

Buena práctica clínica en el uso de la medicina regenerativa en los deportistas

Good Clinical Practice in the use of regenerative medicine in athletes

Javier Narbona Cárceles¹, María Eugenia Fernández Santos²

¹Servicio de COT Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ²Directora de la Unidad de Producción del Hospital Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Como todos sabemos, en la última década se ha producido un verdadero “boom” en el uso de terapias celulares y productos como el Plasma Rico en Factores de Crecimiento y sus diferentes acepciones (en lo sucesivo, PRP). La facilidad de las técnicas de obtención, así como la aparente “inocuidad” o la sensación de ser técnicas con bajo riesgo ha provocado un importante incremento de su uso en ámbitos como la Medicina Deportiva. Pero debemos tener en cuenta de que así como existe una legislación clara para la regulación del uso de medicamentos, tratamientos quirúrgicos y trasplantes, el tratamiento con productos biológicos (terapia celular y PRP) también está sujeto a un marco legal del que, desgraciadamente, los profesionales no se encuentran plenamente informados ni concienciados. En el caso del PRP, al ser un producto obtenido mediante manipulación en laboratorio es considerado un medicamento consolidado (a diferencia por ejemplo de una transfusión sanguínea), y por tanto deberíamos aplicarlo cumpliendo la normativa establecida para su uso desde la Agencia Española del Medicamento (AEMPs) y las autoridades de cada una de nuestras comunidades autónomas¹; y en el caso de los diferentes tipos celulares, que aún no son tratamientos consolidados, se deberían aplicar previa autorización de la Agencia Española del Medicamento (AEMPs) al amparo de un ensayo clínico o como usos compasivos o especiales. En caso de que tengamos dudas de si nuestro producto es medicamento o no, siempre debemos consultar con los expertos de la Agencia y serán ellos quienes nos den la solución. Pero en muchos casos es el clínico quién utiliza este tipo de medicamentos bajo su cuenta y riesgo, la mayor parte de las veces amparado en la información ofrecida por los laboratorios en cuanto sus productos, entre ellos “la rapidez y facilidad con la que se obtiene el producto hace que no se considere medicamento”, “se hace en un sistema cerrado y no necesita autorización”, etc. así como la gran lista de

patologías que se pueden tratar con dichos productos. Ideas erróneas que desembocan un mal uso de estas terapias.

Al plantear el desarrollo de esta editorial teníamos la idea de centrarnos en las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en cuanto a la aplicación de productos de medicina regenerativa en nuestros deportistas, pero parece evidente que ningún profesional cuestiona su ética y su buen criterio clínico en este tipo de aplicaciones y, que quizá el problema radique en el desconocimiento que muchos de nosotros tenemos a la hora de discriminar entre los diferentes productos de los que disponemos, las consideraciones legales que exige el uso de cada uno, así como saber qué producto sería el más adecuado para tratar cada una de las patologías. Por ello hemos preferido exponer, a modo de resumen, cómo definimos cada producto.

Tipos celulares en investigación utilizados en traumatología/medicina deportiva

El tejido *gold standard* utilizado en el campo de la traumatología para su uso en medicina regenerativa es la médula ósea (MO), obtenida la mayor parte de las veces de cresta ilíaca. A partir de ella podemos obtener varios tipos celulares con especiales características en cuanto a su capacidad de división y diferenciación hacia tejidos distintos a su origen, dependiendo del microambiente que las rodee.

En medicina deportiva y traumatología, cuando se obtiene médula ósea es generalmente con el fin de utilizar las células troncales mesenquimales (células madre) presentes en ella. Pero hay que tener en cuenta que éstas se encuentran en una concentración muy baja. Al centrifugar la muestra empleando métodos como el gradiente de

Correspondencia: M^a Eugenia Fernández Santos
E-mail: mariuge@fibhgm.org

densidad (Ficoll) obtenemos la porción de la médula ósea formada por células mononucleadas, eliminando el plasma, eritrocitos y plaquetas. Estas células incluyen macrófagos, linfocitos, megacariocitos y células progenitoras hematopoyéticas entre otros. De todo este grupo celular obtenido, aproximadamente sólo 1 de cada 1.000 /100.000 células son las tan deseadas células mesenquimales. Si realizamos un "concentrado de médula ósea" (técnica muy extendida por diversos laboratorios y casas comerciales) únicamente estaremos obteniendo un producto concentrado con un alto número de células heterogéneo de las cuales muy pocas serán verdaderamente células mesenquimales. De ahí, que si realmente queremos obtener células mesenquimales debemos purificar la muestra eliminando el resto de las células no deseadas. Para ello se realizan técnicas de aislamiento basadas en la propiedad casi exclusiva de las células mesenquimales de adherencia al plástico. Las células se cultivan durante un período determinado, y gracias a dicha propiedad se van eliminando las células no deseadas quedando finalmente una muestra homogénea compuesta por células mesenquimales. Como paso final, debemos comprobar que dichas células cumplen dos requisitos más para poder afirmar que son células mesenquimales, que son: fenotipo positivo para los marcadores ($\geq 95\%$) CD105, CD73 y CD90, y, simultáneamente negativo para ($\leq 2\%$) para CD45, CD34, CD14 o CD11b, CD79a o CD19 y HLA-DR; y mostrar capacidad de diferenciarse a osteoblastos, condroblastos y adipocitos².

Solo, cuando obtengamos estas células mediante cultivo estaremos hablando de verdaderas células mesenquimales, si no se obtienen sin cultivo se tratará de un grupo de células entre las que se encuentran en un número muy bajo las células mesenquimales, pero nunca podremos decir que ese producto celular son células mesenquimales. Por ejemplo, si para el tratamiento de una necrosis avascular de cabeza femoral empleamos un concentrado de médula ósea (obtenido únicamente mediante aspiración y centrifugado), no podemos decir que aplicamos células mesenquimales.

Estas células son las más utilizadas en traumatología, y podemos encontrar varias publicaciones de grupos de investigación nacionales e internacionales sobre su uso en clínica, en patologías como osteoartritis de rodilla³⁻⁴ y pseudoartrosis⁵. Debemos tener en cuenta que aún con dichas publicaciones en la mano, el uso de las células mesenquimales todavía no se considera un tratamiento consolidado, es decir, no se considera demostrada su eficacia por lo que su uso debe realizarse al amparo de un ensayo clínico o como uso especial o compasivo, y por tanto siempre con la autorización de la AEMPs.

Otro de los tejidos utilizado como fuente celular es el tejido graso, obtenido a partir de liposucciones. A partir de este tejido y tras digestión enzimática conseguimos un producto celular denominado *Fracción del Estroma Vascular (SVF)*, de sus siglas en inglés, que podríamos asemejar a las células mononucleares obtenidas de MO, en cuanto a la heterogeneidad de tipos celulares de que se compone este producto. Entre ellos podremos encontrar células hematopoyéticas, fracciones muy pequeñas de progenitores endoteliales, de células mesenquimales, etc. producto utilizado por ejemplo en ensayos clínicos de regeneración cardíaca⁶ y, en este momento, aplicado por muchos de nuestros colegas en pacientes con un gran abanico de patologías en nuestro campo sin tener, en la

mayoría de los casos, evidencias científicas de la eficacia de dichos tratamientos; y lo que es más importante utilizándolos como tratamiento convencional cuando aún no es un producto consolidado ni autorizado por la AEMPs para uso clínico. Para ello nos amparamos, la mayoría de las veces, en que para su obtención utilizamos sistemas cerrados y mínima manipulación, que estas células van a tener el mismo fin que el que tienen en su tejido origen, etc. Pero no debemos olvidar que en todos estos casos debe ser la AEMPs quien, previa consulta, nos aclare si el producto que se desea utilizar en cada caso es o no un medicamento y por tanto si debe cumplir la legislación vigente para su uso⁷.

Tal y como describimos anteriormente con la MO, si ponemos las células SVF en cultivo conseguiremos, por su adherencia al plástico, *células mesenquimales procedentes de grasa*, también utilizadas en regeneración ósea pero en menor medida. Estas células presentan características similares a las obtenidas de MO.

Uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRP)

El PRP es uno de los productos más utilizados y demandados en nuestra práctica clínica^{8,9}. En este caso no vamos a profundizar en describir el PRP, ampliamente conocido por todos. Nos vamos a centrar en otros aspectos nada científicos, pero muy relevantes.

Como se puede observar se ha dado al PRP un tratamiento especial ya que no es un producto de terapia avanzada, no son células madre. Titular que podemos leer a menudo en la prensa cada vez que alguno de nuestros colegas lo aplica en algún deportista, con el daño que esto hace al buen uso del medicamento. La responsabilidad de la mala información que se transmite al público en general cuando "por vender más" damos este tipo de información es nuestra y solo nuestra. No solo cuando sale publicado en la prensa, también cuando somos capaces de anunciar el producto como si de una "pócima mágica" se tratara, capaz de "curar" todo tipo de dolencias y pudiendo ser aplicada las veces que sea necesario. La mayoría de las veces sin mucha evidencia científica. Debemos tener claro que al tratarse de un medicamento este tipo de publicidad no está permitida, nuestra obligación como profesionales es cumplir con rigurosidad la legislación existente, fundamento de las Buenas Prácticas Clínicas que deben definir a los profesionales de la práctica clínica en general.

Otro aspecto importante a tener en cuenta con nuestros pacientes es su seguimiento. Cada vez que tratemos a un paciente con productos de terapias avanzadas o con medicamentos tipo PRP, deberíamos contar con la ayuda de expertos de todas las disciplinas que actualmente lo aplican para conocer en qué casos está recomendado su uso¹⁰ y hacer un cuidadoso seguimiento de los mismos. Así mismo, en los casos de tratamiento que esté catalogado como medicamento, debemos comunicar a la mayor brevedad cualquier sospecha de reacción adversa al mismo a los centros de farmacovigilancia de cada comunidad autónoma. Podemos encontrar información de cómo hacerlo en la página de la AEMPs: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>.

Bibliografía

1. Informe de AEMPs sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. Informe/IV/23052013. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>.
2. Dominici M, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-7.
3. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, *et al.* Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1681-90.
4. Soler R, Orozco L, Munar A, Huguét M, López R, Vives J, *et al.* Knee. Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration. 2016 Jan 9. pii: S0968-0160(15)00182-9.
5. Giannotti S, Trombi L, Bottai V, Ghilardi M, D'Alessandro D, Danti S, *et al.* Use of autologous human mesenchymal stromal cell/fibrin clot constructs in upper limb non-unions: long-term assessment. *PLoS One*. 2013;8(8):e73893.
6. Perin EC, Sanz-Ruiz R, Sánchez PL, Lasso J, Pérez-Cano R, Alonso-Farto JC, *et al.* Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial.
7. Caplan AI. Adult Mesenchymal Stem Cells: When, Where, and How. *Stem Cells Int*. 2015;2015:628767.
8. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, *et al.* Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM R*. 2016;8(1):1-10; quiz 10.
9. Martínez-Zapata MJ, Orozco L, Balias R, Soler R, Bosch A, Rodas G, *et al.* PRP-RICE group. Efficacy of autologous platelet-rich plasma for the treatment of muscle rupture with haematoma: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Blood Transfus*. 2016 May;14(2):245-54.
10. Legislación e información sobre terapias avanzadas, Agencia Española del Medicamento. <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/terapiasAvanzadas/home.htm>

XXVI International Conference on Sports Rehabilitation and Traumatology

The Future of Football Medicine

Camp Nou, Barcelona

13th - 15th May, 2017



**ISOKINETIC
MEDICAL
GROUP**



Hosted by:



FCBARCELONA

BOOKINGS & INFORMATION
conference@isokinetic.com

www.FootballMedicineStrategies.com

