

Artículo redactado con motivo de la
JORNADA PRE CONGRESO de la SETRADE : “EL MÚSCULO”
Dirigida por Dr. Jordi Ardevol

“FACTORES DE CRECIMIENTO” y “CÉLULAS MADRE”

Lluís Orozco Delclòs.

Doctor en Medicina y Cirugía. Traumatólogo - Cirujano Ortopédico
Institut de Teràpia Regenerativa Tissular. Centro Médico Teknon. Barcelona

Robet Soler Rich

Reumatólogo y Especialista en Medicina del Deporte
Institut de Teràpia Regenerativa Tissular. Centro Médico Teknon. Barcelona

Sergi Querol Giner

Doctor en Medicina y Cirugía. Hematólogo
Banc de Cordó Umbilical de Barcelona. Banc de Sang i Teixits. Servei Català de la Salut

Los objetivos del tratamiento de las lesiones musculares son:

- RESOLUCIÓN de los SÍNTOMAS
- RESTAURACIÓN PRECOZ de la FUNCIÓN,
- REGENERACIÓN versus REPARACIÓN
- PREVENCIÓN de las RECAÍDAS.

La Terapia Regenerativa pretende lograr la predominancia de los fenómenos regenerativos sobre los reparativos, *-restitución del tejido muscular anatómica y funcional versus cicatriz fibrosa-* mediante la aplicación de agentes inductores celulares como son los “Factores de Crecimiento” que pueden mejorar la “química” de la regeneración fisiológica y/o la aplicación “in situ” de células progenitoras cultivadas “ex vivo” mediante birreactores que pueden conseguir una regeneración tisular más rápida y segura. Esta segunda opción se mantiene por el momento en fase preclínica.

Una terapia regenerativa eficaz lleva implícita la resolución rápida de los síntomas y la reducción del índice de recaídas. Por otro lado la regeneración tisular depende de una secuencia de acontecimientos entre los que destacan los estímulos mecánicos, por lo tanto la movilización precoz es objetivo a la vez que forma parte del plan terapéutico.

Conceptos: “Factores de Crecimiento” (FC) y Plasma Rico en Plaquetas (PRP)

Los FC han aparecido en la escena terapéutica a una velocidad acorde con los actuales sistemas de telecomunicación. Se sabe que esta terapia innovadora se aplica con frecuencia creciente y de formas muy diversas y, aunque se comunican observaciones clínicas muy favorables de las que participamos, aún induce la controversia en los foros científicos, quizás porque, como algunos opinan, no venga refrendada por estudios clínicos con potencia suficiente y también por la confusión que induce la variabilidad en las formas de aplicación, los aspectos legales, las complicaciones atribuidas a la terapia, etc.

El término “Factores de Crecimiento” en si mismo ya suele inducir a error entre los que se inician en este tema, son citoquinas que ciertamente pueden inducir la mitosis, pero también la diferenciación, la secreción de matriz extracelular, la quimiotaxis, la inhibición de una función o incluso la apoptosis. Además el mismo FC puede tener diversos efectos, a veces contrapuestos, dentro del mismo proceso regenerativo.

Incrementa la confusión el hecho de que en nuestro medio se suelen equiparar los términos “Factores de Crecimiento” y “Plasma Rico en Plaquetas” ya que este producto hematológico es el que se suele emplear habitualmente como fuente de FC. Pero el PRP, además de FC también contiene una gran cantidad de otros componentes tanto intra como extraplaquetarios con potencial biológico muy importante y que debe valorarse a la hora de obtener conclusiones. Con intención expresa de remarcar este concepto nombramos sólo algunos en forma genérica:

Factores de Coagulación, Factores Fibrinolíticos, Proteasas y Antiproteasas, Albumina, Inmunoglobulinas, Fibrinógeno, Histamina, Serotonina, Catecolaminas, iones de calcio, ATP, Trombocidina, Osteonectina, Osteocalcina, Chemokinas, Condrítin 4-sulfato, Factores de Crecimiento (PDGF, TGF- β , EGF, IGF-1, VEGF, bFGF, FGF-2, HGF)...

El PRP se viene utilizando desde antiguo como coagulante-sellante o compactador de injertos en múltiples procesos de todas las especialidades quirúrgicas y a diario se utiliza en terapia hematológica. Por ejemplo, en patología de la coagulación se infunde en vena PRP procedente de hasta 7 donantes distintos (para pacientes de 70 Kg. de peso). Esto da idea de la ausencia de toxicidad o baja capacidad del PRP para desencadenar efectos adversos, con mayor razón si es 100% autólogo y se administra “in loco dolenti”. Sin embargo no hay que olvidar que “autólogo” no es sinónimo de “natural”. En este sentido el PRP autólogo es un producto “no natural” –porqué no existe en la naturaleza- y como tal debe contemplarse su aplicación terapéutica.

En los últimos años, paralelamente al importante avance en el conocimiento de las citoquinas, se ha incrementado el interés por los beneficios que puede proporcionar el PRP como fuente de las mismas pero las terapias basadas en “lo autólogo”, al contrario de lo que sucede con los fármacos, no suelen beneficiarse del soporte económico que posibilita y fomenta la realización de ensayos clínicos potentes.

La industria farmacéutica ensaya con FC recombinantes y presenta múltiples estudios “in vitro” o “modelo animal” sobre los efectos de un FC sintético determinado a dosis determinadas. Sus

conclusiones entendemos que también suelen trasladarse erróneamente a los efectos que puedan tener en terapia humana los FC de procedencia natural, autóloga y administrados conjuntamente en forma de “multiproducto” con capacidad “automoduladora” como es el Plasma autólogo Rico en Plaquetas.

Las formas de preparación del PRP son muy diversas y consecuentemente puede ser muy diversa su actividad biológica. Uno de los métodos que más se ha utilizado en hospitales de nuestro medio implica la extracción de unos 500 mL de sangre días antes de la intervención quirúrgica. En el laboratorio la sangre extraída es sometida a un proceso de centrifugado obteniendo un producto rico en plaquetas y leucocitos (buffy-coat). El preparado puede congelarse y quedar disponible para el momento de la intervención que se realizará unos días después. Los hematíes “sobrantes” deben ser transfundidos ya que la legislación obliga a la transfusión en aféresis superiores a 100 mL. Sucesivas variaciones de esta técnica de obtención-preparación de PRP congelado para utilización en Traumatología se van reflejando en la bibliografía (Franchini 2005). La complejidad del proceso descrito hace que sólo suela practicarse en grandes intervenciones como recambios protésicos o artrodesis vertebrales. En estos casos la valoración de la eficacia del PRP, distinta a la compactante, es también muy compleja.

El método PRGF diseñado por E. Anítua, parte de pequeños volúmenes de sangre (superiores a 10 mL) y activa la formación del coágulo mediante Cl_2 Ca, evitando la utilización de la trombina bovina que puede desencadenar fenómenos antigénicos y que no descarta la posibilidad de contaminación priónica. Su bajo coste ha facilitado la utilización en intervenciones menores y otras formas de aplicación como la inyectable lo que ha favorecido la divulgación del concepto y el aprendizaje en el manejo del PRP. El producto final, tal como está diseñado por este autor, es prácticamente libre de leucocitos con lo que inclina la balanza a favor de los inhibidores inflamatorios contra los proinflamatorios (TNF- α) (Anítua 2004). Debe ser aplicado inmediatamente después de su preparación porque la vida media de algunos FC es de sólo algunos minutos –concepto válido con todos los sistemas de PRP- y también por imperativo legal ya que el plasma no puede ser conservado ni almacenado salvo en procesos llevados a cabo por hematólogos que cuenten con medios GMP adecuados a los bancos de sangre.

Esta claro que la composición de un PRP elaborado y aplicado siguiendo este método tiene muy poco parecido con el anterior. Puede someterse a discusión si su potencial terapéutico es mayor o menor pero sin duda es diferente, como diferentes son las composiciones de los PRP que nos ofrecen cada uno de los nuevos sistemas de preparación con características GMP (Good Manufacturing Practice) que van apareciendo en el “mercado”.

Sea cual sea la metodología aplicada, sea cual sea el número de plaquetas que contenga el PRP, siempre puede conseguirse la formación de un coágulo “ex vivo” ya que depende esencialmente de la formación de fibrina tras la activación del fibrinógeno y no del número de plaquetas.

Resumiendo, a pesar de las apariencias, un PRP puede ser muy rico en FC y otro con presencia de FC prácticamente nula.

Fundamentos del interés terapéutico del PRP en las lesiones musculares

El PRP tiene un evidente efecto sellante y adherente que ayuda a mantener la coaptación de los planos dificultando la recidiva del hematoma que es un problema omnipresente en las lesiones musculares, dado que es un tejido altamente vascularizado. Por lo tanto, como mínimo, el PRP debe considerarse un buen adyuvante terapéutico pero el principal interés ahora radica en el conocimiento de su potencial inductor regenerativo.

Las plaquetas contienen en sus gránulos alfa un cóctel de mediadores químicos que disparan el inicio de la fase regenerativa, tanto a través de la promoción de la angiogénesis como del inicio de la regeneración celular a través de los mediadores mitóticos de las células mesenquimales, es el “kick-off cocktail”. Además, la presencia del TGF- β en estado latente bloquea la respuesta inflamatoria inhibidora de la regeneración que es mediada por linfocitos (Brunner 2004, Wang 2005).

La acción de los gránulos de las plaquetas es clave en el pasaje de la fase hemostática a la regenerativa. Sus lisosomas contienen una gran cantidad de enzimas proteolíticas, sus gránulos densos contienen factores protrombóticos y sus gránulos- α un alto contenido en FC pro-regenerativos entre los que destacan el PDGF y el TGF- β .

Además, a lo largo de su formación, las plaquetas tienen la propiedad de acumular por endocitosis numerosas moléculas del medio entre las que destacan mediadores lipídicos. Estudios recientes sugieren que la esfingosina-1-fosfato, el ácido fosfatídico y el lisofosfatidato, con efecto antiapoptótico de las células endoteliales, están implicados en la quimotaxis de células endoteliales, su proliferación y promoción de uniones adherentes para formar estructuras tipo capilar. La esfingosina parece fundamental en el inicio de la angiogénesis, dado que es el ligando de los receptores EDG (“endothelial differentiation genes”). Finalmente, la sobreexpresión de VEGFR2, hace sensible al endotelio circundante a la producción del VEGF (FC vasculoendotelial) para iniciar la angiogénesis a partir de las células endoteliales (Romagnani 2004).

Las fases que definen a grandes trazos la denominada regeneración fisiológica son: degenerativa, inflamatoria, regenerativa y fibrosis. Debe entenderse que los conceptos que describen estas fases son interdependientes y se solapan durante gran parte de su tiempo.

El coágulo de fibrina actúa como primordio del nuevo tejido y vehículo del reclutamiento celular y vascular. Va a ser substituido por matriz extracelular propia del músculo que es producida a partir de la diferenciación celular mediada por factores del ambiente. En este sentido las células fibroblásticas y miofibroblásticas juegan un papel fundamental en la regulación de la diferenciación órgano-específica.

A continuación, coexistiendo con el proceso de la fibrinólisis y la activación endotelial, se produce la liberación “in situ” de FC secretados por los gránulos- α plaquetarios que han quedado secuestrados en el interior de la malla de fibrina. Este kit disparador químico desempeña el papel de desencadenante de la respuesta regenerativa. El principal FC que hace de bisagra en estas respuestas es el TGF- β que se secreta en dos formas:

- a) Forma latente en complejos pequeños de acción inmediata que promueven la atracción de células inmunitarias y que son degradados por las enzimas “furin-like” liberadas por las mismas plaquetas.
- b) Forma latente de liberación tardía, formando complejos grandes ligados a la matriz extracelular fibrilar (o a la propia fibrina) por medio del LTBP (“latent TGF binding protein”) degradada fundamentalmente por la plasmina en el momento de la fibrinólisis y que desencadena la respuesta regenerativa propiamente dicha. En este momento la acción del TGF- β es fundamentalmente antiinflamatoria.

La regeneración de un tejido exige la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis va a ser el motor de la regeneración desde el inicio ya que posibilitará la llegada de células tronco multilineales, y proporcionará factores tróficos necesarios para la homeostasis celular. El inicio de la angiogénesis se desencadena por la esfingosina 1 fosfato (SPP), también liberada por las plaquetas, que se une al receptor EDG-1 de la células endoteliales ejerciendo una acción acción quimioatrayente sobre las mismas. Un cofactor, que parece ser la fibronectina, estabiliza la interacción de la célula endotelial con la matriz extracelular.

La acción subsiguiente viene mediada fundamentalmente por el VEGF (FC vasculoendotelial) que actúa como factor proliferador de las células endoteliales y movilizador de células progenitoras de sistema vascular para promover la vasculogénesis. Esta respuesta coordinada a escala local y sistémica producirá un nuevo árbol vascular en la zona dañada gobernando la formación del nuevo tejido.

Asegurado el aporte vascular, se forma un tejido intermedio de origen fibroso (fibroblastos y miofibroblastos) que actúa a modo de nicho que albergará a las células madre movilizadas por los mediadores del daño celular. Posteriormente se substituye por tejido muscular a partir de las células satélites o de progenitoras que señalizadas por chemokinas son movilizadas desde otros tejidos (fundamentalmente la médula ósea).

Las células progenitoras llegan al foco de lesión guiadas por gradientes químicos y anidan en el “homing”. Normalmente, la célula stem queda regulada en su nicho, que es otra célula de aspecto fibroblástico. En respuesta a estímulos mitógenos va a producir progenitores y precursores de forma ordenada que se encargarán de sustituir el primordio de tejido (tejido fibroso de granulación) por el tejido noble siguiendo el proceso: mioblastos, miotúbos, miofibras multinucleadas.

En la fase de proliferación y diferenciación son muy importantes las señales recibidas a través de las citoquinas propias del tejido dañado que van a conducir a la diferenciación tejido específica.

Juegan un importante papel la acción de FC como TGF- β , bFGF, EGF, HGF y muy especialmente el IGF-1 parece ser un necesario estímulo para la diferenciación y proliferación mioblástica (Engert 1996; Damon 1998).

Terapia de lesiones musculares mediante PRP

La patología muscular deportiva sigue unos procedimientos terapéuticos normalizados (Balius, 2005) pero en las roturas fibrilares y hematomas postcontusionales se ha propuesto recientemente un nuevo planteamiento terapéutico fundamentado en todo lo dicho anteriormente.

Ante una lesión muscular el hematoma se produce rápidamente, su contenido no es sólo hemático ya que contiene también los restos celulares consecuentes a la necrosis de miofibras. En teoría, sí se procede a la evacuación y aporta PRP autólogo, podría disminuirse el riesgo de recidiva del hematoma, disminuir, digamos “fisiológicamente”, la fase inflamatoria y acelerar y mejorar el proceso regenerativo minimizando la fibrosis.

La selección evolutiva ha primado la aparición de una respuesta inflamatoria inmediatamente después de una agresión ya que la reabsorción del hematoma y la respuesta ante la infección es fundamental en la resolución de las agresiones “naturales”, pero puede decirse que la inflamación no es tan necesaria en lesiones inducidas por actos “no naturales” como los quirúrgicos, es decir en los casos como los que tratamos evacuando el hematoma. Pero, aunque es cierto que una inflamación excesiva favorece el desarrollo de cicatriz fibrosa, sigue siendo cierto que tampoco es deseable la ausencia total de inflamación. El funcionalismo muscular correcto a largo plazo -a partir del mes- dependerá de que la construcción del nuevo tejido mantenga una adecuada proporción entre miofibras y matriz extracelular y el exceso de antiinflamación puede inclinar la balanza en contra de la matriz extracelular, regenerándose un músculo en apariencia más sano al ser “más celular” que sin embargo resulte menos resistente y que facilite las recaídas.

Recordar siempre que “Factor” o “Factores de Crecimiento” no son símiles de “PRP autólogo”. En este sentido no debería ser causa de confusión la lectura de publicaciones (Li 2002) que concluyen por ejemplo que el TGF- β induce la cicatriz fibrosa ya que se concluye sobre resultados de experimentación en animal sometido a altas y repetidas dosis de TGF- β de origen sintético. En estos casos el TGF- β aislado ejerce un efecto repetido de “starter” que indudablemente induce al tejido a intentar la reparación a toda costa mediante la producción masiva de fibroblastos.

Actuando con un producto autólogo como es el PRP no hay razón para suponer que se produzcan efectos adversos si se realiza una aplicación aislada y en una fase precoz, después de las 48 horas de la pauta RICE (Reposo, Hielo, Compresión, Elevación) que parece imperativa.

Si bajo máximas condiciones asépticas y control ecográfico se practica en medio quirúrgico la evaluación y evacuación del hematoma y, sin retirar la aguja, se practica la infiltración de un volumen de PRP proporcionado al grado de la lesión -habitualmente entre 4 a 8 cc,- el beneficio esperable es la disminución de la sintomatología dolorosa y una mejora en la calidad y celeridad

del proceso de curación comprobable ecográficamente.

No consideramos adecuado administrar dosis repetidas de PRP al igual que no parece que convenga administrar AINEs en fase postlesional precoz ya que comprometerían la natural acción de las prostaglandinas, fundamentales en el proceso regenerativo muscular al igual que en el tejido óseo (Priek 2003; Simon 2002)

En caso de recidiva del hematoma quizás convenga repetir la dosis al igual que en el caso de hematomas encapsulados en donde el PRP podría sustituir la infiltración cortisónica en boga. En otras lesiones miotendinosas en las que sea posible la reparación quirúrgica es claro que el PRP rellenando y cubriendo la zona reparada puede actuar como un buen adyuvante.

Sin embargo el método científico exige la comprobación de estos planteamientos terapéuticos mediante la cumplimentación de ensayos clínicos en todas sus fases. El diseño de estos ensayos encuentra la primera dificultad en la imposibilidad de caracterizar con exactitud cada dosis de PRP administrada. Sabemos el volumen pero ¿cuántas y qué citoquinas y otros elementos biológicos infiltramos?

El reciente dictamen de un Comité de Expertos -ámbito catalán- determina que las posibles nuevas aplicaciones del PRP, distintas a las hematológicas clásicas, sólo deben realizarse en el marco de ensayos clínicos reglados. En esta misma línea también debe alertarse que el seguro de Responsabilidad Civil Profesional no cubriría determinados siniestros que se produjeran en el contexto de algunas formas de aplicación de PRP. ¿Quién elabora y aplica el PRP? ¿Dónde? ¿Cómo? ¿Por qué?... son variables que deben corresponderse con la norma. A este respecto los sistemas GMP de elaboración de PRP que van apareciendo en el "mercado" no quedarían exentos de este requisito y aunque simplifican el método, minimizan la manipulación y evitan la exposición de la muestra al medio, pueden proporcionar a algunos una excesiva sensación de seguridad y la tendencia a disminuir la exigencia de las condiciones de máxima asepsia en el conjunto del proceso. La manipulación de productos hematológicos se rige por una legislación muy estricta que debe conocerse antes de practicarla.

“Células Madre” y Terapia Regenerativa Muscular. Hipótesis terapéutica con células progenitoras

El músculo esquelético es un tejido con capacidad regenerativa, de hecho la hipertrofia muscular derivada del ejercicio obedece más al desarrollo de nuevas fibras que a la hipertrofia de las fibras presentes. Esta capacidad regenerativa siempre se ha atribuido a la diferenciación de las multipotenciales “células satélite” pero recientemente se han descrito otros linajes de células progenitoras quiescentes en el músculo, son las “SP” (Side Population) y las “MDSC” (Muscle Derived Stem Cells). Ahora también se conoce la capacidad de las células mesenquimales quiescentes en la médula ósea o en el tejido adiposo para migrar hacia el foco de lesión y allí adherirse y diferenciarse hacia mioblastos. Un aspecto que se estudia es si el efecto regenerativo

de estas células mesenquimales se debe más a su capacidad inductora sobre otras células progenitoras presentes como las células satélites, que serían las que propiamente se diferenciarían hacia mioblastos, que a su propia capacidad de diferenciación o de generar fenómenos de fusión celular.

Puede decirse pues que conocemos bastante bien la secuencia histopatológica de la regeneración-reparación muscular pero aún se conocen muy poco los mecanismos de señalización, migración y diferenciación celular que siguen a la lesión. (Ferrari 1998; Pennisi 1998; Fukuda 2002; Bittner 1999; Gussoni 1999; Millar 1999, Williams 1999; Deasy 2001; Asakura 2002; Jankowsky 2002)

En teoría ya es posible actuar sobre las lesiones del músculo esquelético con células progenitoras autólogas pero desconocemos si se ha realizado algún estudio en este sentido en terapia humana. Hoy por hoy el conocimiento adquirido en modelos “in vitro” y “animal” se orienta al músculo cardíaco y a patologías musculares muy graves como la distrofia de Duchenne. A nuestro entender, la lesión músculo-esquelética deportiva queda excluida de esta atención prioritaria por dos razones: el índice coste-eficacia desfavorable y la limitación que supone el factor tiempo ya que la terapia celular implica un proceso de cultivo “ex vivo” y por tanto el “producto terapéutico celular” no podría estar disponible hasta transcurridas unas dos semanas desde el momento de la lesión, es decir ya iniciada la fase de fibrosis.

El “cultivo” de las células progenitoras mesenquimales autólogas se considera un proceso imprescindible ya que la cantidad recolectable de estas células, sea por punción de médula ósea o lipoaspirado, es siempre muy baja. Es precisa su “expansión” porque, por el momento, prevalece el criterio de dosis-dependencia.

En un ensayo clínico piloto sobre regeneración ósea, nuestro grupo de trabajo ha ensayado con éxito un bioreactor de Aastrom Biosciencias con características GMP que logra expandir unas 60 veces las células mesenquimales en él inoculadas. Contando con esta biotecnología, planteamos, sólo a modo de hipótesis, un modelo terapéutico que podría ser viable y eficaz incluso en lesiones musculares menos graves que sufrieran los deportistas de elite. El beneficio clínico esperable sería lograr la regeneración tisular en un tiempo reducido y la minimización de la fibrosis.

El proceso consistiría en practicar en el deportista sano una recolección celular por punción de médula ósea (50 mL) o lipoaspirado (100 mL). En la Unidad de Terapia Celular se seleccionarían las células mononucleares (entre las que se encuentran las mesenquimales) y estas se inocularían en la cámara de cultivo del bioreactor gobernado y controlado por un ordenador. Tras 14 días de cultivo se obtendría un producto celular enriquecido con células mesenquimales no diferenciadas que mantendrían toda su capacidad progenitora.

De este producto celular se podrían obtener alícuotas que, criopreservadas en nitrógeno líquido a -196° C, estarían disponibles para la terapia en caso de que el deportista presentara una lesión.

Quedarían pues “dosis” criopreservadas para distintas lesiones susceptibles de ser tratadas durante la toda la vida deportiva profesional y aún más allá.

En teoría la evacuación del hematoma y la instalación “in situ” de las células mesenquimales evitarían respectivamente el tiempo necesario para lograr la reabsorción y el reclutamiento celular. Los fenómenos inflamatorios se minimizarían ya que las células mesenquimales secretan TGF- β que presenta una potente acción antiinflamatoria.

Evidentemente sería necesario diseñar una ingeniería tisular para adecuar la forma de aplicación. Probablemente el “carrier” más adecuado sería la fibrina autóloga. También se deberían adaptar las pautas de rehabilitación que muy probablemente no coincidirían con las que actualmente están en boga.

En definitiva, es cierto que se abren nuevas perspectivas en el campo de la terapia celular que sin duda tienen un máximo interés y por ello conviene dedicar esfuerzos en la investigación preclínica ya que el “salto” a la terapia humana parece próximo. Alertamos que cualquier estudio que contemple la aplicación de células manipuladas en humanos, además de someterse a la Ley del Ensayo Clínico debe ser autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Real Decreto 223/2004).

Cuestiones

Parece que en España hemos aplicado PRP en lesiones musculares antes y con mucha mayor frecuencia que en otros países ¿es que estamos más avanzados en el conocimiento o quizás somos más atrevidos que nuestros colegas extranjeros?

El interés por los efectos biológicos de la aplicación local de PRP es patente y va “in crescendo” en todo el mundo, lo que sucede es que el gran volumen de artículos que se producen sobre este tema se publica en revistas que no suelen estar a nuestro alcance ya que la mayoría tratan sobre investigación básica y se dirigen al campo de la biología, inmunología, hematología, etc. Respecto a la profusión de la práctica es indudable que influye la proximidad con autores pioneros, ya hemos citado a Eduardo Anítua. En el campo de la traumatología deportiva los equipos de Mikel Sánchez de Vitoria y Sabino Padilla de Bilbao son los que primero han aplicado PRP en lesiones musculares de futbolistas y deportistas de elite comunicando observaciones clínicas muy satisfactorias (EFORT. Helsinki. Junio 2003). Tampoco hemos de olvidar la gran trascendencia que ha tenido en investigación básica la descripción de los receptores del TGF- β por parte de nuestro compatriota Joan Messeguer.

¿Habéis sufrido alguna complicación en el contexto de terapia con PRP?

En el marco de ensayos clínicos reglados y con objetivo de valorar la viabilidad, seguridad y eficacia antiinflamatoria en afectaciones del sistema músculo-esquelético, nuestro grupo de trabajo de ITRT ha practicado unas 800 infiltraciones de PRP en humanos y otras 80 en caballos deportivos sin haber registrado ninguna incidencia séptica ni otro efecto adverso, muy al contrario, nuestros resultados incentivan a progresar en el estudio porqué son muy satisfactorios (resultados comunicados, no publicados. R. Soler Rich. SETRADE 2004). Sin embargo tenemos conocimiento de que se han producido procesos sépticos muy graves que sólo son imputables a “mala praxis” y en ningún caso al PRP en sí.

Últimamente ha salido a la palestra la posibilidad de declarar el PRP como producto dopante ...

Es una paradoja, mientras algunos aún dudan de cualquier efecto biológico del PRP otros le conceden un alto potencial. La sospecha es lógica para alguien que no conozca el fundamento del método; se extrae sangre... se manipula... se infiltra.... El IGF, factor insulínico, es químicamente próximo a la STH... Sólo cuando se profundiza en el conocimiento se entiende que se trata de una terapia mediante recursos naturales que favorece la deseable curación de la lesión sin efectos sobre el rendimiento sistémico y que en cirugía tiene la misma consideración que un autoinjerto.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Anitua E y colbs. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91:4-15, 2004

Asakura, A. Myogenic Specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol*, 2002

Balius R. Patología Muscular en el Deporte. Ed . Masson. Barcelona 2005

Bittner, R.E. y colbs. Recruitment of bone-marrow derived cells by skeletal and cardiac muscle in adult dystrophic mdx mice. *Anat. Embryol. Berl.* 199, 391, 1999.

Brunner G y Blakytyn R. Extracellular regulation of TGF-beta activity in wound repair: growth factor latency as a sensor mechanism for injury. *Thromb Haemost* 92:253-61, 2004.

Damon SE y colbs. Retrovirally mediated over-expression of insulin-like growth factor binding protein 4: evidence that insulin-like growth factor is required for skeletal muscle differentiation. *J. Cell. Physiol.* 175, 109-120. 1998.

Deasy, B.M. y colbs. Muscle-derived stem cells: Characterization and potential for cell mediated therapy. *Blood Cells Mol. Dis.* 2001.

Engert, JC y colbs. Proliferation precedes differentiation in IGF-1 stimulated myogenesis. *J. Cell Biol.* 135, 431-440. 1996.

Ferrari, G y colbs. Muscle regeneration by bone marrow derived myogenic progenitors. *Science* 279, 1528, 1998.

Franchini, M y colbs. Efficacy of platelet gel in reconstruction bone surgery. *Orthopedics* 2005; 28:161-3.

- Fukuda, S. y colbs.* Muscle regeneration by reconstitution with bone marrow or fetal liver cells from green fluorescent protein gene transgenic mice. *J. Cell Sci.* 115, 1285, 2002.
- Gussoni, E. y colbs.* Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stemcell transplantation *Nature* 401, 390, 1999.
- Jankowski, R.J. y colbs.* Muscle derived stem cells. *Hum. Gene Ther.* 2002.
- Pennisi, E.* Bone marrow cells may provide muscle power. *Science* 279, 1456, 1998.
- Prisk V. y Huard J.* Muscle injuries and repair: The role of prostaglandins and inflammation. *Histol Histopathol.* 18: 1243-1256. 2003
- Li, Y y Huard, J.* Differentiation of Muscle-Derived Cells into Myofibroblast in Injured Skeletal Muscle. *American Journal of Pathology.* 2002:161:895-907.
- Miller, J.B. y colbs* Seeking muscle stem cells. *Curr. Top. Dev. Biol.* 1999.
- Romagnani P y colbs.* CXC chemokines : the regulatory link between inflammation and angiogenesis. *Trends in Immunology* 25: 201-209, 2004.
- Simon A.M. y colbs.* Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J. Bone Miner. Res.* 17, 963-976. 2002.
- Wang W y colbs.* Signaling mechanism of TGF-beta1 in prevention of renal inflammation: role of Smad7? *J Am Soc Nephrol* 16: 1371-83, 2005.
- Weyrich AS y Zimmerman GA.* Platelets: signalling cells in the immune continuum. *Trends in Immunology* 25:489-495, 2004.
- Williams, J.T. y colbs.* Cells isolated from adult human skeletal muscle capable of differentiating into multiple mesodermal phenotypes. *Am. Surg.* 1999.