

# **PROLOTERAPIA**

**Bases y Fundamentos de la  
Medicina Regenerativa  
del Sistema Musculoesquelético**

**Dr. GONZALO MORA**

Copyright © 2023 Gonzalo Mora

Todos los derechos reservados.

ISBN:

## DEDICATORIA

Dedicado a las 3 cosas más importantes que Dios me ha dado:

A mi familia

A mis amigos

y a mis pacientes

Y con el deseo de que sirva a mis colegas para mejorar la vida de sus  
pacientes

# CONTENIDO

## Tabla de contenido

<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN DE LAS IDEAS PRINCIPALES</b> .....	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN A LA PROLOTERAPIA</b> .....	<b>5</b>
- DEFINICIÓN Y FUNDAMENTOS DE LA PROLOTERAPIA .....	5
- EL CONCEPTO DE BIOTENSEGRIDAD .....	7
<i>Biotensegridad</i> .....	8
- HISTORIA Y DESARROLLO DE LA PROLOTERAPIA.....	9
- CÓMO FUNCIONA LA PROLOTERAPIA Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN.....	11
<i>Premisas básicas iniciales</i> .....	11
<i>El órgano diana de la proloterapia – La Entesis</i> .....	13
<i>Tipos de Lesiones</i> .....	14
<i>Efectos de la Dextrosa</i> .....	17
<i>Mecanismo de acción de la proloterapia</i> .....	20
<i>Biología de la proloterapia</i> .....	23
-REVISIÓN Y AMPLIACIÓN DE LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA PROLOTERAPIA.....	34
<i>Mecanismo de Acción de las Soluciones Osmóticas</i> .....	37
<i>Mecanismo de Acción a Nivel de la Entesis</i> .....	39
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>48</b>
<b>INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA PROLOTERAPIA</b> .....	<b>48</b>
-¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA PROLOTERAPIA? .....	48
- AFECCIONES COMUNES QUE SE TRATAN CON PROLOTERAPIA .....	52
- CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON PROLOTERAPIA .....	57
-COMPLICACIONES POSIBLES .....	58
-EFECTOS ADVERSOS POSIBLES.....	59
-SEGURIDAD DE LA PROLOTERAPIA .....	59
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>61</b>
<b>PREPARACIÓN PARA LA PROLOTERAPIA</b> .....	<b>61</b>
- EVALUACIÓN Y VALORACIÓN PREVIAS AL TRATAMIENTO .....	61

## TÍTULO DEL LIBRO

-ALGORITMOS PARA LA TOMA DE DECISIONES DEL TRATAMIENTO.....	65
- INSTRUCCIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES.....	69
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>71</b>
<b>TÉCNICAS DE PROLOTERAPIA.....</b>	<b>71</b>
- TIPOS DE INYECCIONES DE PROLOTERAPIA.....	71
-PROLOTERAPIA O TERAPIA DE INYECCIÓN REGENERATIVA (RIT) .....	74
-¿DIFERENTES TIPOS DE PROLOTERAPIA? - DIFERENTES CLASIFICACIONES .....	75
<i>Proloterapia con Dextrosa y otras sustancias irritantes.</i> .....	75
<i>Proloterapia con PRP (Plasma rico en plaquetas)</i> .....	76
<i>Proloterapia Biocelular</i> .....	76
- TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE INYECCIONES DE PROLOTERAPIA .....	77
<i>Las 5 P's de la Proloterapia</i> .....	77
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>85</b>
<b>CUIDADOS Y GESTIÓN POSTERIORES AL TRATAMIENTO .....</b>	<b>85</b>
- INSTRUCCIONES PARA EL CUIDADO POSTRATAMIENTO.....	85
- POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS Y COMPLICACIONES DE LA PROLOTERAPIA .....	87
<b>CAPÍTULO VI .....</b>	<b>89</b>
<b>REHABILITACIÓN Y FISIOTERAPIA TRAS LA PROLOTERAPIA .....</b>	<b>89</b>
- REHABILITACIÓN REGENERATIVA. ¿QUÉ ES LA REHABILITACIÓN REGENERATIVA?.....	91
<b>CAPÍTULO VII.....</b>	<b>93</b>
<b>FACTORES DETERMINANTES PARA EL ÉXITO DEL TRATAMIENTO .....</b>	<b>93</b>
<b>CAPÍTULO VIII.....</b>	<b>95</b>
<b>RESULTADOS Y EFICACIA DE LA PROLOTERAPIA.....</b>	<b>95</b>
- INVESTIGACIÓN Y EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA DE LA PROLOTERAPIA.....	95
- RESULTADOS Y TASAS DE ÉXITO DE LA PROLOTERAPIA EN LOS PACIENTES.....	99
<b>ANEXOS .....</b>	<b>102</b>
CONSIDERACIONES SOBRE LA PROLOTERAPIA EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA .....	102
<i>Opciones para combinar cirugía ortopédica y proloterapia</i> .....	104
PROLOTERAPIA Y TRATAMIENTO DE LA ARTROSIS.....	105
<i>Mecanismo de la artrosis</i> .....	105
<i>Proloterapia en el tratamiento de la artrosis</i> .....	107
ORGANIZACIONES Y SOCIEDADES PARA PROFESIONALES DE LA PROLOTERAPIA .....	110

# INTRODUCCION

La proloterapia es un **tratamiento** innovador en el campo de la medicina musculoesquelética que se enfoca en estimular el sistema inmunológico para fomentar la curación de lesiones y los tejidos dañados o debilitados, tales como ligamentos, tendones y cartílagos. Es una **técnica** médica que busca tratar lesiones musculoesqueléticas a través de la inyección de una sustancia irritante, como la dextrosa, en la zona afectada. Además, es una **metodología** única en el sentido de que aborda la lesión desde una perspectiva global y completa, examinando toda la zona afectada en lugar de centrarse únicamente en lesiones específicas identificadas por medio de pruebas, como la resonancia magnética o la ecografía.

La proloterapia se basa en la teoría de que la inestabilidad articular es la principal causa del dolor musculoesquelético y, por tanto, es considerada por muchos profesionales como la base de todo tratamiento regenerativo musculoesquelético. Fue desarrollada por el cirujano general George Hackett, quien descubrió que los ligamentos eran la principal fuente de dolor musculoesquelético y encontró una forma de curarlos mediante inyecciones. Ha demostrado ser eficaz en diversos estudios y se considera una alternativa más segura y económica en comparación con otros tratamientos, por lo que es ampliamente utilizada para tratar dolor y lesiones en el sistema musculoesquelético,

## TÍTULO DEL LIBRO

convirtiéndola en una opción de tratamiento muy útil para profesionales sanitarios dedicados al dolor musculoesquelético. Además, puede combinarse con técnicas regenerativas como el PRP o los concentrados celulares con células madre para aumentar su efectividad.

Para obtener resultados satisfactorios y reproducibles y asegurar la seguridad de la técnica, es esencial un correcto aprendizaje y aplicación de la misma.

# RESUMEN DE LAS IDEAS PRINCIPALES

1. La proloterapia es un tratamiento musculoesquelético que consiste en inyectar una sustancia irritante para estimular el sistema inmunitario y promover la curación de lesiones.
2. Aborda las lesiones de una forma más global y considera la inestabilidad articular como la causa principal del dolor musculoesquelético.
3. Fue desarrollada por el cirujano general George Hackett.
4. Se ha demostrado eficaz en diversos estudios y es considerada una alternativa más segura y económica a otras formas de tratamiento.
5. Es especialmente útil para tratar el dolor y lesiones en el sistema musculoesquelético.
6. Puede utilizarse junto con otras técnicas de inyección regenerativa como PRP y concentrados celulares con células madre.

## TÍTULO DEL LIBRO

7. Requiere una formación adecuada para realizar el tratamiento de manera segura y efectiva.

# Capítulo 1

## Introducción a la proloterapia

### - Definición y fundamentos de la proloterapia

El término "Proloterapia" proviene del latín "proli" (para producir o para crear) y "terapia" (tratamiento). Juntas, estas palabras se refieren a un tratamiento que busca producir o crear un cambio positivo en el cuerpo.

La Proloterapia es una terapia regenerativa basada en inyecciones con sustancias proliferantes y/o esclerosantes que se ha ido popularizando en los últimos años. La Proloterapia se utiliza para la curación de tejidos conectivos dañados o degenerados, como ligamentos, tendones y cartílagos (Carayannopoulos A y cols. 2011, Childress MA y cols. 2013, Louw F. 2014, Rabago D y cols. 2013). Por ello, se emplea principalmente para tratar lesiones musculoesqueléticas como dolor lumbar, dolor en las rodillas, dolor en las articulaciones y tendinopatías.

La sustancia más comúnmente empleada en proloterapia es la inyección de una solución de dextrosa (un tipo de azúcar) alrededor de la articulación o tejido afectado para estimular la respuesta curativa natural

## TÍTULO DEL LIBRO

del organismo. La solución de dextrosa provoca una respuesta inflamatoria controlada, que ayuda a reducir el dolor y aumentar la circulación en la zona.



*La proloterapia es una **técnica de inyección regenerativa no quirúrgica** que introduce pequeñas cantidades de una solución irritante en el lugar de las inserciones tendinosas dolorosas y degeneradas (entesis), articulaciones, ligamentos y en los espacios articulares adyacentes durante varias sesiones de tratamiento para promover el crecimiento de células y tejidos normales.*

*Las **soluciones irritantes** suelen contener dextrosa (d-glucosa), una forma natural de glucosa que se encuentra normalmente en el organismo, pero también pueden contener combinaciones de polidocanol, manganeso, zinc, piedra pómez, ozono, glicerina o fenol.*

*En casos graves, también se pueden asociar **soluciones celulares autólogas**, como plasma rico en plaquetas (PRP), médula ósea o tejido adiposo*

La proloterapia se utiliza mas habitualmente para tratar el dolor crónico en articulaciones como la rodilla, la región lumbar o el hombro, así como para tratar lesiones deportivas y dolores musculares. Se considera una opción de tratamiento segura y eficaz para determinadas afecciones, como la artrosis, la tendinitis, la bursitis y las distensiones musculares o de ligamentos. Sin embargo, no es una opción de tratamiento para todas las afecciones y su eficacia puede variar de una persona a otra.

Debe ser realizada por un profesional sanitario que determinará la dosis y la frecuencia adecuadas de las inyecciones en función del estado del paciente y de su respuesta al tratamiento. El procedimiento suele consistir en inyectar una pequeña cantidad de solución de dextrosa en la zona afectada con una aguja muy fina. El número de inyecciones necesarias puede variar en función de la afección tratada, pero un tratamiento típico puede consistir en varias inyecciones a lo largo de varias semanas o meses.

Como con cualquier tratamiento médico, es importante que los pacientes hablen con su médico de los posibles riesgos y beneficios de la proloterapia antes de iniciar el tratamiento.

Carayannopoulos A, Borg-Stein J, Sokolof J, Meleger A, Rosenberg D. Prolotherapy versus corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*. 2011;**3**(8):706-715

Childress MA, Beutler A. Management of chronic tendon injuries. *American Family Physician*. 2013;**87**(7):486-490

Louw F. The occasional prolotherapy for lateral epicondylitis (tennis elbow). *Canadian Journal of Rural Medicine*. 2014;**19**(1):31-33

Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): Results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2013;**92**(7):587-596

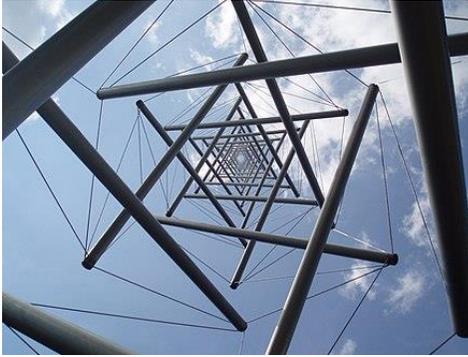
---

## - El concepto de BIOTENSEGRIDAD

La tensegridad es un término acuñado por el arquitecto Buckminster Fuller para referirse al concepto de “integridad tensional”. Es un principio estructural basado en el empleo de componentes aislados comprimidos que se encuentran dentro de una red tensada continua, de tal modo que los miembros comprimidos (generalmente barras) no se tocan entre sí y están unidos únicamente por medio de componentes traccionados (habitualmente cables) que son los que delimitan espacialmente dicho sistema.

Una estructura constituye un sistema de tensegridad si se encuentra en un estado de auto equilibrio estable, formado por elementos que soportan compresión y elementos que soportan tracción. En las estructuras de tensegridad, los elementos sometidos a compresión suelen ser barras, mientras que los elementos sometidos a tracción están formados por cables. El equilibrio entre tracción y compresión dota de

forma y rigidez a la estructura. Esta clase de construcciones combina amplias posibilidades de diseño junto a gran resistencia, así como ligereza y economía de materiales.



Needle Tower de Kenneth Snelson



Tensegrity Prism

---

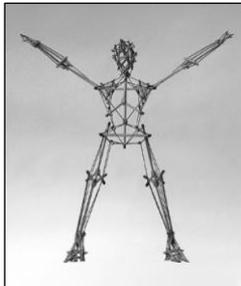
**Ejemplos de estructuras de tensegridad**

---

En el caso del cuerpo humano la tensegridad se refiere a la estabilización de una estructura tridimensional, en este caso los componentes corporales (con tejidos duros y blandos), que sostienen y amortiguan el cuerpo contra la gravedad y la fuerza. Los desequilibrios en estas estructuras, como el debilitamiento de los ligamentos que rodean una articulación debido a un traumatismo o al desuso, pueden provocar un desgaste desigual, lesiones y dolor.

**Biotensegridad**

- El equilibrio de tensión y compresión del tejido conjuntivo proporciona la estructura del cuerpo humano.
- Se mantiene la integridad estructural mientras las fuerzas mecánicas se dispersan por el cuerpo.



**Estructura corporal de Biotensegridad**

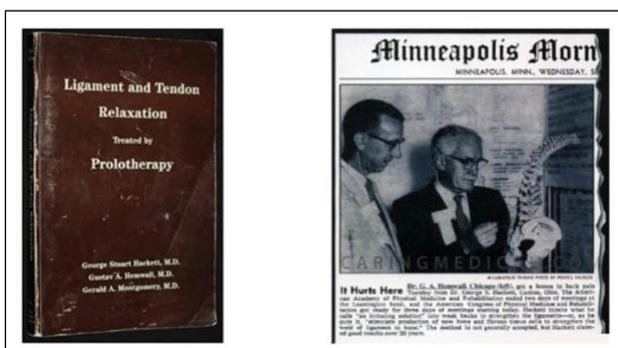
---

La proloterapia se orienta hacia la recuperación de la biotensegridad mediante el retensado de los ligamentos y tendones debilitados, para que una vez reparados puedan sostener de forma adecuada nuestro cuerpo, sin dolor y sin deformidades.

### - Historia y desarrollo de la proloterapia

La historia de la proloterapia se remonta a principios del siglo XX. En la década de 1930 se empezó a introducir esta técnica, primero en EE.UU., pero la palabra "Proloterapia" fue utilizada por primera vez por el Dr. George Hackett en 1950. El Dr. Hackett, médico osteópata estadounidense, observó que ciertos pacientes con dolor articular crónico experimentaban mejoría tras recibir inyecciones de una solución de glucosa. Acuñó el término "proloterapia" para describir este tratamiento, que en su opinión fomentaba el crecimiento de nuevo tejido ligamentoso y tendinoso.

Los estudios del Dr. Hemwall informaron de que el 82% de los pacientes presentaban una remisión del dolor (Hackett G. 1956). El Dr. George Hackett elaboró los protocolos de inyección para la Proloterapia en la década de 1950 en función de su experiencia clínica (Hackett G. 1956, Hackett G y cols. 1993, Rabago y cols. 2005).

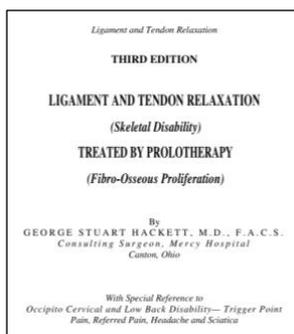


**Ejemplar de la 5ª Edición e imagen de archivo del Dr. G. Hackett**

En las décadas siguientes, la proloterapia ganó popularidad como tratamiento del dolor crónico, pero cayó en desgracia en la comunidad médica a mediados del siglo XX debido a la falta de evidencia científica que respaldaran su uso. En los últimos años, sin embargo, se ha renovado

## TÍTULO DEL LIBRO

el interés por la proloterapia como resultado de nuevas investigaciones y avances en la comprensión de los procesos curativos naturales del cuerpo.



### Portada interior de la 3ª Edición en 1958

---

El desarrollo de la proloterapia se ha ido perfeccionando con el tiempo y, en la actualidad, es una modalidad de tratamiento bien establecida en el campo de la medicina regenerativa. Las soluciones utilizadas en la proloterapia han evolucionado de simples soluciones de dextrosa a mezclas más complejas de dextrosa, lidocaína, vitaminas, hasta el empleo de plasma rico en plaquetas (PRP) y concentrados celulares (de médula ósea o grasa) lo que supone un aporte adicional de células madre.

El procedimiento se considera seguro y bien tolerado, con efectos secundarios mínimos. Sin embargo, es importante señalar que el procedimiento no es adecuado para todos los pacientes, y es importante discutir los riesgos y beneficios potenciales con un profesional de la salud antes de iniciar el tratamiento.

Hackett GS. Ligament and Tendon Relaxation (skeletal disability) Treated by Prolotherapy (Fibro-osseous proliferation). 1st ed. USA: Charles C Thomas Publisher; 1956

Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. Ligaments and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy. 5th ed. USA: Hackett Hemwall Foundation; 1993

Rabago D, Best TM, Beamsley M, Patterson J. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2005;15:376

---

### - Cómo funciona la proloterapia y sus mecanismos de acción

#### Premisas básicas iniciales

Para entender la premisa básica que subyace en las terapias de inyecciones regenerativas, es útil hacerse primero esta pregunta: ¿Cuál es la causa de la mayoría de los dolores musculoesqueléticos crónicos? Para entenderlo tenemos que pensar en los “generadores de dolor macroscópicos” frente a los microscópicos son aquellos que pueden ser claramente identificados en las pruebas radiológicas. Por ejemplo, el hueso roto en el caso de una fractura. El problema viene dado porque en muchos casos no existe correlación entre los hallazgos radiológicos y las estructuras que causan el dolor del paciente.

Generalmente tendemos a dar todo el valor diagnóstico a los hallazgos de las pruebas radiológicas o de resonancia magnética. Pero si seleccionásemos a 100 personas mayores de 40 años sin antecedentes de dolor lumbar y se les hiciera una resonancia magnética, vamos a encontrar anomalías en aproximadamente 60 de esas personas. En aproximadamente 15 de estas personas, se van a encontrar anomalías tan significativas que, si tuvieran los síntomas correspondientes, serían candidatos para una cirugía de columna.

Del mismo modo, cuando se nos presenta un paciente con cervicalgia que se ha hecho una resonancia magnética, es frecuente que ésta sea estrictamente normal. ¿Qué nos dice esto?: Lo que está ocurriendo es que, en estas personas, cuyas imágenes de resonancia no se correlacionan con su dolor, dicho dolor probablemente proviene de la anatomía microscópica, es decir, de lesiones tisulares que no pueden ser detectadas en la resonancia magnética. En base a esto el *American College of Physicians*, una de las sociedades médicas más antiguas, emitió un documento de consenso, en 2007, que decía: “*si usted tiene un paciente que experimenta dolor lumbar inespecífico, no solicite una resonancia magnética, excepto en dos situaciones, si la persona tiene déficit neurológico, es decir, caída del pie o incontinencia urinaria, o si sospecha de cáncer*”.

Roger Chou, Amir Qaseem, Vincenza Snow, et al; for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians and the American College of Physicians/American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel\*. [Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society](#). Ann

Entonces, ¿qué causa realmente el dolor si no es lo que se ve en la resonancia magnética?:

Para llegar a la raíz causante del dolor debemos tener en cuenta dos propiedades principales. 1 - Una, es la matriz de colágeno. Nuestro tejido conectivo, representado principalmente por el colágeno, se estira cuando es sometido a tensión instantáneas o repetidas y que superan su resistencia, modificando sus propiedades mecánicas. 2 - La otra es, la capacidad de deslizamiento de los nervios sensoriales que pasan a través de ese tejido conectivo y que fluyen libremente sin quedar atrapados.

A medida que sufrimos lesiones que no se curan completamente, (curación subóptima), se alteran las propiedades mecánicas del colágeno y pierde sus capacidades de elongación o tensión. Y a la vez, las fibras nerviosas sensoriales que pasan por estos planos fasciales quedan atrapadas y disparan constantemente señales de dolor.

El otro proceso que se produce con la degeneración del tejido conjuntivo es un proceso llamado neovascularización. La neovascularización es la hiperconcentración de vasos sanguíneos. La neovascularización presenta dos problemas:

1.- Cada vez que crece un nuevo vaso sanguíneo, también crece un nervio sensorial a su lado. Esto conduce a una hiperconcentración de nervios sensoriales.

2.- El proceso de neovascularización no está controlado por el tejido. Los vasos que se forman lo hacen de forma irregular y la nueva red vascular así formada pierde la capacidad de intercambiar gases y de eliminar residuos metabólicos del tejido.

La neovascularización es algo que conocemos desde hace muchos años en las tendinopatías como el *codo de tenista*, el *codo de golfista* o la *rodilla del saltador*. Pero en los últimos años, hemos aprendido que la neovascularización también se produce dentro de las articulaciones en la artrosis y dentro del canal espinal en patologías de la columna vertebral. Visto así, cuando consideramos los tipos de afecciones que se tratan mejor con medicina regenerativa, vemos una diferencia de filosofía entre los cirujanos ortopédicos convencionales y los médicos de medicina regenerativa. Los cirujanos ortopédicos convencionales ven el cuerpo como una máquina y utilizan la resonancia magnética para saber qué partes hay que reparar o sustituir. Los médicos con conocimientos de la medicina regenerativa (sean o no cirujanos), ven el cuerpo como un

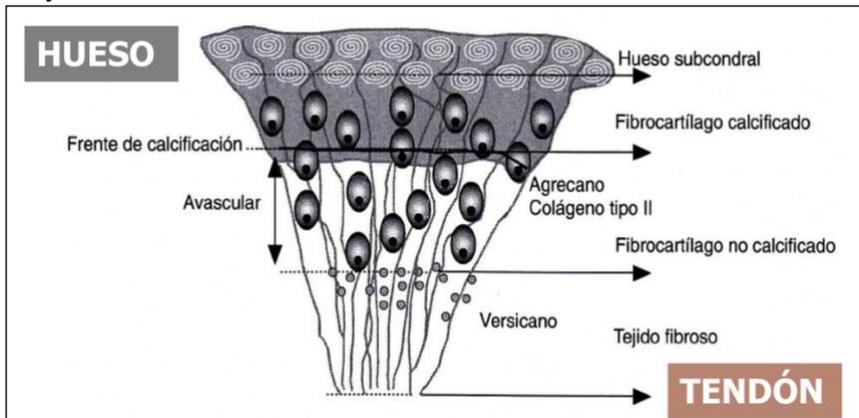
jardín formado por distintos tejidos. Y en estos casos el médico trabaja como un jardinero. Nuestro trabajo consiste en averiguar qué tejidos están afectados y cuales necesitan cuidados especiales.

*La lesión inicial se produce a nivel tisular, es decir, no siempre resulta visible en las pruebas de imagen estáticas, como puede ser una resonancia magnética, por lo que resulta muy frecuente que diferentes laxitudes articulares pasen desapercibidas si reducimos el diagnóstico exclusivamente al informe y las imágenes de resonancia magnética (RM). Sin embargo, con gran frecuencia estas laxitudes si que son detectables con un estudio de imagen dinámico como puede ser la ecografía.*

### El órgano diana de la proloterapia – La Entesis

Una **entesis** es el punto de unión o inserción de tendones, ligamentos, cápsulas articulares o fascias en el hueso.

Es una zona especializada de tejido donde las fibras del tendón o ligamento se funden con el tejido óseo y está formada por fibrocartilago, que proporciona una conexión fuerte y duradera entre el hueso y el tejido conjuntivo.



#### ZONA DE INSERCIÓN DE LA ENTESIS

2 tipos de transición: 1- Fibrosa en metafisis y diáfisis de huesos largos, 2- Fibrocartilaginosa en epifisis y apófisis de h. largos, cortos y columna

4 zonas: Tejido fibroso denso, Fibrocartilago no calcificado, Fibrocartilago calcificado y Hueso subcondral

Fernández-Sueiro, J.L. La entesis como elemento diana en las espondiloartritis. Reumatología Clínica, Volume 2, Issue 1, 2006, Pages 31-35, ISSN 1699-258X, [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73017-0](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73017-0)

Las entesis se encuentran en todo el cuerpo y son importantes para proporcionar estabilidad y movimiento a las articulaciones, y están diseñadas para soportar las grandes tensiones y presiones que se producen durante el movimiento y la actividad física.

Tienen una microarquitectura única que incluye una zona de fibrocartílago, denominada órgano de la entesis, que ayuda a absorber y distribuir la tensión mecánica. Esta zona está compuesta por varios tipos de células, como fibroblastos, condrocitos y osteoblastos, que colaboran para mantener la integridad de la entesis.

La **entesitis**, que es la inflamación de la entesis, puede producirse debido a lesiones traumáticas, uso excesivo (sobreuso) o ciertas afecciones médicas como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Esto puede provocar dolor y rigidez en la articulación afectada y limitar la amplitud de movimiento.

Las opciones de tratamiento de la entesitis incluyen fisioterapia, medicamentos antiinflamatorios y, en algunos casos que deberían ser excepcionales, inyecciones de corticosteroides. Estos tratamientos solo pueden ofrecer un alivio temporal.

### Tipos de Lesiones

Básicamente podemos dividir las en 3 tipos de lesiones traumáticas en función de su mecanismo

**Lesiones agudas:** Las derivadas de un traumatismo agudo, con independencia de la severidad del trauma. En general podríamos decir que todas las lesiones traumáticas se inician de esta manera, aunque el traumatismo fuera de baja intensidad y aunque pasar desapercibido inicialmente o el paciente no le hubiera dado importancia.

**Lesiones crónicas:** Las que se prolongan en el tiempo más allá de las 8 semanas (periodo de cicatrización inicial) porque el cuerpo no ha sido capaz de conseguir una curación de las mismas

**Lesiones agudas o subagudas sobre lesiones crónicas:** Cuando acontece un traumatismo agudo sobre una lesión crónica y también las lesiones por sobreuso en las que se van produciendo micro lesiones de forma acumulativa en el tiempo.

## LESIONES QUE SE INICIAN CON TRAUMATISMOS BRUSCOS y PROGRESAN HACIA INESTABILIDAD



Esquema explicativo sobre un traumatismo inicial y la progresión hacia mayor cantidad de lesiones. Posibilidad de la Proloterapia de interrumpir ese círculo vicioso de

**Inestabilidad → Avance de la lesión → Enfermedad degenerativa articular**

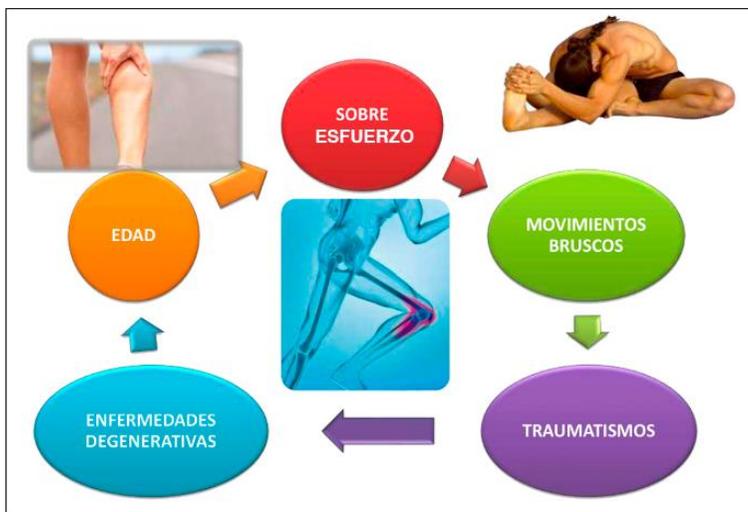
Las **lesiones por sobreuso** son más habituales en las actividades deportivas y en las lesiones y enfermedades profesionales por el uso repetido de las articulaciones. Pero también aparecen en la población general, partiendo de una lesión inicial, con el paso del tiempo.

## LESIONES QUE SE VAN CRONIFICANDO



**LESIONES POR SOBREUSO.** Por fatiga de materiales (los ligamentos)

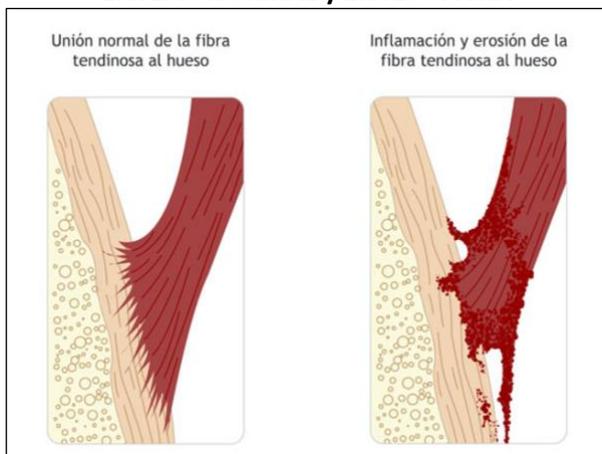
## LESIONES CRONICAS



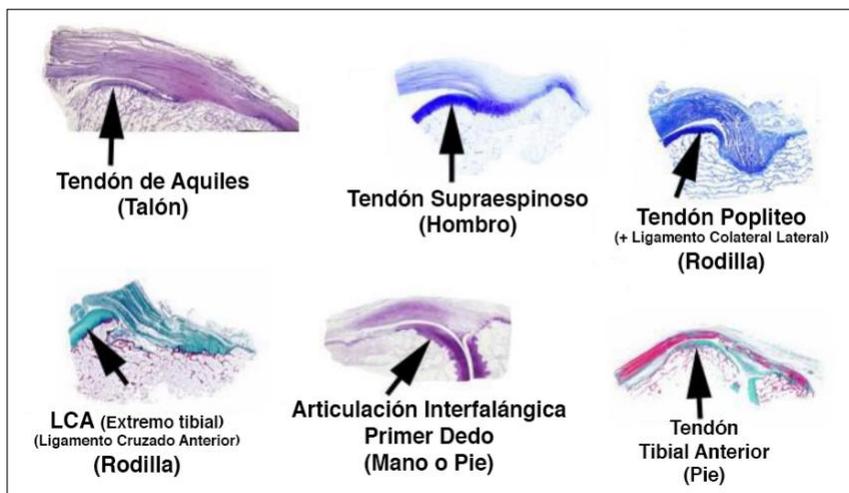
Mecanismo habitual en la **acumulación de lesiones** y la **progresión hacia la enfermedad articular degenerativa**. Este mecanismo se produce tanto en el deporte como en las actividades laborales o en las actividades de la vida diaria.

En cualquiera de los tipos de lesiones se va produciendo una **alteración estructural progresiva a nivel de las entesis** lo cual se acompaña, habitualmente, de dolor.

## ENTESIS NORMAL y ENTESOPATIA



En general, las entesis desempeñan un papel crucial en el correcto funcionamiento de las articulaciones y el movimiento, y comprender la estructura y función de las entesis es importante en el diagnóstico, tratamiento y manejo de los trastornos musculoesqueléticos.



### EJEMPLOS de ENTESIS

[Ekwueme EC, Mohiuddin M, Yarborough JA, Brolinson PG, Docheva D, Fernandes HAM, Freeman JW. Prolotherapy Induces an Inflammatory Response in Human Tenocytes In Vitro. Clin Orthop Relat Res. 2017 Aug;475\(8\):2117-2127. doi: 10.1007/s11999-017-5370-1. Epub 2017 Apr 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451864>](#)

## Efectos de la Dextrosa

### EMPLEO DE LA DEXTROSA CON EFECTO PROLIFERANTE

La dextrosa con efecto proliferante se utiliza en tratamientos médicos para estimular el crecimiento de tejidos en ligamentos y tendones dañados. Se inyecta en la zona afectada, donde ayuda a estimular la circulación sanguínea y a promover la formación de nuevos tejidos.

El objetivo es el proporcionar múltiples factores de crecimiento al estimular su producción a nivel de las células de la zona lesionada mediante el efecto irritativo local que provoca la dextrosa.

## TÍTULO DEL LIBRO

### *DEXTROSA CON EFECTO NO INFLAMATORIO (concentración de 0.5% a 10%)*

La dextrosa es proinflamatoria a concentraciones superiores al 10%. Una célula humana normal contiene solo 0.1% de dextrosa. Las células humanas normales, cuando se exponen a una concentración extracelular de d-glucosa (dextrosa) de tan solo 0,5%, comienzan a producir factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Di Paolo y cols., 1996) factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (Oh y cols., 1998; Murphy y cols., 1999), factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Fukuda y cols., 1997), factor de crecimiento fibroblástico básico (BFGF) (Ohgi y cols., 1996), IGF (Plugiese y cols., 1996) y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) (Murphy y cols., 1999). Estos factores de crecimiento son necesarios para el crecimiento del tendón, ligamento y cartílago, pero no para el hueso (Woo y cols., 1999). La dextrosa del 0.5% al 10% no desencadena reacciones inflamatorias en los tejidos normales. Esto se evidencia por la tolerancia de las venas periféricas al inyectar dextrosa hipertónica hasta en un 10%.

La elevación de dextrosa a tan solo un 0,6% in vitro estimula a las células humanas para que produzcan factores de crecimiento principales, y se ha demostrado que causa proliferación celular en fibroblastos renales. Además, se ha demostrado, en estudios piloto (dos estudios a doble ciego en pacientes con artrosis de rodilla), la posibilidad de tensar y reforzar ligamentos cruzados anteriores laxos, a la vez que se trata de un tratamiento seguro y eficaz terapéuticamente (Jones y cols., 1999; Reeves y Hassanein., 2000, 2000, 2003).

Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, y cols: High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet- derived growth factor loop in human mesangial cells. *Am J Pathol* 1996; 149(6):2095-2106.

Fukuda K, Kawata S, Inui Y, y cols: High concentration of glucose increases mitogenic responsiveness to heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(10): 1962-1968.

Jones SC, Saunders HJ, Qi W, y cols: Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999;42(9):1113-1119.

Murphy M, Godson C, Cannon S, y cols: Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells. *J Biol Chem* 1999;274(9):5830-5834.

Oh JH, Ha H, Yu MR, y cols: Sequential effects of high glucose on mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and fibronectin synthesis. *Kidney Int* 1998; 54(6):1872-1878.

## TÍTULO DEL LIBRO

Ohgi S, Johnson PW: Glucose modulates growth of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells: correlation with expression of basic fibroblast growth factor. J Periodontal Res 1996;31(8):579-588.

Pugliese G, Pricci F, Locuratolo N, y cols: Increased activity of the insulin-like growth factor system in mesangial cells cultured in high glucose conditions. Relation to glucose-enhanced extracellular matrix production. Diabetologia 1996;39(7): 775-784.

Reeves KD, Hassanein K: Long term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity: a prospective and consecutive patient study. Altern Ther Health Med 2003;9(3):58-62.

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.

Reeves KD, Hassanein K: Randomized prospective placebo controlled double blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumbs and finger (DIP, PIP and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. J Altern Complement Med 2000;6(4):311-320.

Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, y cols: Tissue engineering of ligament and tendon healing. Clin Orthop Relat Res 1999;367S:312-314.

---

### *DEXTrosa CON EFECTO INFLAMATORIO - ACTIVACION DE LA CASCADA INFLAMATORIA (concentración superior a 12.5%)*

Aunque la estimulación del crecimiento sin inflamación tiene algunas ventajas, el enfoque más eficaz para la terapia de inyección regenerativa (RIT, del inglés *Regenerative Injection Therapy*) puede implicar el uso de la vía inflamatoria natural de estimulación de los factores de crecimiento. Esta cascada inflamatoria también se estimula brevemente después de una lesión importante, pero las lesiones más pequeñas (por uso continuado o movimientos repetitivos) crean daños en los tejidos, pero no estimulan la cascada de curación. Por tanto, la producción de factores de crecimiento es limitada en el tiempo o no ocurre en absoluto en muchas lesiones relacionadas con actividades que implican movimientos repetitivos o constantes, como lesiones laborales o deportivas. Cuando la cascada inflamatoria es estimulada por una lesión, es necesario corregir la muerte celular y el estiramiento excesivo del tejido. Sin embargo, la estimulación de factores de crecimiento por una inflamación breve no requiere un daño significativo al tejido en cuestión y, por tanto, pueden ocurrir cambios positivos en la estructura y la función de tendones y ligamentos a pesar de que no se consigan corregir los efectos negativos de la lesión. Las soluciones más habituales, en uso clínico, para el inicio de la cascada inflamatoria han sido dextrosa (del 12.5% al 25% (que se vuelve inflamatoria en esos niveles)), fenol de 0.5% a 1.25% y morrhato de sodio 0.1% a 1%.

## TÍTULO DEL LIBRO

La investigación en el área de la inducción de la inflamación para la reparación se ha visto obstaculizada por fondos de investigación limitados como resultado de las soluciones de bajo costo que se utilizan, sin interés económico para la industria farmacéutica; además las diferencias en la técnica entre los investigadores a veces han llevado a métodos de inyección incorrectos (por técnica inadecuada o falta de experiencia), que pueden ser contraproducentes (Nivel de evidencia A) (Reeves KD, Hassanein K. 2000); y la falta de un control con placebo debido a que el trauma de la punción con la aguja y la microinflamación superficial, por si mismas, han llevado a un beneficio significativo en varios casos (Nivel de evidencia B) (Reeves KD, Hassanein K. 2000).

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.

Reeves KD, Hassanein K: Randomized prospective placebo controlled double blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumbs and finger (DIP, PIP and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med* 2000;6(4):311-320.

---

### Mecanismo de acción de la proloterapia

La proloterapia actúa induciendo una respuesta inflamatoria local que estimula los procesos naturales de curación del organismo. La inyección de la solución de dextrosa provoca una respuesta inflamatoria localizada que aumenta el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno y nutrientes a la zona. Esto, a su vez, favorece el crecimiento de nuevo colágeno y tejido conjuntivo, lo que ayuda a fortalecer la articulación o el tejido y a reducir el dolor.

No se conocen con exactitud los mecanismos de acción de la proloterapia, pero se cree que implica varios procesos diferentes. Uno de los principales es la estimulación de los mecanismos de curación del propio organismo mediante la liberación de factores de crecimiento y otras moléculas que favorecen la reparación de los tejidos. La proloterapia también ayuda a aumentar el número y la actividad de las células que intervienen en el proceso de cicatrización, como los fibroblastos y los macrófagos. Además, la inyección de la solución de dextrosa puede ayudar a reducir la actividad de las moléculas que causan dolor, como las prostaglandinas y las citoquinas, lo cual podría ayudar a reducir el dolor y la inflamación.

---

*El mecanismo de acción de la proloterapia, aunque todavía no está completamente aclarado, combina un efecto inflamatorio local, la estimulación de la liberación de factores de crecimiento también a nivel local y la disminución de la irritación neuropática en la zona tratada.*

---

La proloterapia también puede ayudar a mejorar la integridad estructural de la articulación o el tejido aumentando así la tensión y la resistencia de ligamentos y tendones. Esto puede ayudar a estabilizar la articulación y mejorar su función, lo que puede reducir aún más el dolor y mejorar la movilidad.

*La proloterapia funciona mediante el mismo proceso que el cuerpo humano utiliza de forma natural para estimular el sistema curativo del organismo, el proceso de la inflamación aguda. La técnica consiste en inyectar un proliferante (una solución ligeramente irritante) que provoca una respuesta inflamatoria que "activa" el proceso de curación. Esto hace que se estimule el crecimiento de nuevo tejido ligamentoso y tendinoso. Los ligamentos y tendones producidos tras la Proloterapia tienen un aspecto muy similar al de los tejidos normales, salvo que son más gruesos, más fuertes y contienen fibras de grosor variable, lo que demuestra la creación nueva y continua de tejido. Esto ya se ha documentado en la investigación que figura a continuación.*

[Ekwueme EC, Mohiuddin M, Yarborough JA, Brolinson PG, Docheva D, Fernandes HAM, Freeman JW. Prolotherapy Induces an Inflammatory Response in Human Tenocytes In Vitro. Clin Orthop Relat Res. 2017 Aug;475\(8\):2117-2127. doi: 10.1007/s11999-017-5370-1. Epub 2017 Apr 27. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451864](#)

---

Dado que el dolor suele ser una respuesta al daño tisular, el uso de un enfoque como el tratamiento de proloterapia para iniciar una cascada de curación permite que las fibras del nuevo tejido que se va formando se realineen y, a medida que el tejido se cura, tras una serie de tratamientos sucesivos, se puede ir eliminando el dolor de forma duradera. La variación en el tratamiento consiste únicamente en los diferentes medios que pueden utilizarse, es decir, dextrosa, PRP o concentrados celulares

con MSCs (Células madre mesenquimales).

La proloterapia ha demostrado su eficacia en el tratamiento de lesiones musculoesqueléticas relacionadas con tendones y ligamentos laxos o débiles, al estimular los mecanismos de reparación naturales del organismo para curar los tejidos lesionados o degenerativos.

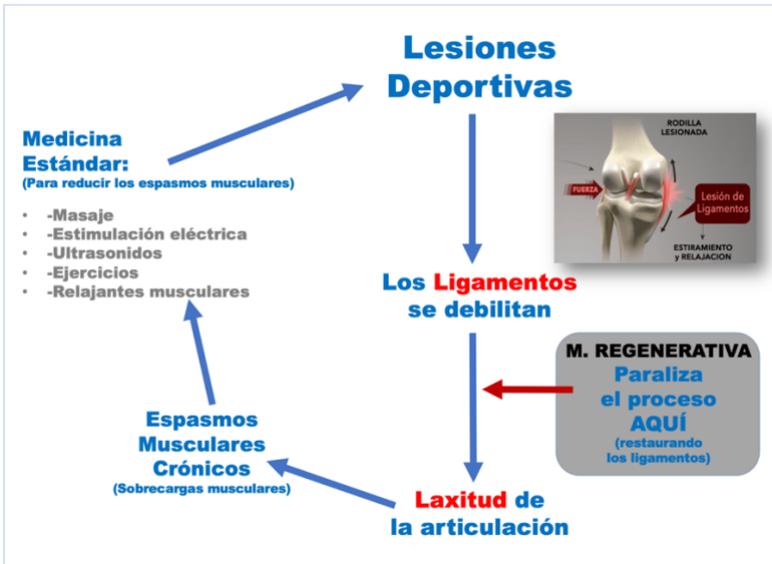
Es importante tener en cuenta que, aunque la proloterapia puede ser eficaz en el tratamiento de determinadas afecciones, no es una opción de tratamiento adecuada para todos los pacientes. El procedimiento debe comentarse con un profesional sanitario antes de iniciar el tratamiento, y deben considerarse detenidamente los posibles riesgos y beneficios antes de tomar una decisión.

Además de los mecanismos de acción descritos anteriormente, la proloterapia también puede actuar modulando las señales de dolor que se envían al cerebro. Esto puede hacerse bloqueando la transmisión de las señales de dolor a través de los nervios o alterando la forma en que el cerebro procesa el dolor.

La proloterapia también puede influir en la respuesta inmunitaria del organismo. La inyección de la solución de dextrosa puede estimular la producción de determinados glóbulos blancos, como las células T y B, que intervienen en el proceso de curación. La respuesta inmunitaria también puede ayudar a reducir la actividad de ciertas células que contribuyen a la inflamación y el dolor, como los mastocitos.

Cabe señalar, también, que la eficacia de la proloterapia puede depender de la afección específica que se esté tratando, de la dosis y la frecuencia de las inyecciones, así como de la respuesta individual del paciente. La eficacia del tratamiento también puede verse influida por otros factores, como la salud general del paciente, su edad y la presencia de otras afecciones médicas.

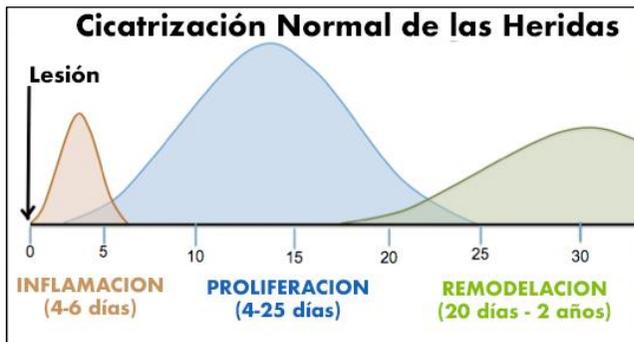
En resumen, la proloterapia es un tratamiento médico no invasivo cuyo objetivo es aliviar el dolor y mejorar la función de las articulaciones y los tejidos conjuntivos induciendo una respuesta inflamatoria controlada y estimulando el proceso de curación natural del organismo. Sus mecanismos de acción precisos no se conocen del todo, pero se cree que implican varios procesos diferentes, como la estimulación de factores de crecimiento, la mejora de la integridad estructural y la modulación del dolor. Como profesional médico, es importante evaluar el estado del paciente, discutir los posibles riesgos y beneficios y decidir si la proloterapia es una opción de tratamiento adecuada.



Esquema tradicional de la medicina estándar que se modifica con la inclusión de la medicina regenerativa

## Biología de la proloterapia

Como se ha descrito antes, la proloterapia pretende estimular el proceso de curación natural del organismo de una manera casi idéntica a cuando se produce una lesión traumática en nuestro cuerpo. Por tanto, vamos a considerar las fases del proceso de curación normal de una lesión.



Proceso de cicatrización/curación normal de las heridas

## TÍTULO DEL LIBRO

Tras una lesión, el dolor musculoesquelético crónico se desarrolla si la reparación del tejido conectivo es insuficiente (Hackett y cols., 2008, Rabago y cols., 2005), 5]. El dolor musculoesquelético crónico y la discapacidad que acompaña a esta situación suelen ser consecuencia de la degeneración de estas estructuras (ligamentos, tendones y cartílago). En particular las lesiones degenerativas o postraumáticas de los diferentes ligamentos presentes en las articulaciones son las responsables de cuadros de inestabilidad subclínica que favorecen y precipitan el deterioro articular progresivo, el dolor y la consiguiente limitación e impotencia funcional que presentan los pacientes. Como resultado del tratamiento con proloterapia, se reduce la inestabilidad articular y la laxitud de los ligamentos y el dolor disminuye.

Hackett GS, Hemwall GA, Montgomery GA. Ligaments and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy. 5th ed. USA: Hackett Hemwall Foundation; 1993

Rabago D, Best TM, Beamsley M, Patterson J. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2005;15:376

---

### *La necesidad de la inflamación*

Todas las lesiones en el cuerpo humano, incluidas las lesiones en los ligamentos y las lesiones de los tendones, implican inflamación. La inflamación se define como la reacción del tejido vascularizado vivo a la lesión local (Robins 1984). La primera etapa de la inflamación se inicia con la lesión real. La inflamación es la reacción del cuerpo a una lesión local. 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. La vascularización se refiere al suministro de sangre a un área. El flujo sanguíneo deficiente reduce proporcionalmente la curación.

### *Fases de la curación de los tejidos*

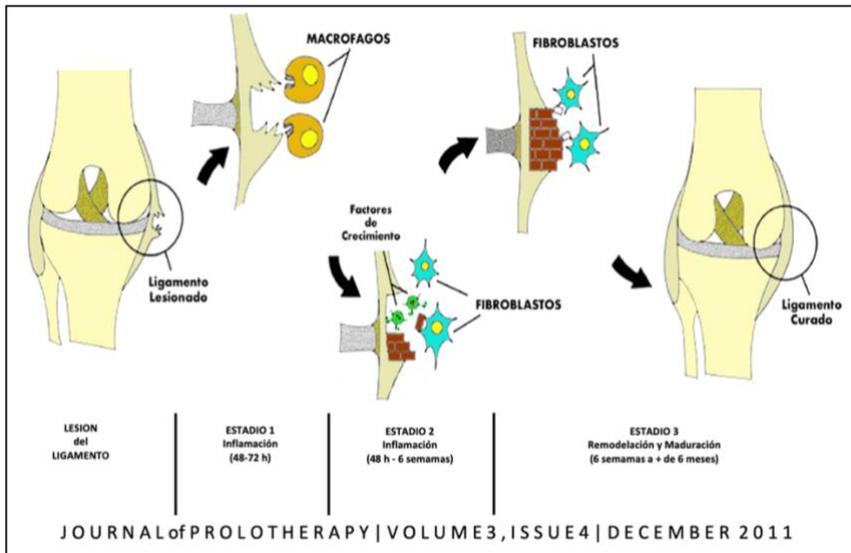
La cicatrización de un tejido lesionado, como un ligamento, progresa a través de una serie de etapas: inflamatoria, fibroblástica (o proliferativa) y de maduración (o remodelación) (Greenfield 1993; Robins 1984; Woo 1987).

Greenfield B. *Rehabilitation of the Knee: A Problem-Solving Approach*. Philadelphia, PA: F.A. Davis, 1993.

Robbins S. *Pathologic Basis of Disease*. Third Edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1984, p. 40.

Woo S. Injury and repair of the musculoskeletal soft tissues. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 1987.

Un día o dos después de la lesión inicial, comienza la etapa proliferativa o fibroblástica de la curación. El cuerpo forma nuevos vasos sanguíneos, un proceso llamado angiogénesis, debido a factores liberados por los macrófagos. Los fibroblastos se forman a partir del reclutamiento y diferenciación en el propio lecho de la lesión desde células locales u otras células inmunes que acuden a la zona. Los fibroblastos sintetizarán colágeno, que al depositarse en la matriz del tejido lesionado contribuye a su reparación y a recobrar sus propiedades mecánicas iniciales. La etapa fibroblástica continúa durante aproximadamente cuatro a seis semanas después de la lesión. Por esta razón 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.



**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**

La fase de maduración de la curación comienza después de la etapa fibroblástica y puede continuar durante 18 meses después de una lesión.

## TÍTULO DEL LIBRO

Durante este tiempo, las fibras de colágeno aumentan en densidad y diámetro, lo que da como resultado una mayor resistencia.

### \* HEMOSTASIA

---

### \* INFLAMACION

---

### \* PROLIFERACION

---

### \* REMODELACION

---

#### FASE 1 – Hemostasia

La lesión inicial produce un sangrado y una extravasación de lo vasos sanguíneos que permitirá la llegada de factores d crecimiento y células reparadoras al lugar de la lesión.



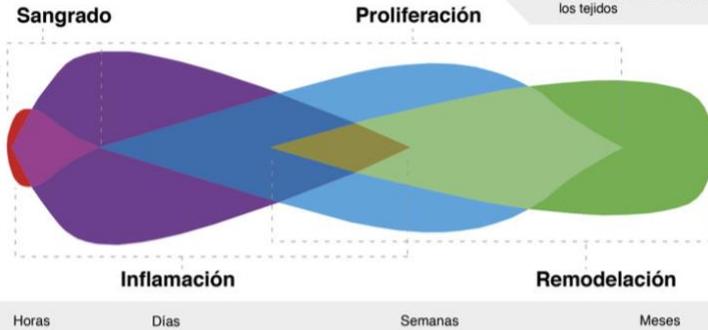
#### FASE de HEMOSTASIA

---

# La Biología de la Proloterapia

## Cronología de la Reparación de los Tendones y Ligamentos

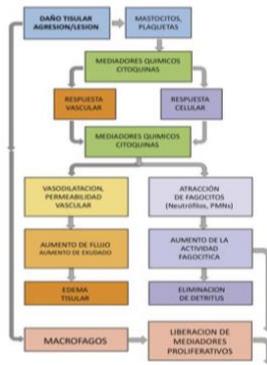
Los tratamientos de Proloterapia se realizan, generalmente, cada 3-4 semanas para simular la cascada normal de curación de los tejidos



### Cascada Inflamatoria

Después de que se produzca la lesión el cuerpo intenta curarla mediante esta cascada.

Cuando el cuerpo es incapaz de curar por sí mismo, lo cual ocurre con frecuencia en el caso de las lesiones de tejidos poco vascularizados (con mínimo aporte sanguíneo) como son los ligamentos, los tendones, el cartílago y el fibrocartilago (meniscos y labrum), la Proloterapia se utiliza para estimular la curación.



### Cascada Proliferativa

La Proloterapia estimula la curación a través de la inflamación.

Después de inyectar las soluciones de Proloterapia en el lugar de la lesión se produce una reacción celular en la que varios tipos de células, incluyendo fibroblastos, células endoteliales y miofibroblastos, forman nuevos vasos sanguíneos y finalmente se va depositando colágeno, lo cual mejora el tejido de reparación y su resistencia



### Cascada de Remodelación

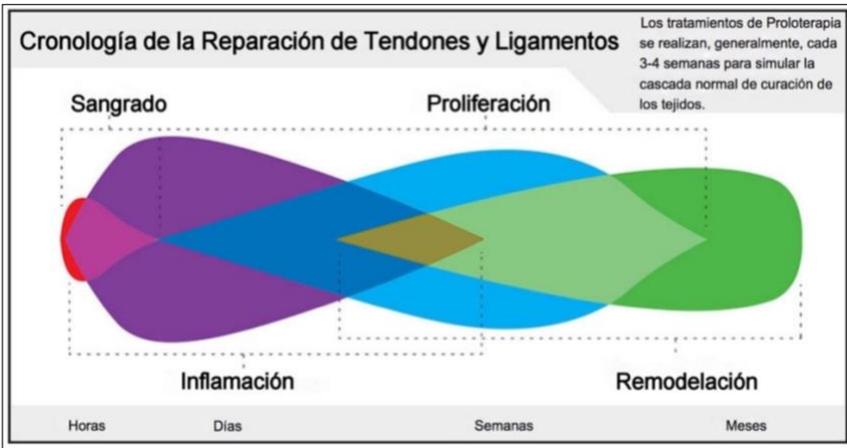
La fase final de la curación es la remodelación del tejido. Durante varios meses tras la lesión o tras la Proloterapia el tejido continúa remodelándose.

El nuevo tejido que se forma necesitará tener un aspecto y una función muy parecida al tejido original antes de lesionarse.

Una vez que la fuerza y la resistencia del nuevo tejido formado se aproxima a la del tejido original normal el dolor se soluciona.



## BIOLOGIA DE LA PROLOTERAPIA

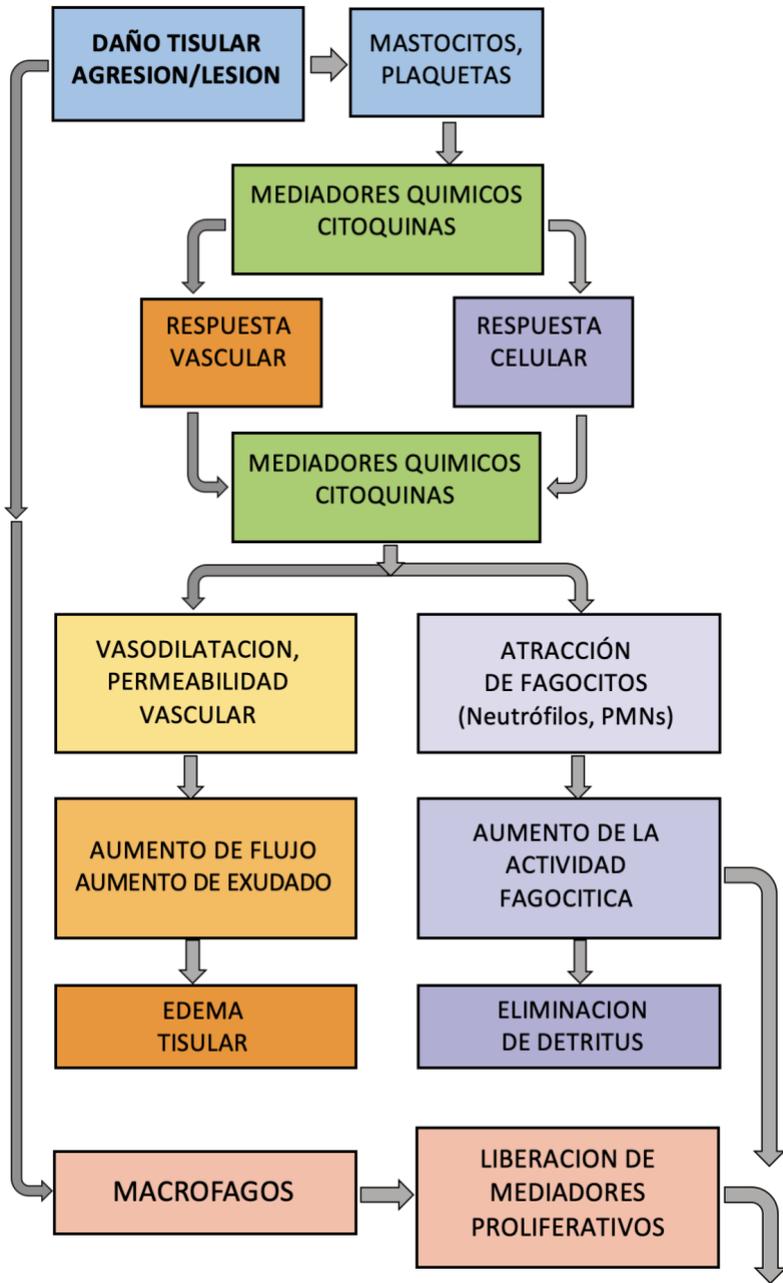


### CRONOLOGIA DE LA REPARACION

#### **FASE 2 - Cascada inflamatoria -**

Después de que se produzca la lesión el cuerpo intenta curarla mediante esta cascada.

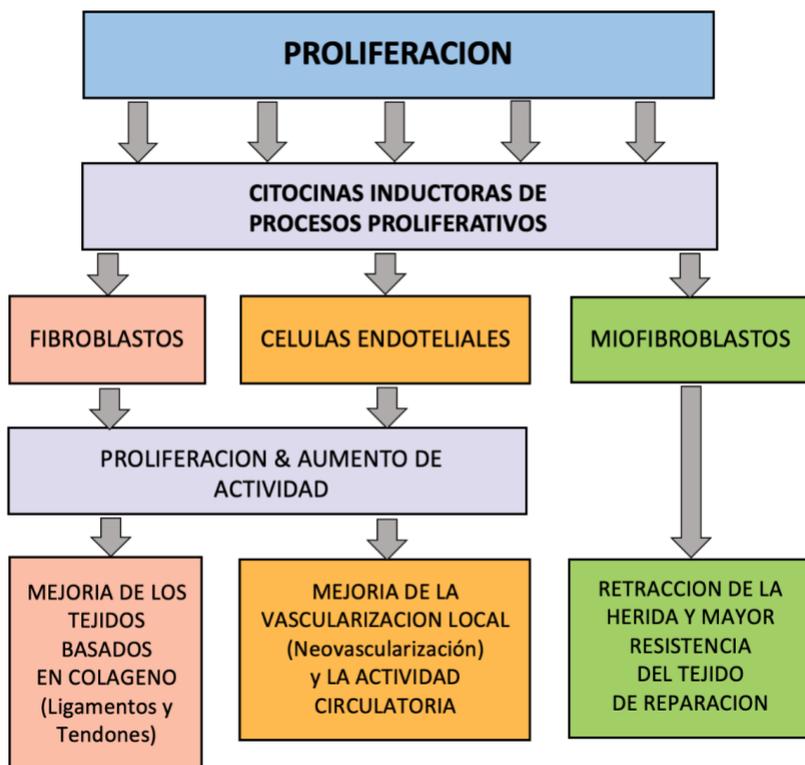
Cuando el cuerpo es incapaz de curar por si mismo, lo cual ocurre con frecuencia en poco vascularizados (con mínimo aporte sanguíneo) como son los ligamentos, los tendones, el cartílago y el fibrocartílago (meniscos y labrum), la **Proloterapia** se utiliza para estimular la curación.



**FASE 3 - Cascada proliferativa -**

La Proloterapia estimula la curación a través de la inflamación.

Después de inyectar las soluciones de Proloterapia en el lugar de la lesión se produce una reacción celular en la que varios tipos de células, incluyendo fibroblastos, células endoteliales y miofibroblastos, forman nuevos vasos sanguíneos y finalmente van depositando colágeno, lo cual mejora el tejido de reparación y su resistencia.



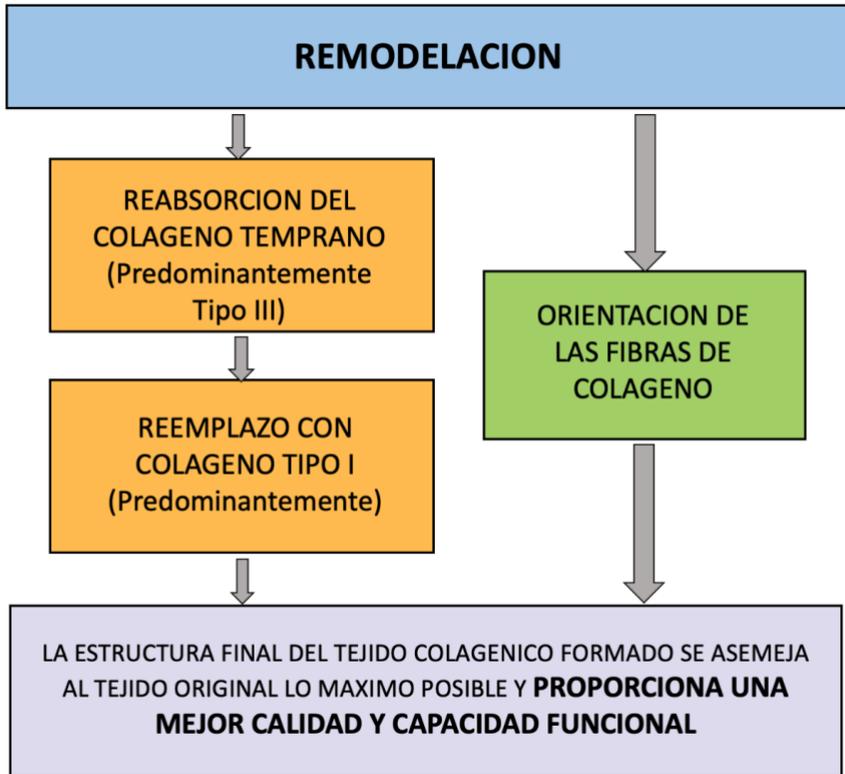
**FASE 4 - Cascada de remodelación tisular –**

La fase final de la curación es la remodelación del tejido.

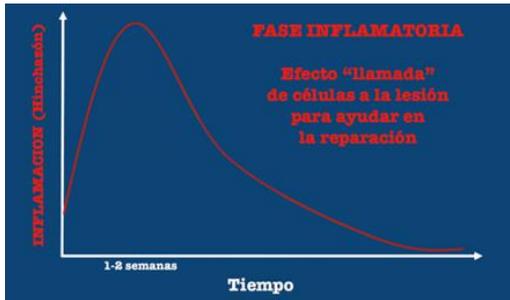
Durante varios meses tras la lesión o tras la Proloterapia el tejido continúa remodelándose.

El nuevo tejido que se forma necesitará tener un aspecto y una función muy parecida al tejido original antes de lesionarse.

Una vez que la fuerza y la resistencia del nuevo tejido formado se aproxima a la del tejido original normal el dolor se soluciona.



**Secuencia de acontecimientos biológicos que se producen en una lesión inicial, así como cuando se inicia un proceso de tratamiento mediante Proloterapia**



**FASE INFLAMATORIA:** Efecto "llamada" de células a la lesión para ayudar en la reparación.

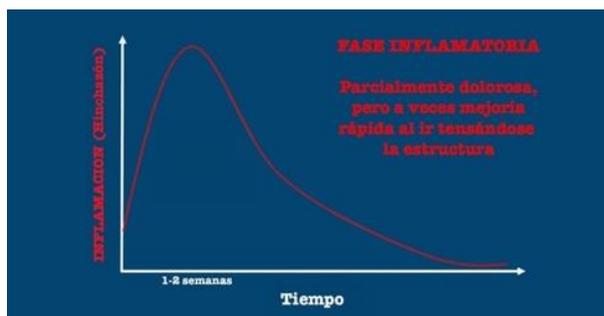


**FASE PROLIFERATIVA:** Las células ligamentosas y las células progenitoras locales comienzan a depositar nuevo tejido desorganizado.



**FASE DE REMODELACION:** El colágeno desorganizado se reorganiza en fibras ligamentosas más fuertes.

**Secuencia de acontecimientos que experimenta el paciente en una lesión inicial, así como cuando se inicia un proceso de tratamiento mediante Proloterapia**



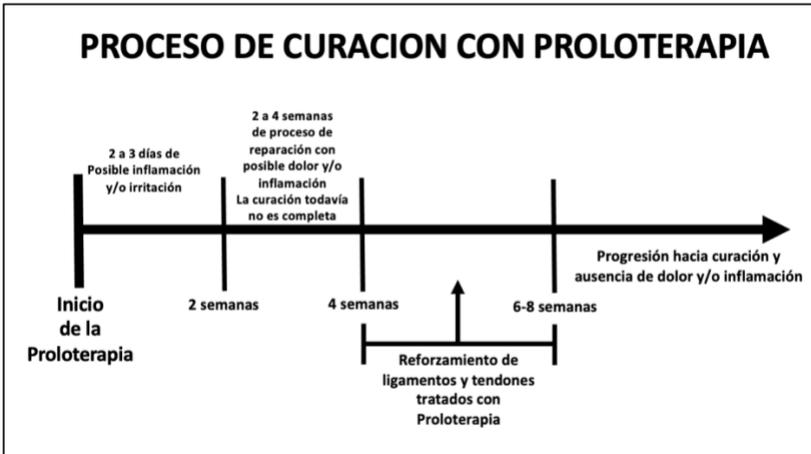
**FASE INFLAMATORIA:** Parcialmente dolorosa, pero a veces mejoría rápida al ir tensándose la estructura.



**FASE PROLIFERATIVA:** El dolor disminuye, pero a medida que la inflamación va desapareciendo, la zona se siente mas inestable.



**FASE DE REMODELACION:** Estabilización progresiva de la articulación y mejoría del dolor a medida que se refuerzan las fibras de colágeno.



## -Revisión y ampliación de los mecanismos de acción de la Proloterapia

El mecanismo básico de la proloterapia no es difícil de entender, una vez que se entiende el proceso de curación de las heridas. Las sustancias proliferantes son inyectadas e inician la inflamación local. La inflamación lanza una cascada de curación de heridas que da como resultado la deposición de colágeno nuevo y un ligamento hipertrofiado. El nuevo colágeno pierde volumen y se contrae a medida que madura. El ligamento hipertrofiado no solo es más robusto sino también, paradójicamente, más tenso debido a la contracción que se produce con el colágeno depositado recientemente.

El aumento de la fuerza y resistencia en los ligamentos se debe a que el colágeno, ligeramente deshidratado, contrae el tejido diana.

Se han realizado experimentos con ratas en las que se realizó proloterapia en un lado del cuerpo y no en el otro. Tras la autopsia, fue fácilmente demostrable que los ligamentos del lado tratado eran significativamente más gruesos, así como más fuertes que los del lado no tratado.

¿Por qué fue necesario el tratamiento con proliferante si la inflamación (después de la lesión inicial) va seguida de la reparación? Tal

vez la reparación fue incompleta después de la lesión inicial o tal vez el tratamiento médico actual (antiinflamatorios) interfirió con la curación natural. Muchos médicos aconsejan a los pacientes que presentan un trauma reciente, un dolor de espalda u otro dolor en las articulaciones que tomen medicamentos antiinflamatorios. A la luz de lo que sabemos hoy sobre la cicatrización de heridas en general, puede que no sea aconsejable interferir con la inflamación local (mediante antiinflamatorios) inmediatamente después de una lesión de ligamentos. Esto no impide que el paciente sea correctamente tratado de su dolor con analgésicos. Con el empleo de antiinflamatorios, los procesos biológicos inflamatorios naturales que culminarían en la curación pueden no iniciarse.

Ahora ya sabemos que los agentes que inhiben la inflamación también inhiben la cascada de curación de las heridas. Investigaciones recientes han detallado los efectos inhibidores de la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios sobre la curación. Para lograr una reacción inflamatoria inicial completa, los pacientes necesitarían evitar los agentes antiinflamatorios comúnmente recetados: corticoides, aspirina u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Una fase inflamatoria inicial robusta conduce a una adecuada infiltración de fibroblastos, las células que producen colágeno, el principal agente que aumenta la fuerza y la resistencia en una lesión cicatrizada (Banks 1991).

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) se prescriben con mayor frecuencia porque se consideran una modalidad de tratamiento segura y conservadora. Sin embargo, la investigación ha demostrado que estos fármacos no carecen de efectos secundarios. Además de sus efectos adversos bien documentados a nivel del aparato digestivo, pueden inhibir directamente la curación de los ligamentos dañados. Está bien aceptado que las prostaglandinas, el objetivo diana de los antiinflamatorios no esteroideos, son mediadores de muchos procesos fisiológicos importantes, además de tener un papel muy importante en la cascada de curación de heridas. Son, simplemente, parte del lenguaje químico de señalización celular utilizado para la comunicación intercelular. La interferencia en procesos fisiológicos tan importantes (por ejemplo, el control de la contracción del músculo liso) no está exenta de posibles consecuencias.

El dolor producido por una lesión y las molestias que experimenta el

paciente después de una sesión de proloterapia son normales y representan parte del proceso natural de curación de la lesión. Existen analgésicos que reducen el dolor sin interferir el proceso inflamatorio de forma directa. Estos analgésicos pueden ser de más utilidad cuando se desea una adecuada respuesta de curación de las lesiones.

En la definición amplia y más actual de proloterapia se emplean **2 grupos de sustancias:** (Reeves 2000)

1.- Sustancias que contienen factores de crecimiento

- Factores de crecimiento recombinantes.
- PRP (plasma rico en plaquetas).
- Células madre mesenquimales (MSCs).

2.- Sustancias que al ser inyectadas estimulan la producción de factores de crecimiento

- Dextrosa.
- Agentes inflamatorios que inician la cascada inflamatoria para producir factores de crecimiento.
- Plásmidos de DNA (en investigación).

En la **teoría clásica de la reacción inflamatoria provocada por agentes inflamatorios**, existen 4 tipos de soluciones, que se agrupan en base a su mecanismo de acción (Banks 1991).

Banks, A., 1991. A rationale for prolotherapy. *Journal of Orthopedic Medicine* 13, 54–59.

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.

---

**1.- Soluciones osmóticas (Ej: Dextrosa hipertónica):** Provocan una deshidratación celular con la consiguiente lisis celular y liberación de fragmentos celulares lo cual produce una atracción de granulocitos y macrófagos. Además, la dextrosa puede provocar una glicosilación de las proteínas celulares.

**2.- Soluciones irritantes (Ej: Fenol):** Poseen un grupo hidroxilo fenólico que provoca la alquilación\* de proteínas de superficie, lo cual daña las proteínas o las convierte en antígenos de superficie y como consecuencia

atraen granulocitos y macrófagos.

\* Alquilación: En la química orgánica, se denomina alquilación a la transferencia de un grupo alquilo de una partícula en movimiento hacia otra en reposo molécula a otra

<https://es.wikipedia.org/wiki/Alquilación>

**3.- Agentes Quimiotácticos (Ej: Sodio morruato):** Se relacionan químicamente con mediadores inflamatorios como los leucotrienos y las prostaglandinas y posiblemente experimenten la conversión a estas sustancias para mediar en la respuesta inflamatoria.

**4.- Irritantes particulados (Ej: harina pómez):** Atraen a los macrófagos, lo que lleva a la fagocitosis.

Las soluciones que más comúnmente han sido utilizadas y estudiadas son la dextrosa hiperosmolar, la fenol-glicerina-glucosa (P2G) y el morruato sódico. La fenol-glicerina-glucosa ya no se usa, pero se incluyó en la mayoría de los estudios publicados anteriormente. La dextrosa hiperosmolar parece ser el agente más comúnmente usado en la actualidad, y el morrhuate sódico se usa cada vez con menos frecuencia.

### Mecanismo de Acción de las Soluciones Osmóticas

Tras la introducción en el sitio de la inyección, la alta osmolaridad del 20% de dextrosa provoca inmediatamente un flujo de agua desde las células a través de sus membranas celulares hacia el sitio de inyección. Las células en el sitio de inyección se deshidratan, se debilitan y eventualmente pueden morir. Cuando las células reciben este impacto osmótico o al morir la célula, la integridad de la membrana celular se pierde y se liberan factores como fragmentos proteínicos de las células y otros desechos celulares que atraen a los granulocitos. Las células deshidratadas también—liberan prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos, cuyos efectos son atraer células inflamatorias y aislar el sitio de la lesión a través de la vasoconstricción. Estos mediadores de inflamación de pequeño peso molecular se derivan del ácido araquidónico presente en la membrana celular.

Ciertas enzimas implicadas en el proceso pueden inhibirse

selectivamente, eliminando la producción de muchos de estos mediadores inflamatorios. Por ejemplo, la aspirina y la gran mayoría de antiinflamatorios, inhiben la enzima ciclooxigenasa que lleva a cabo un paso clave en la síntesis de las prostaglandinas. Este es el origen de la capacidad de la aspirina como analgésico. La inflamación es dolorosa; la aspirina elimina la inflamación y el dolor se alivia.

Por tanto, si la inflamación es el primer paso en la respuesta de curación, cualquier cosa que interfiera con la respuesta inflamatoria limita la curación. Muchos profesionales de la proloterapia han observado que la aspirina o el ibuprofeno eliminan de inmediato la incomodidad asociada con la proloterapia, pero que el resultado clínico disminuye de manera correspondiente con el empleo de estas sustancias. La capacidad de los agentes antiinflamatorios no esteroideos para inhibir la respuesta de curación ha sido bien documentada en situaciones experimentales y se ha observado clínicamente (Oates y cols. 1988).

Una vez acuden al sitio de lesión atraídos por los factores quimiotácticos que hemos mencionado, los macrófagos fagocitan restos celulares y granulocitos moribundos, secretando simultáneamente factores de crecimiento polipeptídicos que reclutan y activan fibroblastos. Los fibroblastos se infiltran en el sitio de inyección y comienzan a secretar nuevo colágeno que, con el paso del tiempo, forma un ligamento más fuerte, más apretado, más grueso, a través de un proceso de reticulación y deshidratación. Las fotomicrografías de muestras preparadas histológicamente tomadas de sitios de inyección confirman que la granulación ocurre en el sitio de inyección de proloterapia (Hackett 1955 y 1958, Ongley y cols. 1987, Klein y cols. 1989, Liu y cols. 1983, Maynard y cols. 1985).

Hackett GS. Ligament and Tendon Relaxation (Skeletal Disability) Treated by Prolotherapy (Fibro-Osseous Proliferation) Charles C Thomas Publishers Springfield, Illinois 3rd Edition 1958

Hackett GS and DG Henderson. Joint stabilization: an experimental, histologic study with comments on the clinical application in ligament proliferation *Am J of Surg* 80 968- 973 (1955)

Klein RC, TA Dorman and CE Johnson. Proliferant injections for low back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spine mobility before and after treatment *J of Neurol and Ortho Med and Surg* 10:2 123-126 (1989)

Liu YK, CM Tipton, RD Matthes, TG Bedford, JA Maynard and HC Walmer. An in situ study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junction strength *Connective Tissue Research* 11 95-102 (1983)

## TÍTULO DEL LIBRO

Maynard JA, VA Pedrini, A Pedrini-Mille, B Romanus and F Ohlerking. Morphological and biochemical effects of sodium morrhuate on tendons J of Orth Research 3 236-248 ( 1985).

Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR and Roberts LJ. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation The New England J of Med 319:11 689-698 (1988)

Ongley MJ, RG Klein, TA Dorman, BC Eek and LJ Hubert. A new approach to the treatment of chronic low back pain The Lancet July 18 143-146 (1987)

---

Otro efecto interesante de las soluciones concentradas de dextrosa proviene de la capacidad conocida de la dextrosa (D-glucosa), a concentraciones superiores a las normales (lo cual ocurre, por ejemplo, en pacientes diabéticos), para glicosilar tejidos y hacer que parezcan extraños ante el sistema inmune, induciendo una reacción inflamatoria localizada. Cualquiera que sea el mecanismo de iniciación, la posterior reacción inflamatoria y la consecuente cascada de cicatrización inducida por la proloterapia conducen a la fibroplasia a medida que avanza el tiempo.

Una tercera explicación posible del mecanismo de acción de la dextrosa hipertónica podría ser el hecho de que proporciona un gradiente de un nutriente deseable que atrae las células móviles del sistema de reparación del cuerpo al sitio de inyección. La mayoría de las células usan la glucosa como energía y las células del sistema inmune serían atraídas por este suministro de energía concentrado localmente.

### Mecanismo de Acción a Nivel de la Entesis

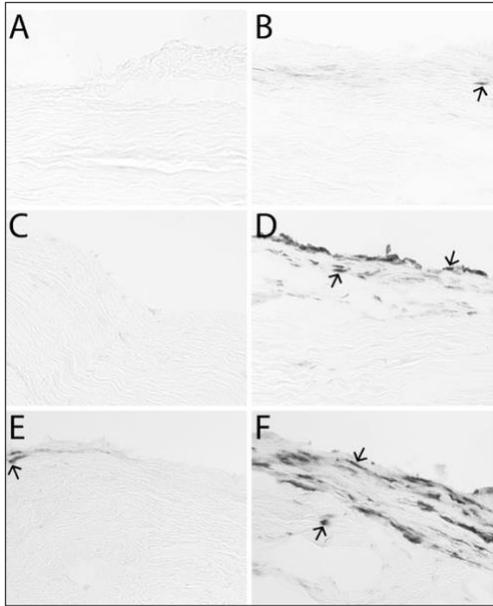
Las inyecciones de soluciones inflamatorias proliferantes en los tejidos conectivos han demostrado, en estudios en animales, el engrosamiento de los ligamentos, la hipertrofia de la unidad hueso-tendón (entesis) y el fortalecimiento (aumento de la resistencia a la tracción) de tendones y ligamentos (Hackett 1956; Liu y cols. 1983; Ongley y cols. 1988, Jensen y cols. 2008).

Hackett, G.A. (Ed.). 1956. Ligament and tendon relaxation treated by prolotherapy, third ed., vol. 1. C.C. Thomas, Springfield IL, p. 99.

Liu, Y.K., Tipton, C.M., Matthes, R.D., y cols., 1983. An in situ study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junction strength. Connect. Tissue Res. 11, 95–102.

Ongley, M.J., Dorman, T., Eck, B., 1988. Ligament instability of knees: a new approach to treatment. Manual Medicine 3, 152–154.

---



### Imágenes de inmunohistoquímica

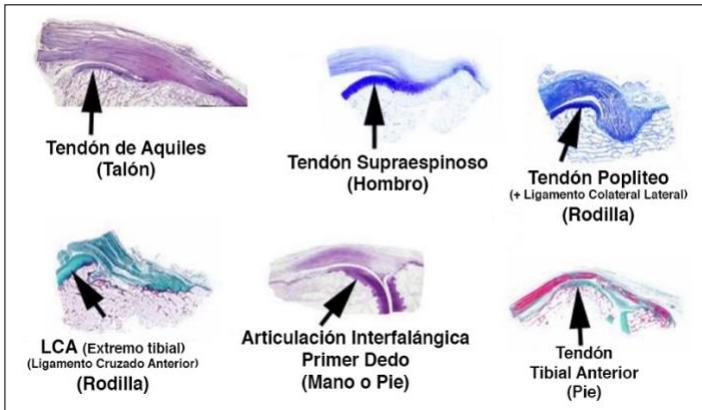
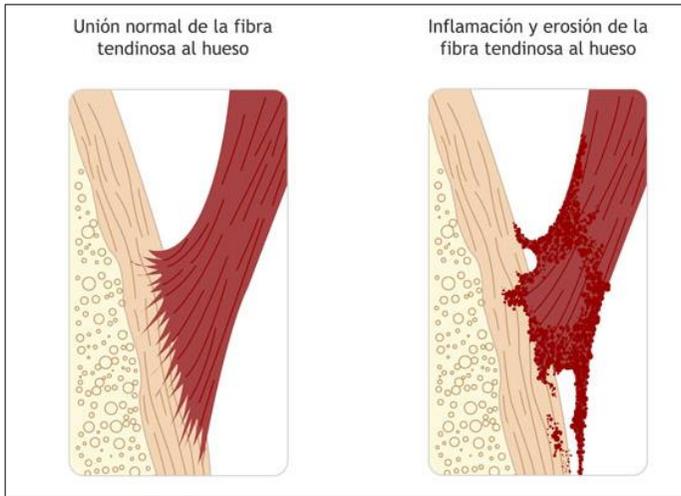
Controles sin inyección (columna izquierda: A, C, E) y ligamentos inyectados con dextrosa seis horas después de la inyección (columna derecha: B, D, F). Los ligamentos inyectados con dextrosa presentaban un número similar de linfocitos CD43 positivos (flecha) (B) en comparación con los no inyectados (A). Los ligamentos inyectados con dextrosa presentaban más macrófagos ED1 positivos (flechas) (D) que los no inyectados (C). Los ligamentos inyectados con dextrosa presentaban más macrófagos ED2 positivos (flechas) (F) que los no inyectados (E).

Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R., Jr Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. *J Orthop Res.* 2008;26(6):816–823. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755507/figure/F2/>

---

Esto también ha sido demostrado en células tendinosas humanas in vitro (Ekwueme y cols. 2017).

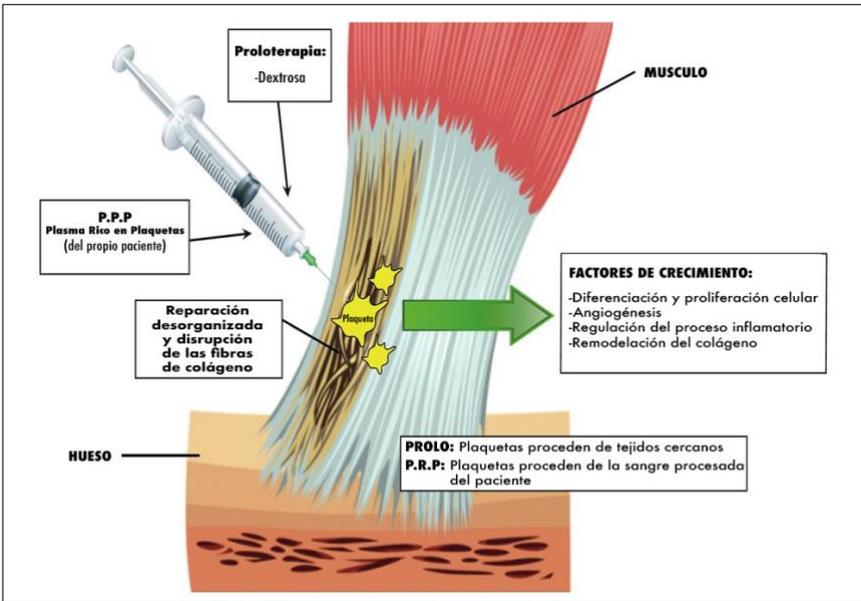
La proloterapia induce una respuesta inflamatoria en los tenocitos humanos in vitro a nivel de la entesis.



### Diversos tipos de Entesis

[Ekwueme EC](#), [Mohiuddin M](#), [Yarborough JA](#), [Brolinson PG](#), [Docheva D](#), [Fernandes HAM](#), [Freeman JW](#). Prolotherapy Induces an Inflammatory Response in Human Tenocytes In Vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Aug;475(8):2117-2127. doi: 10.1007/s11999-017-5370-1. Epub 2017 Apr 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451864>

Ta inyección de dextrosa hiper o hipoosmolar induce a las células a proliferar y producir una serie de factores de crecimiento. Estimula la quimiomodulación del colágeno mediante la inducción repetitiva de etapas inflamatorias y proliferativas que conducen a la regeneración y reparación tisular, aumentando así la resistencia a la tracción, la elasticidad, la masa y la capacidad de carga de los tejidos conectivos colagénicos.



**Fenómenos que se producen a nivel de la entesis durante la proloterapia**

Además, La proloterapia con dextrosa a nivel de tendones y ligamentos, por su naturaleza, implica la dispersión de la solución en el tejido diano, que está inervado por fibras nerviosas sensoriales, y que de forma simultánea son afectadas por la dextrosa inyectada. La mejoría que se observa en el tiempo sugiere que la proloterapia tiene también un mecanismo modulador neurogénico a nivel de la entesis.

En el caso concreto de la artrosis, específicamente, se sabe que la proloterapia es capaz de resolver la laxitud ligamentosa, que resulta ser un importante contribuyente al desarrollo de la artrosis, al iniciar una cascada inflamatoria para atraer fibroblastos que estimulan la síntesis de colágeno, lo que refuerza el tejido conectivo en la zona afectada (Alderman 2007). La atracción de los mediadores inflamatorios y la liberación de factores de crecimiento podría deberse a la acción de la solución hiperosmolar de dextrosa que actúa como irritante celular (Distel y Best 2011). El fortalecimiento resultante de los ligamentos que sostienen la articulación devuelve la biomecánica funcional a dicha articulación y da como resultado una reducción del dolor. Recientemente se ha observado que las inyecciones de Proloterapia tienen también

efectos modificadores de la enfermedad en la artrosis de rodilla, específicamente al estimular la activación metabólica del cartílago, lo que da como resultado el crecimiento de cartílagos (fibrocartílago y cartílago hialino) (Topol y cols., 2016). Estos nuevos hallazgos son especialmente alentadores para el papel de la proloterapia en el tratamiento de la artrosis, cuyo aspecto básico es la insuficiencia del cartílago articular, y todo ello da mayor credibilidad a los hallazgos recientes en proloterapia que sugieren un efecto anabólico directo sobre la proliferación de los condrocitos (Bertram y Krawetz 2012).

Además, también se ha asociado un efecto directo modulador del dolor con las inyecciones de proloterapia, lo que sugiere que la dextrosa hipertónica puede disminuir el dolor a través de un mecanismo neurosensorial a través de la exposición directa de dextrosa y manitol a múltiples generadores de dolor intraarticular, incluyendo la almohadilla grasa de Hoffa, la membrana sinovial y los meniscos (Topol y cols. 2016).

Alderman D. Prolotherapy for knee pain. *Pract Pain Manag.* 2007;7(6):70–9.

Bertram KL, Krawetz RJ. Osmolarity regulates chondrogenic differentiation potential of synovial fluid derived mesenchymal progenitor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;422(3):455–61. doi: [10.1016/j.bbrc.2012.05.015](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.015). [PubMed: 22579684].

Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *PM R.* 2011;3(6 Suppl 1):S78–81. doi: [10.1016/j.pmrj.2011.04.003](https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.04.003). [PubMed: 21703585].

Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, Giraldo MM, Johnson LL, Grasso R, y cols. Chondrogenic Effect of Intra-articular Hypertonic-Dextrose (Prolotherapy) in Severe Knee Osteoarthritis. *PM R.* 2016;8(11):1072–82. doi: [10.1016/j.pmrj.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2016.03.008). [PubMed: 27058744].

---

Todo lo anteriormente expuesto hace que la terapia inyectable regenerativa (RIT) sea un tratamiento viable para las entesopatías crónicas dolorosas, la tendinosis, la degeneración de los ligamentos, la laxitud articular (Linetsky & Manchikanti 2005) y la artrosis.

---

Con todo lo descrito hasta ahora podemos ver que el concepto original de soluciones de proloterapia que desencadenan la cascada inflamatoria es demasiado simplista.

**El mecanismo de acción hoy en día se considera multifactorial e incluye alguno o todos los siguientes componentes** (Klein y cols., 1989; Reeves 2000, Yelland y cols., 2004; Linetsky y Manchikanti, 2005):

1.- El daño de la matriz celular y extracelular inducido por la lesión mecánica con aguja estimula la cascada inflamatoria, que a su vez regula la liberación de factores de crecimiento.

2.- La compresión de las células por un volumen relativamente grande de fluido externo. El choque osmótico inducido por la solución inyectada deshidrata las células y libera fragmentos intracelulares al líquido extracelular atrayendo a los granulocitos, además de poner en marcha la vía del ácido araquidónico (Banks A., 1991).

3.- La quimiomodulación a través de respuestas inflamatorias, proliferativas, y regenerativas/reparadoras inducidas por propiedades químicas de las soluciones inyectadas y mediadas por múltiples citocinas y factores de crecimiento. Diversos genes para la producción de factores de crecimiento se activan en los 20 minutos siguientes a la exposición de las células humanas a la glucosa (Zambrano J y cols., 2010).

4.- La quimoneuromodulación de los nociceptores periféricos produce inhibición de la neurotransmisión nociceptiva en sus diferentes vías. La dextrosa al 5% bloquea las moléculas TRPV1 y conduce a una rápida reducción del dolor en 10-20 segundos que termina por una regulación a la baja de estas moléculas (Lyftogt J., 2010)., además la glucosa estimula el flujo normal de factores de crecimiento nervioso y posteriormente permite la reparación de tejidos y nervios (Lyftogt J., 2010).

### **TRPV1-** (transient receptor potential cation channel).

Los receptores TRPV1 se encuentran en el sistema nervioso central y en sistema nervioso periférico, y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor, así como en la integración de diversos estímulos dolorosos. TRPV1 es un canal catiónico no selectivo, dependiente de ligandos, que puede ser activado por una serie de estímulos físicos y químicos, exógenos y endógenos, como las temperaturas mayores a 43 °C, un pH bajo (en medio ácido), los endocannabinoides anandamida y N-araquidonil-dopamina, y la **capsaicina**, el ingrediente activo del ají picante.

5.- La modulación de la hemodinámica local con cambios en la presión intraósea conduce a la reducción del dolor. Las observaciones empíricas sugieren que una combinación de dextrosa/lidocaína tiene una acción mucho más prolongada que la lidocaína sola.

6.- La Estabilización temporal y repetitiva de articulaciones hipermóviles y dolorosas, inducidas por la respuesta inflamatoria a las soluciones inyectadas, proporciona un mejor entorno para la regeneración y reparación de los ligamentos y tendones afectados.

7.- Otros posibles mecanismos de acción incluyen la rotura de las

adherencias que han sido creadas por los intentos inflamatorios originales para curar la lesión por el gran volumen de soluciones inyectadas. El volumen relativamente grande de solución químicamente no irritante asume el papel de una lesión ocupante de espacio en un compartimiento extracelular relativamente hermético a nivel del tejido conjuntivo.

Adam, D. 2011. "Neural Prolotherapy." *Journal of Prolotherapy* 3 (2): 639-43.

Banks, A. 1991. "A Rationale for Prolotherapy." *Journal of Orthopedic Medicine* 13 (3): 1-10.

Klein, R.G., Dorman, T.A., Johnson, C.E., 1989. Proliferant injections for low back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spine mobility before and after treatment. *Journal of Neurological and Orthopedic Medicine and Surgery* 10, 123-126.

Linetsky, F.S., Manchikanti, L., 2005. Regenerative injection therapy for axial pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 9 (1), 40-49.

Lyftogt, J. 2010. "Neural Prolotherapy." Presented at the Hackett Hemwall Foundation and the Italian Society for Prolotherapy, Ferrara, Italy.

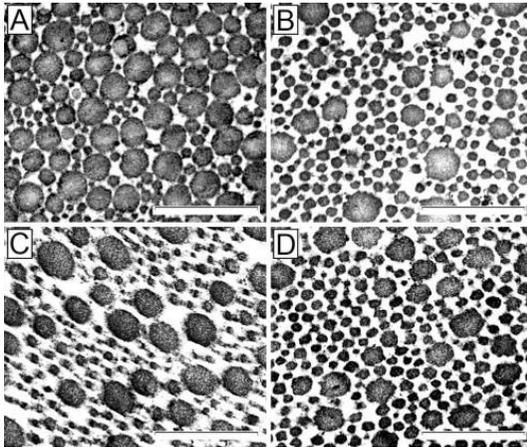
Reeves, K.D., 2000. Prolotherapy: basic science, clinical studies, and technique. In: Lennard, T.A., (Ed.), *Pain procedures in clinical practice*. Hanley & Belfus, Philadelphia, pp. 172-190.

Yelland, M.J., Del Mar, C., Pirozzo, S., y cols., 2004. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2) Art. No. CD004059.pub2.

Zambrano, J., Chirinos, J., Chakko, S., y cols. 2010. "Migraine Pain Results from Neurogenic Inflammation Affecting Cranial Blood Vessels and Dura." *Neurology* 75 (11): 960-6.

---

Los estudios histológicos de ligamentos y tendones tras el tratamiento mediante inyecciones de proloterapia han mostrado una mejor respuesta inflamatoria de curación que implica una mayor proliferación fibroblástica y de nuevos capilares, junto con una mayor estimulación de factores de crecimiento (Maynard J y cols. 1985, Hackett G. 1955, Kim HJ y cols. 2006). Estos factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento de fibroblastos básico y el factor de crecimiento derivado de plaquetas, median los procesos biológicos necesarios para la reparación de tejidos blandos en músculos, tendones y ligamentos después de una lesión aguda, traumática o en las lesiones crónicas por uso excesivo (Creaney L y cols. 2008, Reeves KD. 2006).



Las inyecciones de dextrosa aumentaron el área transversal de los ligamentos colaterales mediales en comparación con los controles inyectados con solución salina y no lesionados. Las inyecciones de dextrosa no alteraron otras propiedades medidas en este modelo (Jensen y cols., 2008)

---

Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med* 2008; 42: 314-20.

Dahlgren LA. Use of adipose derived stem cells in tendon and ligament injuries. *American College of Veterinarian Surgery Symposium on Equine Small Animal Proceedings* 2006; pp. 150-1.

Hackett G. Joint stabilization: an experimental, histologic study with comments on the clinical application in ligament proliferation. *Am J Surg* 1955; 89: 968-73.

Harman R, Cowles B, Orava C. A retrospective review of 62 cases of suspensory ligament injury in sport horses treated with adipose derived stem and regenerative cell therapy. *Proceedings of the Veterinarian Orthopedic Society*, March 3-10; Sun Valley 2006.  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0363546508314431?icid=int.sj-abstract.citing-articles.100>

Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R Jr. Response of knee ligaments to prolotherapy in a rat injury model. *Am J Sports Med* 2008; 36: 1347-57.

Kim HJ, Kim SH, Yun DH, Lee KS, Jeong TS. The effects of anti-inflammatory drugs on histologic findings of the experimental prolotherapy model. *J Korean Acad Rehabil Med* 2006; 30: 378-84.

Klein RG, Dorman TA, Johnson CE. Proliferant injections for low back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measures of lumbar spine mobility before and after treatment. *J Neurol Orthop Med Surg* 1989; 10: 141-4.

Liu YK, Tipton CM, Matthes RD, Bedford TG, Maynard JA, Walmer HC. An in situ study of the influence of a sclerosing solution in rabbit medial collateral ligaments and its junction strength. *Connect Tissue Res* 1983; 2: 95-102.

## TÍTULO DEL LIBRO

Maynard JA, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Romanus B, Ohlerking F. Morphological and biomechanical effects of sodium morrhuate on tendons. *J Orthop Res* 1985; 3: 236-48.

Reeves KD. Prolotherapy: injection of growth factors or growth factor production stimulants to growth normal cells or tissue. In: Waldman SD, Ed. *Pain Management*. Philadelphia: Elsevier 2006; pp. 1106-27.

---