

REDUCIENDO EL TIEMPO DE LA RECUPERACIÓN DESPUÉS DE LAS LESIONES DEL MÚSCULO

REDUCING THE RECOVERY TIME AFTER MUSCLE INJURIES

Las lesiones del músculo constituyen entre el 10% y 55% de todas las lesiones relacionadas con el deporte. Pueden tener etiologías traumáticas, químicas, isquémicas, o neurológicas³. Las modalidades del tratamiento actual incluyen la reparación quirúrgica, reposo, aplicación de hielo o calor, hidroterapia, compresión, elevación, inmovilización, y NSAIDs¹. Sin embargo, ninguno de estas modalidades del tratamiento se han mostrado capaces para alterar el curso natural de curación del músculo.

La sucesión de eventos que se dan después de la lesión del músculo (las fases de degeneración, inflamación, regeneración, y fibrosis) se producen a lo largo de un periodo continuo de tiempo. La fase degenerativa tiene lugar durante las primeras 48 horas post-lesión y se caracteriza por el apoptosis del sarcolema y la emanación de calcio. La fase inflamatoria empieza 48-96 horas después de la lesión del músculo: se reclutan neutrofilos y macrófagos al sitio de lesión, se eliminan los restos necróticos, y se prepara la zona de lesión para la regeneración.

En esta fase intervienen factores diversos como el interleukin-1, interleukin-6 (IL-1 y -6), necrosis del tumor factor- α (TNF- α), metaloproteinasas de la matriz 2 y 9 (MMP-2 y -9), chemoattractant del monocito proteína-1 (MCP-1), factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), factor de crecimiento de nervio (NGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y la familia de Wnt de proteínas^{2,4}. La fase regenerativa empieza aproximadamente 1 semana tras la lesión, alcanza sus máximos

durante la semana siguiente, entonces progresivamente descende¹⁻⁴. Esta fase por la expresión de factores de transcripción músculo-específica (Myf-5, MyoD, MRF4) está caracterizada por el estímulo y proliferación de células satélite que diferencian en miotubes e intentan sanar el músculo⁴.

Si la fase regenerativa es ininterrumpida, el músculo probablemente sanaría sin restos de cicatriz. Sin embargo, esta fase acaba prematuramente debido a la producción simultánea de tejido fibroso. Por lo tanto es la fase fibrótica la que finalmente determina la magnitud de músculo que sana⁴. La fibrosis empieza durante la 2ª semana después de la lesión del músculo y continúa durante por lo menos 30-35 días^{1,2}. La fibrosis y formación de la cicatriz aumentan progresivamente mientras disminuye la regeneración. Estos impiden el proceso regenerador y evitan la plena recuperación histológica y funcional^{2,3}.

El enfoque principal de investigación es la curación del músculo y por consiguiente completar la regeneración del músculo sin la iniciación de la fibrosis. La fibrosis del músculo se media por el Factor-B1 de Transformación del Crecimiento (TGF-B1). TGF-B1 estimula la deposición de colágeno, llevando a la formación de tejido fibrotico cicatrizante. Este factor causa en las células del músculo in vitro una regulación a la baja de la expresión de la proteína miogénica.

Animales inyectados intramuscularmente con la proteína de TGF-B1 comenzaron la formación

Fu FH
Weiss KR
Zelle BA
University
of Pittsburgh
School of
Medicine
Department
of Orthopaedic
Surgery
Division
of Sports
Medicine
Pittsburgh
USA

Fuente: The Accelerated Rehabilitation of the Injured Athlete

Editado: Roi G, Nanni G
ISBN: 88-901748-0-3

Education & Research Department Isokinetic
(Via Castedebbole 8/4-40132 Bologna, Italia).
Abril 2005

del tejido cicatrizante en el lugar de la inyección⁴. Finalmente, la expresión aumentada de TGF-B1 corresponde temporalmente con la invasión de miofibroblastos y formación de la cicatriz³. Por consiguiente, muchos nuevos métodos de sanar músculo involucran la inhibición de TGF-B1. La adicción *in vivo* de decorin, antagonista de TGF-B1, puede prevenir la fibrosis del músculo⁴. La inyección directa de decorin en modelos de animal con lesión de músculo neutraliza TGF-B1, previniendo la fibrosis y mejorando la reparación del músculo²⁻⁴. Otros antagonistas de TGF-B₁ (el γ -interferón, suramin) han mostrado protección de la fibrosis del músculo⁴. Ambos son candidatos atractivos para los protocolos de regeneración de músculo y su uso para otras aplicaciones ya es aceptado por la FDA. De éstos, el suramin (un antiparasítico y medicamento antitumoral) es deseable pues su efecto lateral es mucho menor que γ -interferón. Se comporta como un inhibidor competitivo de TGF-B₁ ligando a su receptor y bloqueando sus acciones². La inyección directa de suramin en el músculo lesionado 14 días post-lesión previno la fibrosis del músculo. Las concentraciones altas de suramin eran más eficaces que las más bajas dosis, por criterio histológico y biomecánico. En 4 semanas post-lesión el músculo tratado con suramin recobró el 84% de su fuerza².

Aparte de bloquear los efectos de TGF-B₁ los esfuerzos orientados a los factores de crecimiento anabólico del tejido muscular están bajo

investigación. Los factores de crecimiento Insulin-like (IGF-1 y 2) son mitogénicos para los mioblastos y el IGF-1 de los modelos animales ha demostrado un aumento en el número de miofibras regeneradas después de la lesión del músculo⁴. Las células músculo-derivadas tratadas con el adenovirus para IGF-1 demostraron el potencial de curación mayor que el virus solo². En modelos de lesión del músculo del ratón, IGF-1, FGF, y NGF inyectados a post-lesión los días 2, 5, y 7 han mejorado la regeneración del músculo. Esto se comprobó por una mejor histología y fuerza de fibrilar².

Basado en los éxitos de anti-TGF-B₁ y efectos de factor de crecimiento en el músculo a sanar, parecía lógico que una combinación de estos pudiera dar un efecto sinérgico. Sin embargo, la combinación de IGF-1 y terapia de proteína de decorin estaba inconclusa. Globalmente, se apreció el aumento del número y diámetro de fibras regeneradoras del músculo pero no había ninguna diferencia significativa entre heridas tratadas con el decorin e IGF-1 contra aquéllas tratadas con el decorin solo³. Estos datos sugieren que otros factores además de TGF-B₁ pudieran ser causantes de la fibrosis del músculo, y la terapia de combinación con otros factores debe investigarse.

Se necesitan investigaciones adicionales para descubrir otros mediadores de fibrosis, factores del crecimiento anabólico, y terapia de combinación que combinará estos adelantos con la terapia del gen e ingeniería del tejido.

B I B L I O G R A F Í A

1. Chan *et al.* The Use of Suramin, an Antifibrotic agent, to Improve Muscle Recovery After Strain Injury. *Am J Sports Med* 2005;33:43-51.
2. Huard *et al.* Gene Therapy and tissue engineering for sports medicine *J Gene Med* 2003;5:93-108
3. Sato *et al.* Improvement of Muscle Healing Through Enhancement of Muscle Regeneration and prevention of Fibrosis. *Muscle & Nerve* 2003;28:365-72 .
4. Bedair *et al.* Skeletal muscle regeneration: an update on recent findings. *Current Opinon in Orthopaedics* 2004,15: 360-3.