



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

REGENERACIÓN CELULAR CON PLASMA SANGUÍNEO Y CELULAS MADRE

**Tesina para Obtener el Grado Académico de Licenciado en Medicina Veterinaria y
Zootecnia**

Presenta

Muñoz Rodríguez Karla Ivonne

Asesor

MVZ Ángel Raúl Cruz Hernández

Morelia Mich, a Mayo del 2019.



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECHNIA

REGENERACIÓN CELULAR CON PLASMA SANGUÍNEO Y CELULAS MADRE

Tesina para Obtener el Grado Académico de Licenciado en Medicina Veterinaria y
Zootecnia

Presenta

Muñoz Rodríguez Karla Ivonne

Asesor

MVZ Ángel Raúl Cruz Hernández

Morelia Mich, a Mayo del 2019.

- **AUTOR:** C. KARLA IVONNE MUÑOZ RODRIGUEZ
- **FECHA DE NACIMIENTO:** 28 de Marzo del 1990.
- **ESTADO DE ORIGEN:** Guanajuato.
- **ESTADO ACTUAL DE VIVIENDA:** Zacapu Michoacán de Ocampo.
- **GRADO ACADÉMICO:** Licenciatura de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

FORMACION ACADEMICA

AÑO EN CURSO	NIVEL ACADÉMICO
1996-2002	Primaria “Instituto Celayense”
2002-2005	Secundaria “Instituto Celayense”
2006-2009	Preparatoria “Centro de Bachilleratos Tecnológico Industrial y de Servicios No. 198” Especialidad “Carrera de Laboratorista Clínico”
2010-2015	Universidad “Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo” Licenciatura “Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia”

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

La realización de este trabajo ha comprendido un espacio importante de mi vida, por lo que este capítulo ha sido uno de los más delicados y difíciles de confeccionar. Así, aunque la faceta académica y profesional siempre ha ocupado un lugar preponderante, no debo descuidar el contexto humano que me ha rodeado durante todo este tiempo. El transcurrir de los años me ha proporcionado multitud de estímulos, unos positivos y otros negativos, pero todos ellos me han ido modelando y cambiando poco a poco, muchas veces a un ritmo menor del deseado, hasta convertirme en la persona que soy. Por ello, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas y cada una de las personas que han contribuido de algún modo a que pudiera llevarse a término este proyecto, a la primera persona que le quiero dedicar este proyecto es a mi hija **Anabell Castro Muñoz** que es mi principal impulso en mi vida, a mi padre **Martin Muñoz Aboytes**, mi madre **Ivonne Rodríguez Sánchez**, mi hermana la **Arquitecto Alejandra Muñoz Rodríguez** que fueron mi ejemplo a seguir y lucharon por sobre todas las cosas en tener una profesión en mi vida , una de las persona que más me fortaleció en el ámbito Veterinario a mi compañero el **MVZ Oscar Abraham Castro Rodríguez** que me enseñó que la medicina veterinaria no tiene límites y tenemos que luchas por la vida animal hasta que se acaben las alternativas. La verdad es que cuando empiezo a pensar en todos aquellos que han aportado un granito de arena, me doy cuenta de que han sido muchos, y que sin todos ellos, hubiera sido imposible. Me brindaron confianza, creyeron en mi potencial y me alentaron a culminar este sueño a mi abuelito **Martin Muñoz Ortiz**, a mi abuelita **Petra Sánchez Mondragón** y mi tía **Saira Liliana Rodríguez Sánchez** que soy uno de sus principales orgullos de su familia.

No obstante, y sin desear hacer agravios comparativos, quiero agradecer especialmente a el **MVZ Ángel Raúl Cruz Hernández**, el **MVZ Luis Ricardo García Vallejo** y el **MVZ Isidoro Martínez Beiza** por sus ideas, aportaciones, correcciones, paciencia, y en definitiva, haber posibilitado la realización de esta tesina, no solo por su apoyo incondicional y colaboración en momentos decisivos del estudio, sino también por su amistad, gracias por que han contribuido a que pudiera concluir esta obra.

INDICE

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
2. RESUMEN.....	12
3. ABSTRACT	13
4. INTRODUCCIÓN	14
5. DELIMITACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	17
6. JUSTIFICACIÓN	17
7. OBJETIVO.....	17
8. COMPOSICIÓN DE LA SANGRE	18
8.1 ERITROCITOS.....	18
8.2 LEUCOCITOS.....	19
8.3 NEUTRÓFILOS.....	20
8.4 EOSINÓFILOS.....	21
8.5 BASÓFILOS.....	21
8.6 LINFOCITOS.....	21
8.7 MONOCITOS.....	22
8.8 PLAQUETAS.....	22
8.9 PLASMA.....	23
9. COMPOSICIÓN DEL PLASMA SANGUÍNEO.....	25
10. FACTORES DE CRECIMIENTO	26
11. TÉCNICA DE APLICACIÓN DEL PLASMA.....	31
12. CÉLULAS MADRE.....	32
12.1 TIPOS DE CÉLULAS MADRE	35
12.2 CÓMO Y DE DÓNDE SE OBTIENEN LAS CELULAS MADRE EN EQUINOS?	37
13. CONCLUSIONES.....	39
14. PALABRAS CLAVE.....	40
15. FUENTES DE INFORMACIÓN	45

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde la antigüedad se le ha atribuido a la sangre la propiedad de dar vida. La ingesta de sangre de los enemigos y de algunos animales proporcionaba fortaleza; hebreos, egipcios, romanos y aztecas, ya practicaban ritos de sangre con animales y humanos. (Umile, 2016)

Herencia de la tradición galénico-hipocrática, la sangría fue uno de los recursos terapéuticos más empleados en la Antigüedad. La sangría era una forma de purgar al enfermo de uno o varios de los cuatro humores que había producido en exceso alguna parte del cuerpo o que se habían atascado en los órganos. La sangría fue introducida en México por los españoles durante la Conquista. (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002)



Imagen 1. Representación de la sangría como recurso terapéutico. (Menendez, 2016)

Los médicos Agustín Farfán y López de Hinojosos la recomendaban casi para todos los padecimientos. En México, la sangría cayó en desuso a partir de que se encontraron nuevas explicaciones fisiopatológicas de la enfermedad, que durante el siglo XIX se basaron en las nuevas teorías de daño celular. (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002)

Durante el siglo XIX, se pensaba que, en los estados pletóricos, en los primeros momentos de excitación o irritación celular, los vasos sanguíneos respondían con una vasoconstricción seguida de una vasodilatación, lo que provocaba que la sangre

corriera en cantidad proporcional a la intensidad de la inflamación y se estancara en la lesión. Este estado, llamado pletórico, disminuiría con la extracción de sangre, que a su vez surtiría un efecto regulador sobre el sistema nervioso. (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002)

La plétora se manifestaba por malestar general, torpeza en los movimientos, fatiga cerebral, bochornos, cefalea y tendencia al sueño. Los sujetos más propensos a padecerla eran individuos con temperamento sanguíneo y las mujeres con vida sedentaria, trastornos de la menstruación y durante el embarazo. (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002).

En México, la sangría se utilizó para tratar enfermedades mentales. Ignacio de Bartolache la recomendaba para pacientes histéricas, aunque con pocos resultados. En la literatura médica mundial de la época, que se sabe fue estudiada y aplicada por los médicos mexicanos, se encuentran recomendaciones de autores como Pinel, Broussais, Esquirol, Ellis y Morel, quienes la indicaban para la histeria, algunos tipos de manía, los estados melancólicos, la demencia, la catalepsia, el sonambulismo, la epilepsia, la apoplejía, se aplicaba en sujetos con mal temperamento, en congestiones cerebrales, y su uso era restringido en la manía. (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002).

El método para sangrar a los enfermos era por medio de sanguijuelas para una extracción local; las generales se realizaban por la incisión en una vena. La sangría constituye un buen ejemplo de cómo la terapéutica se va ajustando a las nuevas teorías médicas de la lesión celular imperantes en la época (Ma. Blanca Ramos de Viesca, 2002).

La Hemoterapia es la parte de la medicina que se ocupa del tratamiento de diferentes cuadros clínicos mediante el empleo de sangre o sus derivados como medio terapéutico. Su objetivo principal es la obtención de productos sanguíneos para transfundirlos de manera segura, eficaz y eficiente. Hasta hace relativamente poco tiempo la transfusión de sangre se refería casi exclusivamente al empleo de la sangre total. Actualmente el concepto de transfusión es más específico, tendiendo en la hemoterapia moderna a transfundir solo y exclusivamente aquella fracción o

componente sanguíneo que se precise. La sangre obtenida puede emplearse tanto en el mismo donante (auto hemoterapia) como en otro receptor. (Mackay, 2010)



Imagen 2. Transfusión sanguínea (Rojas, 2016)

La Hemoactivación, hemovacuna o autovacuna es un procedimiento terapéutico que se practicó antiguamente. Hoy, gracias a los avances en investigación, se ha perfeccionado, incrementándose sus ventajas y seguridad terapéutica. Consiste en tomar sangre venosa del paciente, luego se diluye con un solvente que contiene un anticoagulante y peróxido de hidrógeno, como fuente de oxígeno, y se coloca en el recipiente del equipo, a la vez que se introducen dos electrodos de platino, este proceso sucede en presencia de luz ultravioleta tipo “C” de alto poder de esterilización y que tiene la capacidad de generar Ozono. Posteriormente se pasa una corriente eléctrica activación de inmunoglobulinas y del sistema de defensa tanto celular como humoral. (Cerezo, 2012)

Esto es a través de los electrodos, liberándose así numerosas sustancias y enzimas por lo que se obtiene una solución de sangre memorizada con características muy especiales que al ser inyectada intramuscularmente al paciente, induciendo sencillamente una activación especial del sistema inmunológico que incrementa enormemente su eficiencia y especificidad. Debido al constante cambio de la sangre de

cada ser vivo, esta terapia es una forma muy específica de realizar, pues la sangre del propio paciente es la que aporta la información inmunológica (Cerezo, 2012).

Paul Niehans, de origen suizo, en el año de 1931 fue conocido como "el padre de la terapia celular" o terapia de células madre, descubrió por casualidad la terapia celular, cuando uno de sus colegas le pidió ayuda para un caso crítico durante una operación de la glándula tiroides, la glándula paratiroidea fue dañada, el paciente sufría de fuertes convulsiones y su estado era crítico; Niehans no tenía el tiempo para ejecutar el implante quirúrgico de toda la glándula. Con el uso de un trocar Niehans preparó células de la glándula paratiroides obtenidos de un becerro. El éxito de esta terapia llevó a Niehans a abandonar, literalmente, el trasplante quirúrgico de las glándulas intactas para hacer los implantes sólo a través de inyecciones (Alvarado, 2014).

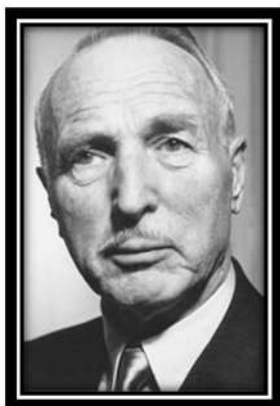


Imagen 3. Paul Niehans (1882-1971), padre de la terapia celular (Copyright, 2015)

La Terapia Celular tiene la capacidad de regenerar cualquier tipo de tejido. Así como entonces Niehans revolucionó la medicina emergente a través de una acción intuitiva médica, a lo largo de la historia de los avances de la ciencia médica se han conocido varios casos relativos a la terapia celular, como el Doctor E. Donnall Thomas, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1990 por el trasplante de células (Alvarado, 2014).

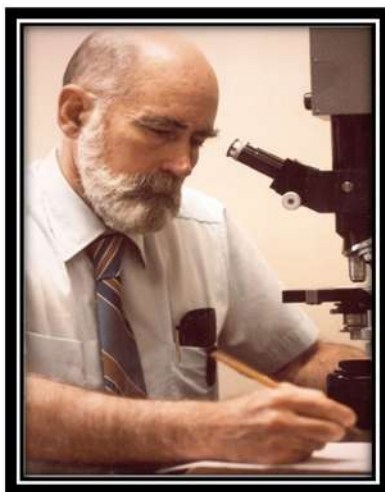


Imagen 4. Doctor E. Donnall Thomas (1920–2012), Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1990 por el trasplante de células (Blume, 2017)

De igual manera, la doctora Rita Levi y el doctor Cohen obtuvieron el premio Nobel en 1986 de Medicina por sus investigaciones sobre el crecimiento de las células neurológicas, gracias a su descubrimiento del (NF-G) Factor de crecimiento, desde un nivel neurológico asentando así las bases para obtener todos los factores para estimular el crecimiento (Alvarado, 2014).



Imagen 5. Doctora Rita Levi (1909-2012), premio nobel en Medicina. (Granados, 2015)

Por otro lado, células madre de sangre del cordón umbilical fueron trasplantadas con éxito en 1988, en París, cuando fue utilizado por primera vez para regenerar la sangre y las células inmunes en un niño de 6 años de edad, que padeció de anemia de Fanconi, es un trastorno en la sangre de la desaparición progresiva de las células sanguíneas (Alvarado, 2014).

Mientras que en 1997 se trasplantó exitosamente sangre del cordón umbilical en un adulto que sufría de leucemia mieloide crónica, la cual fue erradicada a través de la expansión en vivo de células extraídas de un cordón umbilical, fuera de un organismo vivo (Alvarado, 2014)

La terapia celular y las células tienen la capacidad de adaptarse así como el potencial de ser pluripotenciales, es decir, que pueden regenerar cualquier tipo de tejido; nervioso, riñón, cartílago, hígado, páncreas, prácticamente todos nuestros órganos, garantizando una mejor calidad de vida y una mejor salud (Alvarado, 2014).

La Medicina Regenerativa comenzó en 1957 con los trabajos de Ed. Thomas con trasplante de médula ósea (Células madre hematopoyéticas) que le valieron el Premio Nobel de Medicina en 1990 (Vázquez F, 2018).

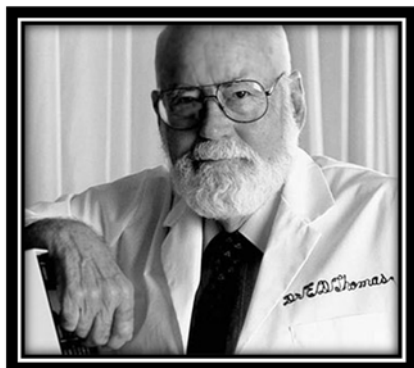


Imagen 6. Edward Donnall Thomas (Mart, Texas, 1920 - Seattle, Washington, 2012) Médico estadounidense, premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1990 por la realización con éxito del primer trasplante de médula ósea entre personas no gemelas. (Netto, 2000)

En los años 70: Friedstein describió por primera vez la presencia de células adherentes en la médula ósea (UFCF) capaces de originar hueso y cartílago. A lo largo de los 80 se fueron caracterizando estas células y el propio Friedstein en 1987 demuestra *in vitro* sus propiedades (proliferación, autorrenovación y multipotencialidad) y las denomina por primera vez como “célula troncal estromal” (*mesenchymal stem cell*) = célula madre mesenquimal. Fortier y cols en 1998 aíslan, cultivan y expanden células madre mesenquimales equinas (Vázquez F, 2018).

2. RESUMEN

Esta revisión presenta el uso y efecto del plasma sanguíneo y las células madre, como una herramienta eficaz y potencial para regenerar tejidos dañados. El cuerpo animal está formado por diferentes tipos de células y cada una de ellas tiene una función específica para que el organismo funcione correctamente. Las células que originan todos estos tipos de células especializadas son las células madre. El plasma sanguíneo representa una fuente natural de factores de crecimiento de origen autólogo y las células madre pueden dividirse ilimitadamente y auto renovarse produciendo más células madre sin perder su potencial o dando lugar a diferentes tipos de células especializadas.

Las células madre y el plasma sanguíneo actúan en la regeneración o reparación de los tejidos dañados y sustituyen las células que mueren de forma rutinaria. Así, cuando un organismo animal se ha desarrollado, una pequeña parte de células madre queda residiendo en la mayoría de los distintos tejidos, para activarse cuando sea necesario reparándolos o regenerándolos, manteniendo de ésta manera el organismo sano.

En la última década se han desarrollado una serie de investigaciones clínicas y preclínicas que han demostrado la vital utilidad de las células madre y plasma sanguíneo en la regeneración de tejidos y órganos. Además se ha observado, que modulan reacciones adversas en distintas enfermedades, sobre todo en las degenerativas y autoinmunes.

Este potencial las ha convertido en herramientas fundamentales de la medicina regenerativa, una nueva rama de la medicina, que se basa en la utilización de estrategias similares a las que, de forma natural usa el organismo, para la renovación de las células y tejidos dañados.

3. ABSTRACT

This review presents the use and effect of blood plasma and stem cells as an effective and potential tool to regenerate damaged tissues. The animal body is formed by different types of cells and each of them has a specific function for the body to function properly. The cells that originate all these types of specialized cells are the stem cells. Blood plasma represents a natural source of growth factors of autologous origin and stem cells can be unlimitedly divided and self-renewed by producing more stem cells without losing their potential or giving rise to different types of specialized cells.

Stem cells and blood plasma act on the regeneration or repair of damaged tissues and replace cells that die routinely. Thus, when an animal organism has been developed, a small part of stem cells remains residing in most of the different tissues, to be activated when necessary repairing or regenerating them, thus maintaining the healthy organism.

In the last decade a series of clinical and preclinical investigations have been developed that have demonstrated the vital utility of the stem cells and blood plasma in the regeneration of tissues and organs. It has also been observed that they modulate adverse reactions in different diseases, especially in degenerative and autoimmune diseases.

This potential has turned them into fundamental tools of regenerative medicine, a new branch of medicine, which is based on the use of strategies similar to those that the organism naturally uses for the renewal of damaged cells and tissues.

4. INTRODUCCIÓN

La sangre se regenera continuamente gracias a las células madre hematopoyéticas. Siguiendo un proceso de diferenciación y proliferación, estas células se convierten luego en eritrocitos, leucocitos y trombocitos que son necesarios para el correcto funcionamiento del organismo. (Sanmartin, 2012)

El plasma es la parte líquida de la sangre, constituye el 55% del volumen sanguíneo, las células sanguíneas constituyen el 45% de dicho volumen, que se denomina hematocrito. El plasma está formado por agua, minerales (Na, K, Ca, Cl, Mg, HCO₃), Proteínas (Albumina, Globulinas α , β y Fibrinógeno). El plasma es un líquido amarillento en donde hay células, plaquetas, compuestos orgánicos y electrolitos. El principal componente es agua y representa 90% de su volumen. Las proteínas forman 9% y las sales inorgánicas, nutrientes y gases forman 1%. (Sanmartin, 2012)

El plasma sanguíneo es rico en factores de crecimiento (PRFG) lo que representa un conjunto de sustancias solubles, la mayoría de naturaleza proteica, aunque los factores de crecimiento son producidos y segregados por las células del organismo como respuesta a un estímulo específico (lesiones, injuria, inflamación), se encuentran en mayor proporción en las plaquetas, leucocitos y en las proteínas plasmáticas. (Florez, 2011)

La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular y la entrada de la célula a la fase G1 que es la síntesis de proteínas. Inician la Mitosis. Además mantienen la supervivencia celular, la migración y la diferenciación celular, así como la apoptosis. Los factores de crecimiento regulan el ciclo celular iniciando la reproducción celular llamados mitogénicos, cuando los factores de crecimiento están en suficiente cantidad estimulará a la célula para que entre en un ciclo de crecimiento y división. (Florez, 2011)

El plasma sanguíneo estimula el crecimiento de fibroblastos. Estas células madre tienen la función de sintetizar al colágeno, elastina, ácido hialurónico. Las células madre son aquellas células capaces de auto renovarse y diferenciarse hacia células

especializadas en el cuerpo. Las células madre actúan en la regeneración o reparación de los tejidos dañados y sustituyen las células que mueren de forma rutinaria. (Marcela, 2005)

Las células madre necesitan suministro de factores de crecimiento los cuales estimulan la reproducción y diferenciación de células madre en tejidos específicos. Las células madre pueden dividirse ilimitadamente y auto renovarse produciendo más células madre sin perder su potencial o dando lugar a diferentes tipos de células especializadas. (Marcela, 2005)

Las células madre se pueden clasificar de tres maneras:

- a) Según su potencial de diferenciación en células totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales.
- b) Según el tejido de origen en células madre embrionarias o adultas.
- c) Según su capacidad de re-población tisular *in vivo* en corto, medio o largo plazo de regeneración. (Marcela, 2005)

El plasma representa una fuente natural de factores de crecimiento de origen autólogo (del propio paciente), siendo esta una de sus principales virtudes. La lógica detrás del uso del plasma rico en plaquetas es que las plaquetas son las primeras en actuar en el sitio de la lesión en el tejido, y así, tienen la posibilidad de liberar, junto con otras moléculas activas, factores de crecimiento que desempeñan un papel fundamental en diferentes procesos de regeneración tisular. (Medica, 2016)

Las innegables ventajas terapéuticas del plasma rico en factores de crecimiento han abierto campos tan diversos como su aplicación en lesiones musculares, rotura de ligamentos, rotura de tendones, cicatrización, fracturas Oseas, osteoartrosis, heridas, quemaduras, lesiones en piel. (Reyes, 2015)

Algunas de las ventajas del uso terapéutico de células madre y PRFG son la actuación de múltiples factores de crecimiento al mismo tiempo, evita la transmisión de enfermedades así como de rechazos o alergias, incrementa la vascularización

promoviendo la angiogénesis, quimiotactico para múltiples linajes de células, promueve la regeneración de epitelio más rápida (en 5 días las células son 40 veces superior a las que actuarían en forma normal), favorece una cicatrización rápida, disminuye los riesgos de infección, efecto anti-inflamatorio en los tejidos donde se aplica, no tiene efectos secundarios y se puede repetir en tratamientos tantas veces como sea necesario. (Reyes, 2015)

El plasma no tiene efectos secundarios, tampoco genera alergias o infecciones, ya que se obtiene de la propia sangre del paciente. (Reyes, 2015)

La ciencia de las células madres y el plasma sanguíneo anuncia una nueva era. La idea es desafiar los límites del ser humano a partir del uso de las células madre y plasma sanguíneo para la regeneración de tejidos. Es la posibilidad de un nuevo tratamiento donde se sustituyen los medicamentos. (Medica, 2016)

En la última década se han desarrollado una serie de investigaciones clínicas y preclínicas que han demostrado la vital utilidad de las células madre en la regeneración de tejidos y órganos. Además se ha observado, que modulan reacciones adversas en distintas enfermedades, sobre todo en las degenerativas y autoinmunes. (Medica, 2016)

Este potencial las ha convertido en herramientas fundamentales de la medicina regenerativa, una nueva rama de la medicina, que se basa en la utilización de estrategias similares a las que, de forma natural usa un organismo, para la renovación de las células y tejidos dañados. (Medica, 2016)

5. DELIMITACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Sera posible la regeneración celular en procesos de cicatrización, heridas, quemaduras, daños articular como artritis, lesiones en ligamentos, lesiones musculares, ulcera corneal, enfermedades auto inmunes, a través de la aplicación de plasma sanguíneo y células madre?

6. JUSTIFICACIÓN

La importancia de la aplicación de células madre y plasma sanguíneo contribuye a una unidad productiva que procesa como hemoderivado, para ser usados como tratamiento terapéutico coadyuvante que residen en la regeneración celular de casos clínicos que puede brindar resultados mejores y en menor tiempo que los tratamientos convencionales .

7. OBJETIVO

- El objetivo final de estas terapias es llegar a alcanzar una curación funcional y pasar de la simple cicatrización a la completa regeneración, conocer el funcionamiento del plasma sanguíneo y células madre aplicándolo en diferentes especies animales sobre algunas heridas, quemaduras, daños articular, lesiones en ligamentos, enfermedades auto inmunes, daño ocular o en cavidad oral. Esto para la regeneración celular reparando tejido, nutrirlo, revitalizarlo, manteniendo un equilibrio y reducir inflamaciones esperando un buen pronóstico en nuestros pacientes.

8. COMPOSICIÓN DE LA SANGRE

La sangre es un tejido líquido, circulante y especializado, compuesto de células suspendidas en una sustancia intercelular líquida, el plasma. El volumen de sangre total para la mayoría de los mamíferos es aproximadamente el 7% a 8% del peso total del organismo. La sustancia intercelular o plasma, comprende el 45% a 65% del volumen total y los componentes celulares constituyen del 35 a 55%. Las células son de tres tipos: eritrocitos, leucocitos y plaquetas o trombocitos (Banks, 1995).

La producción y destrucción de los elementos sanguíneos es llevada a cabo a través de interacciones entre un complejo sistema de órganos constituido por la médula ósea, hígado, riñones, timo, bazo, nódulos linfáticos y sistema reticuloendotelial. Este sistema se denomina sistema hematopoyético (Carlos, 1982) .

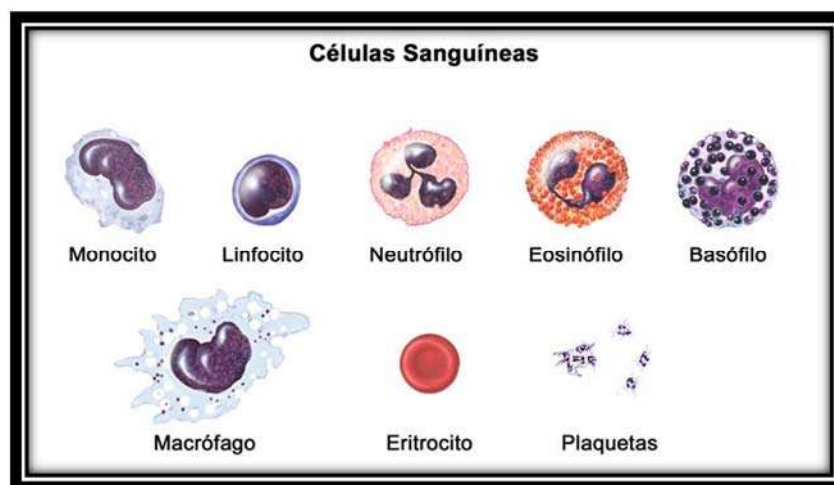


Imagen 7. Elementos formes de sangre (Angulo, 2013)

8.1 ERITROCITOS

Los eritrocitos son células redondas, bicóncavas, anucleadas de 5 a 6 μm de diámetro, que tienen por función proteger la molécula de hemoglobina, optimizarla y transportarla. (Wittwer, 2001)

Estas células viven aproximadamente 140 a 155 días y su producción y maduración, a partir de reticulocitos, se lleva a cabo completamente en la médula ósea (Kramer, 2000).

Los parámetros eritrocitarios tales como, el volumen globular aglomerado (VGA), el recuento de eritrocitos y la concentración de hemoglobina, son influenciados por diversos factores fisiológicos. Estos factores son la edad, estado de excitación y el ejercicio, entre otros. (Schalm, 1984).

Este elevación puede alcanzar un aumento de hasta 40 % y de esta forma puede enmascarar los efectos clínicos de una hemorragia (Kramer, 2000).

8.2 LEUCOCITOS

Los leucocitos son células típicas que poseen núcleo, citoplasma y otros órganos Celulares (Wittwer, 2001).

Mientras que los glóbulos rojos realizan su principal función en la sangre, los leucocitos o glóbulos blancos, abandonan la sangre para cumplir sus funciones en el interior de los tejidos (Banks, 1995).

Existen cinco tipos de leucocitos que se clasifican en dos grupos principales; los granulocitos y los agranulocitos. Esta clasificación se basa en la presencia (granulocitos) o ausencia (agranulocitos) de gránulos citoplasmáticos específicos. La presencia de gránulos se determina por la reacción tintorial de sus gránulos. Los tres tipos de granulocitos son los neutrófilos, eosinófilos y basófilos y los agranulocitos corresponden a los linfocitos y monocitos (Banks, 1995).

El aumento en el recuento total de leucocitos en sangre se denomina leucocitosis y es

un fenómeno que puede verse afectado por factores de carácter fisiológico como la edad y de carácter patológico como en el caso de una enfermedad (Kidd, 1991).

8.3 NEUTRÓFILOS.

Son células en cuyo estado maduro alcanzan entre 10 y 12 μm de diámetro y comprenden cerca del 50% de los leucocitos totales. Poseen granulaciones finas en el citoplasma y un núcleo lobulado característico producido por condensación de la cromatina. Los neutrófilos más viejos presentan una mayor cantidad de lobulaciones que aquellos neutrófilos jóvenes. Es por esto que aquellos neutrófilos con núcleo en forma de herradura o U, se consideran como inmaduros y se denominan células en banda o baciliformes. Los neutrófilos tienen como función englobar bacterias y restos de tejidos, como respuesta a una infección. Para realizar esto es necesario que salgan del lecho vascular y se dirijan al tejido afectado. Los neutrófilos se consideran como la primera línea de defensa y su permanencia en la sangre es de aproximadamente 12 horas (De Mullet, 2003).

El aumento de su número en la sangre se denomina neutrofilia y se produce por diversos motivos. Los factores no infecciosos que determinan un aumento en el volumen circulante de neutrófilos se deben principalmente a corticoesteroides internos y externos, epinefrina, miedo, excitación y ejercicio (Kidd, 1991).

La neutrofilia de origen inflamatorio se produce principalmente por cuadros inflamatorios crónicos o agudos, de orígenes infecciosos y traumáticos. La neutropenia o disminución del recuento absoluto en sangre de neutrófilos, puede deberse a una disminución en la proliferación en la médula ósea, a una infección bacteriana o viral sobreaguda, a una producción inefectiva de neutrófilos en médula ósea a causa de la utilización de drogas antineoplásicas o por una disminución en la supervivencia de los neutrófilos (Feldman, 1984) .

8.4 EOSINÓFILOS.

Son células de aproximadamente 10 a 15 μm de diámetro, que tienen un núcleo bilobulado rodeado de gránulos acidófilos. Se trata de una célula con gránulos grandes de 3 a 4 μm aproximadamente que están tan estrechamente contenidos dentro del citoplasma celular, que la membrana celular se dispone contorneando los gránulos, dando al eosinófilo un aspecto de mora. La estructura morfológica del eosinófilo del caballo es tan característica que es posible identificar la especie sólo por esta célula (Wittwer, 2001).

Constituyen cerca del 5% de los leucocitos totales y el aumento en el recuento total de estos en la sangre se denomina eosinofilia. En general, la eosinofilia puede tener como causas problemas bronquiales, parasitismos o procesos alérgicos. También se asocia a la eosinofilia un aumento de tamaño de vísceras huecas como intestino, útero y árbol bronquial (Feldman, 1984).

8.5 BASÓFILOS.

Los basófilos son células de entre 10 y 12 μm de diámetro con un núcleo bilobulado o de forma irregular y constituyen menos del 1% de los leucocitos totales. En su citoplasma se encuentran grandes gránulos de color azul a púrpura y que a menudo enmascaran el núcleo que se tiñe más claro. La función principal de los basófilos es liberar heparina e histamina hacia los tejidos infectados, con la finalidad de prevenir que la sangre coagule. Esto permite que otros leucocitos alcancen el área afectada (De Mullet, 2003).

8.6 LINFOCITOS.

Los linfocitos comprenden cerca del 50 % del total de la población de glóbulos blancos (Kramer, 2000).

La mayoría de los linfocitos de la corriente sanguínea son pequeños, generalmente de unos 6 a 9 μm de diámetro con un núcleo grande y denso. Posee escaso citoplasma. La función de los linfocitos corresponde a la capacidad de responder a las sustancias inmunógenas, sintetizando y liberando anticuerpos a la circulación y estimulando respuestas inmunitarias que afectan a la inmunidad celular (Banks, 1995).

La linfocitosis es el aumento del recuento total de linfocitos en la sangre periférica y su disminución se llama linfopenia. Para ambos fenómenos existen factores de carácter fisiológicos y patológicos que intervienen, como por ejemplo el estrés (Kramer, 2000).

8.7 MONOCITOS.

El monocito es el leucocito de mayor tamaño, alcanzando 15 a 20 μm de diámetro. El citoplasma es más abundante que el de los linfocitos y es de color azul grisáceo pálido. El núcleo puede ser ovalado, en forma de riñón o herradura. La cromatina nuclear se tiñe más débilmente que en el linfocito. Los monocitos viven aproximadamente unos tres días en la corriente sanguínea y alcanzan su capacidad funcional cuando abandonan la circulación migrando a través de los capilares para penetrar en los tejidos, en donde se convierten en macrófagos y eliminan los restos tisulares y sustancias extrañas. Cualquier acúmulo de monocitos en el interior de un tejido refleja una condición de cronicidad (Banks, 1995).

8.8 PLAQUETAS

Las plaquetas o trombocitos son cuerpos irregulares pequeños de 2 a 4 μm de tamaño, derivados de la porción citoplasmática de grandes células de la médula ósea llamadas megacariocitos. Estas estructuras no poseen núcleo, por lo que no deberían ser consideradas células, sin embargo, debido a las actividades hemostáticas de

adherencia, coagulación y retracción del coagulo que poseen, se les denomina células funcionales (Banks, 1995).

8.9 PLASMA

El plasma corresponde a la fracción líquida en la que están suspendidos los componentes celulares de la sangre. Es un sustrato rico en inmunoglobulinas, factores de coagulación, enzimas y proteínas transportadoras (Morris, 1998).

El plasma posee un color amarillo característico debido principalmente a bilirrubina prehepática o no conjugada. La intensidad de este color amarillo se mide en unidades U.E. y se denomina índice icterico. Existe una relación directa entre el volumen globular y los valores del índice icterico (Carlos, 1982).

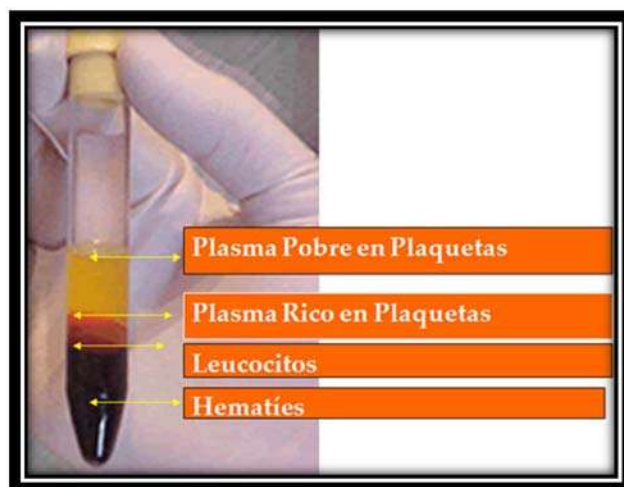


Imagen 8. Concentración de plasma en sangre (IBÁÑEZ, 2007)

Las proteínas plasmáticas presentes en el plasma son; las albúminas que corresponden al 40-50%, las globulinas que corresponden al 50% y el fibrinógeno que no debe superar el 5%. Aunque las alteraciones de las proteínas plasmáticas suelen ser inespecíficas para una enfermedad en particular, los cambios en la concentración plasmática de las proteínas totales o la variación en los componentes de la misma tienen importancia diagnóstica (Clark, 1998).

El PRGF (plasma rico en factores de crecimiento) imita y optimiza los mecanismos fisiológicos de reparación que se ponen en marcha espontáneamente en todos los tejidos tras una lesión, ya sea causada por un traumatismo, un tratamiento quirúrgico o una enfermedad. Son proteínas que intervienen en la comunicación celular transmitiendo su información al interaccionar con los receptores situados en la membrana celular. Induciendo la migración celular dirigida, la proliferación y diferenciación celular, la formación de nuevos vasos sanguíneos, etc. Todos ellos acontecimientos fundamentales en la reparación y regeneración de cualquier clase de tejido. Se ha observado que a los cinco días de la aplicación del PRGF hay, dependiendo del tejido, hasta 40 veces más células trabajando en la zona tratada (reconstruyéndola, cicatrizándola, regenerándola y, en definitiva, curándola) que si se hubiera seguido el protocolo convencional (Gerontológico, 2017).

Las proteínas plasmáticas cumplen una serie de funciones:

- a) Se encargan del mantenimiento de la presión oncótica: presión hidroestática a consecuencia del efecto osmótico ejercido por las proteínas dentro de los vasos sanguíneos (o la matriz extracelular, etc.) delimitado por una membrana selectivamente permeable. (Efrain, 2012)
- b) Función electroquímica: Debido a la naturaleza semi-permeable del endotelio capilar, las proteínas plasmáticas son retenidas en el compartimento vascular y su influencia sobre la actividad osmótica es capital para los movimientos de fluidos entre los compartimentos capilar e intersticial (El equilibrio de Gibbs-Donnan). (Efrain, 2012)
- c) Función de tampón o de buffer: Los tampones están presentes en todos los líquidos corporales y actúan de inmediato si se produce una anomalía del pH. Se combinan con el exceso de ácidos o de bases para formar sustancias que no afecten al pH. La hemoglobina es la proteína tampón más importante. (En el

apartado defunciones de la sangre se explica el tampón bicarbonato). (Efrain, 2012)

- d) Función reológica: La reología es la parte de la física que estudia la relación entre el esfuerzo y la deformación en los materiales que son capaces de fluir. Una de las propiedades reológicas es la viscosidad que en el caso de la sangre se refiere a la resistencia que ofrece ésta a deformarse (explicado en el apartado de “dinámica de fluidos corporales). (Efrain, 2012).

9. COMPOSICIÓN DEL PLASMA SANGUÍNEO

El componente más importante y abundante es el agua; también se encuentran diversos minerales como el sodio, potasio, calcio, magnesio, hierro y otros que se incorporan al organismo con los alimentos. Diversas sustancias orgánicas como proteínas, aminoácidos, lípidos, colesterol y azúcares como la glucosa son producidas por las células del organismo o incorporadas con la alimentación (Ramirez, 2007).



Imagen 9. Plasma sanguíneo (Kopp, 2016)

El plasma, también contiene numerosas hormonas que son exclusivamente fabricadas por las células especializadas del cuerpo animal, las vitaminas presentes en el plasma sanguíneo en su mayoría son incorporadas con la alimentación pero en algunas especies, en particular los rumiantes, ciertas vitaminas son sintetizadas por los tejidos;

además, en el plasma sanguíneo se encuentran gases respiratorios como el oxígeno y el anhídrido carbónico; y gases inertes como el nitrógeno presente en el aire. Diversos metabolitos como la urea, el ácido úrico, la creatinina y otros están disueltos en el plasma (Ramírez, 2007).

La glucosa se encuentra en menor concentración en los rumiantes como la vaca y el ovino, en tanto que, la urea es mayor en estas especies. Además, circulan disueltas o unidas a proteínas, otras sustancias de destacada importancia fisiológica como los anticuerpos, prostaglandinas, enzimas (Ramírez, 2007).

10. FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Son capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, ya que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, e incluso la apoptosis (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo de ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular G0 y la entrada de la célula en fase G1. Los factores de crecimiento estimulan el aumento del tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

En cuanto a su clasificación, los factores de crecimiento se pueden clasificar según sea su especificidad amplia o reducida. Los de especificidad amplia como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) actúan sobre muchas clases de células, entre las cuales tenemos fibroblastos,

fibras musculares lisas, células neurogliales, y el EGF, además, sobre células epiteliales y no epiteliales (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

Como ejemplo de factor de crecimiento de especificidad reducida tenemos a la eritropoyetina, que solo induce la proliferación de los precursores de los hematíes.

Los factores de crecimiento actúan de manera local. La estimulación celular se realiza bien por un sistema autocrino en que las células producen y responden al mediador biológico, o por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

En general los factores de crecimiento son sintetizados en forma de precursores, siendo necesario para la liberación del factor en forma activa un proceso específico de proteólisis. Su mecanismo de acción siempre comienza al unirse a receptores específicos de la membrana (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

Para cada tipo de factores de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos. Las células responden a un FC solo si disponen de la proteína receptora apropiada. El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros que activan una cascada de señales que acaba en la activación de uno o varios genes (transducción de señales) (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continúa aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajes (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

Entre los tipos celulares productores de los factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, leucocitos, monocitos y macrófagos.

Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas (en los gránulos α) y el hueso (adheridos a la matriz ósea) (Jordi Rodríguez Flores, 2012).

Los Factores de crecimiento (FC) son un grupo de sustancias de naturaleza polipeptídica, solubles y difusibles, que tienen la capacidad de regular el crecimiento, diferenciación y fenotipo de numerosos tipos de células (Vega JA, 2000).

Estos factores de crecimiento proporcionan las señales iniciales para la activación de las células integrantes de los tejidos que los rodean. 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 diversas funciones biológicas. En conjunto, todos estos fenómenos, definen el proceso conocido como activación celular (Reed GL. Fitzgerald ML, 2000).

Estas sustancias al liberarse de las plaquetas, hacen posible la multiplicación y el desarrollo de las células endoteliales vasculares, de las células musculares lisas y de los fibroblastos (Barnes GL., 1999).

Además ejercen múltiples efectos sobre los fenómenos de remodelación celular (Barnes GL., 1999), permitiendo que interactúen recíprocamente con los leucocitos y con las células endoteliales para modular la reacción inflamatoria en los procesos de cicatrización y de regeneración tisular (Bazzoni G, 1991).

En cuanto al mecanismo de acción, los factores de crecimiento pueden tener efecto sobre las mismas células que los sintetizan (factores autocrinos) o sobre células de una clase distinta dentro del tejido (factores paracrinos) (Grageda E, 2005).

Estas proteínas afectan al comportamiento celular uniéndose a receptores específicos situados en las membranas de las células. No todos los fenotipos celulares tienen los mismos receptores, por tanto, el efecto de los factores de crecimiento no será el mismo en todos los tejidos ni en todas las situaciones (Stone, 1998).

Los factores de crecimiento fueron clasificados en un principio por Canalis en 1988. De esta forma, encontramos al factor de crecimiento transformante ($\text{TGF-}\beta$), factor de crecimiento derivado del hueso (BDGF), factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF--I) y el factor derivado de las plaquetas (PDGF) que son sintetizados por células esqueléticas (Grageda, 2004).

El factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (aFGF y bFGF) han sido aislados de la matriz ósea. Del mismo modo el IGF--I y el bFGF son sintetizados por tejidos cartilaginosos, como las interleukinas tipo I (IL--I). El factor de necrosis tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), los factores de crecimiento derivados de los macrófagos y el PDGF son sintetizados por células sanguíneas. Estudios posteriores, han demostrado que tanto estos factores y otros son sintetizados por diversos tipos celulares (Grageda, 2004).

Estos factores, junto con otros, que describiremos a continuación, son piezas clave en la reparación de determinadas patologías como, fracturas, lesiones musculares y tendinosas, cirugía maxilofacial, cicatrización de heridas y úlceras, cirugía ocular, etc. (Cullinae AB, 2002).

El plasma ha sido utilizado en forma exitosa para terapia primaria o de soporte en muchas enfermedades de equinos, reemplazando inmunoglobulinas perdidas, factores de coagulación, enzimas, y proteínas, así como también ayuda a mantener la presión oncótica vascular (Feige, 2003) .

La terapia con plasma se utiliza en situaciones en que haya deficiencias de los componentes del plasma, como por ejemplo; caballos con enteropatía, septicemia, endotoxemia, falla en la transferencia pasiva de inmunidad a potrillos, pleuritis, nefropatías, coagulación intravascular diseminada (CID), y otras deficiencias de factores de coagulación (Feige, 2003) .



Imagen 10. Terapia de plasma en equinos. (Carmona, 2015)

El plasma posee una serie de ventajas frente a los coloides sintéticos, como el que sea una fuente funcional de proteínas como factores de coagulación, inmunoglobulinas y complemento (Porter, 2003).

La dosis necesaria de plasma varía con la enfermedad que debe tratarse, el grado de cualquier deficiencia específica en el receptor y la concentración de la proteína deficiente en el plasma receptor. Otros factores que deben considerarse son la velocidad de utilización, pérdida de la proteína y el equilibrio de las proteínas plasmáticas fuera del espacio vascular (Morris, 1998).

El PRGF reemplaza el líquido sinovial patológico en situaciones de derrame, inflamación y dolor articular. Asimismo actúa sobre las células de la membrana sinovial y los sinoviocitos (responsables de la producción del líquido sinovial que baña por completo la articulación) estimulando la producción de ácido hialurónico y otras moléculas bioactivas. El resultado es que mejora la calidad del líquido sinovial, actúa como antiinflamatorio y disminuye el dolor (Gerontológico, 2017).

La eficacia clínica del PRGF en la articulación se puede atribuir a varios efectos muy importantes:

- Efecto anabólico en el metabolismo del cartílago.
- Bloqueo de la degradación del cartílago.

- Restitución de un ambiente fisiológico en la articulación inhibiendo la inflamación y disminuyendo el dolor.

No produce problemas de rechazo o alergia, ni presenta efectos secundarios adversos y se puede aplicar sin problema las veces que sea necesario (Gerontológico, 2017).

11. TÉCNICA DE APLICACIÓN DEL PLASMA

El Plasma se obtiene de la propia sangre del paciente, sin agentes externos de ningún tipo. A través de una extracción de sangre idéntica a la que se realiza para cualquier analítica convencional. La sangre obtenida se procesa en el laboratorio en condiciones de esterilidad para separar las moléculas que nos servirán terapéuticamente (Gerontológico, 2017).



Imagen 11. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). (Furelos, 2014).

Los factores de crecimiento son proteínas solubles producidas y secretadas por las células del organismo aunque es en las plaquetas (en concreto, en sus gránulos alfa), en los macrófagos y en el plasma sanguíneo donde están contenidas en mayor proporción (Gerontológico, 2017).

El resultado es un tratamiento bioseguro y 100% autólogo, es decir, el paciente es a la vez donante y receptor (Gerontológico, 2017).

Aplicaciones clínicas en distintas áreas de la Medicina: (Gerontológico, 2017).

- En Cirugía Oral y Maxilofacial se ha acelerado la formación de hueso y el grado de integración de los implantes con un porcentaje de éxito del 99%, se han logrado avances tan espectaculares como los implantes y dientes provisionales en un solo día.
- En Medicina Deportiva y de competición se ha tratado a la mayor parte de los deportistas de elite lesionados en los últimos años reduciendo casi a la mitad el tiempo de recuperación.
- En Cirugía Ortopédica se tratan con éxito fracturas que anteriormente no consolidaban (pseudoartrosis) y también se aplica PRGF en reconstrucciones quirúrgicas de tendones y ligamentos.
- En Medicina Vascular se utiliza como tratamiento para úlceras.
- En Oftalmología, para tratar úlceras de córnea.
- Recientemente se ha desarrollado un tratamiento de rejuvenecimiento facial en Medicina Estética (Gerontológico, 2017).

12. CÉLULAS MADRE

Las células madre son células que un organismo presenta desde que inicia la creación hasta pocas horas después de la muerte (Matamoros, 2016).

A las 8 semanas a partir del coito ya existen células madre adultas en el humano que son capaces de diferenciarse en cualquier otra célula como las células nerviosas, células del tejido conjuntivo, células de hígado o de vasos circulatorios, también pueden formar células linfáticas, de ojos, de páncreas, de riñones y células de defensa,

células de hueso y de piel, en fin, para formar tejidos y reparar órganos (Matamoros, 2016).

En el cordón umbilical se encuentran decenas de células madre que se pueden almacenar para situaciones especiales de salud en alguna etapa de la vida. En la medula ósea hay miles de células madre, últimamente, se encontró que en el tejido graso o adiposo se encuentran millones de células madre, 2.600 veces más células madre que en la medula ósea. Son células madre mesenquimales, se encuentran inactivadas o dormidas y, cuando sacamos la grasa de un paciente, separamos las células madre de esa grasa y las activamos, quedan millones de células madre listas para reproducirse y para diferenciarse en el tipo de células que el cuerpo necesite. Tienen las mismas capacidades de las células mesenquimales del cordón umbilical solo que podemos contar con millones de veces mayor cantidad (Matamoros, 2016).

A pesar de su diferente origen tisular y ontogénico, todas las células madre comparten dos características comunes, si bien pueden expresarlas en distintos grados: (Liew CG, 2005) .

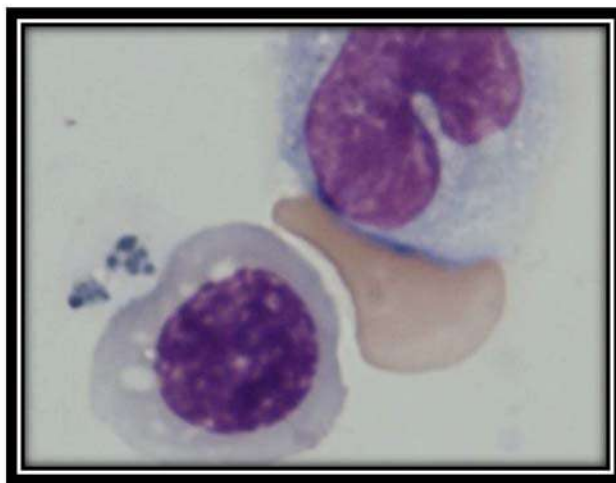


Imagen 12. Células madre al microscopio (LUCIO, 2017).

- a) **Capacidad de auto-renovación:** las células madre tienen capacidad para perpetuarse, mediante divisiones mitóticas simétricas que originan células hijas, de características similares a la célula progenitora (Liew CG, 2005).

A través de este proceso, una célula madre puede proliferar para dar lugar a la expansión de un clon. Igualmente, un conjunto limitado de células madre, en el seno de un determinado tejido u órgano, puede mantener su número o incrementarlo ante necesidades homeostáticas cuando tales células estén participando en un proceso de regeneración tisular (Liew CG, 2005).

Esta capacidad de auto-renovación es la que permite a las células madre mantener el clon indiferenciado durante largos periodos de tiempo, actuando de reservorio ante distintas necesidades fisiológicas/homeostáticas (Liew CG, 2005):

- b) **Pluripotencia:** las células madre son pluripotentes, es decir, capaces de diferenciarse a múltiples linajes celulares bajo diferentes estímulos. Abandonan su estado indiferenciado y mediante un proceso de diferenciación, estrictamente regulado, dan lugar a múltiples linajes somáticos: células nerviosas, cardíacas, sanguíneas, etc, adquiriendo las características morfológicas y funcionales propias de estos tipos celulares (Liew CG, 2005):

Esta propiedad, junto con su capacidad de proliferación ilimitada (regulada por un proceso de división simétrica o auto-renovación), es lo que convierte a las células madre en una fuente importante para la obtención de distintos tipos celulares (Liew CG, 2005):

La homeostasis de cualquier tejido adulto o embrionario se mantiene mediante un balance entre la proliferación y la diferenciación. Este balance está finamente controlado por una población celular (células madre) mínimamente representada (Sell, 2004).

Las células madre se caracterizan por dos propiedades, como hemos indicado anteriormente (con independencia del tejido): pluripotencia y auto-renovación. Su capacidad de auto-renovarse les permite, a través de sucesivas mitosis simétricas, perpetuar el clon indiferenciado. Ante necesidades fisiológicas y/o patológicas, la célula madre desencadena un proceso de división asimétrica, por el que originan dos células hijas desiguales (Sell, 2004).

Una célula hija es idéntica a la célula madre, mientras que la otra célula hija sufre el primer paso hacia la diferenciación. La diferenciación desde una célula madre hasta células maduras funcionales es un complejo proceso regulado a nivel molecular y condicionado por factores exógenos procedentes del ambiente celular. Mediante este proceso, las células madre van originando progenitores/precursores con distinto potencial en cuanto a su pluripotencia (Sell, 2004).

Así, los progenitores van perdiendo su capacidad de auto-renovación y diferenciación con las sucesivas divisiones, convirtiéndose en células funcionales maduras (Sell, 2004).

12.1 TIPOS DE CÉLULAS MADRE

A grandes rasgos y de manera relativa podemos definir cuatro tipos de células madre en base a su descendente capacidad jerárquica (García Castro J, 2008):

Célula madre totipotente: aquella célula capaz de crecer y formar un organismo completo donde se incluyen los componentes embrionarios, como son las tres capas embrionarias (endodermo, ectodermo y mesodermo), el linaje germinal, los tejidos que darán el saco vitelino, y los componentes extraembrionarios, como la placenta. Aun así, muchos autores consideran que la única célula totipotente es el cigoto (Sell, 2004).

Célula madre pluripotente: este tipo de célula no puede formar un organismo completo, pero puede formar cualquier tipo de célula proveniente de las tres capas embrionarias (Sell, 2004).

Célula madre multipotente: es aquella célula que en principio sólo puede originar tipos celulares de su propia capa o linaje embrionario de origen, por ejemplo, una célula madre sanguínea será capaz de originar de manera exclusiva diferentes tipos celulares maduros y funcionales hematopoyéticos (Sell, 2004).

Célula madre omnipotente: célula capaz de dar lugar únicamente a un tipo de célula particular (Sell, 2004).

Entonces desde un punto de vista ontogénico, las células madre se pueden clasificar como (Garcia Castro J, 2008) :

Célula madre embrionaria (ESC, siglas inglesas de Embryonic Stem Cell) por excelencia es el cigoto, formado por la fecundación del óvulo por un espermatozoide (Moore H, 2008).

El cigoto es totipotente, es decir puede dar lugar a todas las células del feto y a la placenta. Según se va desarrollando el embrión, sus células van perdiendo esta propiedad (totipotencia) de forma progresiva, llegando a la fase de blastocisto que contiene células pluripotentes en la masa celular interna (ICM, siglas inglesas de Inner Cell Mass) de las cuales se derivan las ESCs capaces de diferenciarse en cualquier tejido embrionario. Algún trabajo reciente sugiere la capacidad de las ESCs de regenerar tejidos extraembrionarios como el trofoblasto (Moore H, 2008).

A medida que avanza el desarrollo embrionario se forman diferentes poblaciones de células madre con una potencialidad de regenerar tejidos cada vez más restringida. (Moore H, 2008).

Célula madre neonatal son las células madre procedentes de cordón umbilical y/o placenta. Muchos estudios han evidenciado la existencia de distintos tipos de células madre en cordón umbilical, convirtiéndose en una de las fuentes más aceptadas para la obtención de células con capacidad regenerativa de múltiples tejidos. La existencia de células madre hematopoyéticas en la placenta está siendo explorada por múltiples laboratorios) (Steigman SA, 2007).

Célula madre adulta en un individuo adulto se conocen decenas de distintos tipos de células madre adultas (ASC, siglas inglesas de Adult Stem Cell) y progenitoras, que son las encargadas de regenerar tejidos en continuo desgaste como la piel, sangre, hígado, tejido nervioso, intestino, etc. Su capacidad para generar células especializadas suele estar limitada a unos pocos linajes (Sell, 2004) .

Otro tipo importante son las células madre fetales. Están presentes durante el desarrollo fetal (postfecundación hasta el nacimiento) (Sell, 2004) .

12.2 CÓMO Y DE DÓNDE SE OBTIENEN LAS CELULAS MADRE EN EQUINOS?

Las MSCs equinas pueden obtenerse de médula ósea (Fortier et al, 1998), grasa subcutánea (Vidal et al, 2007), sangre del cordón umbilical (Koch et al, 2007) y sangre periférica (Koerner et al, 2006), aunque las fuentes más habituales en la clínica son las dos primeras: (Vázquez F, 2018).

Para obtener MSCs de la médula ósea esternal, con el caballo bajo sedación y anestesia local de la zona, se localiza el espacio interesternbral mediante ecografía. A través de ese espacio y tras la preparación aséptica de la región, se introduce hasta la médula de la esternbra una aguja de Jameshdi y se aspira la médula ósea en jeringuillas precargadas con heparina. En el laboratorio las células son aisladas mediante centrifugación en gradiente de Ficoll (Vázquez F, 2018) .

La obtención de MSCs de grasa subcutánea de la base de la cola se realiza con el animal sedado e infiltración de anestésico local, se incide la piel junto al maslo y, tras disecar el subcutáneo se obtienen unos 30 grs de tejido adiposo que se depositan en un recipiente estéril con PBS. En el laboratorio las células son aisladas tras un proceso de digestión controlada de la grasa con colagenasa (Vázquez F, 2018).

Las células se expanden (cultivan) bajo condiciones específicas y de total asepsia. Una vez que las células han llegado a confluencia (Pase 0) se utiliza su capacidad para adherirse al plástico de las placas de cultivo para aislarlas, lavando la placa y resemebrando las células adheridas (Vázquez F, 2018).

Generalmente son necesarias unas 3 semanas y al menos 3 pases para alcanzar una cantidad de 20 o 30 millones de MSCs (Vázquez F, 2018).

13. CONCLUSIONES

El plasma sanguíneo y las células madres resultan una excelente herramienta terapéutica que cuenta con argumentos a favor de la regenerador celular, actuando con la máxima virtud de su naturaleza autologa, esto significa que estas células madre y el plasma sanguíneo conservan la capacidad de transformarse en cualquier tipo de célula del mismo organismo según el entorno en el que se encuentren, de la misma forma reduce la cicatrización, regenera células en tejidos dañados, reduce la inflamación ,se reduce la aplicación de uso de fármacos y resulta de suma importante que se obtiene del mismo organismo.

14. PALABRAS CLAVE

- **Angiogenesis:** Formación de vasos sanguíneos.
- **Antineoplásicas:** son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semisintético.
- **Apoplejía:** Síndrome neurológico de aparición brusca que comporta la suspensión de la actividad cerebral y un cierto grado de parálisis muscular; es debido a un trastorno vascular del cerebro, como una embolia, una hemorragia o una trombosis.
- **Apoptosis:** Tipo de muerte celular en la que una serie de procesos moleculares en la célula conducen a su muerte. Este es un método que el cuerpo usa para deshacerse de células innecesarias o anormales. El proceso de apoptosis puede estar bloqueado en las células cancerosas. También se llama muerte celular programada.
- **Apoptosis:** es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.
- **Baciloformes:** Los baciloformes son la forma juvenil de los neutrófilos en la sangre. Aparecen cuando se necesita un aumento de neutrófilos en el torrente sanguíneo y la médula no tiene la capacidad de proporcionarlos. Se envían al torrente los neutrófilos que aún no están maduros y son llamados baciloformes.
- **Bilobulado:** Que tiene dos lóbulos.
- **Catalepsia:** es un trastorno repentino en el sistema nervioso caracterizado por la pérdida momentánea de la movilidad (voluntaria e involuntaria) y de la sensibilidad del cuerpo.
- **Corticosteroides:** son una variedad de hormonas del grupo de los esteroides (producida por la corteza de las glándulas suprarrenales) y sus derivados. Los corticosteroides están implicados en una variedad de mecanismos fisiológicos,

incluyendo aquellos que regulan la inflamación, el sistema inmunitario, el metabolismo de hidratos de carbono, el catabolismo de proteínas, los niveles electrolíticos en plasma y, por último, los que caracterizan la respuesta frente al estrés.

- **Demencia:** es una pérdida de la función cerebral que ocurre a causa de ciertas enfermedades. Afecta la memoria, el pensamiento, el lenguaje, el juicio y el comportamiento.
- **Endotoxemia:** es la presencia de endotoxinas en el torrente sanguíneo.
- **Enteropatía:** Denominación genérica de las enfermedades del intestino.
- **Eosinofilia:** es la presencia de una cantidad anormalmente alta de eosinófilos en la sangre.
- **Epilepsia:** Enfermedad del sistema nervioso, debida a la aparición de actividad eléctrica anormal en la corteza cerebral, que provoca ataques repentinos caracterizados por convulsiones violentas y pérdida del conocimiento.
- **Epinefrina:** es una hormona y un neurotransmisor. Incrementa la frecuencia cardíaca, contrae los vasos sanguíneos, dilata los conductos de aire, y participa en la reacción de lucha o huida del sistema nervioso simpático.
- **Eritropoyetina:** Proteína, segregada principalmente por el riñón en el adulto y por el hígado en el feto, que estimula la producción de glóbulos rojos.
- **Fibroblastos:** El fibroblasto es un tipo de célula residente del tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere allí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales.
- **Hematopoyésis:** es el proceso de formación, desarrollo y maduración de los elementos formes de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) a partir de un precursor celular común e indiferenciado conocido como célula madre hematopoyética multipotente.
- **Hemoterapia:** La hemoterapia es una modalidad terapéutica en la que se utiliza la sangre o alguno de sus componentes para el tratamiento de diversos problemas de la salud.
- **Homeostático:** es una propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios

en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior.

- **Ictérico:** relacionado con esta coloración amarillenta.
- **Injuria:** Término que en medicina se suele utilizar con la misma significación que el vocablo inglés *injury*, que significa daño, lesión.
- **Inmunogenas:** que produce inmunidad.
- **Interleukinas:** nombre con el que se designan las citokinas producidas por los linfocitos.
- **Leucocitosis:** Aumento del número de leucocitos en la sangre circulante; puede ser por causas fisiológicas, como en el embarazo o durante la digestión, o por causas patológicas, como en las infecciones.
- **Linfopenia:** Disminución anormal de los linfocitos en la sangre, con frecuencia como efecto secundario de la quimioterapia.
- **Megacariocitos:** son unas células muy conspicuas que forman parte del tejido hemocitopoyético de la médula ósea y de otros tejidos hemocitopoyéticos.
- **Nefropatía:** se refiere al daño, enfermedad o patología del riñón.
- **Neurogliales:** Tejido especializado del tejido nervioso, de naturaleza conjuntiva, cuya función consiste en proteger, aislar y alimentar a las neuronas.
- **Neutrofilia:** es una condición médica en la cual hay una elevación de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, en la sangre.
- **Neutropenia:** es la disminución aguda o crónica de granulocitos de la sangre, condición anormal de la sangre que puede predisponer al cuerpo humano a contraer infecciones.
- **Oncotica:** es una forma de presión osmótica debida a las proteínas plasmáticas que aparece entre el compartimento vascular e intersticial, presión que suele tender a meter agua en el sistema circulatorio. Es la fuerza contraria a la presión lateral.
- **Ontogénico:** describe el desarrollo de un organismo, desde la fecundación de un cigoto durante reproducción sexual hasta su senescencia, pasando por la forma adulta.

- **Osmótico:** puede definirse como la presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo neto de disolvente a través de una membrana semipermeable.
- **Peptídica:** Las hormonas peptídicas son una clase de péptidos que son secretados en el torrente circulatorio y tienen una función endocrina en el animal vivo. También encontramos "hormonas proteicas", que desempeñan también una función endocrina.
- **Pletórico:** es un adjetivo que menciona a lo que dispone de plétora. Este término (plétora), por su parte, se usa en la biología para nombrar a la gran cantidad de algún fluido orgánico (como sangre) que se halla en una cierta región corporal. A nivel general, la plétora es la abundancia de recursos.
- **Polipeptídica:**, es una secuencia de aminoácidos que están vinculados a través de enlaces peptídicos. Si los aminoácidos encadenados son más de un centenar, ya puede hablarse de proteína
- **Prostaglandinas:** son un conjunto de sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos (eicosanoides), que contienen un anillo ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos, a menudo contrapuestos.
- **Proteólisis:** es la degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas peptidasas, o por medio de degradación intracelular.
- **Pseudoartrosis:** es una fractura ósea que no tiene posibilidades de curar sin intervención.
- **Quiescencia:** es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas.
- **Quimiotáctico:** Sustancias químicas que atraen o repelen a las células. El término se refiere especialmente a los factores liberados como resultado del daño celular, la invasión microbiana o la actividad inmunitaria, que atraen a Leucocitos; Macrófagos.
- **Septicemia:** Infección grave y generalizada de todo el organismo debida a la existencia de un foco infeccioso en el interior del cuerpo del cual pasan gérmenes patógenos a la sangre.

- **Sonambulismo:** Trastorno del sueño durante el cual la persona dormida se levanta, camina, habla y se comporta como si estuviese despierta; los actos realizados no se recuerdan al despertar.
- **Totipotente:** es la habilidad de una célula para dividirse y producir todas las células diferentes en el organismo.
- **Trombocitosis:** es la presencia de un alto número de plaquetas en la sangre, puede ser reactiva o primaria.
- **Vascularización:** Presencia y disposición de los vasos sanguíneos y linfáticos en un tejido, órgano o región del organismo.

15. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. **Alvarado Jorge Alberto Rodriguez** Terapia Celular [En línea] // http://vacunaantiedad.com/v_publicaciones.php. - 2014.
2. **Angulo Aranzazu Garcia** Elementos formes de la sangre [En línea] // <http://fisiologiaaranzazugarciaa.blogspot.mx/2013/03/blog-post.html>. - 29 de Enero de 2013.
3. **Antinua E Andie I, Ardanza B** Autologous pletelets as a source of proteins for healing and tissue regeration [Sección de libro] // Throm Haemost. - 2004.
4. **Banks W.** Sangre periferica [Sección de libro] // Histologia Veterinaria / aut. libro Bank W.. - Mexico, DF. : El manual Moderno, 1995.
5. **Barnes GL. Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC** Growth factor regulation of fracture repair, journal of Bone Mineral Research [Publicación periódica]. - 1999.
6. **Bazzoni G Dejana E, Del Maschio A.** Platelet neutrophit interaactions [Sección de libro] // Posible relevance in the pathogenesis of thrombosis and inflammation. Haematologica. - 1991.
7. **Blume Karl G.** proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America [En línea] // <http://www.pnas.org/content/109/51/20777/F1.expansion.html>. - 2017.
8. **Carlos Schalm** The blood and and blood forming organs: [Sección de libro] // Equine Medicine and Surgery / aut. libro Mansmann R.. - California, USA. : American Vet Publications, 1982. - Vol. 3rd..
9. **Carmona Jorge Uriel** Terapia Regenerativa [En línea] // <http://terapiaregenerativa.blogspot.mx/>. - 13 de octubre de 2015.
10. **Cerezo Susam Cano** Hemo- vacuna [En línea] // <https://es.scribd.com/doc/94058464/HEMOVACUNA>. - 18 de Mayo de 2012.
11. **Clark E. S.** Tecnicas para la evaluacion de las proteinas plasmaticas [Sección de libro] // Medicina y Cirugia en Equinos. - Buenos Aires, Argentina : COLAHAM, P., 1998. - Vol. 4 ed.
12. **Copyright** Historia de la Terapia Celular [En línea] // http://mayoristaterapiacelular.com/index.php?option=com_content&view=article&id=13:historia-de-la-terapia-celular&catid=5:articulos-resaltados. - 2015.
13. **Cullinae AB O Callaghan P, McDermott K** Effects of autologous platelet concentrate and serum on retinal wound healing in an animal model [Sección de libro] // Graef Arch Clin Exp Ophthalmol. - 2002.

14. **De Mullet J., S. Janik, L. Clough.** Overview of Leukoreduction [En línea] // Online Continuing Education Course for Nursing and Clinical Laboratory Professionals provided by Bateer Healthcare Corporation. - Credentialing Centers Commission on Accreditation., 2003.
15. **E. Anitua** Valoración de la regeneración ósea en un modelo animal: utilizando plasma rico en factores de crecimiento PRGF [Sección de libro] // Gaceta Dental. - España : [s.n.], 2001.
16. **Efraín Flores** <https://es.scribd.com/doc/95720814/Plasma-Sanguineo> [En línea] // Plasma Sanguineo. - 03 de junio de 2012.
17. **Feige K., B. Ehrat, S. Kastner, C. Schwartzwald.** [Sección de libro] // Automated plasmapheresis compared with other plasma collection methods in the horse. J.. - [s.l.] : Vet. Med, 2003.
18. **Feldman B., W. Ruehl** Interpreting absolute WBC counts. Mod. Vet [Publicación periódica]. - 1984.
19. **Florez Jordi Rodriguez** Plasma rico en plaquetas: fundamentos Biológicos y aplicación en cirugías maxilofacial y estética fácil [Publicación periódica]. - España : ELSEVIER DOYMA, 2011.
20. **Furelos Pablo** El plasma rico en factores de crecimiento regenera el tejido mandibular [En línea] // <http://blog.furelos.com/2014/02/28/el-plasma-rico-en-factores-de-crecimiento-regenera-el-tejido-mandibular/>. - 28 de febrero de 2014.
21. **García Castro J Bueno C, Cortes JL, Nieto A, Menéndez P.** Células Madre y Terapia Celular [Sección de libro] // Biotecnología y Salud . - Madrid : Ephemera , 2008.
22. **Gerontológico Instituto** La Artrosis y el Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) [En línea]. - Instituto Gerontológico <http://www.igerontologico.com/salud/factor-crecimiento-salud/informe-artrosis-plasma-rico-factores-crecimiento-prgf-6396.htm>, 2017.
23. **Grageda E Lozada JL, Boyne PJ.** Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep [Sección de libro] // Oral implantol. - 2005.
24. **Grageda** Platelet-rich plasma and bone graft material: a review and standardized research protocol [Sección de libro] // Implant Dentistry. - 2004.
25. **Granados Ana** Blog de Física y Química [En línea] // <http://anafyq.blogspot.mx/2015/11/rita-levi-montalcini.html>. - 29 de noviembre de 2015.
26. **IBÁÑEZ Dr. RODOLFO ANDRÉS**
<http://doc20.comunidadcoomeva.com/blog/index.php?/authors/2-Dr-Rodolfo-Andres-Ibanez-Marquez> [En línea] // Especialista - Master en Medicina Estética y Antienvjecimiento (Antiaging Medicine). - 19 de Noviembre de 2007.

27. **Jordi Rodriguez Flores Maria Angustias Palomar Gallego, Jesus Torres Garcia Denche**
<http://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v34n1/original2.pdf> [En línea] // Revista Española de cirugía oral y Maxilo Facial. - El Sevier Doyma, 2012.
28. **Kidd R.** Interpreting the leukogram [Sección de libro] // Noninfectious factors that affect leukocyte production. - [s.l.] : Vet. Med, 1991.
29. **Kopp Guilherme** <https://www.institutokopp.com.br/single-post/2016/08/19/Segunda-Gera%C3%A7%C3%A3o-de-Concentrado-de-Plaquetas-j%C3%A1-%C3%A9-utilizada-nos-tratamentos-do-Instituto-Kopp---Uma-realidade-inovadora-nos-procedimentos-odontol%C3%B3gicos> [En línea] // Segunda Geração de Concentrado de Plaquetas já é utilizada nos tratamentos do Instituto Kopp - Uma realidade inovadora nos procedimentos odontológicos. - 19 de 08 de 2016.
30. **Kramer J.** Normal Hematology of the Horse [Sección de libro] // Veterinary Hematology. - USA : Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, 2000. - Vol. 5th .
31. **Liew CG Moore H, Ruban L, Shah N, Cosgrove K, Dunne M, Andrews P.** Possibilities for human cell transplantation [Sección de libro] // Human embryonic stem cell. - [s.l.] : Ann Med, 2005.
32. **LUCIO CRISTINA G.** Más cerca de las células madre de la sangre de laboratorio [En línea] // <http://www.elmundo.es/salud/2017/05/17/591c7f9346163f1b048b4585.html>. - CRISTINA G. LUCIO, 17 de mayo de 2017. - 19 de junio de 2017.
33. **Ma. Blanca Ramos de Viesca Andrés Aranda Cruzalta*, Benjamín Dultzin*, Carlos Viesca T**
<http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2002/sam026g.pdf> [En línea] = Salud Mental, Vol. 25, No. 6, diciembre 2002 // <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2002/sam026g.pdf> / ed. UNAM. - 06 de diciembre de 2002. - 31 de mayo de 2017.
34. **Mackay Arinda Maria Aleman** HEMOTERAPIA [En línea] // http://hemoterapiayms.blogspot.mx/2010/02/hemoterapia_23.html. - 23 de Febrero de 2010.
35. **Marcela Rodríguez Pardo Viviana** CÉLULAS MADRE: CONCEPTOS GENERALES Y [Publicación periódica]. - 2005.
36. **Marx R Garg A.** The Biology of Platelets and the Mechanism of platelet Rich Plasma [Sección de libro] // Dental and Craniofacial applications of PRP. - Chicago : Quintessence Publishing Co., 2005.
37. **Matamoros Dr. Luis Carlos Ordóñez** CÉLULAS MADRE [En línea] // <https://medicinaregenerativacr.wordpress.com/celulas-madre/>. - febrero de 2016.
38. **Medica Mediterranea** Que son las celulas madre [En línea] // <http://www.mediterraneamedica.com/medicina-regenerativa/>. - 2016.

39. **Menendez Jose** El valor moral de defraudar a hacienda [En línea] // <http://www.jotamml.com/>. - 1 de Agosto de 2016.
40. **MH. Klinger** Platelets and inflammation [Sección de libro] // Anatomical Embryology. - Berlin : [s.n.], 1997.
41. **Molloy T Wang Y, Murrell GAC.** The roles of growth factors in tendon and ligament healig [Sección de libro] // Sports Med. - 2003.
42. **Moore H Udayashankar R, Aflato onian B** Stem cells for reproductive medicine [Sección de libro] // Mol Cell Endocrinol. - 2008.
43. **Morris D. D.** Tratamiento de las enfermedades hemolinfaticas [Sección de libro] // Medicina y cirugía Equina. - Buenos Aires, Argentina : Interamericana, 1998. - Vol. 4 ed.
44. **Morris D.D.** Morris, D.D. [Sección de libro] // Medicina y cirugía equina / aut. libro hemolinfaticas Tratamiento de las enfermedades. - COLAHAN, P. Buenos aires, Argentina : Interamericana, 1998. - Vol. 4 ed.
45. **Netto Ricardo Santiago** [En línea] // https://www.fisicanet.com.ar/biografias/nobelmedicina/biografias2/thomas_edward_donnall.php. - 2000.
46. **Ouyang XY Qiao J** effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans [Sección de libro]. - 2006.
47. **Pardo Vivana Marcela Rodríguez** CÉLULAS MADRE: CONCEPTOS GENERALES Y PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN [Publicación periódica]. - Colombia : Facultad de Ciencias/ Pontificia Universidad , 2005.
48. **Porter M.,E. Green.** Blood and blood component therapy. [Sección de libro] // Current Therapy in Equine Medicine. - Philadelphia, USA. : ROBINSON, 2003. - Vol. 5 ed.
49. PRP por Aferesis y Factores de Crecimiento [En línea] // <http://www.mediterraneamedica.com/medicina-regenerativa/>.
50. **Ramirez Lilido N.** El plasma sanguineo en animales domesticos [Sección de libro] // Mundo pecuario. - 2007.
51. **Ramos VMB Aranda CA, Dultzin B, Viesca TC** La sangría como recurso terapéutico en las enfermedades mentales en el México del siglo XIX [En línea] // <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=17418>. - 2002.
52. **Reed GL. Fitzgerald ML Polgar J.** Molecular mechanism of platelet exocytosis: insight into the secrete life of thrombocytes [Sección de libro] // Blood. - 2000.

53. **Reyes** Para compartir esta nota utiliza los íconos que aparecen en el sitio. [En línea] // <http://www.laprensa.hn/guiamedica/848153-418/el-plasma-rico-en-plaquetas-rejuvenece-la-piel-y-se-usa-en-> - 10 de junio de 2015.
54. **Rojas Lady** Refuerzan laboratorios para ver comportamiento del Zika [En línea] // <http://www.crhoy.com/archivo/refuerzan-laboratorios-para-ver-comportamiento-del-zika/nacionales/>. - 21 de febrero de 2016.
55. **Sanmartin David** La sangre: todo lo que necesitas saber [En línea] // <https://www.xatakaciencia.com/biologia/la-sangre-todo-lo-que-necesitas-saber-i-> - 10 de Diciembre de 2012.
56. **Schalm O. W.** Manual of equine hematology [Sección de libro] // Veterinary Practice . - Culver City, Ca, USA : Publishing Co., 1984.
57. **Sell** Stem Cells Hand Book [Sección de libro] // Humana Press. - 2004.
58. **Southwood LL Frisbie DD, Kawcak CE** Delivery of growth factors using gene therapy to enhance bone healing [Sección de libro] // Vet surg. - 2004.
59. **Steigman SA Fauza DO.** Isolation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid and placenta [Sección de libro] // Curr Protoc Stem Cell Biol. - [s.l.] : Chapter, 2007.
60. **Stone** Receptors: structure and function. [Sección de libro] // Am J Med. - 1998.
61. **Tarroni G Tessarin C, De Silvestre L** Local therapy with platelet-derived growth factors for chronic diabetic ulcers in haemodialysis patient [Sección de libro] // Ital Nefrol. - 2002.
62. **Umile Miriam** METODOS CURATIVOS DE LA SANGRE A TRAVES DEL TIEMPO [En línea] // [http://www.sap2.org.ar/newsletter/enviados/9%20de%20noviembresiglo%20de%20la%20transfusion%20y%20mas%20\(1\).pdf](http://www.sap2.org.ar/newsletter/enviados/9%20de%20noviembresiglo%20de%20la%20transfusion%20y%20mas%20(1).pdf). - 09 de Noviembre de 2016.
63. **Valbonesi M Gianni G, Migliori F** The role of autologous fibrin-platelet glue in plastic surgery: a preliminary report [Sección de libro] // Iny J artif Organs. - 2002.
64. **Vázquez F Romero , Rodellar** MEDICINA REGENERATIVA: APLICACIÓN EN LA CLÍNICA EQUINA [Conferencia]. - Zaragoza España : [s.n.], 2018.
65. **Vega JA Garcia- Suarez O, Martinez-Almagro** Cartilago articular y factores de crecimiento [Sección de libro] // Mapfre Medicina. - 2000.
66. **Wittwer F. Ceballos, A.** [Sección de libro] // Generalidades sobre Hematología Veterinaria. - Valdivia, Chile : Universidad Austral de Chile, 2001. - Vol. 2.
67. **Wittwer F., Ceballos, A.** [Sección de libro] // Generalidades sobre Hematología Veterinaria. - Valdivina, Chile. : Universidad Austral de Chile, 2001. - Vol. 1.

