

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRANSPORTADORES ANTIMICROBIANOS COMO PREVENCIÓN DE  
INFECCIONES SOBRE PARED EN CIRUGÍAS DE SÍNDROME ABDOMEN  
AGUDO OBSTRUCTIVO EQUINO**

**por**

**Tatiana OSORIO DELGADO  
Oscar Daniel SANT´ANA SAUCEDO**

**TESIS DE GRADO presentada como uno  
de los requisitos para obtener el título de  
Doctor en Ciencias Veterinarias**

**Orientación: Medicina Veterinaria**

**Producción Animal**

**MODALIDAD: Estudio de caso**

**MONTEVIDEO**

**URUGUAY**

**2021**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:   
Dr. Dietrich Pizzigatti

Segundo miembro:   
Dra. Maria de Carmen Cuns

Tercer miembro:   
Dra. Nadia Crosignani Outeda

Cuarto miembro:   
Dr. Bruno Inocente

Fecha: 01/07/2021

Autor:

  
Br. Tatiana Osorio Delgado

  
Br. Oscar Daniel Sant'Ana Saucedo

## **AGRADECIMIENTOS**

A nuestras familias y amigos por el apoyo incondicional en lo que fue toda nuestra carrera.

A nuestra tutora la Dra. María del Carmen Cuns y co-tutor Bruno Inocente por todo el apoyo que nos brindaron en la realización de la tesis.

Al personal de biblioteca por su colaboración y buena disposición en la ayuda de búsqueda de material bibliográfico y redacción de la Tesis.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>PÁGINA DE APROBACIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>1. LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>2. LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>7</b>
<b>3. RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 SUMMARY.....</b>	<b>9</b>
<b>4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.1 SÍNDROME ABDOMINAL AGUDO.....</b>	<b>10</b>
4.1.1 Procedimientos quirúrgicos.....	11
4.1.2 Cuidados del post operatorio.....	13
4.1.3 Complicaciones de las celiotomías en equinos con Síndrome abdominal agudo.....	14
<b>4.2 HERIDA.....</b>	<b>15</b>
4.2.1 Clasificación.....	16
4.2.2 Principio de la cicatrización de heridas.....	16
<b>4.3 ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>17</b>
4.3.1 Uso de antimicrobianos.....	17
4.3.2 Justificación de la administración local de antimicrobianos.....	18
4.3.3 Ventajas y desventajas del uso local de antimicrobianos.....	18
4.3.4 Tipos de antimicrobianos.....	19
4.3.5 Consideración para la selección del antimicrobiano para un sistema de depósito local.....	19
4.3.6 Actividad y fracaso de la terapia antimicrobiana.....	20

<b>4.4 GENTAMICINA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.5 SISTEMA DE TRANSPORTADORES DE ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>22</b>
4.5.1 Sistema de liberación ideal.....	22
4.5.2 Clasificación de biomateriales.....	22
4.5.3 Transportadores.....	22
<b>4.6 COLÁGENO.....</b>	<b>23</b>
4.6.1 Portadores de colágeno para entrega local de medicamentos antibacterianos.....	23
4.6.2 Matrices de esponja de colágeno de difusión restringida.....	24
4.6.3 Compuesto de colágeno.....	24
<b>5. HIPÓTESIS.....</b>	<b>26</b>
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>27</b>
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	27
6.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	27
<b>7. MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>40</b>

## 1. LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AINES</b>	<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>
<b>PAM</b>	<b>Profilaxis antimicrobiana</b>
<b>PAE</b>	<b>Efectos postantibióticos prolongados</b>
<b>MIC</b>	<b>Concentración mínima inhibitoria</b>
<b>ARN</b>	<b>Ácido ribonucleico</b>
<b>SAA</b>	<b>Síndrome Abdominal Agudo</b>
<b>TLLC</b>	<b>Tiempo de llenado capilar</b>
<b>FC</b>	<b>Frecuencia cardiaca</b>
<b>FR</b>	<b>Frecuencia respiratoria</b>
<b>LPM</b>	<b>Latidos por minuto</b>
<b>MPM</b>	<b>Movimientos por minuto</b>
<b>IV</b>	<b>Intravenosa</b>
<b>IM</b>	<b>Intramuscular</b>

## 2. LISTA DE FIGURAS

<b>Fig. 1.</b> Imagen de una esponja de colágeno comercial .....	<b>30</b>
<b>Fig. 2.</b> Mientras transcurría la cirugía, momentos antes de la colocación en el paciente, se impregnaron las esponjas de colágeno en gentamicina (el antimicrobiano de elección).....	<b>30</b>
<b>Fig. 3.</b> Esponjas de colágeno impregnadas en antimicrobiano.....	<b>31</b>
<b>Fig. 4.</b> Implantación de esponjas de colágeno sobre línea alba en línea ventral de un equino operado de SAA.....	<b>31</b>
<b>Fig. 5.</b> Esponjas de Colageno ya implantadas en línea media ventral entre línea alba y tejido subcutáneo, con posterior sutura del mismo, en un equino operado de SAA.....	<b>32</b>
<b>Fig. 6.</b> Se muestra la distribución de los parámetros tomados a lo largo de la internación del equino en el Hospital. Frecuencia cardiaca y Frecuencia Respiratoria.....	<b>34</b>
<b>Fig. 7.</b> Se muestra la distribución de la temperatura como uno de los parámetros tomados a lo largo de la internación del equino en el Hospital.....	<b>34</b>
<b>Fig. 8.</b> Segundo día pos quirúrgico se observa formación de edema perincisional, herida sin corrimientos; no presentó calor, presentó leve dolor a la palpación. Facultad de Veterinaria Udelar 2019.....	<b>35</b>
<b>Fig. 9.</b> Día 5, se observa una evidente disminución del edema, no presentó calor, dolor ni corrimientos. Facultad de Veterinaria Montevideo- Uruguay.....	<b>35</b>
<b>Fig. 10.</b> Se Día 10: casi no se observa la presencia de edema, la evolución siguió siendo positiva, se observó una buena evolución del tejido cicatrizal.....	<b>36</b>
<b>Fig. 11.</b> En los últimos días de internación se registró una cicatrización completa, sin presencia de edema ni secreciones. Se observa una tonalidad rojiza que corresponde a un antimiasmico que se aplicaba. Facultad de Veterinaria Montevideo-Uruguay.....	<b>36</b>

### 3. RESUMEN

El síndrome abdominal agudo (SAA) equino es una de las patologías más graves en esta especie, siendo necesaria muchas veces la intervención quirúrgica. Las complicaciones post quirúrgicas son muy habituales, donde muchas veces enfrentamos problemas como infecciones incisionales, dehiscencia de la incisión, eventración y evisceración, entre otros, obligándonos en ocasiones a la re intervención del paciente.

El objetivo de esta tesis fue evaluar el efecto en la cicatrización mediante la aplicación de esponjas de colágeno como transportador de antimicrobianos a nivel local y su posterior evolución luego de realizada una celiotomía a una yegua, cruce, de 5 años, utilizada para trabajos de recolección de residuos en la ciudad de Montevideo. Luego de la evaluación clínica completa, el animal fue diagnosticado con SAA, debido a la detección de un cuerpo extraño en colon menor mediante tacto rectal, por lo que fue sometida a una laparotomía exploratoria para la extracción del mismo.

Posteriormente a la corrección quirúrgica, en la fase final de cierre de la pared abdominal fue realizado un procedimiento alternativo, con el empleo de esponjas de colágeno embebidas en antimicrobiano (gentamicina), finalizando con la sutura de tejido subcutáneo y piel, con patrones e hilos comúnmente empleados.

Obtuvimos registros durante el postoperatorio mediante imágenes y parámetros para luego contrarrestar con una exhaustiva revisión bibliográfica acerca de la utilización de las esponjas de colágeno en los diferentes procesos de cicatrización y poder evaluar en este caso puntual resultados de esta terapia alternativa, los cuales expresaremos más adelante.

### **3.1 SUMMARY**

Equine acute abdominal syndrome (AAS) is one of the most serious pathologies of this species, often requiring surgical intervention. Post- surgical complications are very common, in which many times we face problems such as incisional infections, incision dehiscence, eventration and evisceration, among others; being forced on some occasions to intervene the patient for a second time.

The main objective was to evaluate the effect of the application of collagen sponges on wound healing as an antimicrobial transporter at local level and its subsequent evolution after performing a celiotomy.

The patient was a 5-year-old female crossbreed equine used for waste collection work in Montevideo.

After the complete clinical evaluation; by rectal examination, the subject was diagnosed with AAS, due to the detection of a foreign body in the minor colon, therefore it underwent an exploratory laparotomy for its extraction.

Following surgical correction, in the final phase of closure of the abdominal wall, an alternative procedure was performed, with the use of collagen sponges soaked in antimicrobial (gentamicin), ending with the suture of subcutaneous tissue and skin, with commonly used patterns and threads.

Parameters were measured and images were taken during the postoperative to then counteract with an exhaustive bibliographic review on the use of collagen sponges in different healing processes.

Finally the results of this particular alternative therapy were evaluated, which we will cover in the next pages.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 SINDROME ABDOMINAL AGUDO

En medicina de equinos, el SAA se refiere al dolor abdominal que frecuentemente es multifactorial y comprende casi 100 posibles condiciones reconocidas como causantes de dolor abdominal (Cohen, 2002). La mayoría de estos problemas afectan al tracto gastrointestinal, pero también las enfermedades de otras estructuras dentro o asociadas con el abdomen pueden producir signos de SAA (Mella Aravena, 2017). Además, la alta frecuencia en los caballos se debe al bajo umbral de dolor que poseen (Magdesian y Smith, 2009).

Los equinos presentan factores anatómicos predisponentes para el SAA, tales como: un estómago muy pequeño en proporción a su cuerpo, incapacidad para vomitar, un mesenterio largo en todo el intestino delgado, un saco ciego, y estrechamiento de la luz intestinal en la flexura pélvica, colon transversal y válvula cecocólica que predispone a obstrucciones (Ethell, Dart, Hodgson y Rose, 2000).

El SAA se caracteriza por varios fenómenos, como dolor abdominal cíclico, modificación de la velocidad del tránsito del contenido gastrointestinal, secuestro hídrico y desequilibrio ácido base, repercusión vascular y respiratoria. El alto riesgo de evolución impredecible y el inicio súbito hacen de este problema una verdadera urgencia veterinaria, por lo tanto, el aspecto más importante que debemos tener en cuenta, es la determinación rápida del diagnóstico primario inmediato, el establecimiento de una terapéutica para control de los fenómenos de mayor riesgo y monitorización permanente de la evolución del paciente (Betancur, 2005).

Al SAA se lo puede clasificar en función del segmento del intestino afectado o debido a la naturaleza de dicha lesión en cólicos de tipo espasmódico, inflamatorio, obstructivo no estrangulante, obstructivo estrangulante, e infartantes, entre otros. El SAA espasmódico y obstructivo son los más frecuentes (Mella Aravena, 2017).

Para poder realizar el correcto diagnóstico de SAA, es esencial obtener una anamnesis detallada y realizar un correcto examen semiológico. Incluso después de un examen exhaustivo, la causa exacta de malestar abdominal puede ser difícil de determinar. Esto se debe al tamaño de la cavidad abdominal; solo un tercio del volumen abdominal puede ser examinado por palpación transrectal en la mayoría de los caballos (Fontaine, Rodgerson, Hanson y Steiger, 1999).

Frente a un caso de SAA debemos realizar algunas maniobras de rutina para estabilizar al animal, además de un cuidadoso estudio de diversos sistemas corporales. Se debe observar al paciente, monitorear temperatura, color de mucosas y tiempo de llenado capilar, pulso, frecuencia cardíaca y respiratoria, auscultación de ruidos intestinales y uno de los puntos más importantes es la evaluación del dolor (Betancur, 2005).

Para la atención clínica inicial del SAA debemos hacer un manejo médico terapéutico farmacológico, y otro no farmacológico. Dentro del manejo no farmacológico realizamos caminatas, sondaje nasogástrico y cecocentesis. Las caminatas son beneficiosas para caballos con SAA leves, ya que las mismas estimulan la motilidad intestinal (Scpioni et al., 2015). El sondaje nasogástrico es una maniobra de estabilización como diagnóstica, eso porque ayuda a aliviar la distensión estomacal por contenido (gas, líquido o sólido) y así evitar una ruptura estomacal, igualmente ayuda al vaciamiento del estómago (Scpioni et al., 2015).

Como medio diagnóstico, la sonda se utiliza para evaluar las características fisicoquímicas del contenido gástrico como son el pH, color, olor y cantidad (Betancur, 2005). También sirve para efectuar tratamientos, puesto que facilita el suministro de laxantes y otros tipos de sustancias que se emplean para eliminar las causas de SAA y restablecer la motilidad intestinal e igualmente para realizar fluidoterapia enteral (Betancur, 2005). La punción cecal solo se realiza si hay gran distensión abdominal que compromete la vida del animal (Scpioni et al., 2015).

Por otra parte, el tratamiento farmacológico se debe enfocar a corregir puntos básicos como aliviar o disminuir el dolor, eliminar la distensión abdominal y descompensación gastrointestinal, regular o normalizar el peristaltismo y motilidad intestinal, reestablecer la pérdida de líquidos y electrolitos (Betancur, 2005). La fluidoterapia de reposición es muy común en la asistencia a cuadros de SAA, teniendo en cuenta la deshidratación (sudoración o cambios en la absorción de líquidos por el intestino delgado y la adipsia o disminución de la ingestión de agua). Además de los beneficios de la administración de líquidos para favorecer la motilidad intestinal, la administración venosa de líquidos es un gran medio para aumentar el agua de la materia fecal en casos de obstrucción intestinal. La fluidoterapia es beneficiosa aún si el caballo está adecuadamente hidratado. Las soluciones más empleadas son solución salina fisiológica y solución ringer (Betancur, 2005).

A partir de eso, llegamos en un punto crucial de la atención del SAA, definiendo si es un cuadro que se maneja de forma clínica o quirúrgica (Blikslager y Jones, 2004).

Entre los parámetros utilizados para la diferenciación, están la presencia y respuesta al control del dolor, el cual debe ser gradual para no enmascarar síntomas o postergar indebidamente la decisión rápida de una cirugía. En el caso de dolor visceral severo, está indicada una analgesia con la finalidad de tranquilizar al animal lo suficiente como para poder realizar en forma satisfactoria el examen, así como también para iniciar al mismo tiempo el tratamiento. Las drogas más utilizadas para el tratamiento de este dolor son los antiinflamatorios no esteroides (AINES), en los caballos con SAA deben emplearse las dosis mínimas eficaces (Betancur, 2005). La falta de respuesta a los analgésicos puede indicar la presencia de procesos intra-abdominales graves y de tratamiento quirúrgico.

El SAA representa aproximadamente el 60% de las emergencias admitidas en los centros de referencia de Estados Unidos (Hardy, 2004; Mella Aravena, 2017). Su pronóstico varía mucho en función de las diferentes patologías, algunas de las cuales, en muchas ocasiones, acaban con la vida del animal afectado. Un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Veterinaria Uruguay sobre la prevalencia y presentación de SAA demostró que un 69% de los casos requiere intervención quirúrgica (Mirazo et al., 2011).

El pronóstico de las patologías que requieren ser tratadas quirúrgicamente ha resultado ser peor que el de las que es posible abordar mediante tratamiento médico, y la diferencia de supervivencia entre médicos y quirúrgicos es del 30% aproximadamente (Plaza Gómez, 2018). Por lo tanto, es deseable llegar con rapidez a la cirugía en aquellos caballos con SAA causados por vólvulos, torsiones, infartos, estrangulación- obstrucción, mal posición intestinal, enterolitos o cualquier otra entidad que no responda la terapia médica (Betancur, 2005).

#### **4.1.1 Procedimientos quirúrgicos**

Para realizar el procedimiento quirúrgico se comienza con la estabilización del paciente (lo máximo posible) y eso puede estar asociado a su preparación pre

anestésica. Se debe prestar especial atención a todos los cuidados necesarios en las fases que comprenden la inducción, derribo, traslado al quirófano, antisepsia y preparo de campos quirúrgicos. El decúbito de elección para la celiotomía exploratoria es el dorsal ya que nos ofrece una mayor posibilidad de exploración y exposición de los órganos abdominales que cualquier otro abordaje (Adams y Fessler, 2000). Este abordaje proporciona al cirujano la posibilidad de realizar otros accesos como paramediana, paramamaria, parapeniana, inguinal, pre y retro umbilical.

La incisión de 30 cm o más se realiza desde un punto situado a 2,5 cm craneal al ombligo. En algunas circunstancias la extensión craneal o caudal debe ser alterada (Pérez González, 2007). Durante este proceso, el control hemorrágico gana atención pues influye directamente en la cicatrización de la herida quirúrgica, ya que pueden aumentar la supuración de la herida y proveer un medio ambiente favorable para la proliferación bacteriana (Freeman, Rotting y Inoue, 2002).

Pensando en el cierre de una celiotomía ventral de la línea media, ésta debe ser segura para resistir a diferentes factores como recuperación de la anestesia, el peso de las vísceras, las grandes tensiones que ocurren durante el movimiento, la defecación, la micción y la tos (Adams y Fessler, 2000). Por lo tanto, la incisión ventral de la línea media se cierra en tres capas: peritoneo y la línea alba, los tejidos subcutáneos y la piel. La línea alba es la estructura principal responsable del cierre seguro (Adams y Fessler, 2000).

### **Material de sutura**

La selección de la sutura y de su calibre está determinada por el propósito que tiene, como también por las propiedades biológicas del tejido al cual está destinado. A grandes rasgos podemos clasificarlas en multifilamento o monofilamento, reabsorbibles o no reabsorbibles.

Las suturas monofilamento como el poliéster y el nylon trenzado no son muy elásticos, poseen poca o ninguna memoria, pueden alojar bacterias (biofilm), son frecuentemente asociados a la infección debido a su mayor capilaridad (Pérez González, 2007). Dentro de los mismos tenemos, de material absorbible y no reabsorbible. El poliéster trenzado es extremadamente fuerte, pero están asociados con una mayor incidencia de formación de granulomas en suturas en heridas infectadas, y no se recomiendan para cerrar la línea alba (Adams y Fessler, 2000). La tasa de infección con nylon trenzado es menor que con otros materiales de sutura multifilamento no reabsorbible (Adams y Fessler, 2000).

Por otro lado, dentro de las suturas monofilamento tenemos como reabsorbibles a la polidioxanona y el poligluconato, y como no absorbibles a la poliamida o nylon y polipropileno. Los monofilamentos reabsorbibles tienen absorción más lenta (56- 120 días), laceran menos el tejido, son un 20% más resistentes y tienen menos probabilidad de producir una infección comparadas con las multifilamento reabsorbibles (Pérez González, 2007). La polidioxanona y el poligliconato tienen resistencias y reactividades tisulares comparables teniendo el poligliconato más memoria (Adams y Fessler, 2000).

El material de sutura utilizado para el cierre de la línea alba debe ser muy resistente. Los sintéticos de monofilamento son la mejor opción y si se necesita un material o no absorbible, el nylon se puede usar con la expectativa de que los problemas relacionados con la sutura sean mínimos (Adams y Fessler, 2000). Por lo cual la poliamida o nylon y polipropileno, se utilizan para la sutura de la línea blanca

ya que tienen mayor resistencia tensil, menor arrastre de tejido y son relativamente inertes (Pérez González, 2007).

### **Patrón de sutura**

#### **Línea alba y peritoneo**

Numerosos patrones de sutura han sido usados para cerrar la línea alba (Freeman et al., 2002). Una sutura con puntos simples aumenta el tiempo de cirugía, aísla la tensión a cada punta y usa más material de sutura con el consecuente aumento de reacción tisular debido al alto número y volumen de nudos. Por otro lado, un patrón de sutura continua causa menos complicaciones incisionales, pero el fallo de un nudo o de la sutura podría causar la dehiscencia de toda la sutura (Pérez González, 2007).

También es importante tener en cuenta que las suturas con mayor distancia del borde de la incisión aumentan las probabilidades de necrosis tisular y desgarro (Pérez González, 2007). Una buena cicatrización de la incisión de la línea media ventral depende de la compleja interrelación del soporte mecánico del tejido, mínima reacción y necrosis del tejido, y adecuada salud sistémica del paciente (Adams y Fessler, 2000).

#### **Sutura del subcutáneo y piel**

El tejido subcutáneo puede ser suturado en un patrón simple continuo o de colchonero, con material sintético reabsorbible de pequeño diámetro (0 / 1-0). Esta sutura protege a la línea alba y facilita la aposición de piel (Freeman et al., 2002).

La piel puede ser suturada con nylon monofilamento en una sutura con puntos simples o con ácido polipropileno 2 o 4 en una sutura simple continua, por lo que esta sutura no precisa ser retirada (Pérez González, 2007). También se puede utilizar grapas cutáneas de acero inoxidable (Adams y Fessler, 2000).

Las suturas cutáneas pueden retrasar la cicatrización al prolongar la reacción inflamatoria más allá del periodo post operatorio inmediato; esto puede ocurrir al dejar las suturas en piel demasiado tiempo.

#### **4.1.2 Cuidados del postoperatorio**

Los objetivos de la mayoría de los procedimientos después de una cirugía de SAA son reestablecer la función gastrointestinal normal y prevenir complicaciones relacionadas con el tracto digestivo.

El reposo en el postoperatorio es crítico (Freeman et al., 2002). Dependiendo del carácter del animal son los días recomendados para su reposo. Si es un animal tranquilo se puede ir a potrero a las 4 semanas, si es vigoroso puede requerir 6 semanas para ellos. El entrenamiento no debe reanudarse hasta 12 semanas después de la cirugía (Adams y Fessler, 2000).

El box de recuperación juega un papel principal en las complicaciones de la celiotomía, por lo que debería estar siempre lo más limpio y seco posible para disminuir al máximo la contaminación cuando el caballo está en decúbito esternal (Freeman et al., 2002). Respecto a la herida cualquier acción que estresa la reparación efectuada, como exámenes rectales o actividad física, deberían ser

evitadas después de la cirugía (Pérez González, 2007). Para el cuidado de la misma se le aplica antisépticos como alcohol, clorhexidina o yodoforos diluidos (Pérez González, 2007).

La incisión abdominal debe observarse diariamente para detectar calor, tumefacción, edema, secreción y dolor. El edema ventral siempre se forma, pero no debe ser doloroso y debe resolverse en 12 a 14 días (Adams y Fessler, 2000). El tratamiento de rutina con antimicrobianos debe seguir un protocolo prescrito durante el periodo transoperatorio y que se sigue después de la cirugía. Los protocolos involucran el uso asociado de penicilina procainica (por vía intramuscular- IM) y gentamicina (por vía intravenosa- IV) durante una semana. Otros principios activos que se pueden administrar son florfenicol, ceftiofur, amikacina, tobramicina, enrofloxacin y estreptomycin. También se debe tener presente la profilaxis antitetánica (Freeman et al., 2002).

En caso de presencia de dolor en el post operatorio debe ser tratado de acuerdo a cada caso. Normalmente se trata con antiinflamatorios que poseen propiedades analgésicas tales como: dipirona, flunixin de meglumine (Pérez González, 2007). El uso de flunixin de meglumine se ha demostrado como el AINE más efectivo y también más utilizado para llevar a cabo el tratamiento contra el dolor visceral en caballos (Bustamante, Galecio y Werner, 2009).

#### **4.1.3 Complicaciones de las celiotomías en equinos con cuadros de síndrome abdominal agudo**

No hay cirujano que no tenga que afrontar el problema de las complicaciones que pueden presentarse en los pacientes que se han sometido a una intervención quirúrgica.

Estas posibles complicaciones están referidas a: dehiscencia de la sutura, adherencias internas de vísceras, edema peri incisional, hemorragia, infección de la herida, cicatrices hipertróficas, eventraciones y evisceraciones (Águila Hoyo del, Vargas Carvajal, Angulo Espinoza, 1999).

#### **Edema peri- incisional**

Este se desarrolla como una tumefacción lisa a los dos lados de la incisión y se extiende pudiendo involucrar caudalmente el prepucio y cranealmente los miembros delanteros. Es común, aún en caballos que no desarrollan infección de la incisión ni complicaciones relacionadas. Suele ser más obvio entre los días 5 y 7 pudiendo permanecer durante dos semanas después de la cirugía (Freeman et al., 2002; Pérez González, 2007).

#### **Infección de la incisión**

La mayoría de la infecciones incisionales se deben probablemente a la contaminación superficial de la herida y a las bacterias de la piel o contaminantes ambientales (Pérez González, 2007).

Las supuraciones focales serosas, de fibrina o purulentas de una incisión, acompañadas o no de fiebre, son evidencia de una infección incisional; retrasa la

cicatrización y debilita la fascia abdominal resultando en una posible eventración (Freeman et al., 2002).

El tratamiento de una infección implica sacar algunos puntos de la sutura de piel para aumentar el drenaje, lavar la incisión tan a menudo como sea necesario, con una dilución de jabón antiséptico, con o sin antibacterianos sistémicos seleccionados por un antibiograma previo (Freeman et al., 2002; Pérez González, 2007).

### **Dehiscencia de la incisión de la pared abdominal**

La dehiscencia de suturas de la pared abdominal, con o sin eventración, es una de las complicaciones más importantes. Las principales razones para la dehiscencia de la herida incluyen la pérdida de resistencia en suturas de material reabsorbible, ruptura de la sutura, fallo del nudo y necrosis del tejido adyacente a los puntos de sutura, ocasionando la falla del tejido.

La tensión excesiva en la línea de sutura es probablemente la mayor causa de dehiscencia de la herida y esa tensión puede aumentar durante la recuperación de la anestesia o en el periodo post operatorio, mientras continúa el dolor abdominal (Freeman et al., 2002; Pérez González, 2007)

### **Eventración y evisceración**

Existen distintos factores de riesgo asociados a la dehiscencia y la eventración; como múltiples incisiones en un solo animal, infección de la incisión, drenaje de la incisión, el uso de algunos patrones de sutura, prematuro regreso al ejercicio, leucopenia en el post operatorio, dolor incisional post quirúrgico, cualquier alteración respiratoria pueden estar implicados en una dehiscencia de la incisión y posterior eventración (Freeman et al., 2002).

Las incisiones con supuración persistente o dehiscencia superficial y aquellas con edema excesivo están predispuestas a desarrollar eventraciones.

La supuración y el edema se pueden deber a la reacción del tejido al material de sutura, formación de espacios muertos o flemones. Por lo general el uso de antimicrobianos apropiados y la terapia local (hidroterapia) resolverán la infección incisional, pero podrán ocurrir eventraciones posteriormente. La dehiscencia de la sutura de pared abdominal se suele desarrollar entre el tercero y octavo día después de la cirugía. Las eventraciones se suelen presentar después del tercer mes post quirúrgico (Pérez González, 2007).

## **4.2 HERIDA**

Es una solución de continuidad de tegumentos (piel y mucosas), producido por un agente traumático que actúa sobre los tejidos venciendo su resistencia, y que repara en tiempos normales (Colahan, Mayhew, Merritt y Moore, 1998).

### **4.2.1 Clasificación**

La clasificación de las heridas puede basarse en el grado de contaminación, localización, profundidad o planos que afectan (Colahan et al., 1998). Estos factores van a influir en gran medida en la disposición de las heridas a cicatrizar y la terapéutica a emplear (Baxter, 2014).

Dependiendo del objeto que las produce, los distintos tipos de heridas pueden ser incisas, contusas, desgarrantes y punzantes (Colahan et al., 1998).

Las contusas son producidas por agentes mecánicos romos. Las heridas punzantes son el resultado de objetos ahusados que penetran en los tejidos a profundidad variable con mínimo daño superficial; son producidas por objetos tales como agujas, clavos y astillas, y suelen ocurrir en el pie o en la porción distal del miembro (Colahan et al., 1998). Las desgarrantes son las heridas más comunes en los caballos, presentan bordes irregulares y los tejidos blandos adyacentes están muy traumatizados. Con frecuencia se desarrollan infecciones a causa de heridas perforantes, laceraciones u otras formas de traumas (Colahan et al., 1998).

Las incisas, las cuales son parte de nuestro objeto de estudio son producidas por objetos incisos o cortantes, como pueden ser hojas de bisturí, vidrios o metal. Un punto importante a considerar en estas heridas es la profundidad de la incisión y las estructuras adyacentes comprometidas (Colahan, et al., 1998).

Se puede hablar de heridas limpias, limpias contaminadas, contaminadas o infectadas y sucias, según el tiempo que transcurre desde que se produce la herida hasta que la vemos (Colahan et al., 1998). La localización de las heridas es muy útil en los caballos porque la cicatrización está muy influenciada por la misma.

De acuerdo a los planos que afecta podemos clasificarla en: superficiales, aquellas que solo atraviesan la piel y tejido subcutáneo; profundas, las que atraviesan hasta el músculo y aponeurosis; penetrantes, aquellas que ingresan a alguna cavidad como pueden ser las articulaciones; perforantes, generalmente producidas por arma de fuego, que son las que atraviesan el cuerpo (Colahan et al., 1998).

### **4.2.2 Principio de cicatrización de las heridas**

Se pueden observar diferentes fases las cuales ocurren de forma sobrepuestas dependiendo del ambiente y condiciones cicatrizales. Estas fases, que ocurren de forma dinámica y a veces concurrentes, poseen etapas, las cuales son: Inflamatoria, desbridamiento, reparación y maduración (Stashak, 1994). Otra forma de clasificar la reparación es aquella que divide el proceso en los siguientes estados: inmediato, temprano, intermedio y tardío, los cuales abarcan muchos procesos fisiológicos entre cada lapso de tiempo (Inocente, 2019).

#### **Inflamatoria**

La primera fase de la cicatrización de la herida comienza inmediatamente después de la lesión, se inicia la formación del coagulo de sangre que llena el vaso (De Groot, Urbanus y Roest, 2012), se completa en horas y se dedica a la hemostasia y la formación de una matriz de herida temporal (Theoret y Schumacher, 2017). Clínicamente se ve un enrojecimiento localizado, calor y tumefacción de la

herida (Theoret y Schumacher, 2017). Las plaquetas activadas se encuentran entre los primeros promotores de la inflamación (Herter, Rossaint y Zarbock, 2014). Puede ser dividido en una fase temprana caracterizada por el reclutamiento de neutrófilos, y una fase tardía, caracterizada por la aparición y transformación de monocitos.

La inflamación prepara la herida para las siguientes fases de curación. Cuando la inflamación no se resuelve y se establece una respuesta inflamatoria, el proceso puede convertirse en desregulado, lo que resulta en la reparación patológica de la herida y la acumulación de tejido cicatrizal fibrótico permanente en el sitio de la lesión (Theoret y Schumacher, 2017).

### **Desbridamiento**

La fase de desbridamiento comienza alrededor de 6 horas después de producida la herida y termina a las 12 horas, dependiendo del tipo de herida, contaminación y presencia de cuerpos extraños (Stashak, 1994).

### **Reparación**

La fase proliferativa de reparación se produce cuando la inflamación cede, y se caracteriza por la aparición de tejido rojo de granulación conjuntivo, que finalmente rellena el defecto (Theoret y Schumacher, 2017).

A medida que la herida madura, la proporción de colágeno tipo I a tipo III aumenta marcadamente. Los proteoglicanos también se vuelven abundantes dentro de la matriz madura (Theoret y Schumacher, 2017).

Posteriormente se reemplaza el tejido de granulación rico en fibroblastos por tejido cicatrizal relativamente avascular (Desmoulière, Redard y Darby, 1995) o adquieren características de músculo liso (Theoret y Schumacher, 2017).

### **Maduración**

Finalmente se caracteriza por una reducción en el número de fibroblastos, lográndose un equilibrio en la producción y lisis de colágeno. Las fibras de colágeno orientadas funcionalmente comienzan a predominar sobre las no funcionales y estas son eliminadas poco a poco. A pesar de que la formación de la cicatriz aumenta la resistencia de tensión en un tiempo prolongado, permanece un 15 a 20% más débil que los tejidos adyacentes (Theoret y Schumacher, 2017).

## **4.3 ANTIMICROBIANOS**

### **4.3.1 Uso de antimicrobianos**

En heridas quirúrgicas la mejor forma de tratar la infección es previniéndola (Stashak, 1994).

La profilaxis antimicrobiana (PAM) realizada en ausencia de infección, está indicada en procedimientos quirúrgicos con la clasificación de herida "limpia

contaminada” o “contaminada” debido al mayor riesgo de infección en el sitio quirúrgico; la profilaxis en la mayoría de los procedimientos limpios no es necesaria.

Burke (1961) fue el primero en reconocer que los antimicrobianos deben administrarse antes de la cirugía y que si la primera dosis se administra en el postoperatorio, la tasa de infección sería igual a que no se usaran antimicrobianos.

Los antimicrobianos preoperatorios deben administrarse de manera que su pico de concentración ocurra durante la cirugía. Los niveles de fármacos en suero y tejido deben exceder la concentración mínima inhibitoria para el organismo (Southwood, 2014).

Los tiempos de administración de los antimicrobianos son importantes y varían dependiendo de la vía de administración; si se utiliza la vía intramuscular se recomienda una hora antes de comenzar con la cirugía y 30 minutos antes si se usa la vía intravenosa. Esto permite que los tejidos logren el pico de concentración al momento de la incisión (Baxter, 2014).

Por otro lado el uso de antimicrobianos específicos puede estar limitado, por su alta toxicidad acumulativa en el organismo, la insuficiencia en el suministro de sangre local post traumático, o daño tisular post operatorio, así como inadecuada penetración tisular o resistencia bacteriana (Mehta, Humphrey, Schenkman, Seaber y Vail, 1996).

Este dilema puede ser resuelto por administración de antimicrobianos que idealmente muestran: una baja cuota de alergias, estabilidad de la temperatura corporal, compatibilidad de tejido, actividad bactericida, una baja tasa de resistencia bacteriana, actividad de amplio espectro, baja tasa de reabsorción, sin interferencia con la cicatrización de herida y estabilidad química en presencia de material biológico como pus o fibrina (Grimm, 1989).

#### **4.3.2 Justificación de la administración local de antimicrobianos**

Un sistema de depósito local es un sistema terapéutico de entrega que contiene el o los fármacos, los cuales son liberados a partir del mismo al organismo. Estos reducen los efectos colaterales inducidos por la suma de los anestésicos con los antimicrobianos suministrados previamente.

#### **4.3.3 Ventajas y desventajas del uso local de antimicrobianos**

##### **Ventajas:**

Las altas concentraciones alcanzadas en la herida pueden eliminar las bacterias no susceptibles a la terapia sistémica y penetrar el biofilm.

El suministrar transportadores de antimicrobianos puede maximizar los beneficios terapéuticos minimizando la posibilidad de toxicidad sistémica.

No depende de la presencia de tejidos vascularizados.

Posibilidad de usar antimicrobianos potencialmente nefrotóxicos (gentamicina), en pacientes con insuficiencia renal (Delfosse, El Warrak, Clerfond y Lussier, 2011; Invernizzi, 2014).

## Desventajas

Riesgo de citotoxicidad directa del antimicrobiano o del transportador.  
Posibilidad que el vínculo del depósito tenga un efecto negativo en la cicatrización de la herida y que este actúe como sitio de cultivo para una infección persistente.

Reacción a cuerpo extraño o inhibir componentes de la respuesta inmune.  
Requerimiento de una cirugía para la remoción del implante de ser no absorbible siendo esta difícil debido a la encapsulación fibrosa que sufre el implante.

Si la concentración de antimicrobianos disminuye por debajo de la concentración inhibitoria mínima (MIC) predispone a la aparición de resistencia bacteriana dependiendo del tipo de transportador (Hayes, Monees y Gibson, 2013; Invernizzi, 2014).

### 4.3.4 Tipos de antimicrobianos

Uno de los grupos más importantes de agentes antimicrobianos en medicina veterinaria son los  $\beta$ -lactámicos; estos se pueden dividir en diferentes grupos. Dentro de los mismos, las penicilinas, las cefalosporinas de primera a cuarta generación y los inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa se usan con frecuencia en medicina veterinaria (Boyen et al., 2012; Inocente, 2019).

La penicilina, ampicilina y el ceftiofur son antimicrobianos altamente eficaces contra la mayoría de las bacterias gram positivas encontradas en infecciones de los equinos (Cruz, Rubio- Martínez y Dowling 2006; Inocente, 2019).

El tratamiento de antimicrobiano local activo ha sido ampliamente estudiado hasta la fecha con resultados generalmente prometedores; la mayoría de estos estudios han considerado a la gentamicina o vancomicina como objeto de estudio (Hartinger et al., 2020).

Los aminoglucósidos son bien tolerados cuando son administrados a través métodos de depósito local, lo que reduce los costos y evita la toxicidad sistémica (Mattson et al., 2004; Inocente, 2019).

Las heridas de los equinos suelen tratarse mejor con un antimicrobiano  $\beta$ -lactámico junto con un aminoglucósido, como el sulfato de gentamicina o el sulfato de amikacina, ya que las infecciones suelen ser polimicrobianas (Hanson, 2018).

### 4.3.5 Consideraciones en la selección del antimicrobiano para un sistema de depósito local

- Debe ser estable a temperatura corporal y soluble en agua para asegurar la difusión desde el transportador.
- Ser de amplio espectro; activo contra la mayoría de las bacterias patógenas más comunes involucradas en las infecciones de hueso y tejidos blandos, debiendo estar su elección basada en un testeo de sensibilidad microbiológico.
- Ser liberado en concentraciones que excedan la concentración inhibitoria mínima para los patógenos que concierne.
- No penetrar a la circulación general.
- Tener una baja tasa de hipersensibilidad.

- Presentar una baja tasa de resistencia primaria.
- No producir una infección sobre agregada.
- Ser estable con el transportador
- Deben estar protegidos de la degradación prematura por el transportador (Haerdi- Landerer, Habermache, Wenger, Suter y Steiner, 2010).

Más allá del tipo de antimicrobiano a seleccionar se debe tener en cuenta que la concentración inhibitoria mínima para los microorganismos asociados al proceso infeccioso, deben ser alcanzadas y mantenidas por un periodo de tiempo para lograr una terapia satisfactoria (Invernizzi, 2014; Popham, Mangino, Seligson y Henry, 1991).

#### **4.3.6 Actividad y fracaso de la terapia antimicrobiana**

En términos generales, los antimicrobianos se clasifican como dependientes de la concentración o dependientes del tiempo por su actividad antimicrobiana.

Los antimicrobianos concentración dependiente tienen efecto post antibiótico prolongado (PAE), donde el crecimiento bacteriano permanece suprimido durante un periodo después que la concentración del fármaco haya disminuido por debajo de la concentración mínima inhibitoria (MIC), lo que permite intervalos de dosificación prolongado con máxima eficacia clínica.

Cuanto mayor sea la dosis de aminoglucósido mayor es el PAE hasta una determinada respuesta máxima (Craig y Gundmundson, 1991).

Los tiempo dependiente son efectivos dependiendo del tiempo que esté en contacto con los microorganismos y al aumentar la concentración en plasma aumenta su efectividad.

Los objetivos no siempre pueden alcanzarse con las dosis estándar de antimicrobiano o los intervalos de dosificación; además la duración adecuada de la terapia con antimicrobianos a menudo está mal establecida (Inocente, 2019).

Las razones biológicas del fracaso de los tratamientos antimicrobianos pueden clasificarse en tres grupos: 1) el medicamento no alcanza su objetivo; 2) el medicamento no está activo con el patógeno a actuar; 3) el patógeno sufrió una alteración o modificación (estructural o comportamental) (Li y Nikaido, 2004).

La inactivación de los medicamentos antimicrobianos es el segundo mecanismo general del fracaso de los tratamientos. El contenido de pus puede unirse a los antimicrobianos, lo que reduce la fracción de fármaco activo en forma libre (Hayes et al., 2013).

Si bien el margen terapéutico para los antimicrobianos sistémicos está relativamente bien establecido, ningún sistema equivalente se aplica a los antimicrobianos de administración local en el sitio de la herida quirúrgica o utilizados para recubrir implantes u otros dispositivos (Hayes et al., 2013).

Las concentraciones de antimicrobianos alcanzadas localmente pueden ser mucho más altas que las que típicamente se obtienen de la administración sistémica (Hayes et al., 2013).

El propio transportador, particularmente si no es de tipo biodegradable puede actuar como un implante y posteriormente ser colonizado por bacterias, así como potenciar la aparición de resistencia antimicrobiana (Inocente, 2019). Por lo tanto, el espectro antimicrobiano es a menudo incompleto, la opción de administrar dosis muy alta de forma local y combinar la terapia local con la aplicación adicional de

antimicrobianos de forma sistémica aumenta las posibilidades de resolver este problema (Haerdi- Landerer et al., 2010).

#### 4.4 GENTAMICINA

##### Sulfato de gentamicina como antimicrobiano ideal

El sulfato de gentamicina (C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>O<sub>7</sub>) es un complejo aminoglucósido producido por la fermentación de *Micromonospora purpurea* o *M. echinospora*, utilizado como la sal de sulfato (Rosenkrantz, Greco, Hoogerheide y Oden, 1981; Khan y Line, 2007).

Representa una mezcla química habiéndose identificado 16 moléculas diferentes (Okachi y Nara, 1984).

Los componentes se basan en el aminociclitol 2- desoxiestreptamina con dos aminos adicionales. Reciben este nombre por ser compuesto básicamente por azúcares aminados y resultan en un pKa superior a 9,0 (Almeida y Wagner, 2017).

Inhibe la síntesis proteica bacteriana por conexión a la sub unidad ribosomal 30s llevando al error de lectura del ácido ribonucleico (ARN) mensajero ocasionando la muerte celular (Amsterdam, 2015; Inocente, 2019; Korzybskiy, Kowszyk- Gindifer y Kurylowicz, 2013).

Se caracteriza por la alta solubilidad en agua pero baja solubilidad en disolventes orgánicos (Rosenkrantz et al., 1981).

Por su naturaleza polar la tasa de reabsorción oral y la penetración tisular de la gentamicina es pobre y es en gran parte excluido de la mayoría de las células (Sande y Mandell, 1990).

Es estable a temperatura ambiente en un pH de 6 a 8, con estructura polar catiónica lo que impide su absorción oral y dificulta su penetración intracelular (Inocente, 2019; Martindale, 2011).

La gentamicina fue aprobada por la FDA en 1966 contra los bacilos anaerobios gram negativos; los aminoglucósidos matan a concentración dependiente por lo que tiene un efecto postantibiótico. Aunque su espectro se dirige principalmente a especies gram negativas la gentamicina también es eficaz contra varias cepas gram positivas.

Se ha convertido gradualmente en la molécula más utilizada para este propósito debido a una combinación de características tales como amplio espectro, bajo costo, farmacocinética y farmacodinamia favorable cuando se administra por vía tópica. Además también muestra una sinergia con los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos (Rapetto et al., 2016).

La concentración bactericida dependiente describe el principio de porque los efectos bactericidas aumentan a medida que la concentración aumenta. PAE refleja la supresión de bacterias, el crecimiento continúa después de que la concentración de antimicrobiano cae por debajo de la CMI bacteriana (Inocente, 2019). El efecto postantibiótico puede ser específico de bacterias, así como específico del antimicrobiano (Ruszczak y Friess, 2003).

Aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración intramuscular se alcanzan concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 2 a 4 mg/L (Adam y Christ, 1987).

El nivel terapéutico varía de 4 a 12 mg/L. aunque todavía no se ha establecido exactamente que concentración plasmática es tóxica, se recomienda una

monitorización cuidadosa del fármaco con un límite superior de 10 a 12 mg/l y un límite inferior de aproximadamente 2mg/L (Ruszczak y Friess, 2003).

Por otra parte el mecanismo principal de la resistencia a la gentamicina es la inactivación de aminoglucósidos por enzimas bacterianas (Ruszczak y Friess, 2003) y focos aislados de la infección son difíciles de tratar sistemáticamente con gentamicina debido a las concentraciones extremadamente bajas en este tejido, de bajo riego sanguíneo y la limitación de los niveles plasmáticos de la misma por su toxicidad vestibular, coclear y renal (Gemeinder, 2016).

Por lo tanto, la entrega local se ha establecido con éxito en las clínicas específicamente para aminoglucósidos como gentamicina y tobramicina, pero también se han estudiado otros fármacos.

## **4.5 SISTEMAS TRANSPORTADORES DE ANTIMICROBIANOS**

El uso de diversos biomateriales se utiliza para variados fines; prótesis, transportadores de sustancias, estimuladores de crecimiento óseo, entre otros (Invernizzi, 2014).

### **4.5.1 Sistema de liberación ideal**

Un sistema de administración local de antimicrobianos ideal proporcionará una administración más eficiente de niveles más altos de antimicrobianos en el sitio de la infección y minimizará los riesgos de toxicidad sistémica asociados con métodos tradicionales de antimicrobianos intravenosos (Hanssen, 2005).

Debe poder lograr altos niveles de antimicrobiano en el sitio de infección y niveles seguros de la droga en la circulación sistémica, por debajo de los niveles tóxicos (Invernizzi, 2014).

Estos materiales deben ser fácilmente implantables, removibles o intercambiables, cómodos para el paciente y de bajo costo (Inocente, 2019).

### **4.5.2 Clasificación de Biomateriales**

Los biomateriales se clasifican por su composición química y por su capacidad biodegradable (colágeno, ácidos poli lácticos) o no biodegradable (Tsourvakas, 2012).

### **4.5.3 Transportadores**

La efectividad de tales dispositivos es fuertemente dependiente de la tasa y la forma en que la droga es liberada (Wu y Grainger, 2006). Estas características son determinadas por la matriz dentro de la cual el antimicrobiano será cargado, el tipo de droga y su tasa de depuración.

Si la droga se libera muy rápido, esta puede ser liberada antes que se controle la infección; si la liberación es retrasada, la infección se puede iniciar antes haciendo de esta manera más difícil el manejo de la herida (Invernizzi, 2014; Zilberman y Elsner, 2008).

En el caso de los transportadores antimicrobianos, las sustancias se liberan por el principio de elusión, este sucede cuando el líquido extracelular y la sangre que se pone en contacto con el transportador, permite que la sustancia absorbida sea

liberada en tiempo y forma dependiendo de las características del transportador utilizado (Invernizzi, 2014).

## **Materiales biodegradables**

Los implantes biodegradables pueden proporcionar altas concentraciones locales en el tejido por el tiempo necesario para erradicar completamente la infección y la posibilidad de igualar la tasa de biodegradabilidad del implante según el tipo de infección que se trate (kanellakopoulou y Giamarellos- Bourboulis, 2000).

Los materiales biodegradables de administración de antimicrobianos se han clasificado en cuatro categorías: injerto óseo y sustitutos óseos, materiales a base de proteínas (polímeros naturales), polímeros sintéticos y materiales biodegradables diversos (McLaren, 2004). Dentro de estas cuatro categorías existen varios mecanismos de liberación de antimicrobianos.

Dentro de la categoría de polímeros naturales (materiales a base de proteínas) se encuentra el colágeno esponjoso cargado de antimicrobiano, fibrina, trombina y otros sistemas disponibles comercialmente que utilizan hemoderivados coagulados (Ruszczak y Friess, 2003).

### **4.6 COLÁGENO**

Los usos del colágeno dentro de la medicina son variados, pudiendo utilizarse como sustituto de tejidos y piel, agentes hemostáticos, relleno de tejido y como transportador biológico de sustancias activas (Invernizzi, 2014).

Las propiedades del colágeno como fuerza mecánica, volumen de absorción de líquidos o actividad hemostática difieren dependiendo de la fuente animal y ubicación anatómica de la materia prima.

En caso de tendones este órgano se compone principalmente de colágeno tipo 1 (aproximadamente 96%), y colágeno tipo 3 (aproximadamente 3%) y algunas otras proteínas, por ejemplo fibronectina o glicosaminoglicanos.

Los productos de colágeno descritos en la literatura se utilizan como sistemas de administración de fármacos, por ejemplo, como polvos, líquidos, masas sólidas comprimidas, membranas o esponjas de diferente porosidad y de diferente colágeno contenido (Ruszczak y Friess, 2003).

#### **4.6.1 Portadores de colágeno para entrega local de antimicrobianos:**

Los implantes quirúrgicos impregnados con gentamicina comenzaron a ser utilizados en la década del 70, principalmente en cirugía ortopédica, con el objetivo de tratar o prevenir infecciones protésicas.

Los primeros dispositivos tenían la desventaja de que no estaban hechos de material reabsorbible, por lo tanto, tuvieron que ser removidos quirúrgicamente una vez que la infección había sido tratada.

Como consecuencia, los polímeros biodegradables tales como poli ácido láctico, ácido poliglicólico- poli láctico, poliésteres y polihidroxitirato- co- hidroxivalerato fueron desarrollados para funcionar como depósito de antimicrobianos en el sitio de elección (Rapetto et al., 2016).

Finalmente, desde la década del 80, los implantes de colágeno comenzaron a ser utilizados en varias especialidades quirúrgicas para la administración local de antimicrobianos, principalmente debido a la biocompatibilidad del colágeno y la farmacocinética versátil (Rapetto et al., 2016).

El colágeno es un polímero que tiene una compleja y conocida estructura tridimensional con diferentes niveles jerárquicos: primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Las características fisicoquímicas del polímero final se pueden modificar interviniendo en la estructura molecular. Por lo tanto, cuando el colágeno se utiliza como transportador de un fármaco, cualquier modificación estructural conduce a diferentes perfiles farmacocinéticos.

La biocompatibilidad y absorción del colágeno representan características esenciales con respecto a la prevención de infecciones o tratamientos porque permite evitar una posterior cirugía, (procedimiento que también podría complicarse por una infección) para retirar el dispositivo portador de antimicrobianos. Su principal ventaja está relacionada con la alta concentración de gentamicina en el sitio quirúrgico, combinado con niveles séricos bajos de la droga, evitando así los efectos secundarios sistémicos (Rapetto et al., 2016)

#### **4.6.2 Matrices de esponja de colágeno de difusión restringida**

Se han realizado muchos esfuerzos para mantener la liberación de antimicrobiano de los sistemas de colágeno, y para mantener la liberación rápida en la fase inicial después de la implantación en el tejido, seguida de un nivel posiblemente constante y alto durante un periodo de tiempo definido (por ejemplo hasta 7 días) y una fase final corta en la que el nivel de fármaco desciende rápidamente (Ruszczak y Friess, 2003).

Las formas conocidas actuales de cambiar la cinética local en la administración de fármacos in situ utilizando matrices basadas en colágeno son:

- a- aumentar el contenido de colágeno (hasta un 30%) para que la matriz sea más densa y menos permeable (Fujioka, Takada, Sato y Miyata, 1995).
- b- Reticular la matriz para hacerla menos permeable y más duradera (Angele et al., 2004).
- c- Cambiar la molécula del fármaco para hacer que el mismo sea menos soluble en agua (Gruessner et al., 2001).
- d- Usar limitadores de difusión para prolongar la distancia de difusión o crear una barrera de difusión.
- e- Combinación con otros polímeros, por ejemplo recubrir la esponja de colágeno que contiene el antimicrobiano adicionalmente con un hidroxí- ácido (Stemberger, Unkauf, Arnold y Blumel, 1990) o adición de polímeros aniónicos como algínicos ácido o pectina.

### **4.6.3 Compuesto de colágeno**

Las esponjas de colágeno mejoraron la tasa de liberación representando una alternativa para la actividad antimicrobiana controlada (Sousa, Luzardo- Álvarez, Pérez- Estevez, Seoane- Prado y Blanco- Méndez, 2020).

La liberación de gentamicina de una esponjad de colágeno poroso se completa in vitro en una hora e in vivo en sitios bien perfundidos en 1 a 4 días (Friess, 2000). Se desarrolló un sistema de administración de fármacos implantable y biodegradable basado en colágeno que proporciona una dosis inicial de antimicrobiano seguida de una administración sostenida de gentamicina dentro de una semana (Wachol- Drewek, Pfeiffer y Scholl, 1996).

## **5. HIPÓTESIS**

La liberación local constante de un antimicrobiano a partir de un transportador, podría mejorar la evolución cicatrizal de heridas quirúrgicas de laparotomía a causa de SAA obstructivo, previniendo posibles cuadros infecciosos locales.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar de forma subjetiva el beneficio del uso de esponjas de colágeno como transportadores de antimicrobianos de tipo biodegradables embebidas en gentamicina, mediante la observación de la recuperación de herida quirúrgica-laparotomía en equinos intervenidos por SAA obstructivo.

### **6.2 OBJETIVO ESPECIFICO**

Observar los aspectos macroscópicos de la cicatrización de una herida cutánea (velocidad, evolución y características cicatrízales de los tejidos) de una herida quirúrgica producto de una cirugía de SAA obstructivo, con el empleo de esponjas impregnadas en gentamicina previo a su cierre convencional.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### Caso clínico

Se realizó un estudio de caso clínico en un equino utilizando esponjas de colágeno embebidas en gentamicina cubriendo la incisión entre cierre de línea alba y tejido subcutáneo, para luego observar el proceso de cicatrización.

Ingresa a consulta al Hospital Veterinario, de la Facultad de Veterinaria/ Udelar (Montevideo, Uruguay) una yegua criolla, tordilla, de 5 años de edad y de 420 kg de peso vivo, utilizada para servicio de recolección de residuos.

Luego de cumplir la jornada laboral, el propietario observó al animal agitado, intentando revolcarse, con distensión en ambos flancos por lo que decidió llevarla a consulta.

Como dato anamnésico, el dueño reportó que el animal vivía en un galpón, se alimentaba de pasto y tenía acceso a basura de la volqueta. Hacía 8 meses que había dado cría y 4 que la había montado un padrillo. Presentaba normodipsia, anuria, había defecado por última vez el día anterior, y no se alimentaba desde el mismo momento.

Al examen objetivo general, presentó temperatura de 37,4°C, frecuencia cardiaca (FC) de 65 latidos por minuto (lpm) y una frecuencia respiratoria (FR) de 40 movimientos por minutos (mpm). Su estado de carnes era bueno, sensorio deprimido, como actitud anómala se miraba ambos flancos y se daba patadas en el abdomen. Tiempo de llenado capilar (TLLC) menor a 2 segundos (normal), mucosas pálidas, prueba de pliegue cutáneo mayor a 3 segundos (leve deshidratación), y no se observaron grandes funciones (orinar ni defecar).

Al examen objetivo particular del aparato digestivo, se observó timpanismo en ambos flancos, a la auscultación ruidos solamente en el cuadrante abdominal superior derecho, a la palpación rectal se encontró un cuerpo extraño en colon menor, por lo cual se diagnosticó SAA obstructivo. Por lo tanto, fue indicada una laparotomía para extracción del material.

Como tratamiento previo a la cirugía se le administró 25mg/kg de dipirona y se realizó fluidoterapia administrándole 16 litros de suero ringer lactato.

En el proceso quirúrgico se extrajo el cuerpo extraño sin inconvenientes, se procedió al cierre de la enterotomía del colon menor con hilo poliglactin 910, n°2.0 con aguja semicircular punta redonda atraumática y posteriormente al cierre de la línea blanca y peritoneo mediante una sutura continua con monofilamento no absorbible (nylon) n°2.0 y aguja traumática.

Durante este proceso se embebieron 5 esponjas de colágeno en 10ml de gentamicina (Fig. 2 y 3) Ripoll r100 (la cantidad y de gentamicina a ser utilizada depende del peso del animal y del tamaño de la incisión ya que cada esponja mide 7cm x 5cm x 1cm (Fig.1) y la cantidad de gentamicina a administrar es en base a una dosis de 1,65mg/kg (Chia, Shelat, Low, George y Rao, 2014) siendo igual a ¼ de la dosis sistémica). Luego se colocaron las mismas cubriendo la longitud de la incisión entre los planos de cierre de la línea media (alba) y los planos de cierre de tejido subcutáneo (Fig. 4 y 5) con patrón continuo utilizando una sutura n°0 reabsorbible sintético y aguja atraumática.

Se procede luego al cierre convencional de la herida (piel) quirúrgica con patrón de sutura de puntos simples con monofilamento no absorbible n°0 y aguja atraumática recta.

El tiempo utilizado para la evaluación postoperatoria del efecto de esta terapia complementaria fueron 15 días.

Dicha evaluación fue realizada diariamente (2 veces por día) mediante parámetros cuantitativos (FC, FR y temperatura) y cualitativos (observación) en forma simultánea.

Consideramos que si alguno de los parámetros cuantitativos presentaba alteraciones significativas sería indicativo de una mala evolución pudiendo ser esta por diferentes factores, o de lo contrario si los parámetros permanecían estables nos permitiría prestarle especial atención a la evaluación cualitativa/subjetiva de la evolución de la incisión ya que si esta presenta un proceso normal de cicatrización nos indicaría que nuestra terapia complementaria no fue perjudicial para este proceso; observamos el aspecto, calor, dolor, formación de edema y comenzada la etapa de maduración de la herida la calidad de la cicatrización.

Los parámetros cuantitativos FC y FR (Fig. 7) y temperatura rectal (Fig. 8) fueron registrados en gráficas y los cualitativos mediante fotografías que obtuvimos en 4 oportunidades.

### **Tratamiento**

La terapia postoperatoria que se realizó al día siguiente, fue la administración de dipirona 25 mg/kg, IV, por un día y penicilina G procainica con estreptomina 20000UI/kg/día, IM, durante 10 días.

Al segundo día postquirúrgico se comenzó con la administración de flunixin de meglumine a la dosis de 1,1mg/kg, IV, durante 7 días, gentamicina a la dosis de 6.6 mg/kg, IV, durante 7 días, duchas frías, 2 veces por día, durante 10 días, y curación de la herida 2 veces al día con yodopovidona.

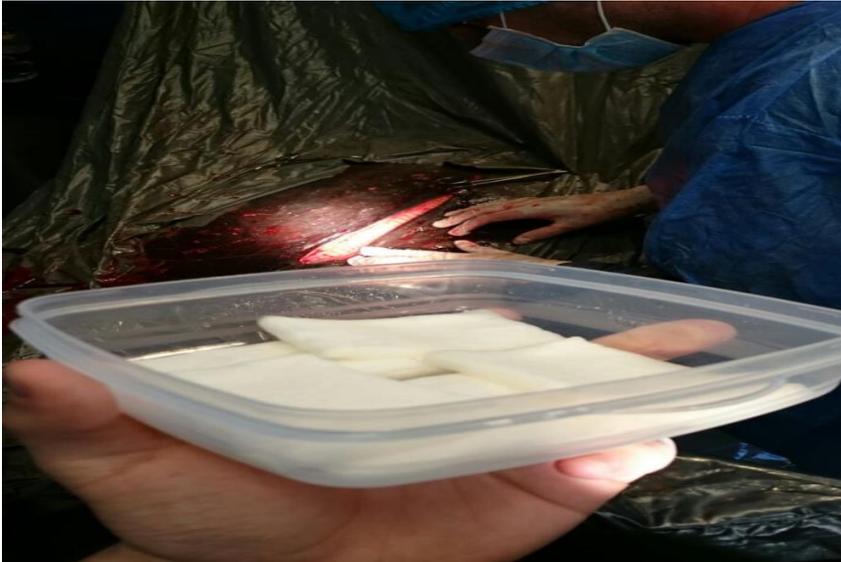
A los 15 días se retiraron los puntos de piel constatando el cierre completo de la herida.



**Fig. 1.** Imagen de una esponja de colágeno comercial.



**Fig. 2.** Mientras transcurría la cirugía, momentos antes de la colocación en el paciente, se impregnaron las esponjas de colágeno en gentamicina (el antimicrobiano de elección). Facultad de Veterinaria UdelaR. (2019)



**Fig. 3.** Esponjas de colágeno impregnadas en antimicrobiano. Imagen cortesía Dra. Cuns M.C. (2019)



**Fig.4** Implantación de esponjas de colágeno sobre línea alba en línea ventral de un equino operado de SAA. Facultad de Veterinaria Udelar 2019.



**Fig. 5.** Esponjas de Colágeno ya implantadas en línea media ventral entre línea alba y tejido subcutáneo, con posterior sutura del mismo, en un equino operado de SAA, en Facultad de Veterinaria Udelar. Foto cortesía de la Dra. Cuns M.C. (2019).

## 8. RESULTADOS

Para las variables cuantitativas las cuales fueron tomadas dos veces al día, en la mañana y en la tarde, durante 15 días, realizamos un promedio de sus valores registrados diariamente (FC y FR) y un promedio cada 2 días para la temperatura. En las gráficas aquí presentes podemos observar que los valores se mantienen dentro de los parámetros normales tanto en FC, FR (Fig.6) como temperatura (Fig.7) lo que nos indica que la evolución post-operatoria transcurrió de manera normal permitiendo hacer hincapié en la variable cualitativa/ subjetiva que fue la de nuestro principal interés. Esta variable la medimos mediante observación diaria y registros fotográficos en 4 instancias dentro de esos 15 días.

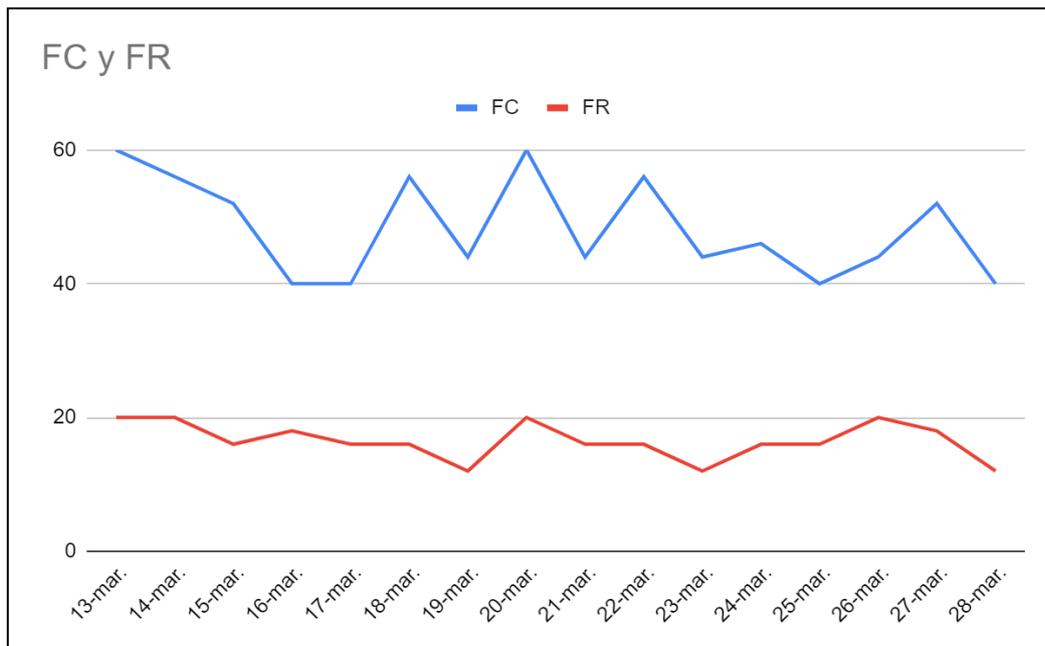
El día 2 (Fig. 8) postquirúrgico registramos la primera imagen observándose formación de edema peri-incisional; la herida no presentaba calor local ni supuración purulenta, presentando un leve dolor a la palpación que lo consideramos normal debido al procedimiento realizado.

El día 5 (Fig.9) notamos una evidente disminución del edema, descartando calor local, supuraciones y no observando ningún signo de dolor a la palpación.

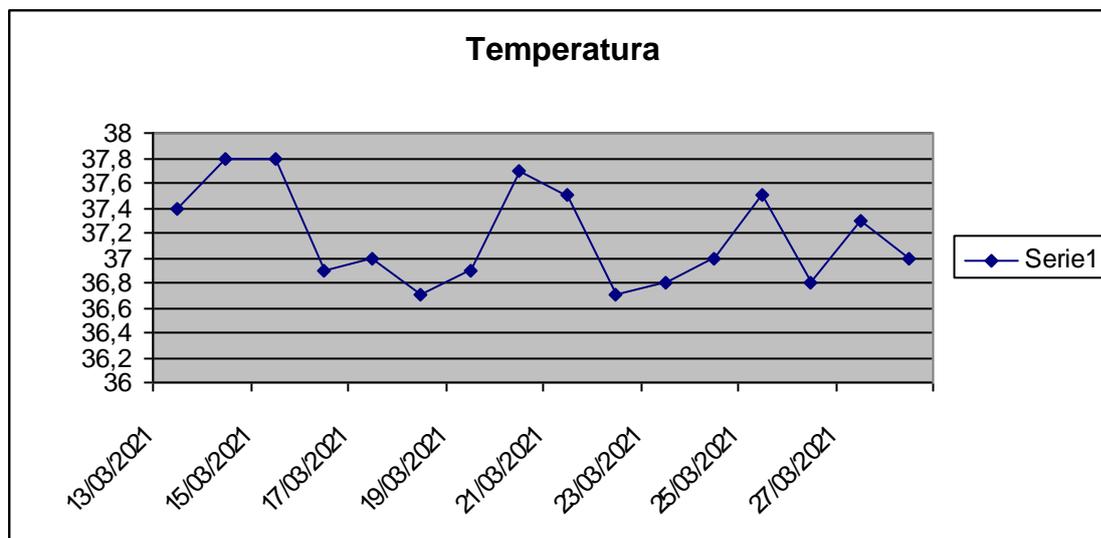
Ya el día 10 (Fig.10) casi no se observó edema, y la evolución siguió siendo positiva, se observó una buena evolución de tejido cicatrizal.

En los últimos días de internación (Fig.11) se registra una cicatrización completa, sin presencia de edema ni secreciones de ningún tipo, por lo que el día 15 se procedió a retirar los puntos.

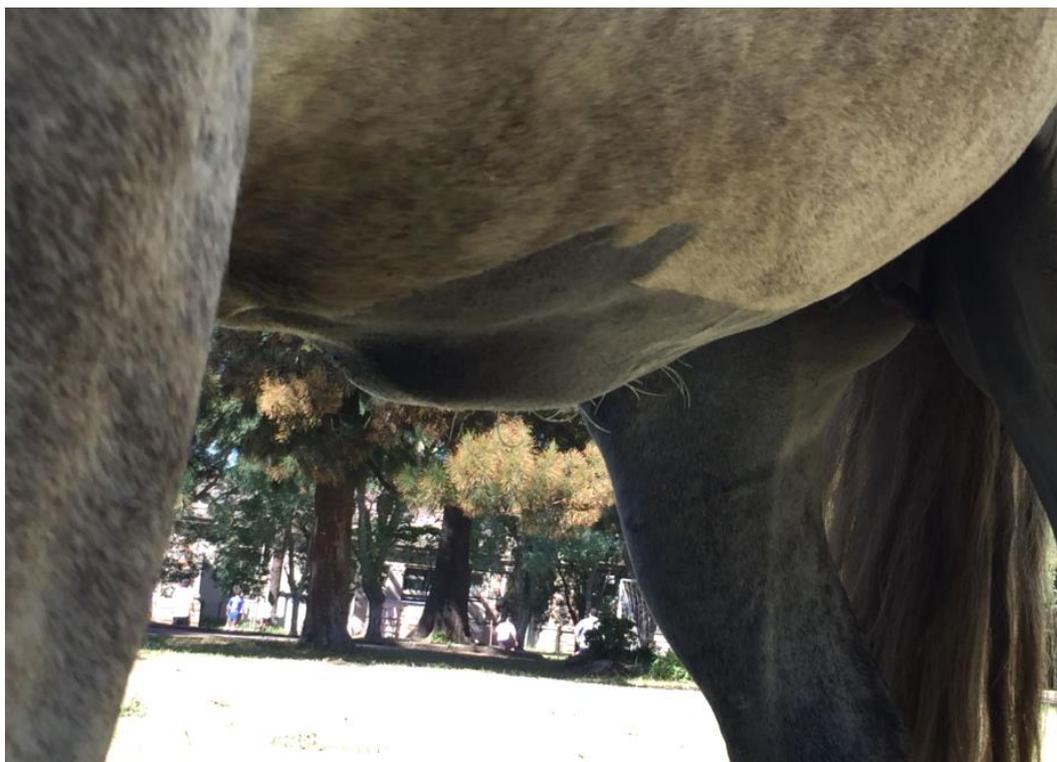
Mediante la observación diaria constatamos a grandes rasgos que la herida evolucionó favorablemente en un tiempo aceptable. De esta variable subjetiva podemos desprender que la terapia complementaria no fue perjudicial para el proceso de cicatrización.



**Fig. 6.** Se muestra la distribución de los parámetros tomados a lo largo de la internación del equino en el Hospital. Frecuencia cardiaca y Frecuencia respiratoria



**Fig. 7.** Se muestra la distribución de la temperatura como uno de los parámetros tomados a lo largo de la internación del equino en el Hospital.



**Fig.8** Segundo día pos quirúrgico se observa formación de edema perincisional, herida sin corrimientos; no presentó calor, presentó leve dolor a la palpación. Facultad de Veterinaria Udelar 2019.



**Fig. 9.** Día 5, se observa una evidente disminución del edema, no presentó calor, dolor ni corrimientos. Facultad de Veterinaria Montevideo- Uruguay



**Fig. 10.** Día 10: casi no se observa la presencia de edema, la evolución siguió siendo positiva, se observó una buena evolución del tejido cicatrizal.



**Fig. 11.** En los últimos días de internación se registró una cicatrización completa, sin presencia de edema ni secreciones. Se observa una tonalidad rojiza que corresponde a un antimiasmico que se aplicaba. Facultad de Veterinaria Montevideo-Uruguay

## 9. DISCUSIÓN

El colágeno es un material comprobado como transportador y su capacidad de ser utilizado como depósito local de antimicrobiano; fue demostrado al comparar la aplicación de tetraciclina en forma subcutánea con la aplicación de la misma cantidad de antimicrobiano incorporada por absorción en una esponja de colágeno. El investigador, ha evidenciado que con este método el antimicrobiano permanecía por 14 días en el sitio de implante comparado a las 24 horas logradas tras la administración subcutánea (Chvapil, Pfister, Escalada, Ludwi y Peacock, 1979).

Todavía el mecanismo por el cual se libera la droga es controversial. Se plantea que la liberación de la droga de la matriz es por difusión y el mecanismo de liberación es a través de la liberación pasiva, desde donde hay mayor concentración hacia donde hay menor. Sin embargo, también se mencionó que la liberación se daba por el fenómeno de disolución a través de los poros o agujeros de la matriz (Marks y Greenham 1976). Esta teoría fue afirmada en un estudio donde probaron que la liberación no era gracias al fenómeno de difusión, sino que el antimicrobiano era liberado por disolución a través de poro o agujeros y roturas en la matriz (Baker y Greenham 1988).

Por otro lado, muchos de los investigadores encontraron que el tiempo en el que era liberado el antimicrobiano en ensayos in vitro era muy corto, haciendo parecer que su uso in vivo no iba a tener resultados (Sorensen, Sorensen y Merser, 1990).

Sin embargo en los ensayos que se realizaron in vivo el tiempo de elusión no era solamente mayor, sino que también era eficiente en la eliminación de una infección, como fue demostrado en un ensayo in vivo en un modelo de osteomielitis experimental en ratas en el cual implantaron esponjas de colágeno con antimicrobiano en tejido muscular en conejos, logrando mantener la concentración del mismo por 28 días (Grzybowski, Kolodziej, Trafny y Struzyna, 1997; Mehta et al., 1996).

A pesar de estos estudios, se ha manifestado la necesidad de un implante profiláctico contra la infección de una herida por un periodo de 24-48 horas, las esponjas de colágeno impregnadas con antimicrobiano son el material de elección a utilizar (Wachol- Drewek et al., 1996).

Aunque el tratamiento en un área infectada debería asegurar una concentración de antimicrobianos por a 5 a 10 días, ni el colágeno inmerso en solución antimicrobiana o las esponjas de colágeno cargadas con gentamicina son aplicables (Wachol- Drewek et al., 1996). Esto quedaría opacado tras el estudio en que se utilizó como terapéutica la esponja de colágeno obteniendo éxito en la terapia contra la infección (Mehta et al., 1996; Grzybowski et al., 1997).

Se describió la utilización de Collamptan con éxito en equinos y ganado como transportador de antimicrobianos donde evidenciaron que, en muchos casos de fracturas expuestas, artrodesis infectadas e infecciones de tejidos blandos en más de una docena de los casos, la utilización de la esponja no presento efectos secundarios (Cruz et al., 2006).

El uso de terapia sistémica en paralelo a la implantación de la esponja con antimicrobianos pareciera ser de carácter subjetivo quedando su uso a discreción del veterinario a cargo, sabiendo que tanto el uso de la terapia sistémica con los implantes y el uso solamente de los implantes son efectivos en el tratamiento (Delfosse et al., 2011; Invernizzi, 2014; Owen, Moores y Coe, 2004).

Aunque en el uso de la terapia sistémica corremos riesgo de alcanzar concentraciones elevadas con posibles efectos tóxicos, en la terapia de esponjas si bien alcanza niveles sistémicos tras su implantación, estos no alcanzan los niveles tóxicos estimados (Delfosse et al., 2011; Mehta et al., 1996; Ruszczak y Friess, 2003).

En nuestro país se realizaron trabajos de implantes de esponjas de colágeno en heridas incisionales en equinos con buenos resultados postquirúrgicos.

En medicina humana contamos con gran cantidad de información y trabajos prácticos de los diferentes tipos de transportadores de antimicrobianos (Popescu, Rochon, Raja, 2013; Zilberman et al., 2008) en cambio faltan más estudios de casos prácticos en equinos, al igual que estudios científicos, específicamente de tejidos blandos para aseverar los resultados de las mismas ya que en la práctica han sido positivos pero es necesario un mayor número poblacional para sustentar lo observado.

## 10. CONCLUSIONES

El uso de transportadores de antimicrobianos en el tratamiento de infecciones de tejidos blandos en equinos es una excelente alternativa, dado que evita la toxicidad ocasionada por los antimicrobianos de uso sistémico.

Para algunos tipos de heridas infectadas en equinos la terapia basada en transportadores de antimicrobianos no es efectiva, pero sí sirve como tratamiento coadyuvante de la terapia antimicrobiana sistémica.

Las esponjas demostraron ser moldeables a la hora de su utilización lo que nos facilitó la implantación de las mismas sin generar lesiones posteriores como irritación o granulación, entre otras, acoplándose a los tejidos de manera pasiva.

Basados en los resultados de este trabajo podemos concluir que para este caso en particular (ya que fue el único caso por lo que no podemos realizar una comparación) las esponjas de colágeno embebidas en gentamicina fue positiva en la recuperación de la herida quirúrgica de laparotomía en línea media de equinos.

No podemos aseverar que el uso de esponjas de colágeno como transportadores de antimicrobianos sean efectivas como el tratamiento preventivo de infecciones a nivel general ya que contamos con un solo caso. Lo ideal sería tener mayor número de casos ya que a mayor número poblacional, mayor precisión a la hora de la conclusión, reformular los puntos de evaluación para concluir los beneficios reales de los transportadores, tener parámetros más específicos que nos ayuden a divisar la calidad de cicatrización, el tiempo y los beneficios económicos, intentando disipar variables (cirujano, tratamientos, edad, sexo, etc.) que diseminan el objeto real a observar.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Adam, D., y Christ, W. (1987). Antibiotika und Chemotherapeutika: antiinfektioöse Therapie. En W. Forth, D. Hentschler, y W. Rummel (Eds.), *Pharmakologie und Toxikologie* (pp.580– 715). Mannheim : Wissenschaftsverlag.
- Adams, S. B., y Fessler, J. F (2000). Suturing and Gastrointestinal surgery, *Atlas of Equine Surgery*. Saunders Company. United States of America (pp.31-36; 87-92).
- Almeida, E.V.S., y Wagner, R. (2017). Análise da concentração de gentamicina comercializada nas farmácias de Curitiba-PR. *Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba*, 12: 99-108.
- Amsterdam, D. (2015). *Antibiotics in laboratory medicine* (6<sup>a</sup>. ed.). Kingston, Wolters Kluwer .
- Angele, P., Abke, J., Kujat, R., Faltermeier, H., Schumann, D., Nerlich, M., ... Mueller, R. (2004). Influence of different collagen species on physico-chemical properties of crosslinked collagen matrices. *Biomaterials*, 25 (14), 2831-2841.
- Aguila Hoyo, L. del, Vargas Carbajal, E. y Angulo Espinoza, H. (1999). Complicaciones postoperatorias. En O. Salaverry García (ed.), *Cirugía: I cirugía general*. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Recuperado de [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo\\_i/Cap\\_26\\_Complicaciones%20Postoperatorias.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_i/Cap_26_Complicaciones%20Postoperatorias.htm)
- Baker AS, Greenham LW (1988). Release of gentamicin from acrylic bone cement: elution and diffusion studies. *J Bone Joint Surg Am*, 70 (10): 1551- 1557.
- Baxter, G.M. (2014). *Adams y Stashak Claudicación en el caballo* (6<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Intermedica.
- Betancur., J. J. (2005). Cólico equino (síndrome abdominal agudo-ssa). *FAGROPEC*, 1(7), 25-38. Recuperado de <https://editorial.uniamazonia.edu.co/index.php/fagropec/article/view/105>
- Blikslager, A.T., y Jones, S.L. 2004. Obstructive disorders of the gastrointestinal tract. En S.M. Reed, W.M. Bayly, y D.C. Sellon (Eds.), *Equine internal medicine* ( 2<sup>a</sup> ed., pp. 922-934). St. Louis: Saunders.
- Boyen, F., Verstappen, K.M., De Bock, M., Duim, B., Weese, J.S., Schwarz, S., y Wagenaar, J. A. (2012). In vitro antimicrobial activity of miconazole and polymyxin B against canine meticillin- resistant *Staphylococcus aureus* and meticillin resistant *Staphylococcus pseudintermedius* isolates. *Veterinary Dermatology*, 23(4), 381- e70
- Burke JF. (1961). The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*, 50: 161-168.

- Bustamante, H., Galecio, J. S., y Werner, M. (2009). Adherencias abdominales postquirúrgicas en equinos: patofisiología, prevención y tratamiento. *Archivos de medicina veterinaria* 41, 1-15
- Chia CL, Shelat VG, Low W, George S, Rao J. (2014). The use collatamp g, local gentamicin- collagen sponge, in reducing w pound infection. *Int surg*; 99 (5): 565-70. *Clin. N. Am.: Equine Pract.* 24, 535-55.
- Chvapil M., Pfister T., Escalada S., Ludwi, J., Peacock Jr E. E. (1979). Dynamics of the healing of skin wounds in the horse as compared with the rat. *Experi. Molec. Patho.*, 30(3):349-359.
- Cohen, N.D. (2002). Factors associated with increased risk of colic. En T. Mair, T. Divers, y D. Ducharme (Eds.), *Manual of equine gastroenterology*. (pp. 101). Saunders, London, UK.
- Colahan, P., Mayhew, I., Merritt A., y Moore J. (1998). *Medicina y Cirugía Equina* (4<sup>a</sup> ed.). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Craig, W.A., y Gundmundson, S. (1991). Postantibiotic effect. En V. Lorian (ed.), *Antibiotics in laboratory medicine* (3<sup>o</sup> ed., pp. 403-31). Baltimore: Williams Wilkins
- Cruz, A.M., Rubio-Martinez, L., y Dowling, T. (2006). New antimicrobials, systemic distribution, and local methods of antimicrobial delivery in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 22 (2), 297-
- De Groot, P.G., Urbanus, R.T., y Roest, M. (2012). Platelet interaction with the vessel wall. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 210, 87-110
- Delfosse, V., El Warrak, A., Clerfond, P., y Lussier, B. (2011). Clinical investigation of local implantation of gentamicin-impregnated collagen sponges in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 52(6), 627–630.
- Desmoulière A, Redard M, Darby I, et al. Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 1995; 146: 56.
- Ethell, M.T, Dart, A.J, Hodgson, D.R. y Rose, R.J. (2000). Alimentary system. En R.J. Rose, y D.R. Hodgson (Eds), *Manual of equine practice* (2<sup>a</sup> ed., pp. 291-299). Philadelphia : Saunders.
- Freeman, D.E., Rotting, A.K, y Inoue, O.J. (2002). Abdominal closure and complications. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 1(3), 174-187.
- Fontaine, G.L, Rodgerson, D.H., Hanson, R.R., y Steiger, R. (1999). Ultrasound evaluation of equine gastrointestinal disorders. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 21, 253-262.

- Friess, W. (2000). *Drug Delivery Systems Based on Collagen*. Aachen: Shaker Verlag,
- Fujioka, K., Takada, Y., Sato, S., y Miyata, T. (1995). Novel delivery system for proteins using collagen as a carrier material: the minipellet, *Journal of Controlled Release*, 33: 307– 315.
- Gemeinder, J.L.P. (2016). *Desenvolvimento e avaliação de um sistema de liberação sustentada de gentamicina em biomembranas de látex natural*. (Tesis de maestria). Faculdade de Ciências e Letras de Assis, Universidade Estadual Paulista, Assis. Recuperado de [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/138114/gemeinder\\_jlp\\_me\\_int.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/138114/gemeinder_jlp_me_int.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
- Grimm H. (1989): Bakteriologische und pharmakokinetische Aspekte der topischen Antibiotikaaanwendung. Kollagen als Wirkstoff träger [Bacteriological and pharmacokinetic aspects of topical antibiotic application. Collagen as a drug carrier.] Einsatzmöglichkeiten in der Chirurgie [Possible applications in surgery]. Ed.Stemberger A., Ascherl R., Lechner F., Blümel G., Schattauer Verlag, Stuttgart New York, 33 -37
- Gruessner, U., Clemens, M., Pahlplatz, P.V., Sperling, P., Witte, J., Sperling, P., y Rosen, H.R. (2001). Improvement of perineal wound healing by local administration of gentamicin-impregnated collagen fleeces after abdominoperineal excision of rectal cancer. *American Journal of Surgery*, 182, 502–509.
- Grzybowski J, Kolodziej W, Trafny EA, Struzyna J. (1997). A new antiinfective collagen dressing containing antibiotics. *J Biomed Mater Res*, 36 (2): 163-166
- Haerdi-Landerer, M.C., Habermache, r J., Wenger, B., Suter, M.M., y Steiner, A. (2010). Slow release antibiotics for treatment of septic arthritis in large animals. *Veterinary Journal*, 184, 14–20.
- Hanssen, A.D. (2005). Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 437: 91-96.
- Hanson, R.R. (2018).Medical Therapy in Equine Wound Management. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 34 (3), 591- 603.
- Hardy, J. (2004). Critical care. En S.M. Reed, W.M. Bayly, y D.C. Sellon (Eds), *Equine internal medicine* ( 2<sup>a</sup> ed., p.273). St. Louis: Saunders.
- Hartinger, J.M., Lukáč, P., Mlček, M., Popková, M., Suchý, T., Šupová, M., Grus, T. (2020). Rifampin-Releasing Triple-Layer Cross-Linked Fresh Water Fish Collagen

Sponges as Wound Dressings. *BioMed Research International*, 1–13. [Doi: 10.1155/2020/3841861](https://doi.org/10.1155/2020/3841861)

- Hayes, G., Moens, N., y Gibson, T. (2013). A review of local antibiotic implants and applications to veterinary orthopaedic surgery. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 26, 251–259.
- Herter, J.M., Rossaint, J., y Zarbock, A. (2014). Platelets in inflammation and immunity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12, 1764.
- Inocente, B.G (2019). *Uso de transportadores de antimicrobianos en el tratamiento de infecciones en heridas accidentales y quirúrgicas en equinos* (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.
- Invernizzi, J.P. (2014). *Usos de transportadores de antibiótico en el tratamiento de infecciones óseas y de otros tejidos*. (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.
- Kahn C., Line S. (2007). Manual Merck de veterinaria. 6° ed. Barcelona, Océano/Centrum, 2682 p.
- Kanellakopoulou, K., y Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2000). Carrier systems for the local delivery of antibiotics in bone infections. *Drugs*, 59(6), 1223-1232.
- Korzybski, T., Kowszyk-Gindifer, Z., y Kurylowicz, W. (2013). *Antibiotics: origin, nature and properties*. Kent, Elsevier.
- Li, X.Z., Nikaido, H. (2004). Efflux mediated drug resistance in bacteria. *Drugs*, 64(2), 159-204.
- Magdesian KG, BP Smith. 2009. Colic. In: Smith BP (ed). Large animal internal medicine. 4th ed. Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, Pp. 102-106.
- Marks AS, Greenham LW. (1988). Release of gentamicin from acrylic bone cement: elution and diffusion studies. *J Bone Joint Surg Am*, 70 (10): 1551- 1557.
- Martindale, W. (2011). *Martindale: The Complete Drug Reference* (37<sup>a</sup> ed). London: Pharmaceutical Press.
- Mattson, S., Bouré, L., Pearce, S., Hurtig, M., Burger, J., y Black, W. (2004). Intraosseous gentamicin perfusion of the distal metacarpus in standing horses. *Veterinary Surgery*, 33(2), 180-186.
- McLaren, A.C. (2004). Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 42, 101-106.
- Mella Aravena, P. N (2017) *Obstrucción de colon descendente y sus complicaciones en un potro de pura raza chilena: reporte de caso*. (Tesis de grado). Facultad de Ciencias Clínicas Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia

- Mehta, S., Humphrey, J.S., Schenkman, D.I., Seaber, A.V., y Vail, T.P. (1996). Gentamicin distribution from a collagen carrier. *Journal of Orthopaedic Research*, 14(5), 749-54.
- Mirazo, J., Carluccio, J., Cuns, M., Gil, F., Rocca, R., y Vila, F. (2011). Estudio Retrospectivo de la presentación y prevalencia de cólicos obstructivos por cuerpos extraños en equinos ingresados a la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la Republica: 2005-2010. En *Jornadas Técnicas Veterinarias Montevideo* (Vol. 7,161-162). Montevideo, Facultad de Veterinaria
- Okachi, R., y Nara, T, (1984). The aminoglycosides: properties, biosynthesis, and fermentation. En E.J. Vandamme (Ed.), *Biotechnology of Industrial Antibiotics* (pp. 329–365). New York: Marcel Dekker.
- Owen MR, Moores AP, Coe RJ. (2004). Management of MRSA septic arthritis in a dog using a gentamicin- impregnated collagen sponge. *J Small Anim Pract.* 45 (12): 609-612
- Pérez Gonzalez, R. (2007) Complicaciones de las celiotomías en equinos con cuadros de síndrome abdominal agudo. (Tesis de grado). Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo.
- Plaza Gómez, J. (2018). *Pronóstico del síndrome del cólico equino*. (Tesis de grado).Facultad de veterinaria, Universidad de Zaragoza, Zaragoza.
- Popescu, F., Rochon, M., y Raja, S. (2013). Impact of Gentamicin - Collagen Sponge (Collatamp) on the incidence of sternal wound infection in high risk cardiac surgery patients. From 23rd World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons Split, Croatia.
- Popham, G.J., Mangino, P., Seligson, D., y Henry, S.L. (1991). Antibiotic-impregnated beads. Part II: Factors in antibiotic selection. *Orthopaedic Review*, 20(4), 331-337.
- Rapetto, F., Bruno, V.D., Guida, G., Marsico, R., Chivasso, P., y Zebele, C. (2016). Gentamicin-Impregnated Collagen Sponge: Effectiveness in Preventing Sternal Wound Infection in High-Risk Cardiac Surgery. *Drug Target Insights*, 10, 9–13. [Doi: 10.4137/DTI.S39077](https://doi.org/10.4137/DTI.S39077)
- Rosenkrantz, B. E., Greco, J.R., Hoogerheide, J. G., y Oden, E. M. (1981). Gentamicin sulfate. *Analytical Profiles of Drug Substances*, 9, 295-340.
- Ruszczak, Z., y Friess, W. (2003). Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(12), 1679-1698.
- Sande, M.A., y Mandell, G.L (1990). Antimicrobial agents; the aminoglycosides. En A. Goodman, A. Gilman, T.W. Rall, A.S., Nies, y P.Taylor (Eds.), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* ( pp. 1098–1116). New York: Pergamon.

- Scpioni, H., Garcia, L., Petrone, N., Roccatagliata, C., Smetana, A., Vaccaro, M. (2015). *Síndrome abdomen agudo en el equino*. Recuperado de ([http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/sindrome\\_abdomen\\_agudo\\_en\\_el\\_equino.pdf](http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/sindrome_abdomen_agudo_en_el_equino.pdf))
- Schurman, D. J., Hirshman, H. P., Kajiyama, G., Moser, K., Burton, D. S. (1978). Cefazolin concentrations in bone and synovial fluid. *JBJS*, 60(3): 359- 362
- Sorensen TS, Sorensen AL, Merser S. (1990). Rapid release of gentamicin from collagen sponge: in vitro comparison with plastic beads. *Acta Orthop Scand*, 61 (4): 353-356
- Sousa, F.F.O., Luzardo-Álvarez, A., Pérez-Estévez, A., Seoane-Prado, R., y Blanco-Méndez, J. (2020). Sponges containing tetracycline loaded-PLGA-zein microparticles as a periodontal controlled release device. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59. [Doi: 10.1016/j.jddst.2020.101858](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101858)
- Southwood, L.L. (2014). Perioperative antimicrobials: Should we be concerned about antimicrobial drug use in equine surgical patients? *Veterinary Journal*, 46, 267–269.
- Stashak T. (1994). *Manejo de las heridas en equinos*. Buenos Aires: Intermédica.
- Stemberger A., Unkauf M., Arnold D.E., Bluemel G., Drug carrier systems based on resorbable polyester collagen and/or biomaterial combinations, in: C.G. Gebelein, T.C. Cheng, C.C.M. Yang (Eds.), *Cosm. Pharm. Appl. Polym.*, Plenum, New York, USA, 1990, pp. 263– 268.
- Theoret, C., y Schumacher, J. (2017). *Equine wound management*. (3 ed.). Ames: Wiley Blackwell.
- Tredwell, S., Jackson, J., Hamilton, D., Lee, V., y Burt, H. (2006). Use of fibrin sealants for the localized controlled release of cefazolin. *Canadian Journal Surgery*, 49 (5), 347- 352
- Tsourvakas, S. (2012). *Local Antibiotic Therapy in the Treatment of Bone and Soft Tissue Infections, Selected Topics in Plastic Reconstructive Surgery*. Recuperado de <https://www.intechopen.com/books/selected-topics-in-plastic-reconstructive-surgery/local-antibiotic-therapy-in-the-treatment-of-bone-and-soft-tissue-infections>
- Wachol-Drewek, Z., Pfeiffer, M., y Scholl, E. (1996). Comparative investigation of drug delivery of collagen implants saturated in antibiotics solutions and a sponge containing gentamicin. *Biomaterials*, 17(17), 1733-1738.
- Wu, P., y Grainger, D.W. (2006). Drug/device combinations for local drug therapies and infection prophylaxis, *Biomaterials*, 27(11), 2450–2467.
- Zilberman M, Elsner JJ. (2008) Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *Journal of Controlled Release*, 130(3), 202–215.

