para el alivio de las manifestaciones inflamatorias de las dermatosis que responden a la corticoterapia complicadas con una infección secundaria causada por organismos sensibles a los componentes de esta preparación dermatológica o cuando se sospeche la posibilidad de tal infección. Así como también aplicación de Domoso® (Sulfóxido de dimetilo) en el corvejón; Para el tratamiento y control del dolor y la inflamación, asociados con algunas condiciones patológicas músculo esqueléticas agudas, crónicas o recurrentes, así como para el tratamiento de traumatismos agudos, penetra la piel intacta y ejerce su acción terapéutica en estructuras profundas normalmente inaccesibles a los medicamentos de uso externo. Suprime el dolor

en las afecciones del aparato músculo esquelético, tanto de origen traumático como de naturaleza inflamatoria.

Evolución

No se presentaron complicaciones post-operatorios. El equino se mantuvo en observación a fin de realizar la toma de constantes fisiológicas cada dos horas y monitorear signos de dolor. Se recomendó descanso por una semana. Después de la cirugía se implementaron fármacos de uso tópico, en la cual la epitelización de la herida se llevó a cabo sin complicaciones en conjunto de lavados sin tallar con agua y jabón. Al día 7 se suspendió la terapia sistémica y se implementó hidroterapia y caminata para ejercitar el miembro afectado. Al día 15 se suspendió el uso tópico. Ya que la herida era notoriamente sana (granulación rosada) el cerrado de la misma. Después de un mes de tratamiento la yegua fue dada de alta, con su completa cicatrización.

Seguimiento (Notas de progreso)

Después de unas semanas, el propietario reportó que volvió a reincidir el tejido de granulación exuberante en la yegua.

VII. Discusión del caso

El tratamiento de heridas en caballos, como objetivo principal obtener un rápido cierre con un resultado funcional y estéticamente satisfactorio. Uno de los grandes desafíos que enfrenta el médico veterinario en la práctica equina es el manejo de heridas. Desafortunadamente, la selección del tratamiento a menudo se basa en hábitos o en elegir aquel que sea menos costoso, más que sobre antecedentes científicos, puesto que la investigación en manejo de heridas es escasa en nuestro país. El vendaje ha sido el tratamiento de elección para muchos, los vendajes han sido utilizados para mejorar el proceso cicatricial disminuyendo la contaminación, edema, y exudación; protegiendo del movimiento y de futuros traumas; y modificando la humedad, temperatura, pH, e intercambio gaseoso en el sitio de la herida (Knottenbelt, 2008).

Nuestra hipótesis es que la compresión superficial ejercida en la superficie de la herida, por el vendaje compresivo acolchado, podría desempeñar un papel positivo para inducir anoxia superficial que se sabe induce la apoptosis de los fibroblastos proliferantes.

La proliferación de la cicatrización de heridas es importante debido a la formación de tejido de granulación para preparar la herida, no permanece en el nivel del borde de la piel, pero continúa creciendo sobre el nivel de la piel especialmente en las extremidades inferiores. En este caso la formación de tejido de granulación exuberante puede ser causada a la tensión alta de la piel y al movimiento excesivo de la zona, además de la disminución del suministro de sangre en esta región.

Esta opinión está de acuerdo con diversos autores se dice que TGE es causado por factores de crecimiento epidérmico y fibroblástico. Así como también la curación de las heridas en las extremidades equinas está generalmente asociada con complicaciones tales como, tejido de granulación exuberante, infección por bacterias, virus y hongos.

En este estudio, se ha querido realizar un modelo de la situación clínica a la que se ve enfrentado día a día el médico veterinario que atiende heridas en caballos, frecuentemente situadas en la parte distal de los miembros y de origen traumática. Lo que hace que la mayoría de estas heridas deban ser tratadas mediante cicatrización por segunda intención (Lepault *et al.*, 2005). La extirpación quirúrgica que sigue siendo tratamiento de elección para tejido de granulación exuberante ya que promueve la curación, esto puede ser a la resección inmediata del tejido hecho que la zona a nivel de la piel, por lo que da más posibilidad para la proliferación de las células epiteliales a migrar hacia el sitio de escisión. El manejo de heridas es el punto clave para una buena cicatrización, se realizó una comparativa en cuanto a tratamientos post quirúrgica para establecer un tratamiento que brinde mayores ventajas, en comparación con los ya descritos, en cuanto a eficiencia y accesibilidad.

VIII. CONCLUSIÓN

La escasez de investigación en torno al tejido de granulación exuberante hace que este problema no se halle lo suficientemente explicado y que no existan evidencias sólidas que justifiquen el uso de un tratamiento sobre otro. Hasta el momento las opciones terapéuticas se basan en opiniones de expertos, estudios de caso y estudios de series de casos con una baja potencia muestral.

A falta de mayor investigación y a mayor conocimiento de la anatomía, fisiología, patología y sistema inmune y cómo interactúan entre sí para poder entender y profundizar la fisiopatología y el tratamiento, y tras el análisis de la diferente literatura, la recomendación que podemos dar a la hora de seleccionar la mejor opción terapéutica entre las diferentes posibles se fundamentaría en la elección del método menos traumático posible en función en condiciones en la que se presente el tejido de granulación exuberante.

IV. Bibliografía

1. Auer. Stick. Principles of reconstructive and plastic surgery Equine Surgery. Buenos Aires.2006. pág. 254-269.
2. Acevedo A. JM (2017). Dermatología en Perros y Gatos, Ciudad de México, *Academia Mexicana de Dermatología E Inmunología Veterinaria A. C.*
3. Adams O.R. (1979). Enfermedades Quirúrgicas de los Miembros del Caballo. 3º Editorial Hemisferio Sur pág. 315-317.
4. Álvarez Cardona José Alberto. Viloría Vargas Marlene Isabel. Ayola Perdomo Sandra Carolina (2013). Periocular Fibroblastic Sarcoid in a dunkey (Equus asinus). Rev. Ces. Med. Zootec. Vol 8 (1): 97-106.
5. (Bader M. y Eesa A. (2011). Distribution and immunophenotype of lympho- Dermatología Rev Mex. J Invest Dermatol; 88:569-73.
6. Baxter G. (1998). Current Techniques in Equine Surgery and Lameness. USA. 2a edición. W. B. Saunders Company.pág.72-80.
7. Beard W., Wilkie D. Partial orbital rim resection, mesh skin expansion and second intention healing combined with enucleation or exenteration for extensive periocu-lar tumors in horses. Vet Ophthalmol 2002, 5(1):23-28.
8. Bertone AL. Management of exuberant granulation tissue. Vet Clin Am Equine Pract. 1989. Vol 5. Pages 551–62.
9. Berry DB. Sullins KE (2003). Effects of topical application of antimicrobials and bandaging on healing and granulation tissue formation in wounds of the distal aspect of the limbs in horses. Am J Vet Res. 64:88–92.

10. Biava J, Ollhoff D, Goncalves R, Biondo A (2007). Zigomicose em equinos-revisao. Ver Acad Curitiba. 5:225-30.
11. Cotran SC, Kumar V, Robbins SL (1994). Cellular growth and differentiation: normal regulation and adaptations; inflammation and repair. In: Schoen FJ, editor. Robbins pathologic basis of disease, vol. 1. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders. Pages. 35–92.
12. Couchman J. R. (1991). Proteoglycans and glycoproteins in hair follicle development and eyelid. Ann NY Acad 642:243.
13. Chiapa M, Becker I. (2007). Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología. Bioquímica 2007; 32(3):100-8.
14. Clark RAF (1985). Cutaneous tissue repair: basic biologic considerations I. J Am Acad Dermatol. Vol. pages 701–25.
15. Clark RAF (1993). Biology of dermal repair. Dermatol Clin. Vol. 11. Pages 647–66.
16. Clark RAF (1993). Basics of cutaneous wound repair. J Dermatol Surg Oncol. 19:693–706.
17. Cremasco A, Sequeira J. (2010) Sarcoide equino. Aspectos clínicos, etiológicos e anatomopatológicos. Vet. Zootec. 17(2): 191-199.
18. Dart AJ Perkins NR, Dart CM, Jeffcott LB and Canfield P (2009) Effect of bandaging on second intention healing of wounds of the distal limb in the horses. Aust Vet J, 87(6), 215-218.
19. Darby I. Skalli O. Gabbiani G (1990). α -Smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. Lab Invest. 63:21–9.

20. Dart AJ Perkins NR, Dart CM, Jeffcott LB and Canfield P (2009) Effect of bandaging on second intention healing of wounds of the distal limb in the horses. *Aust Vet J*,87(6), 215-218.
21. De Martin I. Theoret CL. (2004). Spatial and temporal expression of types I and II receptors for transforming growth factor b in normal equine skin and dermal wounds. *Vet Surg*. 33: 70–6.
22. Duarte, H., Carretero, J., Peña, Y., Valcárcel, J. R., Concepción, D., & Carbonell, V. G. (2014). Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Revista Cubana de Angiología Y Cirugía Vascular*, 15(1), 12–21.
23. Desmoulière A. Geinoz A. Gabbiani F. (1993). Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol*. 122:103–11.
24. Ducharme-Desjarlais M. Céleste, C. Lepault E. Theoret, C. (2005). Effect of a silicone-containing dressing on exuberant granulation tissue formation and wound repair in horses. *American Journal of Veterinary Research* 66: 1133-1139.
25. Dunstan R. W. y Henry G. A. (1985). Pathophysiology and diagnosis of skin diseases in the horse. *The horse diseases and clinical management*, Vol I. W. B. Sanders Philadelphia, 1995, p. 487.
- 26.
27. E. Hglbmayr. Propuestas de dosificación de medicamentos en el caballo. Ed. Schattour GmbH. Holderlnstrabe 3D-70174. Stuuugart, Alemania.

28. Fitch, R.B., S.F. Swaim. (1995). The role of epithelialization in wound healing. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 17(29: 167-177).
29. Gartner L. L. Hiatt. (2002). *Texto Atlas de Histología*. Mexico. McGraw-hill Interamericana. Pág. 458-478.
30. Goldsmith LA (1991). *Physiology, Biochemistry, and Molecular biology of the skin* 2nd ed. Oxford University Press, New York.
31. Goldsmith LA y Priestly GC (1993). Hair Melanins and Hair Color: ultrastructural and Biochemical Aspects. *J Invest Dermatol* 101:82s.
32. Gomez J. Hanson R. (2005). Use of dressing and bandages in equine wound management. *Veterinary Clinics Equine Practice.* 21: 91-104.
33. Greenhalgh DG (1998). The role of apoptosis in wound healing. *Int J Biochem Cell. USA.* 30: 1019–30.
34. Haupt S. Berger M. Goldberg Z. (2003). Apoptosis the p53 network. *J Cell Sci.* 116:4077–4085.
35. Hackett R. P. (2011) How to Prevent and Treat Exuberant Granulation Tissue *AAEP Proceedings.* Vol. 57; 367-373.
36. Harling D. Peiffer R. Cook C. (2000). Excision and cryosurgical treatment of five cases of squamous cell carcinoma in the horse. *Equine Vet J Suppl,* 105-109.
37. Hashimoto I. Nakanishi H. Shono (2002). Angiostatic effects of corticosteroid on wound healing of the rabbit ear. *J Med Invest.* 49:61–6.
38. Howard R. Stashak T. Baxter G. (1993). Evaluation of occlusive dressing for Management of full thickness excisional wounds on the distal portion of the limbs of horses. *American Journal of Veterinary Research* 54: 2150-2154.

39. Ignatz RA. Heino J. Massague´ J (1989). Regulation of cell adhesion receptors by transforming growth factor- β . J Biol Chem. 264:389–92.
40. Jacobs KA. Leach DH. Fretz PB. (1984). Comparative aspects of the healing of excisional wounds on the leg and body of horses. Vet Surg 13:83–90.
41. John Hickman. Surgery and medicine. Volumen 1. Academic Press Inc. London first edition ISBN 0-311802-5. Editorial Hemisferio Sur.
42. Kovacs EJ. (1991). Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. Immunol Today. USA. 12:17–23.
43. Knottenbelt D. A (2005) Suggested clinical classification for the equine sarcoid. Clin Tech Equine Pract. 4: 278-295.
44. Knottenbelt DC. Sarcoid transformation at wound sites. In: Stashak TS, Theoret C. Equine Wound Management. 2nd ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2008:585–608.
45. Kwonchka K.M. (1993). Keratinization abnormalities understand the mechanism of scale formation. Veterinary dermatology. Pergamon Press, New York. Pages 91.
46. Lepault E. Celeste C. Dore M. Martineau D. Theoret C. (2005) Comparative Study on Microvascular Occlusion and Apoptosis in Body and Limb Wounds in the Horse. Wound Rep Reg, 13, 520-529.
47. Maciel I, Silveira J, Maia C, Sousa M, Oliveira N, Duarte E (2008). Pitiose fatal em equino tratado inicialmente para habronemose cutânea. Acta Scientiae Veterinariae. 36(3):293-97.

48. Miller CB, Wilson DA, Keegan KG. (2000). Growth characteristics of fibroblasts isolated from the trunk and distal aspect of the limb of horses and ponies. *Vet Sur.* 29:1–7.
49. Montesano R, Orci L (1988). Transforming growth factor b stimulates collagen-matrix contraction by fibroblasts: implications for wound healing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 85:4894–7.
50. Monteiro O, Lepage C, Theoret. (2008). Effects of platelet rich plasma (PRP) on the repair. *Proceedings of the European Society of Veterinary Orthopaedics and*, 306 308.
51. Moore C, Corwin L, Collier L. Keratopathy induced by beta radiation therapy in a horse *Equine Vet J Suppl* 2000, 112-116
52. Orsini, J. (2004). Management of severely infected wounds in the equine patient. En O. James, *Management of severely infected wounds in the equine patient* (págs. 225-236). USA: Elsevier Inc.
53. Orsini J, Divers T. (2007). *Equine Emergencies*. Elsevier, España. Pages 189-219.
54. Ozbay, I., Ital, I., Kucur, C., & Akcilar, R. (2016). Effects of ozone therapy on facial nerve regeneration. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, (October 2007), 1048–1053.
55. Pope, E.R. (1988). Skin grafting in small animal surgery Part I. The normal healing process. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 10(8): 915-923
56. Priestley G. C. *Molecular Aspects of Dermatology*. Cambridge University. New York, 1993.

57. Roberts AB. Sporn MB. Assoian RK (1986). Transforming growth factor type b: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *USA*.83:4167–71.
58. Rook G. Balkwil F. (1998). Cell-mediated immune reactions. In: Crowe L, editor. *Immunology*. 5th edition. London: Mosby International. Pages. 121–38.
59. Saed GM. Ladin D. Olson J (1998). Analysis of p53 gene mutations in keloids using PCR-based single-strand conformational polymorphism and DNA sequencing. *Arch Dermatol*. 134:963–967.
60. Serrano, V., Gago, S. H., & Teresa, E. (2008). Efectividad clínica de las intervenciones con ozono Clinical effectiveness of ozone interventions: full text. In M. de S. y Consumo. (Ed.) (Renta Sevi, p. 190). Sevilla España – Spain: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía Avda. de la Innovación s/n.
61. Schulz, S., Ninke, S., Watzer, B., & Nüsing, R. M. (2012). Ozone induces synthesis of systemic prostacyclin by cyclooxygenase-2 dependent mechanism in vivo. *Biochemical Pharmacology*, 83(4), 506–513.
62. Stashak TS and Farstvedt E. (2008) Update on Wound dressing: indication and best use. In: Stashak TS ed. *Equine Wound Management*. Second Edition, pp 109-136.
63. Stashak TS. Principles of wound healing. In: *Equine wound management*. Philadelphia. 1991. pages. 1–18.
64. Stadelmann WK. Digenis A G. Tobin GR. (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 176:26–38.

65. Stingl G, Katz SI, Clement L, Green I. (1978). Immunological function of la-bearing epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1978; 121:2005-13.
66. Slominski, A. Tobin, J. D. Shibahara, S. Wortsman, J (2004). Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and its Hormonal Regulation. *Physiology Review*. 84, 1155- 1228.
67. Theoret CL. Barber SM. Moyana TN (2001). Expression of transforming growth factor b1, b3, and basic fibroblast factor in full-thickness skin wounds of equine limbs and thorax. *Vet Surg*. Vol 30. Pages 269–77.
68. Theoret CL. Barber SM. Moyana TN. (2002). Preliminary observations on expression of transforming growth factors β 1 and β 3 in equine full-thickness skin wounds healing normally or with exuberant granulation tissue. *Vet Surg*. 31:266–73.
69. Thomas GW, Rael LT, Bar-Or R, Shimonkevitz R, Mains CV, Slone D.S, Craun ML and Bar-Or D. (2009) Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. *J Trauma*, 66(1), 82-90.
70. Underwood, J.R. (1936) Habronemiasis. *Vet. Bull. (Office of the Surgeon General, US Army)*, 16-28.
71. Ugalde Ovares. Diana Morales Castro. (2014). Osteomielitis. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*. Vol. 31 (1), Marzo. ISSN 1409-0015.
72. Wilmink J. M. Weren P. R. (2005). Second-Intention Repair in the Horse and Pony and Managemet of Exuberant Granulation Tissue. *Veterinary Clinics Equine Practice*. Elsevier Saunders. Pages 15-32.
73. Wilmink Jacintha M. DVM. PhD P. René Van Weeren DVM. PhD (2005). Second-Intention Repair in the Horse and Pony and Management of

Exuberant Granulation Tissue. Elsevier Saunders. Vet Clin Equine. Vol. 21. Pages. 15–32.

74. Wilmink JM. Stolk PWT. Van Weeren PR. (1999). Differences in second-intention wound healing between horses and ponies: macroscopical aspects. Equine Vet J. 31:53–60.

75. Wilmink JM. Van Herten J. Van Weeren (2002). Study of primary-intention healing and sequester formation in horses compared to ponies. Equine Vet J. 34:270–3.

76. Wilmink JM. Van den Boom R. Veenman JN. (2003). Differences in polymorphonucleocyte function and local inflammatory response as a possible cause for differences in wound healing efficiency between horses and ponies. Equine Vet J. 35:561–9.

77. Wilmink JM. Van Weren R. (2004) Differences in wound healing between horses and ponies: application of research results to the clinical approach of equine wounds. Clin Tech Equine Pract, 3, 123-133.

78. Wilmink J. M. and Weren P. R. (2005). Second-Intention Repair in the Horse and Pony and Management of Exuberant Granulation Tissue. Veterinary Clinics Equine Practice. Elsevier Saunders. Pág 15-32.

79. WK, Digenis AG, Tobin GR (1998). Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. Am J Surg. 176:26–38.

80. Zabel S, Mueller RS, Fieseler KV (2005). Review of 15 cases of pemphigus foliaceus in horses and a survey of the literature. Vet Rec 2005; 157:505–509.