

SALUD 360



Boletín Informativo

4 – abril 2024



TABLA DE CONTENIDO

Prologo

1. Imágenes por Termografía Infrarroja en el seguimiento clínico de accidentes con animales ponzoñosos en Uruguay

- 1.1. Introducción
- 1.2. Objetivo
- 1.3. Metodología
- 1.4. Casos Clínicos
- 1.5. Resultados
- 1.6. Comentarios
- 1.7. Conclusiones

2. Terapia de Oxígeno Hiperbárico Veterinario (TOHBVet), una perspectiva editorial

- 2.1. Introducción
- 2.2. La Física Involucrada
- 2.3. Transporte y efectos del Oxígeno Hiperbarico
- 2.4. Efectos Sistémicos
 - 2.4.1. Vasoconstricción
 - 2.4.2. Controlar respuesta a la Inflamación
 - 2.4.3. Reducción del ROS en lesiones por Isquemia/Reperusión
 - 2.4.4. Neo vascularización
 - 2.4.5. Efectos antimicrobianos y antibacterianos
 - 2.4.6. Ampliación de la distancia de aplicación de O₂
 - 2.4.7. Control del dolor
 - 2.4.8. Propiedades de estimulación/producción de células madre
 - 2.4.9. Neuroplasticidad
- 2.5. Indicaciones
- 2.6. Contra indicación
- 2.7. Terapia de Oxígeno Hiperbarico en Veterinaria
- 2.8. Contraindicaciones de la dinámica del tratamiento
- 2.9. Resultados prácticos en medicina Veterinaria
- 2.10. Conclusión
- 2.11. Conflicto de Intereses
- 2.12. Bibliografía

3. Necrosis Isquémica de Cabeza Femoral – Resolución bajo medicina regenerativa – Mesenquimales de tejido adiposo – Modificación técnica Forage

- 3.1. Estado del Arte
- 3.2. Etiopatogenia
- 3.3. Patología
- 3.4. Diagnostico
- 3.5. Células Madres Mesénquimas de Tejido Adiposo – mFAT
 - 3.5.1. Factores secretados por el tejido adiposo blanco
 - 3.5.2. Células madre derivadas del tejido adiposo
 - 3.5.3. Origen de las células madre derivadas del tejido adiposo
 - 3.5.4. Características de las células madre derivadas del tejido adiposo
- 3.6. Forage
 - 3.6.1. Técnica Quirúrgica del Forage
 - 3.6.2. Protocolo para la obtención de células mesenquimales de tejido adiposo micronizado
 - 3.6.3. Protocolo de la técnica quirúrgica
- 3.7. Conclusiones
- 3.8. Agradecimiento Especial
- 3.9. Referencia Bibliográfica



Prologo



2024. Ya va un año desde el inicio de este maravilloso proyecto “News letter o boletín informativo”. El tiempo ha corrido y cada vez existen más pacientes o colegas que vamos conociendo, generando un efecto maravilloso como grupo de trabajo en el círculo de la regeneración Médica. Que es aquella actividad o Proceso, que busca colaborar con estimulación en y sobre esos cambios de la naturaleza, que para algunos significa volver a caminar, aumentar defensas; re-oxigenación o el control del dolor entre tantas posibilidades de la rama Médica. Los cercos y puertas del tiempo y

distancia se abren para poder conocer más áreas de la regeneración. Ya sea con uso de Medicina Hiperbárica, gracias por el artículo del Dr Mazzi de Brasil; o el monitoreo termológico en el artículo del Dr Machado de Uruguay. Quien demuestra como el profesional recibe la información sobre los cambios que los tejidos realizan, bajo la protección de la internación hospitalaria. Sólo basta soñar y aterrizar esos pensamientos que todos buscamos. El regenerar. Desde anemia hasta la piel en una herida, pero siempre de la mejor calidad que nuestros propios procedimientos nos permitan. Damos gracias a nuestro círculo humano y familiar, a esa energía positiva que se debe mantener y a todas aquellas personas que nos han recibido tan bien en Chile, Argentina, resto de sud-América y el grupo de profesionales que realizó el congreso de rehabilitación regenerativa en Medicina Humana en Harvard Club, Boston USA.

Estamos celebrando un año y dejamos la puerta abierta para todos aquellos luchadores de la salud, que les interese mostrar mediante nuestro boletín, todos aquellos logros y avances que han logrado en el campo de la Medicina Regenerativa.

Aprovecho también para invitar a aquellos que quieren comenzar un camino en la Medicina Regenerativa a nuestro diplomado en esta área, con aval de la Universidad de Cuyo. Como profesionales en el área con camino recorrido, sabemos que un curso es poco y deja con dudas. En este diplomado podremos además conversar de experiencias, termología aplicada entre tantos temas que se vienen.

Bienvenidos.

¡Vamos por más!!

M.V. Esp. Félix Cárdenas Silva

Director Médico en Beckenham

Centro de Salud Animal, Fisiatría & Medicina Regenerativa

Director Grupo Andes División Chile. Talagante

Codirector Diplomado Internacional en Ortopofisiatria Veterinaria

1. Imágenes por Termografía Infrarroja en el seguimiento clínico de accidentes con animales ponzoñosos en Uruguay.

Dr. Machado Sergio ^{1,2,3,4}

¹Medico del Equipo de Termografía del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Unidad Académica de Toxicología. Universidad de la República- UDELAR- Montevideo. Uruguay

²Medico del Equipo de Termografía de la Unidad de Cuidados Intensivos del Niño(UCIN)del Hospital Pediátrico Pereira Rossell. Universidad de la República- UDELAR- Montevideo. Uruguay

³Especialista en Termología por la Asociación Uruguaya de Termología Médica. (AUTERM).

⁴Asistente G2 de la Unidades Académicas de Toxicología y Salud Ocupacional Universidad de la República- UDELAR- Montevideo. Uruguay, **Email:sergioandres2976@hotmail.com**

Palabras clave: Termografía; Delta T; Inflamación; Venenos; Infección.

1.1. Introducción

El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) recibe consultas sobre casos de accidentes provocados por animales venenosos. En Uruguay los arácnidos de importancia médica representan el 2%, con alrededor de 300 consultas anuales.^{1,2} Las especies más comunes de arañas de importancia medica son: *Loxosceles spp*, generan fenómenos cutáneos necróticos viscerales simples y severos.^{2,3} Accidentes con *Phoneutria spp* . Son raros y suelen estar relacionados con actividades laborales, el veneno tiene acción neurotóxica a nivel local y sistémico.^{3,4} Los ofidios de los géneros *Bothrops: Alternatus y Pubescens* Generan 60 casos anualmente.^{1,2} Su veneno es capaz de provocar graves alteraciones locales en el lugar de la mordedura.^{1,2} El *erucismo(caterpillars)* causa dolor local intenso y su etiopatogenia no se

conoce en detalle.⁵. La Termología es la ciencia que estudia los cambios térmicos en mamíferos, a través del conocimiento de termodinámica y su regulación dependiente del sistema nervioso simpático.^{6,7}

La imagen infrarroja al pie de la unidad (IR) tiene un gran potencial para su uso como una herramienta clínica semiológica, dado que es un método no invasivo, no genera efectos adversos, no requiere sedación, no requiere movilizar al paciente crítico y no genera radiación ionizante. ⁶⁻⁸ Permite realizar un análisis cualitativo y cuantitativo de la radiación térmica emitida, produciendo una imagen de alta resolución llamado termograma. ⁶⁻⁹ E los últimos 15 años su utilización va en aumento exponencial, generando evidencia de su aporte en diversas aplicaciones como reumatología, cirugía plástica, medicina paliativa, patología vascular, pie diabético, neoplasias, cardiología, CTI, medicina laboral, terapia del

dolor, toxicología y medicina del deporte.⁷⁻¹¹ Tiene alta sensibilidad y especificidad para brindar información a nivel del metabolismo, perfusión e inflamación de una región de interés(ROI) por sus siglas en ingles.⁹⁻¹² Requiere la utilización de sensores térmicos de alta resolución de nivel científico, para la adquisición de imágenes y análisis por software con inteligencia artificial. Para su correcta interpretación es fundamental el conocimiento de la fisiopatología, termodinámica, y termocinética de la piel humana.¹⁰⁻¹⁴ La regulación de la temperatura de la piel es un sistema complejo que depende de la tasa de flujo sanguíneo, estructuras locales de los tejidos subcutáneos y la actividad del sistema nervioso simpático, del medio ambiente y de tasa basal del individuo.¹⁰⁻¹⁶

1.2. Objetivo

Presentamos 4 casos clínicos de accidentes causados por animales ponzoñosos, seguidos mediante termografía en las unidades de hospitalización, para monitorear la semiología térmica de los fenómenos locales.

1.3. Metodología

Esta comunicación forma parte de un trabajo mayor que incluye el seguimiento de accidentes por animales ponzoñosos de alcance nacional en Uruguay. Los tutores legales y/o los pacientes, consintieron la comunicación de estos casos clínicos, así como sus respectivas termografías, así como imágenes ópticas. El protocolo fue aprobado por el comité de ética y está registrado en el Ministerio de Salud Pública en Uruguay.

Se utilizaron sensores de alta resolución **FLIR E75/E8+(FLIR Systems AB, Taby, Suecia)**, con una sensibilidad térmica de 0.03°C, una resolución de IR de 320 x 240 píxeles. La emisividad de la piel se configuró a 0.98. Se realizó una termalización del paciente por un período de 15 minutos previo a realización de las imágenes. La temperatura ambiente fue de 24°C y los pacientes fueron estabilizados térmicamente durante 15 minutos. Se analizaron los deltas (ΔT promedio) en las regiones de interés (ROI). Se realizaron imágenes térmicas entre las 2 horas y 8 días de evolución, de los pacientes involucrados en los accidentes, y según fecha de la consulta al CIAT, todas las imágenes se realizaron en las respectivas unidades de internación.

Las imágenes fueron procesadas mediante el software **Flir Reserch Studio Version 3.0.1 (FLIR Systems AB, Danderyd, Suecia). VisionFy RT 1.2.1.(Thermofy).**

1.4. Casos Clínicos

Caso 1: Varón de 33 años con lesión en el dorso del dedo índice de la mano izquierda, (MSI) presenta flictena sanguínea en la articulación de la falange. Inicia cuadro con despertar en su cama en casa antigua, durante viaje en Brasil. Se realiza IR luego de 8 día de la mordedura. En la evolución agrega cianosis distal con frialdad y áreas de necrosis, sin fiebre. Sin repercusión sistémica, en valoración por cirugía reconstructiva para realizar injerto



progresivo. Se plantea accidente por araña *Loxosceles spp.*, de tipo *cutáneo simple*. (Figura 1)

Figura. 1 Loxocelismo cutáneo simple, valores de $\Delta T: 4,32^{\circ}C(r1)$, se observa amputación térmica. Imagen de la lesión. (Flechas). *Loxosceles Laeta* (imagen del autor)

Caso 2: Masculino de 49 años, consulta por dolor intenso y edema de mano izquierda (MSI), con 45 minutos de evolución luego de manipular una caja de bananas provenientes del Brasil, la lesión afectó el dedo medio izquierdo con edema, disestesia, buena evolución y alta en 6 horas. Se realiza IR luego de las 2 horas de la mordedura. Se identifica la especie *Phoneutria spp.* (Figura 2)



Fig.2 Mordedura de Araña *Phoneutria Spp*, $\Delta T: 1,5^{\circ}C$ (El2 flecha azul), se observa zona con sudoración, debido acción local del veneno con disautonomias. (Flecha roja) Especie *Phoneutria spp.* (imagen del autor)

Caso 3: Mujer de 30 años, consulta por dolor intenso y prolongado en el dorso de la mano izquierda (MSI), tras contacto con *Megalopyge spp.*, presentando eritema local leve. Accidente ocurre durante manipulación de ropa en patio externo de su casa cerca de árboles. Se registra IR luego de las 4 horas del accidente. Posteriormente se realiza

extracción de espículas y frío local, se aumenta la analgesia a tramadol intravenoso, franca mejoría las 12 horas. (Figura 3)

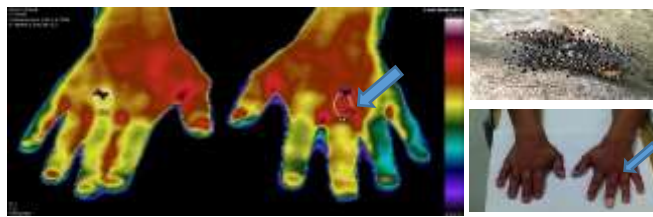


Fig.3 Lesión de oruga, 2 horas de evolución, eritema leve, dolor prolongado. Se observa asimetría $\Delta T: 1^{\circ}C$. Especies involucradas según reporte del paciente.(imagen del autor)

Caso 4: Niña de 5 años consulta 2 horas después de sufrir mordedura por ofidio, identificada como *Bothrops Pubescens*, en la superficie interna del pie derecho (MID), escenario rural, mientras corre en el recreo detrás de una cometa. Presenta edema local dolor intenso, tiempo de coagulación normal. Recibe 8 viales de suero antibotrópico (SAB). Evolucionó con flictenas con contenido serohemorrágico, que luego se volvió purulento, acompañado de fiebre, se le realizó un cultivo, por lo que recibió tratamiento antibiótico, no agrego síndrome compartimental, se otorgó alta hospitalaria a los 16 días. Se presenta IR luego de las 4 día post mordedura. (Figura 4)



Figura 4: Mordedura de *Bothrops Pubescens*. Se observa asimetría $\Delta T: 3,8^{\circ}C$. Imagen óptica del sector del punturas con flictenas con contenido seropurulento(flecha). Especie adulta involucrado en accidente. (imagen del autor)

1.5. Resultados

El análisis cualitativo de las imágenes térmicas en los ROI describe asimetrías en la distribución de la temperatura entre los miembros afectados y contralaterales en todos los casos. La semiología térmica permite identificar el hot spots vinculados al dato clínico de cada caso de emponzoñamiento.

El cálculo del deltas promedios fue el siguiente: en el caso 1 se observa en MSI $\Delta T = 4,32^{\circ}\text{C}$. Caso 2 Se observa en MSI $\Delta T = 2,0^{\circ}\text{C}$. En el caso 3, se observa MSI $\Delta T = 1,0^{\circ}\text{C}$. En el caso 4 $\Delta T = 3,8^{\circ}\text{C}$ en MID

1.6. Comentarios

- ✓ En el caso 1, los valores de ΔT podrían correlacionarse con isquemia local debido a la acción directa del veneno ligado a las enzimas D- esfingomielasa, Hialuronidasa.^{4,12,14} (Figura 1)
- ✓ En el caso 2, los valores ΔT pueden ser explicados por la posible acción periférica del veneno que involucra taquiquininas y receptores de glutamato, citocinas proinflamatorias y vasoconstricción del músculo liso.^{3,14} (Figura 2).
- ✓ En el caso 3, el dolor posiblemente se explicaría por la hemolinfa y liberación de histamina por las espículas de la oruga; El mecanismo de acción del veneno aún no se conoce bien.^{5,12} (Figura 3)
- ✓ Caso 4 la acción del veneno, sumada a las maniobras, y la colonización del sitio por *Bacteroides frágil* mostró ΔT superior a $2,0^{\circ}\text{C}$, lo que se asocia con infección local.^{1,2,11,13,14} (Figura 4)
- ✓ El caso 4 presentó asimetrías severas y disfunciones térmicas con ΔT mayor a 1°C (Machado et al 2020), similitud con informes con $\Delta T: 1,8^{\circ}\text{C}$ en mordeduras con *Bothrops mojeni*.^{11,12,14}
- ✓ A nivel internacional en los últimos 20 años, múltiples líneas de trabajo se desarrollan en el diagnóstico y seguimiento a través de la termografía, utilizando protocolos que permiten realizar estudios reproducibles.⁶⁻¹¹
- ✓ Se utiliza en el seguimiento de múltiples patologías, que presentan cambios en la perfusión, inflamación y metabolismo.^{10,12} La IR se ha utilizado para estudiar enfermedades en las que la temperatura de la piel puede reflejar la presencia de inflamación en los tejidos subyacentes, o aquellos en los que el flujo de sangre aumenta o disminuye debido a una anomalía clínica.¹⁰⁻¹³ Existen reportes de la correlación de valores de ΔT , en las ROI con marcadores humorales de infección.^{10,16,17} Los casos descritos presentaron asimetrías y disfunciones térmicas alteradas con ΔT promedios mayor 1°C .^{10,15,16} Para los casos con complicaciones locales, es necesario el seguimiento estricto de los parámetros humorales, y marcadores de infección para su correlación con valores de ΔT ^{11,12,14,17}

1.7. Conclusiones

En Uruguay, el CIAT es pionero en la utilización de tecnologías infrarrojas médicas en las unidades de internación.^{11,12,14}

Es clave para la interpretación de los termogramas, así como para la adquisición de imágenes térmicas, contar con médicos especialistas en termología médica.^{11,14,15}

El seguimiento de accidentes causados por animales venenosos no dispone de una herramienta que permita valorar los fenómenos inflamatorios locales.^{11,14} Proponemos la utilización de la termografía en unidades de internación podría proporcionar datos semiológicos objetivos sobre fenómenos inflamatorios locales en patologías inflamatorias, junto a la semiología clínica local.^{11,12,14} Para aportar datos estadísticamente significativos el autor está llevando a cabo un estudio prospectivo a nivel nacional para confirmar su utilidad clínica.

1.8. Referencias

1. França, F. O. S., Barbaro, K. C., Fan, H. W., Cardoso, J. L. C., Sano-Martins, I. S., Tomy, S. C., et al. (2003). Envenom-ing by Bothrops jararaca in Brazil: Asso-ciation Between Venom Antigenaemia and Severity at Admission to Hospital. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 97 (3), 312–317. doi:10.1016/s0035-9203(03)90158-1.
2. Bucarechi F, De Capitani E. Compart-ment syndrome after Bothrops jararaca snakebite:monitoring, treatment, and outcome. *Clinical Toxicology* (2010) 48, 57–60.
3. Zanchet EM, Longo I, Cury Y. Involvement of spinal neurokinins, excitatory amino acids, proinflammatory cytokines, nitric oxide and prostanoids in pain facilitation induced by Phoneutria nigriventer spider venom. *Brain Res.* 2004;1021(1):101-11.
4. Remski LH, Trevisan-Silva D, Ferrer VP, Matsubara FH, Meissner GO, Wille AC, et al. Recent advances in the understanding of brown spider venoms: From the biology of spiders to the molecular mechanisms of toxins. *Toxicon.* 2014;83:91-120.
5. Haddad VJ, Lastória JC. Envenomation by caterpillars(erucism): proposal for simple pain relief treatment. *Journal of venomous animals and toxins including tropical diseases.* 2014; 20:12.
6. Gatt, A., Formosa, C., Cassar, K., Camilleri, K.P., De Raffaele, C., Mizz,i A., et al. Thermographic patterns of the upper and lower limbs: baseline data. *Int J Vasc Med* 2015; 831369.
7. Devito et al. Can infrared thermography replace other methods for evaluating the presence and intensity of neurogenic and musculoskeletal orofacial pain in adult patients? A systematic review. *Inplasy protocol 202330091.* doi: 10.37766/inplasy2023.3.0091
8. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas.* 2012 Mar;33(3):R33-46. doi: 10.1088/0967-3334/33/3/R33. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22370242.

- 9 Howell KJ, Smith RE. Guidelines for specifying and testing a thermal camera for medical applications. *Thermol Int.* 2009; 19:5–14.
- 10 Fujita K, Noguchi M, Yuzuriha S, Yan-agisawa D, Matsuo K. Usefulness of Infrared Thermal Imaging Camera for Screening of Postoperative Surgical Site Infection after the Nuss Procedure. *Case Rep. Surg.* 2013;2013:e946156.
- 11 Ko LN, Raff AB, Garza-Mayers AC, Do-bry AS, Ortega-Martinez A, Anderson RR, Kroshinsky D. Skin surface temperatures measured by thermal imaging aid in the diagnosis of cellulitis, *The Journal of Investigative Dermatology* (2017), doi: 10.1016/j.jid.2017.09.022.
- 12 Machado S, Tortorella MN, Medeiros CR, Negrin A. Uso da Imagem Infravermelha em Caso de Envenenamento de uma Criança Picada por *Bothrops Pubescens* (Cope, 1870) no Uruguay. *Pan American Journal of Medical Thermology*, [S.l.], v. 10, p. 005, ago. 2023. ISSN 2358-4696. Doi: <http://dx.doi.org/10.18073/pajmt.2023.10.005>.
- 13 Medeiros CR, Souza SN, Lara AN, Grego KF. Use of infrared thermography in a case of systemic envenomation by the coral snake *Micrurus frontalis* (Duméril et al., 1854) in Sao Paulo, Brazil. *Toxicon.* 2019 May;163:70-73. doi: 10.1016/j.toxi-con.2019.03.016. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30905699.
- 14 Medeiros CR, Brioschi ML, Souza SN, Teixeira MJ. Infrared thermography to diagnose and manage venomous animal bites and stings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Mar-Apr;50(2):260-264. doi: 10.1590/0037-8682-0390-2016. PMID: 28562767.
- 15 Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jaya-kumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography: A review. *Infra-red Phys Technol.* 2012 Jul;55(4):221-235. doi: 10.1016/j.infra-red.2012.03.007. Epub 2012 Apr 13. PMID: 32288544; PMCID: PMC7110787.
- 16 Ramirez-GarciaLuna JL, Bartlett R, Arriaga-Caballero JE, Fraser RDJ, Saiko G. Infrared Thermography in Wound Care, Surgery, and Sports Medicine: A Review. *Front Physiol.* 2022 Mar 3;13:838528. doi: 10.3389/fphys.2022.838528. PMID: 35309080; PMCID: PMC8928271.
- 17 Silvah JH, Lima CM, Unamuno Mdo R, Schetino MA, Schetino LP, Fassini PG, Brandão CF, Basile-Filho A, Cunha SF, Marchini JS. Body surface infrared thermometry in patients with central venous catheter-related infections. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Jul-Sep;13(3):364-9. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3397. PMID: 26466058; PMCID: PMC4943780.

2. Terapia de Oxígeno Hiperbárico Veterinario (TOHBVet), una perspectiva editorial

Marcelo Fialho Mazzi¹

ORCID 0000-0003-4168-2645 iD

¹Autor Correspondente: Marcelo Fialho Mazzi, Rua Racticliff, 21-A, Pratinha, São João da Boa Vista, SP, Brasil. CEP 13873-010.

E-mail: mazzivet@hotmail.com

2.1. Introducción

El oxígeno hiperbárico, cuyo primer uso fue informado por el clérigo británico HENSHAW (1662), es anterior a su propio descubrimiento y reconocimiento como elemento químico fundamental para la vida, como respaldaban las teorías de PRIESTLEY (1774), y su confirmación por LAVOUSIER (1777), y a pesar de la contradictoria presentación actual como una innovación en los tratamientos veterinarios, la evolución y evidencia de eficiencia de la oxigenoterapia hiperbárica siempre se ha basado en estudios con modelos animales, desde los inicios de su aplicación rudimentaria, hasta hoy, siendo ampliamente utilizada por la medicina humana.

En una cronología que destaca los experimentos con serpientes del autor ROBERT BOYLE (1670), el uso de perros por PAUL BERT (1878), la despresurización gradual de las cabras llevada a cabo por HALDANE (1908), los estudios revolucionarios de OSÓRIO DE ALMEIDA (1930), tanto en perros como en humanos, e BOEREMA et al. (1956), con su inquietante propuesta de una "Vida sin sangre".

A pesar de la evolución en la ingeniería y la metalurgia para la construcción de equipos

específicos para el tratamiento de diferentes especies y en la búsqueda del mayor nivel de seguridad para pacientes y personal, los fundamentos básicos de la oxigenoterapia hiperbárica se mantienen inalterables y se basan en el aumento de la presión b́arica y enriquecimiento de la concentración de oxígeno ofrecido al paciente de forma controlada, en un ambiente generalmente constituido por una estructura cilíndrica, diseñada con materiales resistentes a estas variaciones, como el acero (A) o el acrílico (B) (Figura 1), clasificados internacionalmente como cámaras Clase C, específicos para tratamientos veterinarios.



Figura 1: Equipo Hiperbarico Veterinario clase C.
Fuente: Mazzi 2024

En relación al paulatino aumento b́arico que promueven los equipos durante la terapia, cabe destacar que en un ambiente denominado "Normobárico" o según las condiciones que brinda la atmósfera del planeta Tierra, todos los individuos en su

superficie están expuestos a la presión al nivel del mar. 760 mmHg, confirmado por TORRICELLI (1643), cuando iniciemos el protocolo de tratamiento, este incremento buscará alcanzar un valor de 2 ATA (Atmósfera Técnica Absoluta), unidad de medida que hace referencia a la presión producida en el interior de la cámara, sumada a la presión constante de la atmósfera terrestre, simulando un buceo en seco, como si el paciente en este entorno estuviera sumergido a varios metros de profundidad en un líquido.

En cuanto al enriquecimiento de la concentración de oxígeno disponible para el paciente durante el tratamiento, cabe señalar que en condiciones normobáricas la disponibilidad de este gas corresponde sólo al 21% de la fracción inspirada total, siendo devuelto al medio ambiente el 14% de la misma exhalación, lo que fisiológicamente nos lleva a que un porcentaje ínfimo del uso celular del 7% del oxígeno sea para mantener la vida de los individuos de este planeta. En condiciones hiperbáricas, el aporte de oxígeno será del 100% de concentración durante los tratamientos, lo que sumado a la variación alternanobárica conformará la naturaleza de acción de esta terapia (Fig. 2.), con el respaldo de efectos terapéuticos basados en los llamados Física del buceo

2.2 La física involucrada

Si, de manera reduccionista, la terapia hiperbárica se reduce a un cambio simplista en el gradiente de presión y la concentración



Figura 2. Naturaleza de acción de la terapia hiperbárica veterinaria.
Fuente: Mazzi - 2022

del suministro de oxígeno, su comprensión total y los eventos fisicoquímicos resultantes de esta terapia se revelan complejos y sólo palpables cuando se centra principalmente en la comprensión sobre las leyes de la física clásica que tratan de las variaciones promovidas por este tratamiento, por tanto, las leyes de la física del buceo (Tabla 1); y sobre estos, se resume:



Tabla 1: Leyes de la física del buceo y sus efectos
Fuente: Mazzi (2022)

Las fases de tratamiento constan de tiempos previamente determinados y controlados, que se dividen en 3 etapas, presurización, profundidad de tratamiento y descompresión. Las leyes de Boyle-Marriot y Dalton expresan su mayor influencia en los momentos de

presurización y descompresión, donde el aumento de la cantidad de gas y el aumento de presión y posterior disminución y dichos valores promoverán cambios fisiológicos drásticos en el organismo, estimulando adaptarse a este nuevo entorno. Las leyes de Henry, Graham y Fick están directamente relacionadas con la fase profunda del tratamiento y subyacen a los mecanismos de transporte de oxígeno en condiciones hiperbáricas a través de células y tejidos, caracterizando la hiperoxigenación metabólica obtenida durante los tratamientos.

2.3 Transporte y efectos del oxígeno hiperbárico.

La prueba de la hiperoxigenación tisular promovida por la terapia fue presentada inicialmente por BOEREMA (1956), sometiendo a cerdos con niveles críticos de anemia a condiciones hiperbáricas, demostrando el cambio drástico en el mecanismo de transporte de oxígeno, donde en lugar de glóbulos rojos, se convierte en plasma sanguíneo. es el principal vehículo de difusión del O₂, hiperoxigenando el organismo de una forma única imposible de replicar en condiciones normobáricas.

Este dramático aumento del oxígeno disuelto en el plasma permitió su distribución hasta 4 veces mayor a través de los tejidos, y se mantuvo elevado y > 110% de lo normal hasta 3 horas después de finalizada la sesión de oxigenoterapia hiperbárica realizada durante 60 minutos (Tab.2), como lo demuestra en sus estudios MATHIEU y WATTEL (2006).

Composição	Pressão	Concentração O ₂ arterial plasma
Ar Ambiente	1 ATA	0,32 vol% (0,2ml /dl sangue total)
O ₂ a 100%	2 ATA	4,44 vol% (2,77ml /dl sangue total)
O ₂ a 100%	3 ATA	6,80 vol% (4,25ml /dl sangue total)

Tabla 2. Variación de gases y presión, y su concentración arterial plasmática.

Fuente: Mathieu & Wattel (2006).

Curiosamente, los efectos bioquímicos y celulares del TOHB aún no se comprenden completamente, ya que se creía que la exposición excesiva al O₂ en el cuerpo provocaba el empeoramiento de las lesiones, pero los efectos beneficiosos de esta terapia se observaron principalmente durante la reperfusión. Tales controversias aún se deben principalmente a la escasez de estudios que exploren aspectos bioquímicos, fisiológicos y celulares (MARTINELLI et al. 2019).

2.4 Efectos sistémicos.

En la cascada de efectos sistémicos desencadenados por la oxigenoterapia hiperbárica, a lo largo de los años se han descrito varios mecanismos fisiológicos de esta terapia, ya sea en medicina humana o veterinaria, donde se destacan en forma sintética los siguientes:

2.4.1 Vasoconstricción

Este efecto evidente tiene que ver directamente con la reacción del cuerpo ante el aumento de presión dentro del equipo (NUNES, 2020), en la mayoría de los tejidos durante las sesiones, el flujo sanguíneo disminuye en el tejido casi proporcionalmente al consumo basal, promoviendo una vasoconstricción generalizada debido a

aumento de la presión, con la excepción de la circulación pulmonar, ya que la hiperoxia hiperbárica provoca una vasodilatación significativa de los vasos pulmonares (MARTINELLI et al. 2019), lo que resulta en una disminución de la exposición de los tejidos a los radicales libres y sustancias inflamatorias (OSTROWSKI et al., 2005).

Más concretamente, el oxígeno hiperbárico no sólo proporciona un aumento significativo de la disponibilidad de oxígeno molecular a nivel tisular, sino que también provoca la denominada “vasoconstricción selectiva hiperóxica, no hipoxémica”, que se produce predominantemente a nivel de tejidos sanos, con atenuación del edema y redistribución del volumen de sangre periférica a favor de los tejidos hipóxicos, efecto llamado “Robin Hood” (ALBUQUERQUE E SOUZA,2007).

2.4.2 Controlar la respuesta a la inflamación.

Varios estudios indican los beneficios de la TOHB ante el proceso inflamatorio, al regular las funciones fagocíticas de macrófagos y neutrófilos (EDWARDS, 2010), al permitir un aumento de los niveles de óxido nítrico, lo que justificaría la reducción de la adhesión y el secuestro de neutrófilos (THOM, 1993), sin embargo, la terapia no se limita a este efecto, sino que también bloquea la infiltración tisular de neutrófilos, lo que mejora la condición tanto en lesiones isquémicas transitorias como permanentes (YIN et al., 2003).

2.4.3 Reducción de ROS en lesiones por isquemia/reperfusión.

Con base en la amplia literatura existente sobre su acción positiva en casos de isquemia, las células y sus mitocondrias en zonas con flujo sanguíneo comprometido, ya sea por procesos traumáticos, isquémicos o inflamatorios, comienzan a recibir O₂ durante y posteriormente a la sesión hiperbárica, proporcionando el necesario subsidio a los procesos metabólicos mitocondriales y generando pulsos cortos de aumento de especies reactivas de oxígeno [ROS] y especies reactivas de nitrógeno [RNS], coordinando vías de señalización celular y protección antioxidante, al involucrar glutatión, tiorredoxina y nucleótidos de piridina y su acción con sistemas redox, entre varios otros efectos sistémicos (MAZZI, 2022), como lo ejemplifican FARHEEN et al. (2012), al atribuir propiedades reductoras del edema y la hinchazón tisular a partir de su acción mecánica bárica vasoconstrictora, que agravaría la condición hipóxica, se superpone entonces la proposición de ANTONIAZZI (2007), al caracterizar el aumento exponencial de la concentración de oxígeno disuelto en el plasma sanguíneo, generando así una PO₂ tisular extremadamente elevada, favoreciendo así la ruptura del temido círculo vicioso isquémico.

2.4.4 Neovascularización

Durante el tratamiento, los tejidos reciben más oxígeno de lo normal. Inmediatamente después de la sesión, los tejidos corporales

son sometidos a una hipoxia relativa (retorno a la concentración normal de oxígeno), efecto responsable de estimular la neovascularización (LACERDA et al. 2006), técnicamente denominado “efecto On-Off”.

2.4.5 Efectos antimicrobianos y antibacterianos

Sigue siendo indiscutible que la terapia hiperbárica facilita la acción de los leucocitos y reduce la producción de sustancias tóxicas (ADORNO FILHO et al. 2013), ya que en los tejidos donde las tensiones de oxígeno caen por debajo de 30 a 40 mmHg, los leucocitos pierden su eficacia contra los organismos Gram-positivos y Gram-negativo, permitiendo la proliferación de bacterias (LAM et al. 2017), por lo que, en principio, su mayor potencial terapéutico, a través de los diversos mecanismos identificados en la acción directa de la hiperoxia sobre las bacterias en estudios de biología molecular, como la inhibición de aminoácidos, biosíntesis, transporte en membranas y síntesis y degradación del ADN, además de favorecer la acción microbicida y microbiostática directa del oxígeno, formando radicales libres superóxido, inhibiendo el metabolismo bacteriano y estimulando la formación de defensas orgánicas mediante la producción de (SOD) superóxido dismutasa (IAZZETTI, 2003).

2.4.6 Ampliación de la distancia de difusión de oxígeno.

Según el modelo matemático de Krogh, la tensión de O₂ en un punto dado del tejido es

función de la distancia entre ese punto y el capilar, y de la tensión de O₂ en el lecho capilar; Esto, a su vez, es función del flujo sanguíneo capilar, la distancia intercapilar, la tasa de consumo de O₂ por los tejidos y la tensión arterial de O₂ (KROGH, 1919), por lo que los mayores gradientes de tensión de oxígeno obtenidos durante la terapia mejoran la difusión de oxígeno y aumentan la tasa de cicatrización de heridas (BUCKLEY & COOPER, 2023), ya que alcanza los 400 mmHg (unas 10 veces superior al obtenido con la inhalación de aire ambiente al nivel del mar (HUNT, 1964). Además de la mayor cantidad y distancia de difusión pericapilar del O₂, provocada por el aumento de la presión arterial, el oxígeno libre, disuelto en mayores cantidades en el plasma sanguíneo durante la aplicación de la terapia, se difunde hacia territorios inaccesibles a las moléculas de este gas cuando es transportado por la hemoglobina habitual de los eritrocitos (ALBUQUERQUE E SOUZA,2007).

2.4.7 Control de dolor.

Con base en los efectos y eventos promovidos por la oxigenoterapia hiperbárica, la lucha efectiva contra las infecciones, la reducción de la inflamación y las propiedades antiedematosas se reflejarán directamente en el control del dolor, brindando así una mejor calidad de vida a los pacientes. Además de lo obvio, una nueva corriente de estudios analiza las propiedades de esta terapia ante el dolor nociceptivo, como la investigación de MARTINEZ et al. (2018), para el tratamiento de diversas enfermedades que causan dolor,

como migrañas, fibromialgia, entre otras, en detrimento de los analgésicos y opioides, que se caracterizan como un problema social por la dependencia que generan y su uso indiscriminado, o incluso según la revisión de SUTHERLAND et al. (2015), encontraron veinticinco estudios que examinaron el papel de TOHB en modelos animales de dolor, donde se demostró que TOHBVet reduce el dolor utilizando dichos modelos.

2.4.8. Propiedades de estimulación /producción de células madre.

Uno de los efectos más interesantes de TOHBVet es la mayor movilización de células madre en la circulación de los pacientes. Este descubrimiento podría explicar mucho de lo que ya se ha observado en la actividad fisiológica del TOHBVet, donde una sola exposición de 2 horas a la terapia con 2 ATA duplica las células madre progenitoras CD34+ circulantes (células primordiales dirigidas a rescatar y restaurar estructuras dañadas); y aproximadamente 40 horas de TOHBVet, las células CD34+ circulantes aumentarían ocho veces (800%) (THOM et al. 2006, apud LEVITAN et al. 2021).

2.4.9 Neuroplasticidad.

Aunque todavía no existe un consenso global, el potencial del oxígeno hiperbárico para actuar sobre la neuroplasticidad se perfila hoy ante patologías como la de Alzheimer (HARCH Y FOGARTY, 2019), (SOMAA, 2021), la recuperación de las funciones cognitivas (HADANNY et al., 2020), y otros innumerables trastornos

neurológicos, que culminan con el aumento de la longitud de los telómeros celulares y la disminución de la inmunosenescencia en células sanguíneas aisladas presentado por HACHMO et al. (2020), con el peso irrefutable del Premio Nobel de Medicina 2019 (KAELIN JR, RATCLIFFE Y SEMENZA), desvelando cómo las células son capaces de percibir la cantidad de oxígeno disponible para adaptar su actividad metabólica.

Dada esta gran cantidad de interacciones bioquímicas y biofísicas del oxígeno hiperbárico con organismos vivos, se describe una amplia guía para su uso.



2.5 Indicaciones.

A nivel global existen discrepancias en la comprensión de sus indicaciones, al igual que la Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS, 2019), en su 14ª edición (Tabla 3), al establecer una guía de uso, basada en el FDA donde aparecen las siguientes indicaciones:

Embolia aérea o gaseosa	Gangrena gaseosa
Enfermedad por descompresión	Infección necrotizante de tejidos blandos
Isquemia traumática aguda	Colgajos e injertos comprometidos
Deterioro de la curación	Osteomielitis refractaria
Pérdida auditiva neurosensorial repentina	Oclusión de la arteria central de la retina
Intoxicación por monóxido de carbono	Quemaduras térmicas
Absceso intracraneal	Anemia severa
	Lesiones por radiación actínica

Tabla 3. Indicaciones de oxigenoterapia hiperbárica según la UHMS
Fuente: UHMS 2019

A su vez, la Asociación Internacional de Hiperbárica (IHA, 2024), utilizando un amplio material científico, amplía las indicaciones de esta terapia en su base de datos (Tab.4), para afecciones como:

Recuperación de la dependencia química	Recuperación y preparación de deportistas.
Autismo	Diabetes
Cáncer	Control del dolor y la inflamación.
COVID-19	Cognición y neurología degenerativa.
Fibromialgia	Cirugía plástica y reconstructiva
Parálisis cerebral	Fatiga crónica
Trauma de la cabeza	Esterilidad
Alzheimer y demencia en las personas mayores	Mejorar los tratamientos con células madre
Autoinmunidad	Choque

Tabla 4. Ampliación de Indicaciones de oxigenoterapia hiperbárica según la IHA.

2.6 Contra indicaciones

Objetiva y directamente, MARTINELLI et al. (2019), presenta las contraindicaciones absolutas de TOHB como solo neumotórax no tratado y algunos medicamentos de quimioterapia, especialmente bleomicina, debido al riesgo de fibrosis pulmonar, y enumera las contraindicaciones relativas como: epilepsia no controlada, insuficiencia cardíaca y algunos problemas en las vías respiratorias. tracto respiratorio, como infección aguda de las vías respiratorias superiores, enfisema y neumotórax espontáneo anterior. Tales contraindicaciones son válidas tanto para humanos como para tratamientos realizados en medicina veterinaria, siendo siempre necesaria la evaluación por un profesional cualificado.

2.7 Terapia de oxígeno hiperbárico en medicina veterinaria.

En cuanto a la medicina veterinaria, dado que los animales han tenido, desde el inicio de esta terapia, el papel principal en el estudio y prueba de eficacia, actualmente podemos constatar el efecto expansivo directo y beneficioso en las pautas veterinarias relativas a la oxigenoterapia hiperbárica, independientemente de censos o contracensos de entidades de medicina humana, lo que se traduce en una multiplicidad de indicaciones, abarcando las más variadas patologías y condiciones, en beneficio directo de los animales.

Por lo tanto, una gama de especialidades veterinarias son capaces de incorporar esta terapia a sus servicios, optimizando resultados y promoviendo una mejor calidad de vida de los pacientes, donde destacamos

enfoques en medicina veterinaria integrativa, cirugía general, cirugía reparadora y reconstructiva, dermatología, medicina de emergencia, fisioterapia, gastroenterología, enfermedades infecciosas, neurología, oftalmología, oncología, ortopedia, regenerativa y traumatología, ya sean de animales pequeños o grandes, o incluso animales exóticos o salvajes, dependiendo únicamente de la capacidad del equipo, pero principalmente de la calificación del profesional, lo cual se considera condición “sine qua non” para el ejercicio de la oxigenoterapia hiperbárica veterinaria con ética y seguridad.

2.8 Consideraciones sobre la dinámica del tratamiento.

Por definición, la oxigenoterapia hiperbárica es una modalidad terapéutica en la que el paciente respira oxígeno puro (100%), mientras es sometido a una presión de 2 a 3 veces la presión atmosférica al nivel del mar, dentro de una cámara hiperbárica (SBMH, 2024), exposición segmentada. de miembros o partes del cuerpo únicamente no se considera.

Las sesiones de tratamiento generalmente se realizan sin necesidad de sedación.

En cuanto al protocolo específico, LEVITAN et al. (2021), considera que las decisiones sobre la duración y la presión del tratamiento pueden basarse en varios factores, incluidas publicaciones previas, estudios, las condiciones clínicas únicas del paciente y la experiencia del profesional, y es rutinario revisar los planes de tratamiento iniciales, en función de las circunstancias cambiantes y factores como la respuesta del paciente a la terapia.

Desde el esquema de tratamiento inicial, SHMALBERG et al. (2015), considera, dependiendo del diagnóstico y circunstancias, de 1 a 30 sesiones. Nuestra experiencia clínica en oxigenoterapia hiperbárica veterinaria traduce y detalla un pronóstico para cuadros agudos de 1 a 10 sesiones, y para cuadros crónicos de 10 a 30 sesiones, ampliable según valoración del profesional.

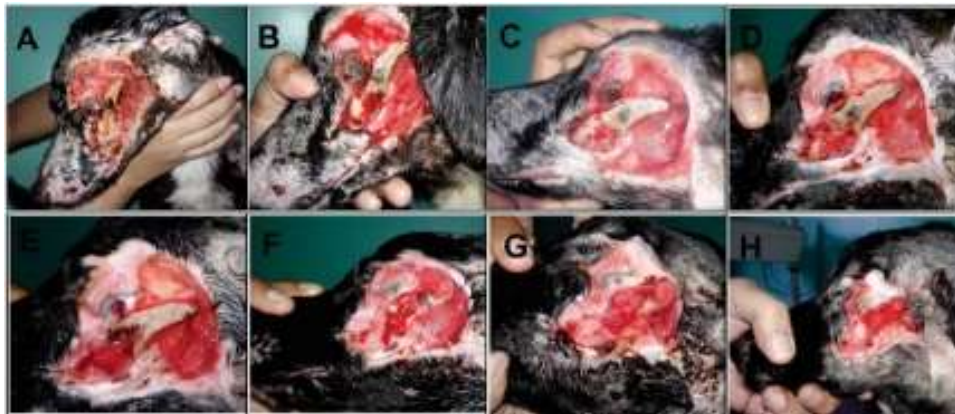
Las presiones laborales convergen con SHMALBERG et al. (2015), y generalmente están dentro de un rango de 1,3 a 2,8 ATA, dependiendo de la patología objetivo.

La frecuencia de las sesiones y la conclusión del tratamiento pueden variar mucho y requerir adaptación, adaptándose a factores como el esquema esperado, versus el compromiso y disponibilidad de tiempo de los tutores, así como sus recursos económicos destinados al tratamiento LEVITAN et al. (2021), estos factores son extrínsecos a la perspectiva científica de este artículo.

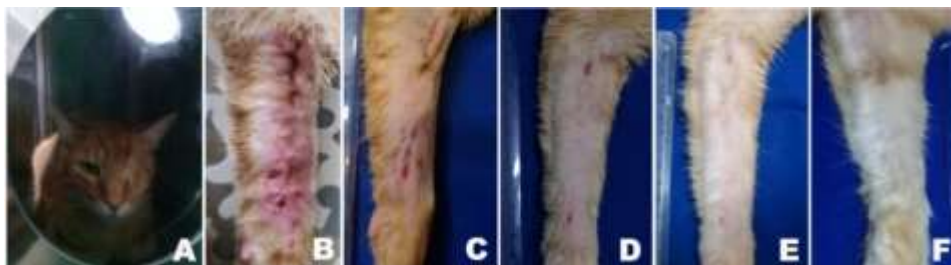
2.9 Resultados prácticos en medicina veterinaria.

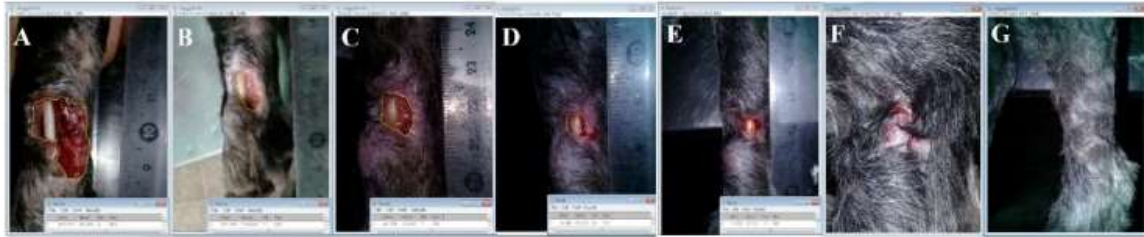
En nuestra práctica veterinaria en Brasilia-DF, en São João da Boa Vista-SP, Brasil, y a través de los informes de veterinarios capacitados por nosotros, que emplean esta terapia, TOHBVet se utiliza para una amplia variedad de condiciones patológicas. La figura 3 contiene una serie de seguimientos de la evolución clínica con el uso de esta terapia.

Figura 3. Serie de seguimientos de la evolución clínica con el uso de esta terapia.
A: Quemadura facial de 4to. grado en canino
Fuente: Mazzi 2021



B: Infección Crónica por acinetobacter
Fuente: Mazzi 2022





2.10 Conclusión

La oxigenoterapia veterinaria hiperbárica ha experimentado una fuerte expansión en las últimas décadas a nivel mundial, y se presenta como una terapia eficiente para un gran número de patologías en pequeños y grandes animales, y debe ser objeto de estudio y mayor inclusión en la rutina clínico-quirúrgica de los profesionales que buscan la excelencia en los resultados de sus tratamientos.

2.11 Conflicto de intereses

El autor es consultor no remunerado de Blue Ocean-Hyperbaric Chambers. No hay conflictos de intereses que revelar.

2.12. Bibliografía

ADORNO FILHO, E. T., DE ALMEIDA, K. G., COSTA, G. R., OLIVEIRA, G. D.S.M., TULUCHE, L. H. F., KRACIK, A. S. Epidemiological profile of patients treated with the aid of hyperbaric oxygen in the State of Mato Grosso do Sul from May 2007 to October 2012. *Revista. Brasileira. Cirurgia. Plástica.* 2013. Vol. 28 (No.4) 651- 655.

ANTONIAZZI, P. Oxigenoterapia Hiperbárica e Mediadores Inflamatórios na Sepse. *Prática Hospitalar.* 2007. •Ano IX •Nº 51, Mai-Jun. p. 29-33.

ALBUQUERQUE E SOUSA, J.G. Hiperbaric oxygen therapy. Historical perspective, physiological mechanisms and clinical applications. *Review Articles. Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Portugal. Publicação Trimestral* Vol.14 Nº 4 | OUT/DEZ 2007. p. 219 – 227. https://www.spmi.pt/revista/vol14/vol14_n4_2007_219_227.pdf.

BOEREMA, I. MEYNE, N.G., BRUMMELKAMP, W.H., BOUMA, S., MENSCH, M.H., KAMERMANS, F., STERN HANF, M., van, AALDEREN. [Life without blood]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1960 May 7;104:949-54. Dutch. PMID: 13802034

BOYLE, R. New pneumatical experiments about respiration. *Philos Trans.* 1670; 5:2013–2015.

BUCKLEY, C.J., COOPER, J.S. Hyperbaric Oxygen Effects On Angiogenesis. [Updated 2023 Sep 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482485/>

EDWARDS, M.L. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 2010. 20 (3), 289-297.

FARHEEN, U., FAREEDI, M. A., TANVEER, U., VINIT, A., PRASANT M. C., HARSHAL, S. USES OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY: A REVIEW. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences/ 2012. Volume1/Issue5/Nov. p.892-906.*

HADANNY, A., DANIEL-KOTOVSKY, M., SUZIN, G., BOUSSI-GROSS, R., CATALOGNA, M., DAGAN, K., HACHMO, Y., ABU HAMED, R., SASSON, E., FISHLEV, G., LANG, E., POLAK, N., DOENYAS, K., FRIEDMAN, M., TAL, S., ZEMEL, Y., BECHOR, Y., EFRATI, S. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 26;12(13):13740-13761. doi: 10.18632/aging.103571. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32589613; PMCID: PMC7377835.

HACHMO, Y., HADANNY, A., ABU HAMED, R., KOTOVSKY, M. D., CATALOGNA, M., FISHLEV, G., LANG, E., POLAK, N., DOENYAS, K., FRIEDMAN, M., ZEMEL, Y., BECHOR, Y., EFRATI, S. Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells : a prospective trial. *AGING 2020*, Vol. 12, No. 22. <https://www.ihausa.org/pdf/adult-indications/anti-aging/HBOT-Telomere-Length.pdf>.

HALDANE, J.S. The hygiene of work in compressed air. *J Soc Arts*. 1908;56:214–226.

HARCH, P.G., FOGARTY, E.F. Hyperbaric oxygen therapy for Alzheimer's dementia with positron emission tomography imaging: a case report. *Med Gas Res*. 2019 Jan 9;8(4):181-184. doi: 10.4103/2045-9912.248271. PMID: 30713673; PMCID: PMC6352566.

HENSHAW, N. *Aero-Chalinos or a register for the air for the better preservation of health and cure of diseases, after a new method*. London. 1677

HUNT, T.K. A new method of determining tissue oxygen tension. *Lancet* 1964; 2:1370-1371.

IAZZETTI, P.E. Oxigenoterapia Hiperbárica em Feridas Crônicas ou de Alto Risco: Reestabelecimento e Potencialização da Regeneração em Lesões Refratárias Específicas. In: Jorge AS, Dantas, SRPE. *Abordagem Multiprofissional do tratamento de Feridas*. 2003. São Paulo (SP): Atheneu.

IHA – International Hiperbarics Association. 2024. <https://www.ihausa.org>.

KROGH, A. The number and distribution of capillaries in muscle with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol* 1919; 52: 409-415.

LACERDA, E.P., SITNOVETER, E. L., ALCANTARA, L. M., LEITE, J. L., TREVIZAN, M. A., MENDES, I. A. C. ATUAÇÃO DA ENFERMAGEM NO TRATAMENTO COM OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. 2006. janeiro-fevereiro; 14(1):118-23.

- LAM, G., FONTAINE, R., ROSS, F. L., CHIU, E.S. Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence. *Advances in Skin & Wound Care*. 2017. 30(4):p 181-190, April | DOI: 10.1097/01.ASW.0000513089.75457.22.
- LEVITAN, D.M., HITT, M., GEISER, D.R., LYMAN, R. Rationale for hyperbaric oxygen therapy in traumatic injury and wound care in small animal veterinary practice. *Journal of Small Animal Practice*. 2021. p.1–11 DOI: 10.1111/jsap.13356.
- MARTINELLI, B., NORONHA, J.M., SETTE, M.F.M., SANTOS, I.P., BARRILE, S.R., SIMÃO, J.C. Cardiorespiratory alterations in patients undergoing hyperbaric oxygen therapy. *Revista Escola Enfermagem USP*. 2019;53:e03469. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017051503469>
- MARTINEZ, S., VALENCIA HERNANDEZ, H., CASTILLO HERNANDEZ, M. Effect of hyperbaric oxygen therapy on nociceptive pain. *Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society*. 2018. WCP2018:PO3-2-35 DOI:[10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO3-2-35](https://doi.org/10.1254/jpssuppl.WCP2018.0_PO3-2-35)
- MATHIEU, D., WATTEL, F. 2006. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on microorganisms and host defences against infection. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine*. New York, NY: Springer.
- MAZZI, M.F. FOURTH DEGREE FACIAL BURN IN DOG: TREATMENT WITH HYPERBARIC OXYGEN THERAPY AND 5% PAPAIN OINTMENT – CASE REPORT. *Journal of Veterinary Science and Public Health*. 2021. v. 8, n. 1, p. 112-120.
- MAZZI, M.F. INTRODUÇÃO A OHBVET EM PEQUENOS ANIMAIS: A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA VETERINÁRIA. E-book Kindle. 2022. <https://www.amazon.com.br/INTRODU%C3%87%C3%83O-OHBVET-PEQUENOS-ANIMAIS-OXIGENOTERAPIA-ebook/dp/B0BCHC1SPX>.
- MAZZI, M.F. A OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA E A OZONIOTERAPIA INTEGRADAS AO TRATAMENTO DE INFECÇÃO CRÔNICA POR ACINETOBACTER SP. EM GATO VÍTIMA DE MAUS TRATOS - RELATO DE CASO. *Revista Lusófona de Ciência e Medicina Veterinária*. 2022. 12, 34-51. DOI: <https://doi.org/10.60543/rbcmv.v12i1.8346>
<https://revistas.ulusofona.pt/index.php/rbcmv/article/view/8346>
- MAZZI, M. F. A oxigenoterapia hiperbárica veterinária integrada ao tratamento da necrose tecidual e osteomielite em cão: relato de caso. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, São Paulo*, v. 21, e38418, 2023. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v21.38418>.
- NUNES, R.J.A. Oxigenoterapia Hiperbárica: Princípios Básicos e Aplicação ao Pé Diabético. Trabalho Final Mestrado Integrado em Medicina. Faculdade Medicina de Lisboa. 2020. <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/47338/1/RicardoJNunes.pdf>

OSTROWSKI, R.P., COLOHAN, A.R., ZHAN, J.H. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005. 25 (5), 554-571.

PRIESTLEY, J. *The Discovery of Oxygen*; W.F. CLAY: London, UK, 1894; Volume 1.

SBMH – Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica. 2024. <https://sbmh.com.br/medicina-hiperbarica/o-que-e/>.

SHMALBERG, J., DAVIES, W., LOPEZ, S., SHMALBERG, D., ZILBERSCHTEIN, J. Rectal temperature changes and oxygen toxicity in dogs treated in a monoplace chamber. *Undersea Hyperb Med*. 2015 Jan-Feb;42(1):95-102. PMID: 26094309.

SOMAA, F. A Review of the Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(4):1361-1367. doi: 10.3233/JAD-210157. PMID: 33935095.

SUTHERLAND, A., CLARKE, H., KATZ, J., KATZNELSON, R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain?. *Pain practice : The Official Journal of World Institute of Pain*. 2015.16. 10.1111/papr.12312.

THOM, S.R. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993.123 (2), 248-256.

UHMS – Undersea and Hyperbaric Medical Society. *Hyperbaric Oxygen Therapy Indications*. 14^a edition. 2019. <https://www.uhms.org/images/UHMS-Reference-Material.pdf>.

YIN, D., ZHOU, C., KUSAKA, I., CALVERT, J., PARENT, A., NANDA, A., ZHANG, J.H. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2003. 23 (7). 855-864.



3. Necrosis Isquémica de la Cabeza Femoral – Resolución bajo medicina regenerativa, Células Madre Mesenquimales de tejido adiposo – Modificación de Técnica Forage

M.V. Dipl. Esp. Juan José Aversa

Director Médico en INTEGRAVET Centro de Fisiatría & Medicina Regenerativa

Director Posgrado Diplomado Internacional en Ortobiofisiatria Veterinaria

e-Mail: jjaversa@gmail.com – San Luis - Argentina

3.1. Estado del Arte

La necrosis isquémica de la cabeza femoral (NICF) es un cuadro patológico de marcada etiología con un perfil anatómico-clínico-radiológico característico.

Presenta la desvitalización parcial o total de la cabeza femoral del paciente por diferentes mecanismos cuya evolución natural conduce al secuestro óseo, hundimiento del contorno cefálico y alteraciones degenerativas severas.

Se debe diferenciar este proceso totalmente de:

- Displasia de cadera.
- Legg-Perthes Calve
- Artrosis de cadera.

Existen sinónimos para definir también este proceso:

- ✓ Necrosis aséptica
- ✓ Necrosis idiopática
- ✓ Necrosis avascular
- ✓ Infarto vascular de la cabeza de fémur, etc.

Por lo tanto, diferenciaremos:

- ✓ NICF post traumática.
- ✓ NICF no traumática o idiopática.

En el campo de la medicina veterinaria es muy difícil diferenciar y valorar, ya que por anamnesis es muy complicado saber si el efecto es causa de un traumatismo o no. La bibliografía refiere la existencia de un elevado porcentaje de luxaciones de la cabeza femoral por causas traumáticas al cabo de unos meses acaban presentando sintomatología de NICF (AGUILELLA, L. CAÑADELL, J. La necrosis isquémica de la cabeza femoral).

En medicina humana, y en trabajos realizados por los Dres. Aguilera, Cañadell, et al 1995, se recalca principalmente las etiopatologías diferenciales y sus tratamientos.

En el campo veterinario abordamos el problema sin conocer en la mayoría de casos su etiología ni el tiempo real de duración del proceso.

La importancia clínica de la necrosis idiopática la debemos valorar en:

- ✓ Evolución hacia un deterioro articular grave.
- ✓ Puede ser bilateral
- ✓ Mayor incidencia en machos/varones.

3.2. Etiopatogenia

La etiología puede ser muy variada teniendo en cuenta las diferentes causas que pueden interrumpir el aporte sanguíneo cefálico (cabeza de fémur).

Sólo en las necrosis por irradiación puede hablarse de un daño celular directo.

1. Necrosis postraumática. Son las que se lesionan los vasos extraóseos al producirse una fractura de cuello femoral o una luxación de cadera.

2. Necrosis no traumática.

- Algunas de etiología muy definida (tromboembolismo por citar alguno).
- Alteraciones asociadas
- Idiopáticas.

En éstas la alteración vascular se produce en la microcirculación intracefálica.

Vascularización

Tenemos la siguiente distribución vascular:

- ✓ Arteria gluteocaudal. Sale de la cavidad pelviana y rodea la gran incisura ciática mediante el nervio ciático. Envía 2 ramas muy próximas la una de la otra al borde dorsal del músculo glúteo profundo. Pasada esta zona se anastomosan entre si y son recogidas por la circumflexa lateral.
- ✓ Arteria glúteocraneal. Nace en la base de la espina iliaca

craneodorsalmente, saliendo una rama que va hasta el cuello del íleo justo en la zona del acetábulo dorsalmente. Riega la parte dorsal de la cápsula.

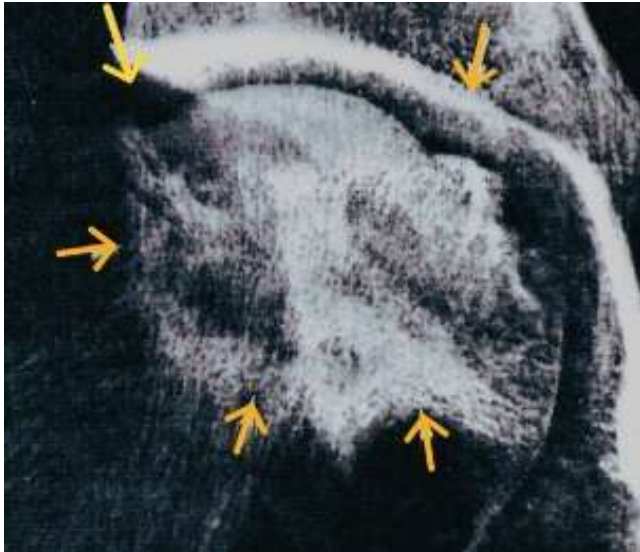
- ✓ Arteria circumflexa femoral lateral. Llega justo a la terminación del músculo Psoas ilíaco y el origen del músculo vasto lateral. Pasa entre el músculo vasto intermedio y da una rama ascendente que irriga la parte femoral de la cápsula. Se divide en dos ramas, una se une a la arteria glútea y la otra se ramifica e irriga la parte craneal de la cápsula en dirección al cuello del íleo.
- ✓ Arteria circumflexa femoral medial. Va por la zona profunda del miembro en el borde craneal del pubis. Cruza la inserción del músculo psoas ilíaco y en dirección de los músculos aductores y semimembranosos.
- ✓ Rama del obturador. Borde craneal del agujero obturador.
- ✓ Rama profunda. Que va a la zona medial de la cápsula, se ramifica y acaba en el músculo obturador.

A parte de este aporte vascular exterior existe un complejo sistema vascular estudiado por Fitzgerald, sobre todo lo concerniente a la vascularización de la cabeza femoral.

a. Plexo de la membrana sinovial compuesto por ramas ascendentes y la arteria profunda de la pierna, la arteria circumflexa femoral medial y su rama obturadora a lo mismo que la arteria circumflexa femoral lateral

b. Dos arteriolas van al ligamento redondo de la cabeza femoral provenientes de la circunflexa femoral medial y de su rama obturatriz.

c. Arteria nutricia femoral que es una rama de las circunflexas femorales mediales.



de lo pobre que es el sistema de aporte vascular a esta articulación tan importante. Por lo tanto, es fácil entender las lesiones que total o parcialmente se producen en la estructura ósea de la cabeza del fémur y lo difícil que es su reparación al tener que nutrirse siempre de un aporte vascular indirecto.

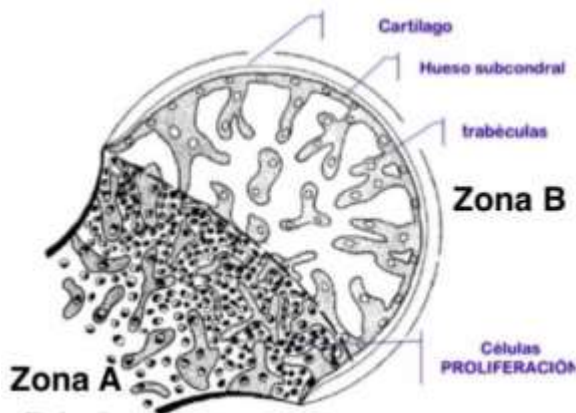
Existen, para resumir, dos aportes vasculares:

a- Un anillo vascular vasocervical extracapsular.

b- Un anillo vasicefálico intracapsular, a través de anastomosis arteriales.

Las causas de necrosis por lesiones son las siguientes:

- Fracturas del cuello cervical.
- Luxación de cadera.
- Necrosis no traumáticas. Legg-Perthes Calve, artrosis y displasia de cadera.



Zona A. Tenemos un aumento de densidad, ya que los osteoblastos han reforzado las trabéculas muertas con hueso nuevo.

Zona B. Tenemos una disminución de densidad, porque los osteoclastos han retirado una parte del hueso muerto o necrótico, dejando trabéculas muy finas.

Esto provoca que exista una diferencia de resistencias en el hueso, que es lo que lleva a la fractura subcondral

En animales jóvenes se presenta una lesión muy característica que es la lisis de epífisis de la cúpula de la cabeza femoral. Lesión muy grave, ya que su reducción suele ser muy compleja, y aun reduciéndola, existe la casi certeza de que por la manipulación y por la mínima presión que se ejerza sobre los fragmentos se cerrará la fisis de crecimiento deteniendo el crecimiento de la cabeza femoral y apareciendo al cabo de un tiempo una cabeza de menor tamaño (microcefalia) que sin llegar a ser traumática esta subluxándose de una forma continua dentro de la cavidad acetabular, produciendo alteraciones a nivel de presión intraarticular de rozamiento excesivo y de estabilidad.

En cuanto a las luxaciones y, a consecuencia que el traumatismo vascular es mucho mayor, si decidimos reducir esta luxación hay que hacerlo lo antes posible con lo cual

El estudio detenido sobre la vascularización de la cabeza femoral, nos permite dar cuenta

restituiremos las fuerzas de tracción sobre los tejidos y masas musculares y al mismo tiempo conseguiremos de nuevo la congruencia y presión intraarticular adecuada.

Las necrosis no traumáticas:

Pueden ser muy variadas según su etiopatogenia.

Las causas más frecuentes son:

- Radioterapia.
- Corticoterapia excesiva.
- Anemia célula falciforme.
- Hiperuricemia.
- Hiperlipidemia esencial.
- Pancreatitis.
- Diabetes.
- Enfermedad del colágeno.
- Obesidad.
- Neoplasia hematológica.
- Cushing.
- Utilización hormonal anticonceptiva en la perra.
- Displasia de cadera.
- Legg-Perthes Calve.

Estas dos últimas, la primera en razas de gran talla, salvo excepciones, y la segunda en razas miniatura, son las que con mayor frecuencia se diagnostican y se aprecian en la clínica diaria.

En este conjunto de lesiones debemos valorar no solo la actuación negativa que tiene sobre toda la estructura una mala

vascularización, sino que además tenemos que interrelacionar la teoría vascular con la teoría ósea o mecánica.

Teoría Vascular

En la actualidad se ha demostrado que la mayoría de lesiones son consecuencia de problemas en la microcirculación, el flujo sanguíneo que llega es mínimo y el infarto vascular o la embolia es fácil que se produzca.

Teoría Ósea

Microfracturas repetidas sobre una zona especial, sobrecarga en una fragilidad ósea preexistente.

Estas microfracturas que no se solucionan ni se reestructuran, ni cicatrizan, terminan produciendo un secuestro óseo necrótico, con su patología inflamatoria y algida.

La proporción que guardan en todo momento los factores isquémicos y los factores óseo-mecánicos, dependen del momento de la lesión y de su etiología.

Dentro de todas estas hipótesis y teorías existen algunos parámetros que son incuestionables:

- Aumento de la presión intraósea
- Aumento de los lípidos, los pacientes con NICF presentan en más del 97% de los casos trastornos de tipo metabólico.

3.3 Patología

La imagen típica de una cabeza de fémur necrótica con un hundimiento del contorno cefálico es bien conocida por todos. Esta es la fase en la que aparece el secuestro óseo necrótico y nos encontramos en un estadio avanzado de la enfermedad.

En esta fase es fácil el diagnóstico y la clínica pues, aparecen todos los síntomas de artrosis degenerativa. Lo importante aquí es poder valorar a priori la lesión, ver o intuir, la posibilidad de este proceso para intentar llevar soluciones antes de que aparezca el secuestro óseo.

Podemos recurrir a la toma de biopsias, difícil en veterinaria, o bien al análisis del líquido sinovial articular, su estado nos dará una idea muy concreta de si existe o no alteración o modificaciones en la arquitectura articular. Siempre aparece una isquemia que puede ser o no traumática.

La magnitud de la lesión dependerá de:

- 1- Raza del animal.
- 2- Relación raza-tamaño-peso.
- 3- Ejercicio o trabajo del animal.
- 4- Hábitat.

El NICF puede sufrir una curación espontánea en contadas ocasiones, lo normal es que siga un proceso que siempre es el mismo.

- 1- Fase isquémica inicial.
 - 2- Fase de revascularización o reparación.
 - 3- Fase de formación del secuestro óseo.
 - 4- Fase de deterioro o degeneración articular.
- En los puntos 1 y 2 podemos actuar de forma terapéutica obteniéndose algunos resultados positivos.

En los puntos 3 y 4, dependerá siempre el futuro de la cabeza femoral y de la

Clínica.

A - NICF- Afecta más a machos que a hembras.

1. Dolor de cadera
2. Dolor en ingle, zona glútea, muslo y rodilla
3. Dolor brusco (puñalada).

Al principio se aprecia una ligera disminución de la movilidad, es más dolorosa la hiperextensión que la hiperflexión.

articulación ya que nos encontramos ante una fase degenerativa

3.4 Diagnóstico

El diagnóstico debe ser precoz, y en veterinaria hoy por hoy ya podemos contar con una serie de métodos complementarios tales como la Gammagrafía ósea, TAC, y/o IRM y a los contrastes con marcadores reactivos, que nos ayudan en el diagnóstico. Con la ayuda de la esta nueva tecnología podemos entonces saber si estamos delante de un estadio precoz de una NICF. Displasias, Legg-Perthes, subluxaciones, procesos de rodilla varo-valgos, distensiones ligamentosas.

El laboratorio de análisis clínicos aportará algunos datos, aunque no demasiado exactos. Podría aparecer: hiperlipidemia, hiperuricemia, alteraciones en el perfil hepático. Mientras que el análisis del líquido intraarticular podrá ser de gran ayuda según el estadio en el que se encuentre la patología, principalmente para diferenciar los procesos inflamatorios congestivos de los traumáticos con aparición de células óseas.

En la primera fase no hay cambios radiológicos y la congruencia articular es buena.

B - Dolor más constante.

1. Cojera manifiesta, incluso continua
2. Hiperextensión del tarso.
3. Abducción de la rodilla.
4. Puede estacionarse.
5. Puede evolucionar hacia una artrosis.

“Lequesne” clasifica la evolución como:

- Favorable, tienen un primer proceso degenerativo, se para, son toleradas y desaparecen sin saber si el proceso está o no curado del todo.
- Común, la agravación es inevitable y progresiva.
- Severa, degeneración muy rápida con una funcionalidad intolerable.

Según “Delauvac” existen factores de alto riesgo que condicionan al paciente a una evolución u otra:

- Corticoterapia.
- Alteraciones lipídicas.
- Eitlismo (en el hombre).

En el caso de no poder contar con estudios complementarios de mayor precisión siempre podremos intentar aproximar el diagnóstico a través de radiografía (RX).

Radiología.

La radiología será un medio de diagnóstico cuando la enfermedad esté avanzada ya que no se diferencia el hueso sano del enfermo hasta que no hay una degeneración trabecular importante.

Una imagen radiológica normal no demuestra un hueso sano

De todas maneras, la radiología aportará datos importantes en cuanto a aspectos concretos del hueso, cartílago articular y congruencia de la articulación.

Se deberá utilizar diferentes posiciones radiológicas e intentar imitar la actuación de un scanner de barrido, por ello se deberá utilizar diversas posiciones por cuadrantes tal como las descritas por “J. Bardet” que consiste en: partir de una posición dorso-

ventral e ir fraccionando la posición de la cabeza de fémur a partir de los 90 grados.

Lo que si se podrá apreciar bien radiológicamente serán los procesos de remodelación y reestructuración del hueso afectado.

“Ficat y Arlet” clasifican el estudio radiográfico de la NICF de la siguiente manera:

- ✓ Estadio I, inexistente. No se aprecia nada.
- ✓ Estadio II, probable. Aparecen los primeros cambios radiológicos.
 - Densificación extensa o lineal de la concavidad superior.
 - Aspecto aislado o múltiple.
 - Aspecto Mixto escleroso
- ✓ Estadio III, cierto. Se produce una alteración en el contorno cefálico, empiezan a hundirse las zonas necróticas, aunque puede mantenerse la interlinea articular. Aparece la lesión bien delimitada por el borde escleroso.
- ✓ Estadio IV, signos artríticos. Cabeza totalmente destruida en mayor o menor medida, en la fase terminal puede confundirse con la coxartrosis.

Entre los estadios I-II, se podrá reestructurar el proceso, alcanzándose por métodos no cruentos y resultados satisfactorios.

Entre los estadios II-III, podría existir un estadio intermedio que se caracteriza por el aplanamiento de la cabeza y de la zona cartilaginosa (cascara de huevo).

Los estadios III-IV son irreversibles.

“Ficat” plantea la existencia de un estadio 0 pre radiológico y preclínico, caderas que no manifiestan nada pero que tienen un proceso de NICF en marcha “silent hip”.

Modificaciones radiológicas:

Radiológicamente, el hueso muerto no se distingue del vivo y los signos principales de necrosis son imperceptibles.

1 - Modificación del contorno epifisario. Generalmente hemos de buscar estas modificaciones o cambios en las zonas de máxima presión, variará con la raza ya que dependiendo de esta existen diferentes formas de asiento y reparto de fuerzas sobre el acetábulo.

El hundimiento epifisario se manifiesta por:

- En bloque
- Poco masivo, puntual. Aparece una estría subcondral (cascara de huevo).

2 - Modificación intraepifisaria.

- Necrosis cierta-segura. La tentativa orgánica de reabsorción-reconstrucción es responsable de la aparición en la periferia de un segmento necrosado, de una banda de rarefacción ósea envuelta de otras de condensación que señalan el sector cónico que corresponde a la necrosis de la cabeza femoral.

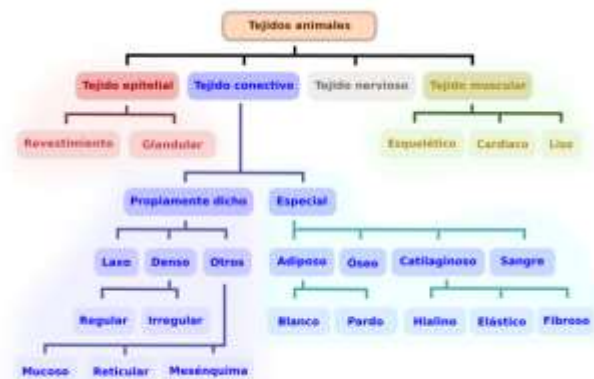
Diagnóstico diferencial.

- Legg-Perthes Calve, en razas pequeñas
- Displasia de cadera, en razas grandes
- Coxartrosis adultos
- Procesos tumorales
- Periartritis
- Antiguos procesos traumáticos.

3.5 Células Madres Mesénquimas de Tejido Adiposo - mFAT

Un tejido (del latín texere = tejer) es un conjunto de células, matriz extracelular, y fluido corporal. Las células de un tejido cooperan para llevar a cabo una o varias funciones en un organismo. Estas células se relacionan entre sí mediante interacciones directas entre ellas o mediadas por las moléculas que se encuentran entre ellas y que forman la matriz extracelular. Distintos tejidos se asocian entre sí para formar los órganos. La histología es una disciplina eminentemente descriptiva que se dedica a la observación de los diferentes tejidos mediante microscopios, tanto ópticos como electrónicos. Sin embargo, el conocimiento de la anatomía y organización de los tejidos es fundamental para comprender su fisiología y reconocer alteraciones patológicas, tanto de los propios tejidos como de los órganos y estructuras que forman.

A pesar de que las células que forman un organismo son muy diversas en forma y función, los histólogos han clasificado tradicionalmente a los tejidos en cuatro tipos fundamentales (Figura 1):



Tejidos epiteliales. Conjunto de células estrechamente unidas que o bien tapizan las superficies corporales, tanto internas como externas, o se agrupan para formar glándulas.

Tejidos conectivos o conjuntivos. Son un variado tipo de tejidos que se caracterizan por la gran importancia de su matriz extracelular, la cual, en la mayoría de los casos, es la principal responsable de su función. Los tejidos conectivos se originan a partir de las *células mesenquimáticas* embrionarias y forman la mayor parte del organismo, realizando funciones tan variadas como sostén, nutrición, reserva, etcétera. La clasificación de los tejidos conectivos puede variar según los diferentes autores, pero en general incluyen a los tejidos conectivo propiamente dicho, *adiposo*, cartilaginoso, óseo y sanguíneo.

Tejido muscular. Formado por células que pueden contraerse, lo que permite el movimiento de los animales o de partes de su cuerpo. Hay tres tipos de tejidos musculares: esquelético, cardíaco y liso.

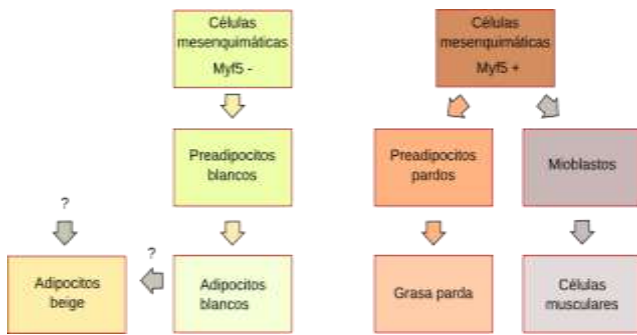
Tejido nervioso. Está constituido por células especializadas en procesar información. Reciben dicha información del medio interno o externo, la integran y producen una respuesta que envían a otras células, sobre todo a las células musculares.

Dicho esto, haremos especial hincapié en el tejido conectivo y en particular sobre las células madre mesenquimales del tejido adiposo.

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado en el almacenamiento de lípidos. Se puede considerar como un tejido

conectivo un tanto atípico puesto que posee muy poca matriz extracelular, pero su origen embrionario son las células mesenquimáticas derivadas del mesodermo, las cuales dan también lugar al resto de tejidos conectivos. Este tejido está presente en todos los mamíferos y en algunas especies de animales no mamíferos. Su capacidad para almacenar lípidos depende de sus células, los adipocitos, que pueden contener en su citoplasma grandes gotas de grasa. La grasa es un buen almacén de energía puesto que tiene aproximadamente el doble de densidad calórica que los azúcares o las proteínas. Los triacilgliceroles almacenados en el tejido adiposo son la principal fuente energética de los mamíferos. Estos almacenes se emplean para proporcionar moléculas energéticas a otros tejidos o para generar directamente calor. Los adipocitos se agrupan estrechamente y en gran número para formar el tejido adiposo, aunque también se pueden encontrar dispersos en el tejido conectivo laxo. Tras el tejido adiposo, el hígado es la segunda estructura que más lípidos almacena en gotas de lípidos.

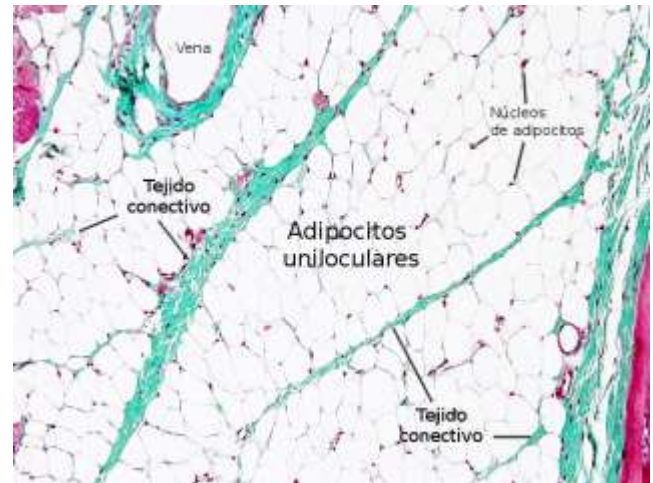
Hay dos tipos de tejido adiposo: el formado por grasa blanca (o unilocular), cuyos adipocitos presentan una gran gota de lípidos, y el formado por grasa parda (o multilocular). El color blanco (a veces amarillento) o pardo se refiere al color de la grasa en su estado fresco. Ambos tipos de grasa tienen características particulares.



Esquema de la diferenciación de los adipocitos de la grasa blanca y parda a partir de células mesenquimáticas. MyF5 es el marcador de las células mesenquimáticas que se diferenciarán a musculares, aunque tienen otro destino que es grasa parda. Las células mesenquimáticas que darán adipocitos blancos no poseen este marcador. Entre los adipocitos de grasa blanca se encuentran células con características y, aparentemente, funciones similares a los adipocitos pardos cuyo origen podría ser a partir de los propios adipocitos blancos, por ello se les denomina adipocitos beige. (Saely et al., 2010)

Los adipocitos están separados entre ellos por finas capas de tejido conectivo laxo formado sobre todo por fibras reticulares, que son secretadas por los propios adipocitos. Además, rodeando al adipocito, próxima a la membrana plasmática, hay una fina y característica capa de material extracelular denominada lámina externa, similar a la lámina basal de los epitelios. En las zonas del cuerpo del animal sometidas a estrés mecánico el tejido adiposo forma lóbulos, los cuales son grupos de adipocitos separados por láminas de tejido conectivo (Figura x0x), denominadas septos, que pueden ser más o menos anchas dependiendo de la resistencia mecánica que deban soportar. En el tejido adiposo, entre los adipocitos y en las capas de conectivo, también se encuentran

mastocitos, macrófagos, algunos fibroblastos, leucocitos y células precursoras de los adipocitos.



El tejido adiposo unilocular se localiza en diferentes regiones del cuerpo de los mamíferos y sobre todo en dos regiones: la subcutánea y la visceral (Figura 4). Además, hay depósitos dermales y en la médula ósea. En humanos existen zonas de alta acumulación de adipocitos (Figura 5) que suelen tener diferentes localizaciones en hombres y en mujeres. Parece además que los diferentes depósitos de grasa en el cuerpo tienen diferentes funciones. Hay evidencias que sugieren que es la distribución de la grasa blanca más que su cantidad general lo que indica el riesgo de patologías metabólicas. Por ejemplo, la acumulación de grasa en los depósitos viscerales y subcutáneos abdominales confieren un alto riesgo de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. La que se acumula en la parte de los glúteos y femorales pueden ser protectoras. Internamente es abundante en los mesenterios e intraperitonealmente, y hay

menos proporción en la médula ósea y otras regiones alrededor de los órganos.

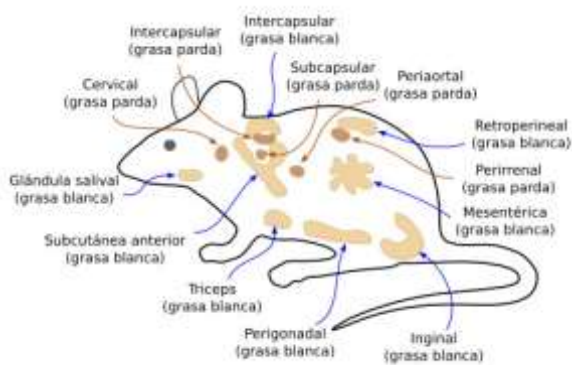


Figura 4. Distribución de los depósitos de grasa blanca y parda en un ratón (Sebo et al., 2019)



Figura 5. Distribución principal en humanos de la grasa blanca y de la grasa parda (Gesta et al., 2007).

Tal como hemos mencionado en párrafos anteriores al tejido adiposo se lo ha considerado como de almacenamiento energético y como un órgano endocrino; sin embargo, en las últimas décadas se lo ha considerado como una fuente abundante de células mesenquimales. Las células madre derivadas del tejido adiposo son de fácil obtención, presentan una gran capacidad de expansión ex vivo y gran plasticidad a otros tipos celulares, liberan gran variedad de factores angiogénicos y presentan propiedades inmunomoduladoras. Por ello, actualmente constituyen un foco de gran interés en la medicina regenerativa.

Otro componente importante del tejido adiposo blanco (TAB) es la fracción del estroma vascular (FEV). Aunque las células que la forman no están del todo definidas, se sabe que incluyen células vasculares, sanguíneas y precursoras de adipocitos. Los pericitos, junto con las células endoteliales y las células musculares lisas, forman la vasculatura del tejido adiposo. La extensión de esta red capilar y sus características son determinantes para procesos como el crecimiento, la funcionalidad y el desarrollo del tejido adiposo. De hecho, la secreción de factores proangiogénicos por los adipocitos y otras células de la FEV contribuye a que el tejido esté generosamente irrigado. Se ha observado que el tejido adiposo ejerce gran control en el metabolismo del organismo a través de las células del sistema inmunitario residentes en él. En individuos delgados, estas células están implicadas en la eliminación de los adipocitos necróticos, el remodelado de la matriz extracelular, la angiogénesis, la adipogénesis y el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, en individuos obesos el número de células del sistema inmunitario aumenta, estas adquieren un fenotipo proinflamatorio y liberan gran número de citocinas encargadas de reclutar y activar otras células del sistema inmunitario e inducir el síndrome de resistencia a la insulina en el tejido adiposo. Los macrófagos son de las células que

tienen un papel más importante en la adquisición del estado proinflamatorio crónico de bajo grado que caracteriza la obesidad. Durante la expansión del tejido adiposo, se produce un mayor reclutamiento de macrófagos tipo M1 (fenotipo proinflamatorio) que secretan la mayoría de las citocinas proinflamatorias que se hallan en el tejido adiposo obeso, mientras que los macrófagos residentes de tipo M2 manifiestan un fenotipo antiinflamatorio. Por último, en la FEV hay células madre derivadas del tejido adiposo (CMTA) y preadipocitos. Estas poblaciones celulares son las encargadas de mantener la renovación de la población de adipocitos en condiciones fisiológicas y desempeñan un papel importante en la expansión del tejido adiposo que se da en la obesidad. Las diferencias entre estos dos grupos celulares no están muy definidas. Tanto las CMTA como los preadipocitos presentan una morfología muy similar. Sin embargo, mientras que las CMTA pueden diferenciarse a otros linajes y presentar gran capacidad de autorrenovación, los preadipocitos han perdido estas capacidades de diferenciación y solo pueden dar lugar a adipocitos maduros.

3.5.1 Factores secretados por el tejido adiposo blanco

El TAB secreta multitud de péptidos bioactivos, conocidos bajo el término común de adipocitocinas o adipocinas (tabla 1). Sin embargo, muchos de estos factores no los secreta solo el adipocito, sino también las células que componen la FEV, como los macrófagos o las CMTA. A través de todos estos factores secretados, el tejido adiposo participa en la regulación autocrina y paracrina del propio tejido y tiene efectos en la función de otros órganos. Además, el tejido adiposo se encarga de regular la homeostasis energética y el peso corporal, la sensibilidad a la insulina y varias de las funciones de los sistemas inmunitario, vascular y reproductor. Esta función endocrina del tejido adiposo explica la relación fisiopatológica existente entre el exceso de grasa corporal y los estados patológicos que se le asocian, ya que la obesidad y/o el síndrome metabólico provocan una desregulación de la cantidad secretada de estas moléculas.

ADIPOCINAS	FUNCIÓN	CÉLULA SECRETORA
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1	Metabolismo esteroideo	Adipocitos, preadipocitos
Ácidos grasos libres	Metabolismo lipídico	Adipocitos
Adiponectina	Aumenta la sensibilidad a la insulina, inflamación y arteriosclerosis	Adipocitos
Adipsina y proteína estimuladora de acilación (asp)	Estrés y respuesta inmunitaria	Adipocitos, macrófagos M2
Angiotensinógeno	Homeostasis vascular	Adipocito, FEV
Apelina	RI	Adipocito, FEV, macrófagos
Aromatasa	Metabolismo lipídico	Adipocito, CMTA, macrófagos

Igf-1	Metabolismo lipídico y RI	Adipocito, preadipocito, CMTA
Tnfa	Inflamación, arteriosclerosis y RI	Adipocitos, macrófagos M1
Factor inhibidor de la migración de macrófagos (mif)	Inflamación	Adipocitos, CMTA, células sistema inmunitario
Tgfb	Adhesión y migración celular, crecimiento y diferenciación	Adipocitos, FEV, CMTA
Hormonas esteroideas	Metabolismo lipídico y RI	Adipocitos, preadipocitos
Pai-1	Homeostasis vascular	Adipocitos, FEV
Il-1	Inflamación y RI	Macrófagos M1
Il-6	Inflamación, arteriosclerosis y RI	Adipocito, FEV
Il-8	Proaterogénesis	Adipocito, FEV
Il-10	Inflamación y RI	Adipocitos, macrófagos M2
Leptina	Ingesta alimentaria, reproducción, angiogénesis y sistema inmunitario	Adipocitos
Lipasa sensible a hormona	Metabolismo lipídico	Adipocitos
Lipoproteinlipasa	Metabolismo lipídico	Adipocitos
Metalotioneína	Estrés y respuesta inmunitaria	Adipocitos, FEV
Monobutirina	Angiogénesis	Adipocitos
Omentina	RI	FEV, macrófagos
Perilipina	Metabolismo lipídico	Adipocitos
Prostaglandinas (pge2, prostaciclina, pg2fa)	Flujo sanguíneo, lipólisis, diferenciación celular	Adipocitos, CMTA
Proteína c reactiva	Inflamación, arteriosclerosis y RI	FEV
Proteína de unión a los ácidos grasos (fabp4/ap2)	Metabolismo lipídico	Adipocitos, macrófagos
Mcp-1	Proaterogénesis y RI	Adipocitos, macrófagos M1
Cetp	Metabolismo lipídico	Preadipocitos, adipocitos
Rbp	Metabolismo lipídico	Adipocitos
Resistina	Inflamación y RI	Adipocitos, macrófagos M2
Trombospondina	Angiogénesis	Adipocitos
Visfatina	RI	Adipocitos, preadipocitos, neutrófilos
Glucoproteína cinc-a2	Metabolismo lipídico, cáncer y caquexia	Adipocitos, FEV

CETP: proteína transportadora de ésteres de colesterol; CMTA: células madre derivadas del tejido adiposo; FEV: fracción del estroma vascular; IGF-1: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; IL: interleucina; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1; PAI-1: inhibidor-1 del activador del plasminógeno; RBP: proteína de unión a retinol; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TGFβ: factor de crecimiento transformador beta; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa

3.5.2 Células madre derivadas del tejido adiposo

Durante muchos años se creyó que el crecimiento hiperplásico del tejido adiposo se debía a la existencia de una población unipotente de células progenitoras, los preadipocitos. Sin embargo, en 2001 Zuk et al identificaron la existencia de células madre mesenquimales (CMM) en el tejido adiposo con capacidad autorrenovadora y multipotencial. Desde entonces, el tejido adiposo ha sido considerado como una fuente de células CMM para su uso en la terapia celular.

3.5.3 Origen de las células madre derivadas del tejido adiposo

Desde que se definió que los adipocitos y sus progenitores derivaban de las CMM, se ha señalado que las CMTA podrían proceder de células de linaje mesenquimal de la médula ósea. De hecho, las células de la FEV presentan varias similitudes con las de la médula ósea. Ambos estromas contienen una población heterogénea de CMM con capacidad de diferenciación a varios linajes (adipocítico, condrocítico y miogénico) en función de las condiciones de cultivo. Mansilla et al indican que la médula ósea es el órgano central productor de CMM que abastece a las poblaciones de CMM que se encuentran en los demás órganos periféricos (reservorios periféricos). Es más, apuntan que las células se mantienen en estado quiescente e indiferenciado hasta que son «llamadas» a proliferar y moverse a los tejidos requeridos. De hecho, a pesar de que en individuos sanos prácticamente no hay CMM en la circulación, estas son movilizadas hacia zonas dañadas donde participan en la reparación y la regeneración del tejido. Por ello se podría inferir que el tejido adiposo obeso, al ser una fuente importante de factores quimiotácticos, actuaría como nicho donde las CMM circulantes podrían anidar y diferenciarse a adipocitos.

3.5.4 Características de las células madre derivadas del tejido adiposo

Las CMTA presentan las características típicas de las CMM propuestas por el *Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of the International Society for Cellular Therapy*:

- Deben adherirse al material plástico mientras se mantengan en condiciones de cultivo estándar.
- Deben presentar la habilidad de diferenciarse a los linajes osteogénico, adipogénico y condrogénico
- Deben expresar los marcadores de superficie CD105, CD73 y CD90 y no expresar CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 ni moléculas de superficie Antígeno Leucocitario Humano (HLA-II), Antígeno Leucocitario Canino (CLA), Antígeno Leucocitario Felino (FLA) etc.

Las CMTA, al ser células metabólicamente activas, tienen un papel muy importante en la revascularización de los tejidos dañados, la inhibición de la apoptosis y la inmunomodulación. Se ha descrito que las CMTA secretan gran cantidad de factores de la matriz extracelular y gran

número de citocinas y factores de crecimiento, angiogénicos y antiapoptóticos. De hecho, se cree que gran parte de los efectos beneficiosos que tiene la terapia celular con el uso de CMTA se debe a la gran secreción de factores que actúan de manera paracrina. Es importante recalcar que los factores angiogénicos y antiapoptóticos son secretados en cantidades bioactivas, y que esta secreción se ve incrementada en condiciones de hipoxia

3.6 Forages

En nuestro caso como tratamiento quirúrgico de elección para intentar salvaguardar la integridad de la cabeza de fémur se utilizó la técnica del Forage. Técnica cruenta pero sencilla.

Existen dos técnicas

- ✓ Técnica original (solo foramen) y
- ✓ La técnica utilizada por el Dr. Alexandre Tarragó de la academia de ciencias veterinarias de Cataluña, Fundación Garcia Cugat, la cual “substituye el orificio grande por varios orificios más finos y no en la misma dirección”.

El protocolo que utilizamos se basó en:

- a. Anamnesis exhaustiva.
- b. Chequeo analítico, perfil hepático, perfil renal y electrocardiografía.
- c. Citología articular.
- d. Estudio radiológico exhaustivo. De preferencia TAC/IRM
 - Contar con estudio complementario tal como TAC/IRM será la evidencia definitiva y nos fijaremos en:
 - Cambios de tonalidad en la zona de cuello y cabeza
 - Regularidad del cartílago
 - Congruencia cabeza-acetábulo
 - Relación entre imagen y funcionalidad
- e. Clínica que presenta: estudio clínico con exploración minuciosa.
 - Proporción entre:
 - Raza-peso.
 - Hábitat del animal.
 - Trabajo-funcionalidad.
 - Dolor que manifiesta.
 - Pérdida de sensibilidad.
 - Afectaciones óseas paralelas.
 - Posibles complicaciones neurológicas.
 - Respuesta a tratamiento convencional, tiempo y duración.

3.6.1 Técnica quirúrgica del Forage.

En nuestro trabajo realizamos la técnica original, a la cual anexamos como proceso final, la infusión en el foramen realizado células madres mesenquimales de tejido adiposo micronizadas.

El Forage es la técnica que, mediante la perforación o perforaciones, permite la reducción de la hipertensión intraósea existente en los animales que sufren una NICF, rompiéndose así el círculo de Hiperpresión-estasis-isquemia. Con lo cual se favorecerá la revascularización cefálica al permitir la neovascularización en la zona isquémica.

Fueron Ficat en Europa y Hungerfor en USA los que sin saberlo comenzaron a utilizar esta técnica, ya que lo que pretendían era únicamente tomar biopsia para valorar la profundidad y la magnitud de la lesión, viéndose al poco tiempo reestructuraciones y curaciones de estas cabezas afectadas.

La práctica de esta técnica requiere la intervención guiada a través de un equipo de fluoroscopia en vivo (arco en C), pero si no se dispone de dicha tecnología de imagen para ir controlando el proceso de tarotado será conveniente, antes de empezar la intervención, medir sobre la radiografía ventrodorsal la distancia que se podrá tarotar, respetando siempre 2 o 3 milímetros antes de llegar al cartílago.

3.6.2 Protocolo para la obtención de células mesenquimales de tejido adiposo micronizado

- ✓ Paciente en decúbito esternal
- ✓ Tricotomía región lumbar
- ✓ Realizar incisión hasta alcanzar tejido adiposo subcutáneo
- ✓ Con micro cánula 100x25 realizar la infusión de solución de kleim (para felinos se debe modificar)
- ✓ Esperar 15 minutos a que actúe
- ✓ Iniciar procedimiento de lipoaspiración bajo protocolo M.E.L.A. (mínima extracción lipídica aspirada) con jeringas de 10mL
- ✓ Extraer entre 4 a 6 jeringas con 7 u 8 mL de tejido adiposo
- ✓ Proceder al lavado del tejido extraído con solución fisiológica (en cabina de flujo laminar), dejar decantar la solución de kleim desechar los detritus, y volver a lavar el tejido adiposo extraído, repetir 3 veces
- ✓ Realizar el micronizado del tejido adiposo, con filtros de 2500, 1200, 600 y 400 nm
- ✓ Trasvasar el producto biológico en jeringas de 3 o 5 mL
- ✓ Completar el procedimiento con la colocación de filtros de 25nm en cada jeringa con producto biológico



3.6.3 Protocolo de la técnica quirúrgica:

- ✓ Medida de la longitud a tarotar
- ✓ Preparación del campo quirúrgico
 - Paciente en decúbito lateral
 - La cadera se deberá posicionar paralela lateralmente a la mesa
 - Entre las caras internas de ambos miembros posteriores se deberá colocar una cuña para que la posición de la cabeza de fémur sea lo más perpendicular al acetábulo
- ✓ Incisión en borde superior y en forma de media luna el trocánter mayor.
- ✓ Incisión en piel, subcutáneo y fascia.
- ✓ Aproximadamente medio centímetro por debajo del trocánter mayor se procederá a realizar la incisión longitudinal sobre el músculo rectofemoral llegando hasta el periostio. Separar e introducir la guía portabrocas, siguiendo la inclinación que se indicó en la radiografía.
- ✓ Realizar el foramen sin atravesar el cartílago.

Se debe tener control del aumento de la temperatura en el tarotado, una vez finalizado el forage, se procederá a infundir en el canal el producto biológico mFAT.

Finalmente se suturarán planos, reconstruyendo la zona y dejará al paciente durante 4 días en reposo, ya que el procedimiento provocará una gran inflamación y dolor, y solo se deberá realizar manejo de dolor, ya que se debe permitir que el proceso inflamatorio se desarrolle por completo, lo cual sucederá en un tiempo no menor a 96 horas.

Transcurrido ese tiempo se comenzará con los controles clínicos, a las 96hs, y a la semana, transcurrido este control se iniciará la fase de rehabilitación regenerativa, con la participación de un fisiatra capacitado en la utilización de agentes físicos, realizando sesiones de estimulación metabólica, luego se deberá cumplir con los controles a 30 y 60 días,

La cojera desaparece dentro de las primeras 72/96 horas, observándose al paciente mucho mejor que antes de la intervención (disminución de la presión). La herida o incisión quirúrgica puede ser muy pequeña ya que el campo operatorio es mínimo y muy superficial. Los resultados que hemos obtenido han sido satisfactorios hasta el momento.

3.7 Conclusiones

En este trabajo hemos querido presentar una modificación a las técnicas de forage existentes. Técnica que viene desarrollándose en medicina humana y que para llegar a ser utilizada en el hombre se experimentó en un paciente veterinario

Se sugiere resaltar, cuantificar y cualificar:

- A. La importancia de la macro y micro vascularización tanto externa como interna de la cabeza femoral.

- B. La clasificación como NICF de multitud de lesiones en la cabeza de fémur y que siempre cursan con necrosis de la misma. Lesiones que hemos de diferenciar de las displasias, el Legg-Perthes, artrosis, etc.

Es importante valorar sobre todo en las articulaciones, cual es el problema, cómo y porqué ocurre, cuáles son las consecuencias que se desprenderán al intentar resolverlo. Se debe tener muy en cuenta la biomecánica, la biofísica, la actuación fisiológica del sistema y los componentes vasculonerviosos para entender en primer lugar lo normal, y luego poder analizar lo anormal e intentar corregirlo.

El aporte de las CMTA, nos permitió comparar los tiempos de recuperación de la función y calidad de vida respecto aquellos pacientes sin terapia celular.

Si bien la técnica de forage, genera angiogénesis, el aporte de los factores que proporcionan las células madres, aceleran la neovascularización y la disminución del dolor, sin temor a rechazo por el sistema inmunitario.

Ventajas:

- Técnica cruenta pero muy simple.
- Resultados inmediatos.
- Puede aplicarse a cualquier paciente veterinario sin discriminar edad, sexo o raza.
- No se perjudica la articulación aun en ausencia de resultados satisfactorios.

Inconvenientes:

- Pueden obtenerse resultados temporales.
- Todos los problemas que pueden desprenderse de una intervención quirúrgica a nivel óseo.
- Postoperatorio que puede llegar a ser complejo si no existe colaboración por parte del tutor/propietario de nuestro paciente.

3.8 Agradecimiento especial

Al **Dr. Esteban Albornoz Britos**, Clínica La Cuyana, San Luis – República Argentina, por su participación y dedicación en el trabajo desarrollado, por su aporte en la técnica quirúrgica



3.9 Referencia bibliográfica

- ✓ Acta Orthopaedica Bélgica. Table ronde sur les nécroses de la tête fémorale. Bruselas 1981.
- ✓ Aguilera, I. Cañadell, j. Diagnóstico de la necrosis isquémica de la cabeza femoral, conceptos actuales. “Revista española de cirugía osteoarticular”, XXVI, nº 152 p. 69-83.
- ✓ Aguilera, I. Cañadell, j. La necrosis isquémica de la cabeza femoral. “Monografías de Ortopedia”, Pamplona 1991.
- ✓ Cañadell, j. De pablos, j. Lesiones del cartílago de crecimiento, Barcelona 1988.
- ✓ Chatelain, p. La vascularisation de l’hanche. “Pratique médicale et chirurgicale de l’animal de compagnie”, Mars-Avril 1985, II, p. 94-101.
- ✓ Forrester, d.m. Brown, j.c. Radiología de las enfermedades articulares. Barcelona 1990.
- ✓ Ribera, I.a. abdelbaki, y.z. titkeneyer, c.w. hulse, d.a. Arterial supply to the canine hip joint. “Journal of Veterinary Orthopedics”, vol. I, nº 2, October-Dicembre, 1979 p. 20-34 slatter.
- ✓ D.H. Texto de cirugía de los pequeños animales. Vol. II, Barcelona 1989.
- ✓ Bardet J.F. L' arthroscopie de la hanche chez le chien. L' Action V éterinaire 2000; 1505.
- ✓ Ficat P. Necrose aseptique de la tete femorale place du forage. Acta Ortop. Belgic. 1981. 47-49.
- ✓ Gonzalez Del Pino. Necrosis experimental de la cabeza femoral en el perro. La necrosis isquémica de la cabeza femoral. 1988; Cap. 5; 59-67.
- ✓ López Nájera D. Artroscopia diagnóstica de cadera en el perro. Argos.2003;48,40-42.
- ✓ Person M.W. Arthroscopy of the canine coxofemoral joint. Comp. Cont,Educ. 1989;11; 930-936.
- ✓ Tarragó A. Forage, técnica quirúrgica para disminuir la presión intraosea ocasionada por el NICF. Premio Purina '91.
- ✓ Frühbeck G, Sesma P, Burrell MA. 2009. PRDM16: the interconvertible adipo-myocyte switch. Trends in cell biology. 19: 141-146.
- ✓ Gesta S, Tseng Y, Kahn CR. 2007. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. Cell. 131: 242-256.
- ✓ Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. 2001. The biology of white adipocyte proliferation. Obesity review. 2: 239-254.
- ✓ Luong Q, Huang J, Lee KY. 2019. Deciphering white adipose tissue heterogeneity. Biology. 8: 23.
- ✓ Rosenwall M, Wolfrum C. 2014. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. Adipocyte. 3: 4-9.
- ✓ Sanchez-Gurmaches J, Hung C-M, Guertin DA. 2016. Emerging complexities in adipocyte origins and identity. Trends in cell biology. 26:5
- ✓ Sacks H, Symonds ME. 2013. Anatomical locations of human brown adipose tissue. Functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 62:1783–1790
- ✓ Saely CH, Geiger K, Drexel H. 2010. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. Gerontology. 58: 15-23.

- ✓ Sebo ZL, Rodeheffer MS. 2019. Assembling the adipose organ: adipocyte lineage segregation and adipogenesis in vivo. *Development*. 146 dev172098. doi:10.1242/dev.172098.



*Diplomado Internacional en
Ortobiofisiatria Veterinaria*

grupoandes
MEDICINA REGENERATIVA
VETERINARIA



*Facultad de
Ciencias Veterinarias*



Universidad
Católica de Cuyo
San Luis