

Boletín Informativo

3 – diciembre 2023



TABLA DE CONTENIDO

Prologo

1. Proloterapia en Pequeños Animales: Un Enfoque Innovador para el Tratamiento del Dolor Crónico y las lesiones Musculoesqueléticas.

- 1.1. Fundamentos
- 1.2. Biología de la Proloterapia
- 1.3. Etapas
 - 1.3.1. Inflamatoria
 - 1.3.2. Proliferativa
 - 1.3.3. Remodelación
- 1.4. Mecanismo de Acción
- 1.5. Aplicaciones en Medicina Veterinaria
- 1.6. Conclusión
- 1.7. Bibliografía

2. Factores de Crecimiento (FC/GF)

- 2.1. Que son los Factores de Crecimiento
 - 2.1.1. Descripción
 - 2.1.2. Mecanismo de Acción
 - 2.1.3. ¿Dónde se encuentran?
 - 2.1.4. ¿Dónde actúan?
- 2.2. Factor de Crecimiento derivado de Plaquetas (PDGF)
- 2.3. Factor de Crecimiento Fibroblástico ácido (aFGF) y básico (bFGF)
- 2.4. Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)
- 2.5. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)
- 2.6. Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF β)
- 2.7. Factor de Crecimiento Insolítico (IGF)
- 2.8. Cuando, como y donde podemos aplicar esta terapia

3. Reporte de Caso: Utilización de PRP en rodilla con esguince de Ligamento Cruzado Craneal (LCC)

- 3.1. Introducción
- 3.2. Presentación de Caso Clínico
 - 3.2.1. Reseña y Anamnesis
 - 3.2.2. Examen Ortopédico
 - 3.2.3. Examen Complementario
 - 3.2.4. Tratamiento
- 3.3. Discusión
- 3.4. Conclusión
- 3.5. Bibliografía

4. Screening of Biochemical parameters in a patient with iron deficiency anemia treated with intrarectal ozone

- 4.1. Introducción
- 4.2. Objetivos
- 4.3. Resultados
- 4.4. Material y Método
- 4.5. Resultados
- 4.6. Conclusión y desafío a futuro

Prologo



La medicina regenerativa es un campo amplio que abarca desde la ingeniería de tejidos, bioimpresión 3D pasando por Células mesenquimales, Plasma rico en plaquetas y exosomas hasta la proloterapia, ozonoterapia, termoterapia y algunas otras prácticas. Todas ellas tienen como mecanismo de acción producir un efecto inflamatorio local agudo con quimiotaxis de células inflamatorias hacia el tejido diana mediante liberación de mediadores químicos, aumento de temperatura local, llegada de nuevos vasos sanguíneos, llegada de más oxígeno a la zona con la finalidad de generar un ambiente amigable para la regeneración del tejido dañado.

Este concepto rompe paradigmas. Sin embargo, todos los planteos merecen análisis y discusión para que la medicina regenerativa en lugar de ser un mito moderno sea parte integrada de las terapias médicas y veterinarias corrientemente aplicadas.

En este número se incluyen varios de estos temas relacionados a la medicina regenerativa en el campo médico y veterinario desarrollados por distintos especialistas.

Celebro el boletín informativo N° 3 de diciembre del Grupo ANDES. De los amigos Juan José Aversa y Félix Cárdenas. Dos profesionales excepcionales, investigadores y estudiosos. Siempre desafiando los límites del conocimiento e inspirando y estimulando la capacitación continua y el desarrollo profesional.

¡Felicidades!



Dr Rosendo Muñoz.

Medico Traumatólogo. **Centro de Ortopedia y Traumatología (COT) Rosario.**

Medico de Staff *NEWELLS OLD BOYS. ROSARIO. ARGENTINA*

1. Proloterapia en Pequeños Animales: Un Enfoque Innovador para el Tratamiento del Dolor Crónico y las lesiones Musculoesqueléticas.

1 Farm. Ana María Pedernera - PhD. en Farmacia – Farmacóloga- Centro de Fisiatría & Medicina Regenerativa Veterinaria
2 M.V. Dipl. Esp. Juan José Aversa -Director Médico en IntegraVet-Centro de Fisiatría & Medicina Regenerativa Veterinaria

1.1. Fundamentos

PROLOTERAPIA se deriva de "PROLES", una palabra latina que significa "proliferación", es decir, terapia proliferativa. Es una técnica médica innovadora que ha ganado popularidad en el campo de la medicina veterinaria para el tratamiento del dolor crónico.

La proloterapia fue inicialmente definida por Hackett como "la reabilitación de una estructura incompetente (ligamento o tendón) mediante la generación de nuevo tejido rico en células y matriz" (Hackett 1956).

Con los años, ha habido varias organizaciones dedicadas a promover los tratamientos mediante proloterapia. Además de la "American Society of Herniologists", el "Sclerotherapy College" y el "Osteopathic College of Joint Sclerotherapy" se unieron para formar la "American Osteopathic Academy of Sclerotherapy (AOAS)" a mediados de los años 50 (1950). En 1961, los Dres. Hackett y Hemwall fundaron la Asociación de Proloterapia, que luego se convirtió en el capítulo principal de la Asociación Americana de Medicina Ortopédica (AAOM, de sus siglas en inglés). La AAOM fue fundada por el Dr. Kent Pomeroy en 1984. En 1996, la AOAS se

reestructuró para formar el "American College of Osteopathic Pain Management and Sclerotherapy (ACOPMS)", que posteriormente cambió para pasar a denominarse "American College of Osteopathic Sclerotherapeutic Pain Management (ACOSPM)". Hoy en día, la principal organización de hoy en día para los profesionales en el campo de la proloterapia es la "American Osteopathic Association of Prolotherapy Regenerative Medicine". En 1995, la proloterapia fue re-bautizada por algunos autores como RIT (terapia de inyección regenerativa, por sus siglas en inglés), o como "la inyección de estimulantes de la producción de factores de crecimiento para promover la regeneración de células y tejidos normales" (Linetsky & Manchikanti 2005; Reeves y cols., 2008).

En la búsqueda constante de métodos innovadores para mejorar la calidad de vida de los animales, la proloterapia ha surgido como una técnica prometedora en el campo de la medicina veterinaria. A medida que nuestros pequeños compañeros animales se han vuelto parte integral de nuestras vidas, su bienestar se ha convertido en una prioridad en el seno familiar. Sin embargo, a

menudo éstos se ven afectados por el dolor crónico y las lesiones musculoesqueléticas, que pueden reducir significativamente su calidad de vida y movilidad.

La proloterapia, también conocida como terapia de proliferación o regenerativa, ha demostrado ser una respuesta efectiva y segura a estos problemas. A diferencia de muchos tratamientos convencionales que se centran en aliviar los síntomas, tiene como fin abordar la raíz del problema: la laxitud o la debilidad en los ligamentos y tendones. A través de la estimulación controlada del proceso de curación natural del cuerpo, esta técnica busca fortalecer las estructuras musculoesqueléticas debilitadas, aliviando así el dolor y restaurando la funcionalidad. Este enfoque pionero ha suscitado un interés considerable en la comunidad veterinaria, no sólo por su eficacia sino también por su capacidad de mejorar la calidad de vida de los animales sin los efectos secundarios o

1.2. Biología de la Proloterapia

Todas las lesiones, incluidas las lesiones en los ligamentos y tendones, implican inflamación. La inflamación se define como la reacción del tejido vascularizado vivo a la lesión local (Robins 1984). Una lesión real inicia la primera etapa de la inflamación. El cuerpo reacciona ante la presencia de una lesión. Curar un área lesionada depende de que la sangre suministre células inflamatorias para reparar el tejido dañado, lo que explica por qué el tejido vivo y vascularizado es crucial para la reparación de cualquier área lesionada. El flujo sanguíneo deficiente

adversos a menudo asociados con los tratamientos farmacológicos a largo plazo. No obstante, a pesar de la creciente popularidad de la proloterapia en el campo médico, su aplicación específica en pequeños animales sigue siendo un área de investigación en desarrollo.

Este artículo se sumerge en el mundo de la proloterapia en animales, explorando sus fundamentos, mecanismos de acción, aplicaciones clínicas y, crucialmente, su relevancia en el contexto de la medicina veterinaria arrojando luz sobre cómo esta técnica innovadora está transformando el tratamiento del dolor crónico y las lesiones musculoesqueléticas.

Al profundizar en los aspectos técnicos y éticos de la proloterapia se proporciona una visión integral de esta terapia, destacando su potencial para definir los estándares de atención veterinaria, y lo más importante, para mejorar significativamente la vida y el bienestar de nuestros pacientes veterinarios.

reduce proporcionalmente la curación. La cicatrización de un tejido lesionado, como un ligamento, progresa a través de una serie de etapas: inflamatoria, fibroblástica y de maduración (Greenfield 1993; Robins 1984; Woo 1987).

Transcurrido un día o dos después de una lesión inicial, comienza la etapa proliferativa o fibroblástica de la curación. Se forman nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), debido a factores liberados por los macrófagos. Los fibroblastos se forman a partir de células locales u otras células

inmunes en la sangre. Son los “carpinteros” del cuerpo que forman nuevo tejido de colágeno, los bloques de construcción de los ligamentos y los tendones. (Ver ilustración 1.) La etapa fibroblástica continúa durante aproximadamente cuatro a seis semanas después de la lesión.

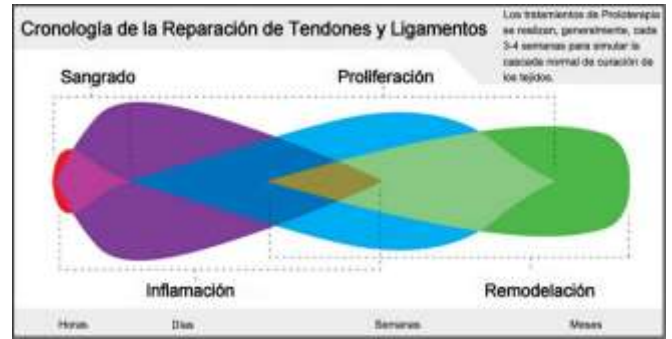
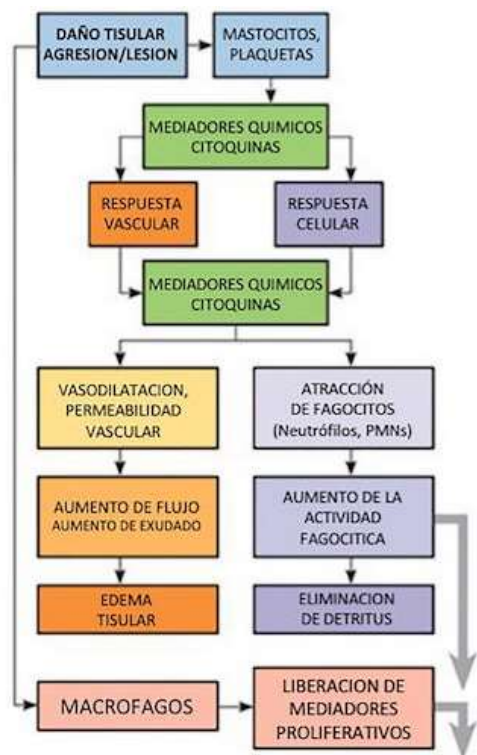


Ilustración 1

La cicatrización de un tejido lesionado, como un ligamento, tendón etc, progresa a través de una serie de etapas: Inflamatoria, fibroblástica (o proliferativa) y de maduración (o remodelación) (Greenfield 1993; Robins 1984; Woo 1987).

1.3. Etapas

1.3.1. Inflamatoria: Dura hasta 7 (siete) días



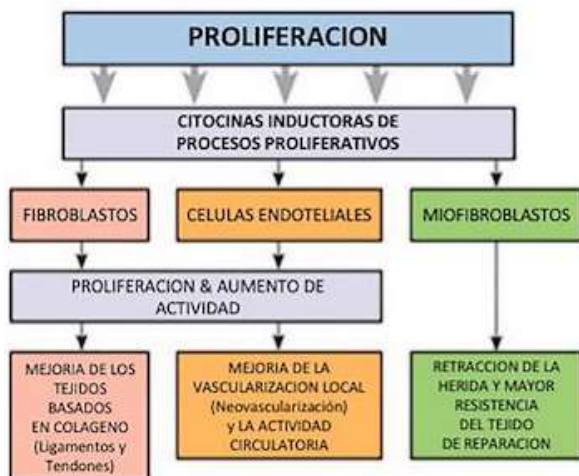
Ante una agresión de cualquier etiología, se desencadena un proceso inflamatorio mediado por factores humorales y celulares, que intenta limitar y reparar la lesión producida. En los tejidos poco vascularizados como son los tendones, ligamentos, cartílagos y fibrocartílagos, esto no ocurre. Es entonces un aliado el uso de la Proloterapia para estimular la curación.



grupoandes
MEDICINA REGENERATIVA
VETERINARIA

1.3.2. Proliferativa:

La Proloterapia estimula la curación por intermedio de la inflamación.

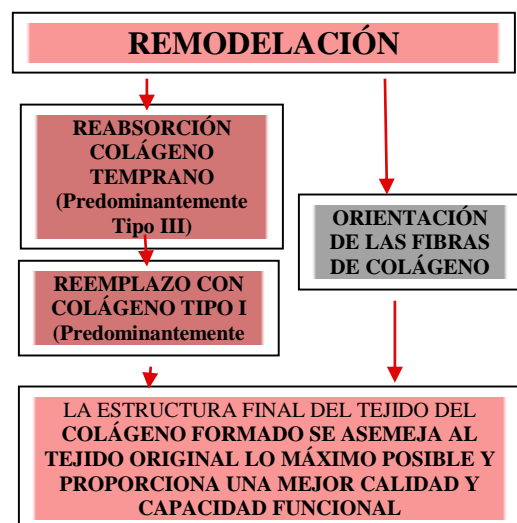


Una vez que se administran soluciones de Proloterapia, en el sitio de la inyección (lesión) se produce una respuesta celular que es la cascada proliferativa en donde varios tipos de células (fibroblastos, células endoteliales y miofibroblastos), van a formar nuevos vasos sanguíneos y finalmente se va a depositar el colágeno mejorando así la reparación y resistencia.

1.3.3. Remodelación: Fase final de la curación

Durante la fase final de la curación lo que ocurre es la remodelación del tejido. Durante **seis semanas a seis meses** tras la lesión o tras la aplicación de Proloterapia el tejido continúa remodelándose y el nuevo tejido formado necesitará tener un aspecto y función parecida al tejido original antes de lesionarse.

Una vez que se recupera la fuerza y la resistencia del tejido nuevo, con un aspecto y función similar al tejido antes de la lesión, el dolor se soluciona.



Los tratamientos de proloterapia generalmente se administran cada cuatro a seis semanas, lo que permite un tiempo suficiente para la restauración del ligamento y el crecimiento del tendón. La fase de maduración de la curación comienza después de la etapa fibroblástica y puede continuar durante 18 meses después de una lesión. Durante este tiempo, las fibras de colágeno aumentan en densidad y diámetro, lo que da como resultado una mayor resistencia.

1.4. Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción exacto de los agentes utilizados para la proloterapia se desconoce. Lo que es un hecho, es que se estimula la cascada de la inflamación y con ello el aprovechamiento de las células de regeneración y restauración al estimular su producción a nivel de las células de la zona lesionada mediante el efecto irritativo local que provoca la dextrosa.

Otras teorías, mencionan la deposición de colágeno a través de quimiomodulación, es decir, se presenta una reposición de las propiedades del colágeno presentes en el tejido sano incrementando su fuerza de tensión y elasticidad, una más, es que se genera Neurólisis temporal de los nociceptores y quimio neuromodulación, proceso mediante el cual se busca la destrucción de los nociceptores generadores de dolor crónico y la posterior inducción de receptores al dolor con menor sensibilización. Como ya mencionamos todas las soluciones utilizadas en Proloterapia, tienen el efecto universal de incitar la irritación local del tejido, mecanismo que conduce a la afluencia de diversas células inflamatorias.

Los diferentes agentes proliferantes han sido clasificados en tres clases por algunos autores:

Los agentes osmóticos, incluyen la dextrosa hiperosmolar, el sulfato de zinc, y glicerina, actúan por deshidratación de células locales hasta el punto de ruptura en un proceso denominado choque osmótico.

Los agentes irritantes como fenol y guayacol actúan al dañar directamente las

membranas celulares o provocar que las células locales se vuelvan antigénicas.

La tercera clase incluye a los **agentes quimiotácticos** como el morruato de sodio.

Los agentes más utilizados en Medicina Veterinaria son la Dextrosa al 50%, Xilocaína al 2% y agua inyectable para hacer diluciones.

1.5. Aplicaciones en Medicina Veterinaria

“Las aplicaciones clínicas en Medicina Veterinaria son menos usadas que en medicina humana. Se ha utilizado en pacientes con osteoartritis, dolor articular crónico, trauma espinal para generar estabilidad articular y lesiones diversas de columna vertebral. El dolor lumbar crónico es un problema muy frecuente en individuos de diferentes razas en su último tercio de vida para el que actualmente no hay un tratamiento universalmente efectivo”. (*Fernando Cortés et al, 2018*).

Los pacientes más comunes tratados con Proloterapia son los que tienen edades por arriba de 10 años que presentan degeneración articular, discoespondilitis, discoespondilosis, trauma espinal o lesiones en ligamentos. Razas como el Dachshund son predisponentes a tratamientos en columna por sus características anatómicas. La administración de los agentes que se utilizan en la Proloterapia, se realiza bajo anestesia general de los pacientes, una vez que se ha identificado la zona con la lesión por diferentes técnicas de diagnóstico, se procede a rasurar la zona donde se realizarán las punciones, previa antisepsia,

una vez estando listos para infiltrar, con un entrenamiento preliminar para administrar las sustancias, siendo trascendental no dañar estructuras importantes en las zonas de punción depositando en las zonas cercanas a los tendones, articulaciones o donde se pretenda aplicar la proloterapia. Ilustraciones 2,3 y 4.

Si se está realizando una punción en alguna zona de la columna, se deberá utilizar una

aguja epidural para llegar más fácilmente a nuestro objetivo conociendo perfectamente la anatomía y planos en los que estamos trabajando como se muestra en la Ilustración 2.

La infiltración deberá ser en un volumen acorde a la zona en la que se está trabajando y con relación a la talla del paciente. Ilustración 3.



Ilustración 2



Ilustración 3



Ilustración 4

1.6. Conclusión

La proloterapia, es una opción para el ejercicio del profesional veterinario que puede mejorar en gran medida la calidad de vida de los pacientes.

Este procedimiento se debe realizar al obtener una historia clínica completa y el diagnóstico del paciente, para establecer un plan terapéutico adecuado a cada caso. La bibliografía refiere que, se llevan a cabo de 3 a 5 sesiones iniciales y posteriormente un refuerzo cada 6 meses a 1 año.

1.7. Bibliografía

1. Coria-Serranía L, Herrera-Flores R, Villaseñor-Moreno JC, Escobar-Reyes VH, Sánchez-Ortiz AO. Rev Mex Med Fis Rehab 2015;27(2):49-58 Greenfield B. Rehabilitation of the Knee: A Problem-Salving Approach. Philadelphia, PA: F.A. Davis, 1993.
2. Hackett, G.S., Huang, T.C., 1961. Prolotherapy for sciatica from weak pelvic ligaments and bone dystrophy. Clin Med (Norfield,. 11) 8, 2301–2316. K
3. Martínez-Pizarro S. Prolotherapy With Dextrose To Reduce Pain In Osteoarthritis Of The Knee. DOI: [10.1016/j.reuma.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.08.001)
4. Reeves KD, Hassanein K: Long term of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity: a prospective and consecutive patient study. Altern Ther Health Med 2003;9(3):58-62
5. Reeves, K.D., 2000. Prolotherapy: basic science, clinical studies, and technique. In: Lennard, T.A., (Ed.), Pain procedures in clinical practice. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp. 172–190.
6. Reeves KD, Hassanein K: Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. Altern Ther Health Med 2000;6(2):68-80
7. Terrasa, S. 2010. Use of Prolotherapy in the treatment of chronic tendinopathy associated syndromes, Evid Act Pract Ambul. 13(2): 74- 77.



2. FACTORES DE CRECIMIENTO (FC/GF)

2.1. ¿Qué son los Factores de Crecimiento?

Los factores de crecimiento, también llamados factores tróficos, son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular.



El primer factor de crecimiento fue descubierto por la científica italiana **Rita Levi Montalcini** en 1948. Y en 1986 se le otorgó el premio **Nobel de Medicina** por este descubrimiento, que fue denominado factor de crecimiento nervioso.

El factor de crecimiento nervioso es una neurotrofina cuya función principal es la de garantizar el correcto funcionamiento del sistema nervioso mediante el mantenimiento y regulación de los procesos neuronales, especialmente su crecimiento y supervivencia

Su misión es la de transmitir órdenes de una célula a otra o a un grupo de ellas, que pueden encontrarse a su alrededor o bien en una ubicación más lejana.



M.V. Dipl. Esp. Juan José Aversa
Director Médico en IntegraVet
Centro de Fisiatría & Medicina Regenerativa Veterinaria

2.1.1. Descripción

Los FC son sustancias de naturaleza polipeptídica, solubles y disolubles, que regulan el crecimiento, diferenciación y fenotipo de numerosos tipos de células, entre ellas los condrocitos (Vega y cols., 2000).

Es evidente que los factores de crecimiento liberados tras la desgranulación de las plaquetas en el lugar de la lesión proporcionan las señales iniciales para la activación de las células integrantes de los tejidos que rodean las mismas. Como respuesta a las señales que proporcionan estas moléculas, las células locales y las infiltradas sufren cambios en la proliferación, diferenciación y síntesis de proteínas con distintas funciones biológicas. Todos estos fenómenos, en conjunto, definen el proceso que se conoce como activación celular (Reed y cols. 2000).

2.1.2. Mecanismo de Acción

Estas proteínas llegan a cada una de las células y entregan la información a los receptores específicos situados en la membrana citoplasmática. Las células de destino son llamadas células diana (CD), y solo ellas reaccionan al estímulo de los mediadores. Para una mayor comprensión, podemos establecer un paralelismo entre este mecanismo y el de las llaves de apertura a distancia de un automóvil: en un estacionamiento en el que hay gran cantidad de vehículos, al presionar la tecla de apertura se establece una comunicación única entre la llave (el mediador) y nuestro vehículo (la célula diana). Ningún otro vehículo recibe la señal, solamente el nuestro es capaz de interpretar esa información específica.



2.2. Factor de Crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

Este factor se descubrió en 1970, es un dímero formado por dos cadenas.

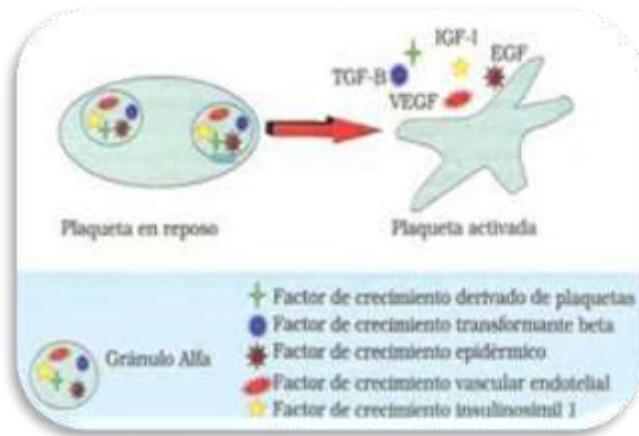


Ilustración 2: Gránulos alfa - plaquetas

Existen dos tipos diferentes de receptores a los que se une el PDGF; estos receptores son distintas proteínas y se los llama alfa y beta.

La unión a los receptores alfa tiene efectos quimiotácticos y la unión a receptores beta efectos muy positivos en la proliferación tisular y también ayuda a la modulación de otros factores. Presenta un gran efecto mitógeno sobre los fibroblastos, células endoteliales y musculares.

Son liberados por las plaquetas sobre los puntos donde existen lesiones, estimulan la proliferación de las células mesangiales y otras células y de los condrocitos.

El PDGF favorece la producción de algunos componentes de la matriz y previene el proceso de maduración endocondral.

Experimentalmente en ratas aumenta la capacidad osteogénica en las capas profundas del cartílago.

Se ha encontrado una relación muy directa con HB-GAM o pleiotrofina, una citoquina que posiblemente está presente en casi todas las acciones del PDGF. Actualmente se está investigando en este campo.

El PDGF está estructuralmente relacionado con la familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), tiene la capacidad de actuar sobre fibroblastos, mioblastos o células óseas y estimula la producción de fibras colágenas, por lo que se lo considera un factor de amplia especificidad.

Este factor de crecimiento desempeña un papel importante en la cicatrización de los tejidos blandos, regeneración del tejido óseo y la disminución de la respuesta inflamatoria posquirúrgica, estimulando la angiogénesis, la proliferación y la migración celular. Actúa en la mitosis y quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos, la síntesis de colágeno, del ácido hialurónico, fibronectina, proteoglicanos y de la colagenasa (enzima que interviene en la remodelación tisular).

Existen cinco isotipos de PDGF (AA, BB, AB, C y D) y el factor de crecimiento para células madres (***stem cells, SCF***). Para que estos FC actúen deben interactuar con los receptores correspondientes situados en la membrana celular de la célula diana.

2.3. Factor de Crecimiento Fibroblástico

Este factor de crecimiento fibroblástico presenta dos características ácido (aFGF) y básico (bFGF) pertenecen a la familia FGF, que se compone de 22 miembros, de los cuales los tres más importantes (FGF-2, FGF-7 y FGF-10) están implicados en la curación de heridas cutáneas.

Son producidos por los queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células del músculo liso, condrocitos, osteoblastos, macrófagos y células mesenquimales. Se han utilizado para la regeneración de los tejidos dañados, incluida la piel, los vasos sanguíneos, músculos, tejido adiposo, tendones, ligamentos, cartílagos, hueso y nervios.



Se han utilizado para la regeneración de los tejidos dañados, incluida la piel, los vasos sanguíneos, músculos, tejido adiposo, tendones, ligamentos,

cartílagos, hueso y nervios.

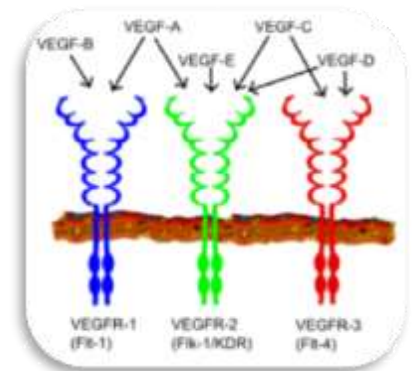
El FGF-2 o bFGF es reconocido como un potente mitógeno para una variedad de células mesenquimales. Además, desempeña un papel importante en la formación de tejido de granulación, reepitelización y remodelación tisular

Así como el PDGF actúa en la zona cercana a la lesión, los FGF actúan a mayor distancia. El aumento de la población fibroblástica y su llegada a la zona de la lesión crea en la región una enorme necesidad de aporte nutritivo y de oxígeno para que las células puedan efectuar sus reacciones metabólicas básicas.

2.4. Factor de Crecimiento Endotelio Vascular (VEGF)

El factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) también es conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), es producido por plaquetas, queratinocitos, macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y células mesangiales. El VEGF es también una citocina. se aisló en 1970 como mediador de la permeabilidad vascular. Actúa como mitógeno de los hepatocitos. Se trata de una proteína multifuncional presente en un gránulo alfa plaquetario. Presenta una acción sinérgica con el FGF y actúa sobre los receptores tirosina quinasa en las células endoteliales.

Tres de los factores presentes en el plasma rico en factores de crecimiento se caracterizan por su participación activa en la angiogénesis.



Tres de los factores presentes en el plasma rico en factores de crecimiento se caracterizan por su participación activa en la angiogénesis.

El aumento celular provoca la necesidad de oxígeno y nutrientes, y aquí actúa el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su función es estimular las células endoteliales de los capilares cercanos, para que formen neocapilares que se desplazarán hasta la zona de la lesión. Es imprescindible su presencia para dar continuidad al proceso de cicatrización de heridas y a la formación de hueso.

2.5. Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)

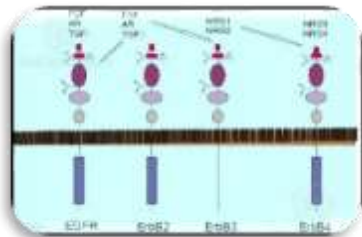
Se aisló por primera vez en la glándula salival submaxilar. Un 55 % de sus acciones biológicas son similares a las del FC transformante

alfa ($TGF\alpha$).

Se diferencian básicamente

porque el EGF actúa mediante mecanismos

paracrinos, mientras que el $TGF\alpha$ lo hace mediante señalización autocrina.



Presenta un efecto estimulante sobre la epitelización. Actúa sobre los fibroblastos y fibras musculares lisas y aumenta la síntesis del ADN en los condrocitos, dependiendo de la edad.

Sobre la matriz extracelular puede favorecer y/o inhibir la formación de proteoglicanos.

En los condrocitos de la placa de crecimiento puede actuar favoreciendo al IGF-I y sus efectos pueden ser contrarrestados por el $TGF\beta$.

La presencia de EGF, junto al $TGF\beta$, explica los efectos curativos de la saliva, recurso que conocemos muy bien al ser utilizado por nuestros pacientes veterinarios.

2.6. Factor de Crecimiento Transformante β ($TGF\beta$)

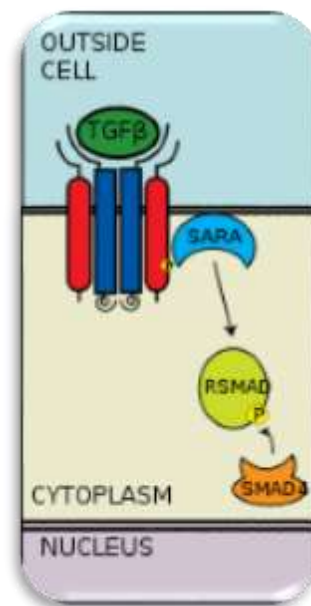
Se lo conoce desde 1983. Estimula la proliferación celular de forma independiente y de forma similar a como actúan las proteínas morfogenéticas óseas (PMO).

Su presencia es importante en las plaquetas, ya que su ausencia retarda el proceso de reparación, puede provocar la proliferación de osteoblastos tan fácilmente como puede causar su inhibición. Es el precursor de la mitogénesis y de la estimulación de los osteoblastos en la matriz de colágeno del hueso. Su función se relaciona con la división celular y posee una doble acción, a

veces estimuladora y otras veces inhibidora.

Efectúa la acción estimuladora sobre las células mesenquimales, mientras que la inhibidora se produce en la reepitelización

(es el inhibidor más potente de la proliferación epitelial, Inhibe la acción de IL-1). Está involucrado en todas las etapas de la cicatrización, en el reclutamiento de las células inflamatorias y fibroblastos a la zona de la herida. Se ha demostrado que estimula la formación de tejido de granulación al inducir la angiogénesis.

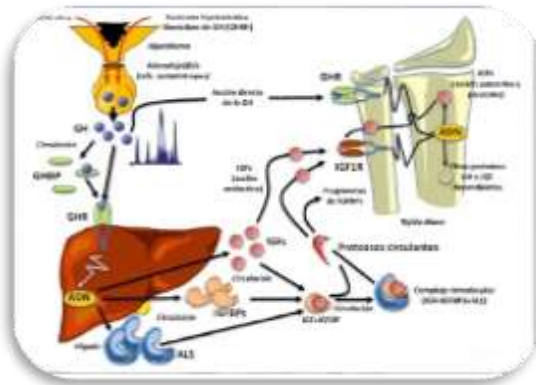


Una vez activado este factor de crecimiento, influye en los diversos aspectos de la reparación de tejidos: promueve la diferenciación y proliferación celular, además de la interacción para la unión con la fibronectina. Trabaja en sinergia con otros factores de crecimiento y su respuesta

depende de la dosis aplicada y del entorno biológico

Se encuentra presente en el líquido sinovial y en el cartílago a niveles altos.

2.7. Factor de Crecimiento Insulinico (IGF)



La mayoría de estos factores de crecimiento son sintetizados por el megacariocito, pero el IGF-I y la proteína que modula su actividad biológica, IGF-BP-3 (*insulin growth factor binding protein-3*)

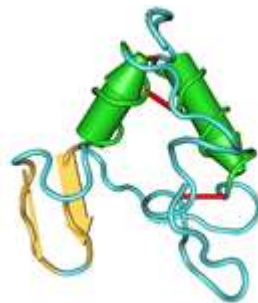
se sintetizan en el hígado y se liberan al torrente circulatorio donde son las plaquetas las encargadas de captar el factor por endocitosis y almacenarlo en los gránulos alfa.

Éste es quizás el factor de crecimiento del que mejor se conoce su actividad sobre la proliferación y desarrollo de los condrocitos del cartílago y de su crecimiento.

Ejerce procesos anabólicos tanto en fases del desarrollo como en etapas adultas, favoreciendo la síntesis de proteoglicanos y colágeno II.

Por otro lado, el IGF-I estimula la síntesis de integrinas alfa 3 y 5 en la superficie de los condrocitos y favorece la adhesión de éstos a la fibronectina y al colágeno II.

Los condrocitos de la superficie cultivados en presencia de IGF-I producen una mayor síntesis de los proteoglicanos, que coincide con un aumento en la expresión de su receptor.



2.8. ¿Cuándo, cómo y dónde podemos aplicar esta terapia?

No siempre es factible el poder intervenir a un paciente veterinario quirúrgicamente por un problema vertebral, hernia, artrosis degenerativa, etc. A veces la edad, las características de la lesión no nos permiten intervenir.

El conocimiento de estos, nos han permitido entender los efectos terapéuticos de los factores de crecimiento:

- ✓ Analgésicos.
- ✓ Antiinflamatorios.
- ✓ Regeneración.

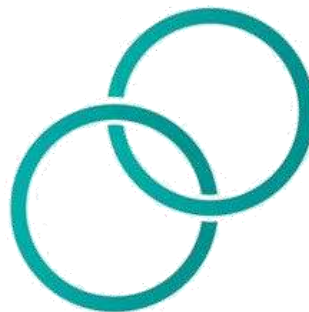
La analgesia y el efecto antiinflamatorio son las funciones que nos ayudaran a mitigar el dolor y en ocasiones la claudicación o la falta de movilidad del paciente.

La duración de las mismas dependerá de cada paciente, la respuesta no es exacta, lo que si casi siempre conseguimos es evitar el dolor, lo que favorece la funcionalidad del paciente tratado quien recupera poco a poco su calidad de vida.

Todos nuestros procedimientos son ecoguiados a fin de realizar la aplicación en la zona precisa.

Nuestro Protocolo de trabajo es el siguiente:

- ✓ Conocimiento de la lesión
 - Radiología.
 - Tomografía Axial Computada o
 - Resonancia magnética.
- ✓ Preparación del terreno biológico con Fisiatría, ejercicios kinesiológicos, y agentes físicos, y en algunos casos ayudamos con fármacos tales que estimulen el metabolismo.
- ✓ Aplicamos entre una o dos aplicaciones de producto biológico, por lo general la primera aplicación es efectiva, pero al trabajar en biología, no todos los organismos responden de la misma manera.



grupo**andes**
MEDICINA REGENERATIVA

3. REPORTE DE CASO CLINICO, Utilización de PRP en rodilla con esguince de Ligamento Cruzado Craneal (LCC)



Luckas Vidal: Médico veterinario. Facultad de Recursos Naturales, Departamento de anatomía Veterinaria, Universidad Santo Tomás, Puerto Montt, Chile. luckas.medvet@gmail.com



Manuel Saldivia: Médico veterinario. MSc. Facultad de recursos naturales, departamento de anatomía veterinaria, Universidad Santo Tomás, Puerto Montt, Chile. *vetmanuelch@hotmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4283-7162>

3.1. Introducción

En la medicina veterinaria actual se ha ido estudiando una serie de terapias complementarias que ayuden a mejorar y acelerar el proceso de cicatrización y reparación de los tejidos. Dentro de los avances científicos se ha descubierto las interesantes propiedades que posee el plasma rico en plaquetas (PRP), terapia la cual ha tenido excelentes respuestas, siendo una herramienta útil como coadyuvante en los tratamientos de lesiones en los diferentes tejidos (Alcantar, 2021).

El PRP posee dentro de su composición una serie de factores de crecimiento que ayudan a mejorar lesiones musculoesqueléticas, dentro de los cuales se destaca el factor de crecimiento transformante beta (TGF – β), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico

beta (FGF – β), entre otros, los cuales tienen como función incrementar la angiogénesis local, regulación de la neoformación ósea estimulando la diferenciación de condrocitos y fibroblastos, aumento en la síntesis y depósito de colágeno, ayudando de esta forma a la reparación del tejido (Cuadros-Corredor et al., 2021).

Diversos estudios denotan el rol del PRP en la reparación de lesiones ortopédicas, ya que genera una reparación en los tejidos osteoarticulares, tales como ligamentos, tendones o cartílagos, aumentando la actividad metabólica y la proliferación celular. En el caso de alteraciones de ligamento cruzado se ha informado el uso de esta terapia como una opción mínimamente invasiva que promueve la reparación

ligamentosa y un retorno más rápido a su funcionalidad normal (Hussain et al., 2017). Dentro de las alteraciones ortopédicas, la lesión de ligamento cruzado craneal es una de las patologías mayormente diagnosticadas, con predilección en razas como los Rottweiler, Labrador, Golden

Retriever y Pastor Alemán (Seeberg et al., 2019). La incidencia de lesiones en ligamento cruzado predispone en hembras esterilizadas, con condiciones corporales elevadas y con rango etario entre los 3 – 6 años en mayor medida (Bach et al., 2015).

3.2. Presentación de Caso Clínico

3.2.1 Reseña y Anamnesis

Rottweiler, hembra, esterilizada, 3 años, de un peso de 53 kg.

Paciente presenta claudicación de miembro posterior izquierdo con una data de 3 meses aproximadamente, se sospechó de ruptura de ligamento cruzado craneal pero sólo se

trató en esa instancia con analgésicos, sin mejorías considerables. Ingresa por segunda opinión a evaluación ortopédica realizada en la Clínica Veterinaria y Centro de Rehabilitación Animal Terravet, ubicada en la ciudad de Puerto Montt, Chile.

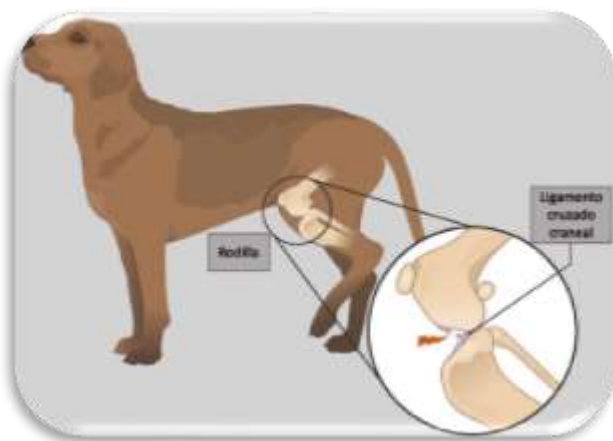
3.2.2 Examen Ortopédico

Paciente con cojera 3/5 tanto en dinámica como en estación, leve hipotrofia muscular de músculos de la cara lateral del MPI,

además presentaba algesia diseminada a la manipulación de rodilla.

Prueba de cajón positiva, con leve desplazamiento hacia craneal del platillo tibial, pero aún con discreta estabilidad del soporte ligamentoso, por lo cual se diagnostica con un esguince grado 1 de ligamento cruzado craneal izquierdo, asociado a edema periarticular.

La descripción e identificación de los signos clínicos evidenciados son registradas en ficha de evaluación ortopédica



Informe ortopédico

- ✓ **Paciente:** xxxxxx
- ✓ **Especie:** xxxxxx
- ✓ **Sexo:** xxxxxx
- ✓ **Raza:** xxxxxx
- ✓ **Tutor:** xxxxx
- ✓ **Anamnesis:**
- ✓ **Lugar:** Miembros torácicos

Evaluación ortopédica en estática (Estación) y dinámica (Movimiento): MTIZ (Miembro torácico izquierdo)- MTD (Miembro torácico derecho)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algasia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
Hombro								
Codo								
Carpo								
Metacarpo								
Falange								

Evaluación Ortopédica en estática (Cubito lateral)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algasia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
Hombro								
Codo								
Carpo								

Evaluación ortopédica en estática (Estación) y dinámica (Movimiento): MTIZ (Miembro torácico izquierdo)- MTD (Miembro torácico derecho)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algasia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
Hombro								
Codo								
Carpo								
Metacarpo								
Falanges								

Evaluación Ortopédica en estática (Cubito lateral)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algasia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
Hombro								
Codo								
Carpo								
Metacarpo								
Falanges								

Evaluación ortopédica en estática (Estación) y dinámica (movimiento) MPD (Miembro Pélvico derecho) – MPIZ (Miembro Pélvico izquierdo)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algesia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
cadera								
muslo								
rodilla								
crural								
tarsal								
metatarsal								
falanges								

Evaluación Ortopédica en estática (cubito lateral)

Región topográfica	normal	anormal	deformación	algesia	hipotrofia	Inflamación	Luxación	No alineado
cadera								
muslo								
rodilla								
crural								
tarsal								
metatarsal								
falanges								

Evaluación de rodilla

Tipo de prueba	Resultado
Prueba de cajón proximal	
Prueba de cajón distal	
Prueba de flexión forzada Tarsal	

(+) Leve, (++) intermedio, (+++) alto.

Exámenes complementarios solicitados

Diagnostico

Tratamiento

Protocolo de fisioterapia

Comentarios

3.2.3 Examen Complementario

Radiografía

Se toman 3 vistas radiográficas de rodilla izquierda, dentro de las cuales se destaca una vista ML, AP y ML en compresión tibial (Figura 1, 2 y 3).

En los hallazgos radiográficos se observa derrame sinovial y osteoartrosis de carácter moderado, destacándose desplazamiento del platillo tibial hacia craneal en la vista medio lateral en compresión tibial, con sugerencia de ruptura de ligamento cruzado craneal.



Figura 1: Vista AP rodilla izquierda



Figura 2: Vista ML rodilla izquierda



Figura 3: Vista en compresión tibial

3.2.4 Tratamiento

Inoculación intraarticular de plasma rico en plaqueta

Se recomendó según exámenes complementarios y evaluación ortopédica del paciente, la utilización a los tutores del empleo de PRP como opción dentro de la

línea de medicina regenerativa, explicando el protocolo de inoculación en rodilla, además de su autorización para la realización de este tipo de procedimientos bajo anestesia.

Se utilizó un protocolo anestésico en base a una premedicación con Dexmedetomidina 0.5mg/ml a dosis de 5 µg/kg EV, posteriormente una inducción con Propofol 1% a 4 mg/kg EV y Tramadol 5% a 2 mg/kg SC, por último, la mantención anestésica se realizó con Sevoflurano a 2%.

Luego de comenzado el proceso anestésico, se tomaron 20 ml de sangre venosa que fueron extraídos de la vena yugular, los cuales se dividieron en 2 tubos de 10 ml con citrato de sodio al 3.2% (Figura 4).

Posteriormente se centrifugaron ambos tubos a 1500 RPM por 10 min. Transcurrido el tiempo, la capa de plasma se divide en 3

partes iguales, dentro de las cuales, la capa superficial y la media corresponden a la fracción pobre e intermedia en plaquetas, respectivamente, siendo descartadas ambas fracciones, por último la fracción inferior, próxima a la capa flogística es la que se compone de la porción rica en plaquetas, que se deposita en un tubo eppendorf, el último paso es generar a activación del PRP con cloruro de calcio al 10% en una proporción de 0.05 ml de CaCl₂ 10% por cada ml de PRP obtenido. Inoculándose de forma intraarticular todo el volumen obtenido mediante la activación del PRP (Figura 5 y 6).



Figura 4: Muestra sanguínea obtenida



Figura 5: Ubicación del pto. de inoculación



Figura 6: Inicio de inoculación

3.3. Discusión

La paciente no mostró ninguna complicación sistémica o local asociada con los sitios de inyección intraarticular del PRP.

Al igual que lo planteado por Giuseppe et al., (2011), los factores derivados de plaquetas están relacionado con un aumento en la concentración de plaquetas y el contenido de

los gránulos alfa que contienen numerosos factores de crecimiento importantes para la curación de huesos y tendones, entre los cuales están el factor de crecimiento tisular-1 (TGF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

El paciente sometido a la inoculación intraarticular de PRP, presento una mejora muy precoz logrando una reincorporación de su capacidad funcional dentro de un tiempo adecuado, similar a lo planteado por Johnson et al., (2005), quien establece que la utilización de PRP evidencia un signo precoz en la recuperación de los pacientes.

3.4. Conclusión

La inoculación intraarticular de PRP demuestra evidencias de una mejora en la manifestación clínica de dolor y permite reincorporar la capacidad funcional del segmento afectado.

La utilización de PRP se puede considerar como una herramienta en los procesos de recuperación de lesiones osteoarticulares a través de su efecto curativo biológico mediante su mecanismo migratoria celular y liberación de citoquinas, acelerando los procesos de reparación tisular y regeneración de la respuesta celular.

Es necesario dar continuidad a la utilización de terapias basadas en medicina regenerativa, con la intención de poder demostrar que la utilización de precursores celulares propios de un mismo paciente puede tener un efecto beneficioso en lesiones, que en gran porcentaje son resueltas de manera quirúrgica o bien a través de medicación por periodos extenso sin lograr en ocasiones el efecto deseado.

3.5. Bibliografía

- Alcantar, A. (2021). Usos y aplicaciones del plasma rico en plaquetas en la reparación de tejidos: "Revisión bibliográfica". *Universidad Autónoma de México*.
- Bach, M., Villanova, J., Iobe, U., Turra, C., Binder, A., & Michellotto, P. (2015). Estudio retrospectivo de cães portadores de ruptura do ligamento cruzado cranial: 32 casos (2006 a 2012). *Semina: Ciências Agrárias*, 36(3), 1409-1418. doi:10.5433/1679-0359.2015v36n3p1409
- Cuadros-Corredor, Y., Siabato-Moreno, J., & Roque-Rodriguez, A. (2021). Uso de los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas como un tratamiento alternativo de lesiones músculo esqueléticas en animales. *Orinoquia*, 25(1). doi:https://doi.org/10.22579/20112629.655
- Giuseppe Filardo y col. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Traumatol Arthrosc* 2011; 19:528-535.
- Hussain, N., Johal, H., & Bhandari, M. (2017). An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics – a review of the literature. *Sicot J*, 3(57). doi:https://doi.org/10.1051/sicotj/2017036
- Johnson Ann L y col. *AO Principles of fracture management in the dog and cat*; Thieme 2005
- Seeberg, G., Regine, E., Dimopoulou, M., Skjerve, E., & Bergström, A. (2019). Breed susceptibility for common surgically treated orthopaedic diseases in 12 dog breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(19), 1-10. doi:10.1186/s13028-019-0454-4.

4. Screening of Biochemical parameters in a patient with Iron deficiency anemia treated with intrarectal ozone

M.V Dipl. Esp. Aversa J.J.¹, PhD Química Stege P.W.^{2,3}

1 IntegraVet. Centro de Fisiatría y Medicina Regenerativa - Medicina Integrativa, Ozonoterapia.

2 Área de Química Analítica. Universidad Nacional de San Luis. Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia.

3 Instituto Multidisciplinario de Investigaciones Biológicas (IMIBIO). Universidad Nacional de San Luis. CONICET

4.1. Introducción:

ANEMIA: Característica de la Patología

- La anemia es un grave problema de salud mundial que afecta a personas de todas las edades, pero especialmente a las mujeres en edad reproductiva.
- La anemia por deficiencia de hierro es una de las causas más comunes de anemia observada en las mujeres, siendo la menstruación una de las principales causas.
- Como oligoelemento responsable del transporte de oxígeno y el equilibrio energético, el hierro (Fe) constituye un componente crucial de las partículas de hemoglobina y mioglobina.

Tratamiento Convencional

- La deficiencia de hierro puede tratarse con medicamentos orales utilizando diferentes sales férricas o ferrosas inorgánicas de hierro o quelatos orgánicos como el proteinato de hierro o el quelato de hierro de aminoácidos.
- Sin embargo, los suplementos inorgánicos como el sulfato ferroso tienen poca disponibilidad.
- Algunos suplementos inorgánicos tienen efectos secundarios tóxicos principalmente debido al potencial de reducción de estos compuestos, reduciendo el hierro férrico a través de los aniones superóxido.



Que se conoce del Ozono (O₃)

Ozono O₃ medicinal se utiliza para desinfectar y tratar enfermedades. El mecanismo de acción es por inactivación de bacterias, virus, hongos, levaduras y protozoos, estimulación del metabolismo del oxígeno, activación del sistema inmunológico.

Las formas de medicación en estado gaseoso son algo inusuales, y es por esta razón que se han tenido que desarrollar técnicas de aplicación especiales para el uso seguro del O₃.

La mayoría de los efectos del O₃ se deben a la estimulación del metabolismo del oxígeno por lo que la ozonoterapia provoca un aumento en la tasa de glucólisis de los glóbulos rojos. Produciendo la estimulación del 2,3-difosfoglicerato que conduce a un aumento en la cantidad de oxígeno liberado a los tejidos.

El ozono activa el ciclo de Krebs al mejorar la carboxilación oxidativa del piruvato, estimulando la producción de ATP. También provoca una reducción significativa de NADH y ayuda a oxidar el citocromo C.

Hay una estimulación de la producción de enzimas que actúan como captadores de radicales libres y protectores de la pared celular: glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa. La producción de prostacilina, un vasodilatador, también es inducida por O₃.

4.2. Objetivos:

- ✓ Estudiar la aplicación de Ozono como tratamiento alternativo de la anemia ferropénica.
- ✓ Analizar la variación de marcadores bioquímico para el seguimiento del paciente.
- ✓ Detectar posibles efectos secundarios del tratamiento.

4.3. Materiales y Métodos:

El procedimiento se llevó a cabo en una paciente femenina de 44 años de edad con una patología crónica de anemia ferropénica diagnosticada desde los 10 años. Talasemia negativa.

Se le administraron 36 µg de O₃ diarios en 2 etapas una de 22 semanas (con variaciones cronológicas cada 2 días y cada 7 días). Luego se detuvo el tratamiento para evaluación durante 10 semanas.

El Ozono fue administrado por vía intra rectal.

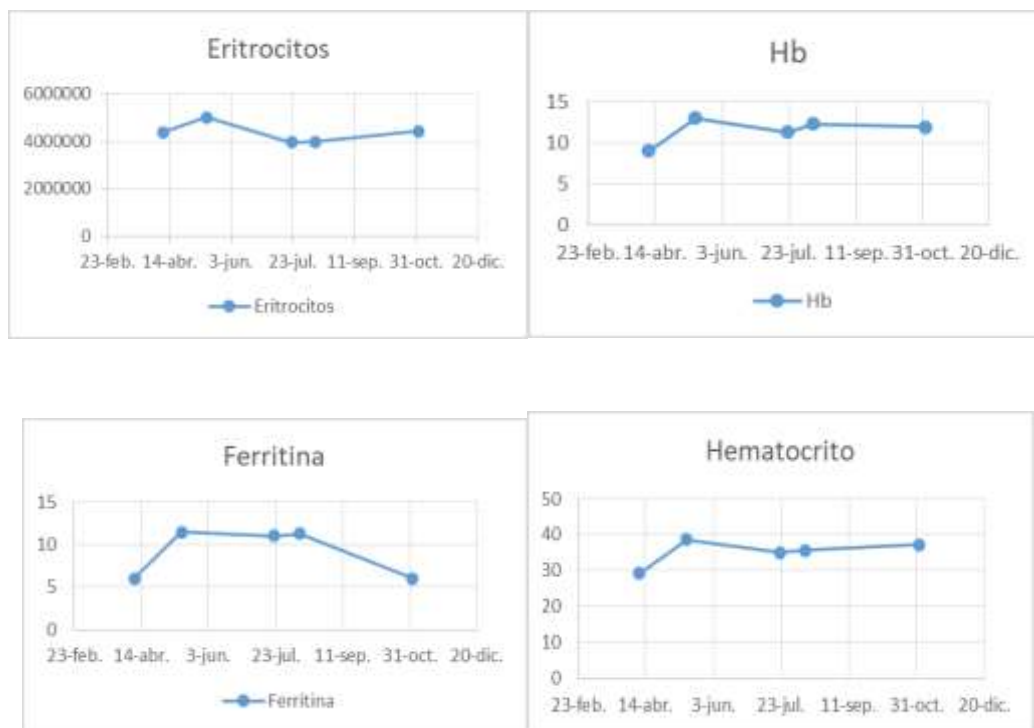
Entre los parámetros bioquímicos analizados se incluyeron: recuento de eritrocitos, Hematocrito, Hemoglobina, Ferritina, Ferremia, Transferrina, Capacidad total de fijación de Hierro, Saturación de Transferrina.

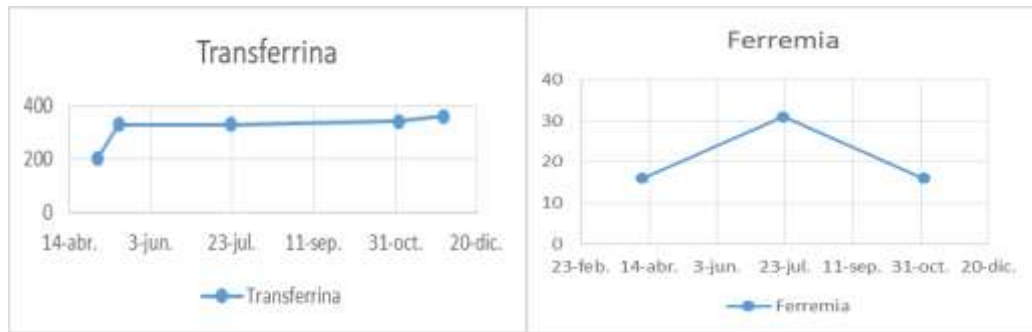
También se tuvieron en cuenta morfología y coloración de los glóbulos rojos.

4.4. Resultados:

Dentro de las conclusiones podemos destacar:

- Que en 1 mes desde el momento que la administración de O₃ la paciente alcanzó valores normales en todos los parámetros comúnmente evaluados en un hemograma.
- Que en el caso de las proteínas de reserva (Ferritina) y Ferremia se observó un aumento del 50%.
- En el caso de la Transferrina (proteína de transporte) y su saturación la modificación no fue observable.
- Que hubo un aumento del 50% del valor de Capacidad total de fijación de Hierro.
- Que al detener la administración del mismo hubo un descenso de la mayoría de los parámetros. Aunque los más marcados se observaron en los valores de Ferremia, Ferritina y Capacidad total de fijación de hierro.
- Con el fin de evaluar de los efectos secundarios se realizaron análisis de seguimientos de otros sistemas: Hepatograma, uremia, creatinina, glucemia, transaminasas, etc. Ninguno de los valores anteriormente descritos tuvo variaciones significativas.





4.5. Conclusiones y Desafío a Futuro:

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir que el uso de ozonoterapia es una terapia alternativa sugestiva para el tratamiento de la anemia ferropénica crónica. También se plantea la continuación en el tiempo para una discusión más profunda de los resultados y posibles efectos secundarios.

Es indiscutible que este es solo el inicio de un camino muy prometedor y apasionante sobre el que hay mucho por descubrir y analizar.



grupoandes
 MEDICINA REGENERATIVA
 VETERINARIA