

De la anti-inflamación a la regulación de la inflamación en las lesiones deportivas

Tomás F. Fernández Jaén¹, Ascensión Fernández Jiménez¹, Francisco Esparza Ros¹, Isabel Guillén Vicente^{1,2}, Pedro Guillén García^{1,3}

¹Servicio Medicina y Traumatología del Deporte Clínica CEMTRO. Madrid.

²Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología Clínica CEMTRO. Madrid.

³Cátedra de Traumatología del Deporte. Universidad Católica de Murcia. UCAM.

Recibido: 05.06.2013

Aceptado: 14.06.2013

Resumen

Desde la antigüedad se pensaba que la inflamación era un proceso patológico que debía ser bloqueado con los medios terapéuticos disponibles, este pensamiento ha hecho que el uso de técnicas y fármacos antiinflamatorios proliferen y sean de práctica habitual, extendida e indiscriminada en la población en general y en los deportistas en particular. Los conocimientos de la biología y fisiología de la reparación de los tejidos demuestran cada vez con más frecuencia que el proceso inflamatorio pone en marcha los mecanismos intrínsecos de reparación y regeneración de los tejidos dañados de forma traumática, circunstancia frecuente en el mundo del deporte.

El presente artículo define a la inflamación como el conjunto de fenómenos bioquímicos y celulares que ponen en marcha los mecanismos para la restauración del tejido lesionado, por otra parte, realiza una revisión de los conocimientos actuales sobre la reparación y regeneración tisular de los tres tejidos principales del aparato locomotor (hueso, músculo y tendón), y explica las fases de inflamación, de degeneración y revascularización, de proliferación celular y producción de la matriz extracelular, y por último, la fase de modelación y adaptación funcional.

La evolución de un tejido dañado hacia fibrosis o regeneración completa dependerá de qué hecho bioquímico o celular predomine en el foco de la lesión durante la fase inflamatoria, por este hecho deberíamos comenzar hablar de la regulación de la inflamación y abandonar la anti-inflamación. Se hacen necesarios más estudios e investigaciones de ciencias básicas para definir los nuevos tratamientos ante la lesión deportiva y su utilización por los clínicos.

Palabras clave:

Lesiones deportivas.
Inflamación. Anti-inflamación.
Tratamientos. Reparación.
Regeneración.

From the anti-inflammation to the regulation of inflammation in sports injuries

Summary

In ancient times inflammation was regarded as a pathological process that had to be blocked with all the therapeutic means available. This thought has made the use of anti-inflammatory drugs and techniques proliferate and become of common practice, widespread and indiscriminately used in the general population and especially in athletes. The knowledge of the biology and physiology of tissue repair shows increasingly more often that the inflammatory process starts internal mechanisms of repair and regeneration of the tissue damaged by trauma, this being a common situation in the world of sports.

This article defines inflammation as the set of biochemical and cellular mechanisms that start the restoration processes in the damaged tissue. It also reviews the current knowledge about tissue repair and regeneration of the three main musculoskeletal tissues (bone, muscle and tendon). Furthermore, it explains the phases of inflammation, degeneration and revascularization, cell proliferation and production of extracellular matrix, and lastly, there modeling phase and functional adaptation.

The evolution of a damaged tissue to either fibrosis or complete regeneration depends on the predominant biochemical or cellular process in the site of injury during the inflammatory phase. For this reason, we should start talking about the regulation of inflammation and abandon the anti-inflammation concept. More studies and basic sciences research are needed in order to define new ways to treat sports injuries and to use it for clinicians.

Key words:

Sports injuries. Inflammation. Anti-inflammation. Treatments. Reparation. Regeneration.

Correspondencia: Tomas F. Fernández Jaén

E-mail: tomas.fernandez@clinicacentro.com

Introducción

Los seres vivos están formados por un conjunto de células que se organizan en tejidos que trabajan de forma armónica para integrar un cuerpo visible y compacto. Este conjunto ordenado, armónico y estructurado de diferentes tipos de tejidos (piel, músculos, hueso, hígado...), conectados por los vasos sanguíneos y nervios conforman a los seres humanos. La red vascular, como principal vía de intendencia y logística de los tejidos suministra nutrientes (carbohidratos, lípidos, vitaminas, proteínas), medios de defensa (inmunoglobulinas, leucocitos...), sustancias químicas algunas actúan de mensajeros intercelulares celulares (hormonas...). El sistema nervioso recibe por medio de distintos receptores información aferente que llega al cerebro y envía información eferente para dirigir, coordinarlos movimientos como en el caso del sistema locomotor.

Cada tejido de forma esquemática se compone a su vez por tres elementos bien diferenciados:

- El soporte, es la estructura que sostiene al resto de los elementos, suele ser fibrilar, habitualmente de estructura proteica, forma una malla tridimensional y estructura el tejido.
- Las sustancias químicas que comprenden: los iones, interleukinas, hormonas, factores de crecimientos, citoquinas... que junto al soporte antiguamente se le denominaba matriz extracelular o sustancia fundamental.
- Células, cada tejido tiene un tipo celular específico y diferenciado así el cartílago tiene condrocitos, el tendón posee tenocito y en menor cuantía fibroblastos, por otra parte también existen otras poblaciones celulares menos diferenciadas y más indiferenciadas, como las células madres que hablaremos más adelante en el texto¹.

Fisiológicamente los seres humanos estamos en un proceso constante de renovación celular. Cada tipo celular tiene una vida media que condiciona la apoptosis (muerte celular programada). Este ciclo de transformación progresivamente es más defectuoso por lo que conduce inexorablemente a la vejez. Los tejidos sufren un proceso constante de degeneración y muerte que condiciona un reemplazamiento por células nuevas, fibras... este proceso de degeneración, muerte, renovación tiene una duración temporal distinto para cada tejido. El tiempo de duración de este ciclo es diferente para cada tejido, no mueren al mismo tiempo todas las células que componen un tejido, la renovación de los distintos componentes de los tejidos no es uniforme, ni homogénea, ni se renuevan de la misma forma. Este proceso de transformación puede ser modificado por agente internos (respuesta inmunológica, enfermedades, nivel de oxígeno) y o externos (aporte de nutrientes, tóxicos, ejercicio físico...), por lo que la reconstitución tisular no es perfecta, se produce un tejido degenerado, alterado, degradado que no cumple perfectamente con sus funciones biológicas y biomecánicas. Permanecemos y a la vez cambiamos.

La duración del ciclo de la vida de las distintas especies condiciona por una parte que el proceso de la renovación sea más rápido y por otra, tenga mayor número de deficiencias biológicas, estructurales, con lo que la evolución a la vejez también sea más veloz. Por otra parte, el tiempo medio del ciclo de la renovación depende del tipo de metabolismo del tejido, si es oxígeno dependiente es más rápido (ejemplo la músculo) y

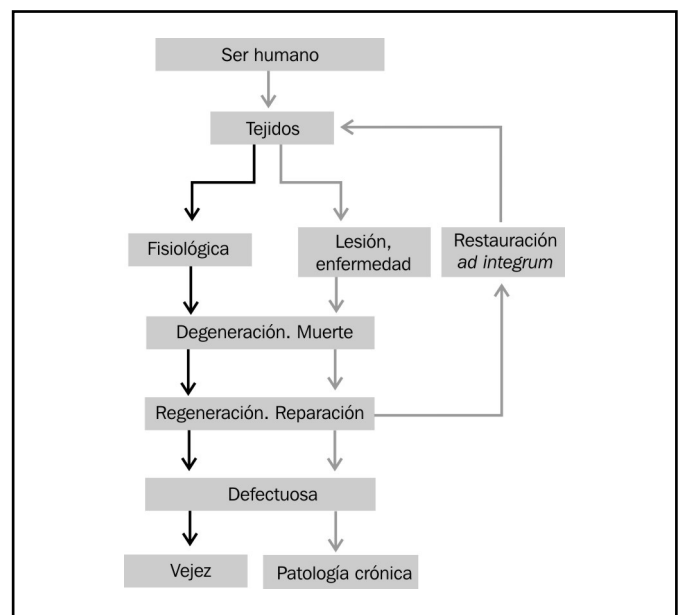
si no depende del oxígeno es más lento (tendón); como de la estructura histológica que predomine, si es fibrilar es más lento, si es celular es más rápido. Por último este ciclo de renovación varía en las especies. Cuanto más diferenciadas y especializadas son las células menor capacidad para renovarse y replicarse. Como ejemplo de duración de la vida media señalamos a las células de la piel con vida corta (7-14 días), media como las células sanguíneas 120 días y permanentes como las neuronas.

Además, los tejidos pueden ser dañados por factores intrínsecos o extrínsecos que causan una lesión o una enfermedad que al mismo tiempo producen fenómenos de degeneración y muerte...en estos casos, el proceso de restauración tisular puede ser perfecto (*ad integrum*) o defectuoso, este último configura un tejido anómalo con fenómenos degenerativos, con menos resistencia biomecánica, soporta menos las exigencias mecánicas del ejercicio físico, de esta manera se cierra el ciclo de la mayoría de las lesiones crónicas en el deporte.

En resumen, los seres vivos estamos sometidos a un proceso de renovación constante con fenómenos de muerte, reparación y regeneración tisular. Como conjunto permanecemos estables en el tiempo y a la vez cambiamos, se modifican nuestros tejidos, se adaptan al medio, envejecen, es una concepción dinámica de ser humano y de las lesiones deportivas. La vida media de cada tejido es diferente, este hecho condiciona que el proceso de renovación global no sea homogéneo, ni se realice de forma uniforme en todo el cuerpo humano además es parcialmente defectuoso y deficiente en la sustitución del tejido dañado lo que condicionará por una parte determinadas patologías y por la otra, la vejez (Figura 1).

En el curso de restauración de un tejido dañado existen dos conceptos claramente marcados, la reparación que es el proceso de restauración o de reemplazo de un tejido cuando no hay muerte celular y se forma un tejido semejante, similar al tejido lesionado o fibrosis cicatricial. La regeneración, cuando si ha existido muerte celular, se forma un tejido

Figura 1. Esquema del ciclo de degeneración, muerte, regeneración y reparación fisiológica y patológica en el ser humano.



igual al dañado como por ejemplo la córnea, el hígado o el hueso, de estos conceptos se deduce que la terapia regenerativa, comprende aquellas medidas, procedimientos, métodos, técnicas terapéuticas encaminadas a reemplazar un tejido muerto, necrosado por otro que cumpla las mismas funciones biológicas.

Cada día está más claro que durante la restauración de un tejido dañado existe una combinación de los mecanismos de reparación/regeneración. El ambiente bioquímico, celular que predomine en el foco de la lesión condicionará la dominancia de los mecanismos de reparación sobre los de regeneración o viceversa. Hoy en día estamos empezando a comprender, manejar, dirigir, controlar el ambiente bioquímico inflamatorio producido en las lesiones agudas deportivas. Estamos en el concepto de la bio-regulación de la inflamación. Desarrollamos la medicina personalizada e individualizada aplicada al deportista, al tipo y fase de la lesión, etc. Dentro de las terapias regenerativas, podemos diferenciar la ingeniería tisular, para la creación de tejidos, y la terapia celular que usa las células para la restauración de lesiones.

El ejercicio físico como causa del daño tisular

Durante la actividad física y el ejercicio se produce un daño no homogéneo en los tejidos del aparato locomotor, especialmente en músculo, tendón y hueso, por el desigual reparto de las cargas a lo largo de los mismos. El daño producido puede ser de mayor extensión o de menor entidad, se puede localizar a nivel de nivel de las fibras, de las células o dañar todo el tejido.

En el presente trabajo vamos a tratar de estudiar y analizar los mecanismos que se ponen en marcha cuando el daño produce una rotura del tejido implicado.

En el caso del tendón, dependiendo de la intensidad y de la extensión puede provocar una reacción tisular de mayor o menor envergadura, de forma genérica cuando el daño abarca las fibras de colágeno o del soporte los mecanismos de reparación implican a las metaloproteinasas, colagenasas, enzimas que producen una degeneración focalizada de las fibras, se producen mediadores químicos que estimulan las células productoras de fibras, en el caso del tendón son los fibroblastos y células más diferenciadas como los tenocitos. En otro aspecto, cuando existe una rotura parcial o fibrilar del tendón se producen unos mecanismos de reparación que promueven diversas sustancias químicas entre ellas los factores de crecimiento, células residentes como los tenocitos comprometidos en el balance, producción y destrucción del matriz celular y células madres que se diferenciarán entenocitos, adipocitos, o líneas condrogénicas y osteogénicas dependiendo de determinados factores así como de los mecanismos que de carga los que están sometidos el tendón durante el proceso de reparación^{2,3}. Existen diferencias regionales mecánicas, estructurales y propiedades bioquímicas del tendón patelar. La cantidad de uniones cruzadas (*crosslinking*) de las fibras de colágeno determina la resistencia mecánica del tejido tendinoso. Es desigual por la diferente distribución de las cargas y por tanto del daño^{4,5}. En el tendón existen también factores que influyen en la lesión:

- Factores intrínsecos: personales, constitucionales, enfermedad... alineación, varo/valgo, *recurvatum*, biomecánicos, longitud ten-

dinosa, relación grosor del tendón/potencia muscular, brazo de palanca.

- Factores extrínsecos: carga, intensidad de carga, frecuencia de carga, entrenamiento, gesto técnico, tiempos de descansos... drogas, quinolonas, estatinas, retinoico⁶⁻⁸.

Los procesos defectuosos de restauración tendinosa condicionan una alteración de la normal distribución de la curación, crónicamente la ausencia de células inflamatorias, pobre respuesta curativa, degeneración no inflamatoria intratendinosa de colágeno, desorientación y delgadez de las fibras, hiper celularidad, crecimiento vascular disperso, aumento interfibrilar de glucosaminos, alteración de la matriz, combinada de expresión de proteoglicanos y aumento del ratio colágeno III/I, aparece en las tendinopatías calcificadas⁹⁻¹². Como vemos la degeneración tendinosa condiciona menor resistencia a la carga hace que el ejercicio físico produzca rotura parcial microscópica de los tendones que en los viejos la rotura tendinosa es por tener una base degenerativa¹³⁻¹⁵.

En relación al hueso, desde la visión dinámica y como estructura viva también sufre el proceso de renovación y adaptación constante al medio ambiente externo. Cuando las fuerzas fisiológicas continuadas sobrepasan el umbral de tolerancia la carga producen daño a nivel de las microestructura tisular por fatiga del hueso, se produce un proceso inflamatorio localizado. Este perjuicio debilita el hueso y está asociado tanto a la apoptosis de los osteocitos y la activación de la remodelación. Este proceso no es solo el principal mecanismo por el que el daño es resuelto¹⁶. La microestructura ósea se relaciona con las propiedades mecánicas, la resistencia al daño y a la evolución de la línea de rotura. Las osteonas secundarias tienen más relación con la línea de fractura que las antiguas osteonas¹⁷. La reabsorción ósea que sucede en la zona de carga ósea puede ser potencialmente la causa del daño óseo durante la fractura de estrés¹⁸. El incremento de la reabsorción profunda en relación al espesor de las trabéculas puede ser responsable de la perforación trabecular en la osteoporosis más que una simple fractura trabecular debido a la insuficiencia ante la carga¹⁹.

A nivel muscular, la lesión durante las primeras 24-48 horas origina hematoma por extravasación de sangre de los vasos sanguíneos rotos, inflamación, liberación de citocinas estimulación celular de macrófagos, neutrófilos. Se produce un reclutamiento de macrófagos con lo que comienzan los fenómenos degenerativos. La inflamación va a producir degeneración fibrilar de las proteínas miofibrilares: la actina y miosina que son los objetivos fundamentales de la degeneración fibrilar y celular. Se promueve una vasodilatación y angiogénesis mediada por *Platelet-Derived Growth factor-D* (PDGF-D) y *Vascular Endothelial Growth factor-E* (VEGF-E). Diversos estudios demuestran la capacidad del VEGF para producir angiogénesis y vasodilatación, estimulan la capa de pericitos de los vasos sanguíneos para estimular la angiogénesis y aumenta la presión intersticial sanguínea y la maduración de los vasos sanguíneos. El óxido nítrico (NO) que es el más potente de los vasodilatadores es producido a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintetasa endotelial. La inhibición de esta enzima condiciona una disminución de la sección transversal y de la fuerza músculo-tendinosa. En fases más posteriores se produce una estimulación de las células satélites que dependiendo de los factores químicos predominantes en el foco de lesión producirán una regeneración de la fibra muscular, fibrosis, o una metaplasia tisular o un tejido de reparación con mayor o menor

proporción de regeneración, fibrosis o metaplasia²⁰. En resumen existirán fases de hematoma, inflamación, degeneración, regeneración, remodelación²¹⁻²³.

La inflamación general

Podemos considerar la inflamación como el conjunto de fenómenos químicos, celulares y físicos que de forma localizada se producen cuando ha actuado un agente lesivo en un tejido. Macroscópicamente fue descrita en la época griega y romana por Celso que identificaba 4 signos cardinales de la inflamación. Actualmente se pueden reconocer sus 5 signos cardinales, que son: tumor por aumento del volumen debido a la acumulación de líquidos en el espacio tisular; rubor y calor fundamentalmente producidos por la vasodilatación y el aumento de la actividad metabólica en el foco de la lesión; el dolor por estimulación de las fibras nociceptiva y la impotencia funcional relativa.

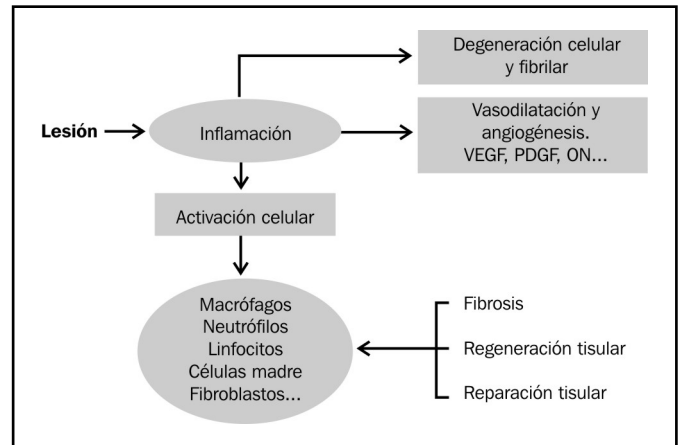
En el momento que un tejido es dañado se produce un proceso de inflamación que comprende bioquímicamente: liberación de más de 40 enzimas hidrolíticas, metaloproteinasas y moléculas tóxicas; interleuquinas; citoquinas; liberación de productos plaquetarios; moléculas de adhesión: *P-selection*, *L-selection* y *E-Selection*; factores de crecimiento: IGF-1, HGF, EGF, TGF- α , TGF- β , PDGF-AA, PDGF-BB, bFGF, aFGF, NGF, LIF, VEGF, ON²⁴⁻²⁹, activación de neutrófilos y neutrofilia, activación de macrófagos, linfocitos, células mononucleares condicionando fenómenos de degeneración celular y fibrilar, además de producir una vasodilatación y aumento del proceso de angiogénesis con el fin de aumentar el recambio celular y químico en el foco de lesión, incrementar el aporte de oxígeno y de nutrientes.

La activación celular, puede estimular las células madres, diferenciándose a células del tejido base, como por ejemplo en fibra muscular en el caso del músculo, en tenocitos en caso de tendón..., o en otro tipo celular, aumentando los fenómenos de reparación: macrófagos, leucocitos, linfocitos, se van a encargar de fagocitar los detritus, las fibras degeneradas, en definitiva limpiar el foco de lesión de las estructuras tisulares dañadas y degeneradas, de las sustancias químicas tóxicas por la degradación tisular y de detritus metabólicos.

Según predomine un tipo celular activado, se podrá restaurar a un tejido nuevo, *ad integrum*, por ejemplo en el hueso o hígado, aun tejido similar, fibrocartilago, músculo con fibrosis, u otro tipo de tejido como una metaplasia ósea en el caso de la miositis osificante, o fibrosis/cicatriz que en el caso del hueso es una pseudoartrosis. En definitiva, dependiendo del ambiente que exista en el foco de lesión un tejido podrá restaurarse desde una regeneración tisular completa hasta una cicatriz pasando por un amplio abanico de posibilidades (Figura 2).

Por tanto, la inflamación tiene un papel fundamental en la puesta en marcha de los mecanismos de reparación, regeneración de los tejidos. En el mundo del deporte, se produce inflamación tisular como consecuencia del ejercicio físico, traumatismos directos e indirectos. Esta inflamación condiciona la restauración tisular adecuada a la carga física suministrada y al deporte practicado también sirve con señal de aviso ante las sobrecargas mecánicas manifestando los signos clínicos descritos anteriormente, evitando la progresión de las lesiones de estrés o sobrecarga.

Figura 2. Papel de la inflamación durante el daño tisular.



Fases de la reparación/ regeneración tisular general

Desde hace años, se conoce las distintas fases de la restauración de un tejido. No son fases teóricamente tan diferenciadas sino que se solapan unas con otras. Debemos insistir en el conocimiento de estas fases porque nos enseñan que un tejido no se restaura de forma uniforme a lo largo del tiempo porque los fenómenos químicos y celulares predominantes son diferentes de una fase a otra, además hay que tenerlo en cuenta para la indicación del tratamiento de cada tipo de lesión, deberíamos potenciar, ayudar los fenómenos que son positivos para la regeneración tisular e inhibir, bloquear los que son negativos y que predisponen para la formación de fibrosis o de la reparación defectuosa. Evidentemente, no podemos tratar con la misma terapia una fractura ósea o una rotura muscular a las 24 horas de producirse que a las 3 semanas de evolución.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la duración de las distintas fases varían según el tejido lesionado en función de la composición del soporte, tipo celular que predomine, aporte sanguíneo, nutrientes y oxígeno en el foco de la lesión, estos son factores limitantes de la calidad y tiempo de la restauración tisular, como ejemplo la fase inflamatoria en el músculo dañado dura 24-48 horas y sin embargo en el tendón una semana.

Las fases que presentan todos los tejidos son:

- Fase de inflamación.
- Fase de degeneración y revascularización
- Fase proliferación celular y producción de la matriz extracelular.
- Fase de modelación y adaptación funcional.

Conclusiones

Este trabajo evidencia que la inflamación es un proceso imprescindible en los procesos de reparación y regeneración de los tejidos dañados tanto en la vida normal como en la deportiva, pero además también es necesario para la adaptación de los tejidos implicados en el deporte, al

ejercicio físico y a las cargas mecánicas. Cada día es más necesario que los médicos y los traumatólogos del deporte conozcan la fisiología de la reparación y para comprender el proceso de restauración de un tejido dañado, saber en qué fase está, que procesos o fenómenos predominan y cuál es el mejor tratamiento para ese tejido y en esa fase de la evolución con el fin de promover los fenómenos de regeneración frente a los procesos de reparación. Estamos viviendo el cambio de concepto de anti-inflamación, de bloquear los fenómenos bioquímicos y celulares a considerar que la inflamación que se produce después de un daño tisular es un tipo de inflamación positiva que debemos empezar a conocer para regularla, controlarla y reconducirla hacia los aspectos positivos de la restauración de un tejido, esto es la regeneración tisular. Tendremos en el futuro que aprender más sobre la regulación de la inflamación, para que la estimulación celular sea la deseable.

Son necesarios más estudios de ciencias básicas que completen este trabajo para su utilización por los clínicos.

Agradecimientos

A mi mujer que todo lo aguanta.

A mi madre por estar ahí.

Bibliografía

- Fernández-Jaén TF, Baró Pazos F, Fernández Jiménez A, Guillén Vicente M, Guillén García P. Current concepts in the physiopathology of tendinopathies. Tissue engineering. *Apunts Med Esport*. 2010;45(168):259-64.
- Zhang J, Wang JH. Mechanobiological response of tendon stem cells: implications of tendon homeostasis and pathogenesis of tendinopathy. *J Orthop Res*. 2010;28:639-43.
- Abate M, Gravare-Silbernagel K, Siljeholm C, Di Iorio A, De Amicis D, Salini V, et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Res Ther*. 2009;11:235.
- Hansen P, Haraldsson BT, Aagaard P, Kovanen V, Avery NC, Qvortrup K, et al. Lower strength of the human posterior patellar tendon seems unrelated to mature collagen cross-linking and fibril morphology. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):47-52.
- Hansen P, Hassenkam T, Svensson RB, Aagaard P, Trappe T, Haraldsson BT, et al. Glutaraldehyde cross-linking of tendon-mechanical effects at the level of the tendon fascicle and fibril. *Connect Tissue Res*. 2009;50(4):211-22.
- Collins M, Raleigh SM. Genetic Risk Factors for Musculoskeletal Soft Tissue Injuries. *Med Sport Sci*. 2009;54:136-49.
- Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C. Tendinosis disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):367-72.
- Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martín MJ, Muñiz J, Naya C, Bouzas-Mosquera A, et al. Quinolone-related Achilles tendinopathy in heart transplant patients: incidence and risk factors. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(1):46-51.
- Ryan M, Grau S, Krauss I, Maiwald C, Taunton J, Horstmann T. Kinematic analysis of runners with achilles mid-portion tendinopathy. *Foot Ankle Int*. 2009;30(12):1190-5.
- Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors-diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop*. 2009;80(6):693-703.
- Lui PP, Chan LS, Lee YW, Fu SC, Chan KM. Sustained expression of proteoglycans and collagen type III/type I ratio in calcified tendinopathy model. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):231-9.
- Fernández-Jaén TF, Guillén-García P, Padrón M, Fernández-Jiménez A, Guillén-Vicente M. Conceptos actuales de la lesión tendinosa. Criterios Terapéuticos. *Arch Med Deporte*. 2010;Vol XXVI;140:477-89.
- Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Tsokos M, Mentlein R. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;420:286-91.
- Trobisch PD, Bauman M, Weise K, Stuby F, Hak DJ. Histologic analysis of ruptured quadriceps tendons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:85-8.
- Van Schie HT, Bakker EM, Cherdchutham W, Jonker AM, Van de Lest CH, Van Weeren PR. Monitoring of the repair process of surgically created lesions in equine superficial digital flexor tendons by use of computerized ultrasonography. *Am J Vet Res*. 2009;70:37-48.
- Martin RB. Fatigue microdamage as an essential element of bone mechanics and biology. *Calcif Tissue Int*. 2003 Aug;73:101-7.
- Kennedy OD, Brennan O, Mauer P, Rackard SM, O'Brien FJ, Taylor D, et al. The effects of increased intracortical remodeling on microcrack behaviour in compact bone. *Bone*. 2008;43:889-93.
- Van Oers RF, Van Rietbergen B, Ito K, Huiskes R, Hilbers PA. Simulations of trabecular remodeling and fatigue: Is remodeling helpful or harmful?. *Bone*. 2011; 1;48(5):1210-5.
- McNamara LM, Prendergast PJ. Perforation of cancellous bone trabeculae by damage-stimulated remodelling at resorption pits: a computational analysis. *Eur J Morphol*. 2005; 42:99-109.
- Fernández-Jaén TF, Guillén-García P. *Sports injuries. New protocol for muscle injury treatment*. Berlín: Ed Springer_Verlag, 2012;887-92.
- Jiménez-Díaz F. Muscular injuries in Sports. *Int. J. Sports Sci*. 2006;2:55-67.
- Järvinen T, Järvinen T, Käätiäinen M, Kalimo H, Järvinen M. A. Muscle injuries: biology and treatment. *Am J Sports Med*. 2005;33:745-64.
- Peña J, Jimena I. VI Curso de Medicina y Traumatología del Deporte. Avances en el proceso de la regeneración muscular. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. *Quaderna Editorial*. 2008; 127-44.
- Huard J, Li Y, Fu F. Muscle injuries and repair: Current Trends in Research. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84:822-32.
- Toumi H, F'guyer S, Best TM. The role of neutrophils in injury and repair following muscle stretch. *J Anat*. 2006;208:459-70.
- Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:345-53.
- Summan M, Warren GL, Mercer RR, Chapman R, Hulderman T, Van Rooijen N, et al. Macrophages and skeletal muscle regeneration: a clodronate-containing liposome depletion study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;290:1488-95.
- Viita H, Markkanen J, Eriksson E, Nurminen M, Kinnunen K, Babu M, et al. Lipoxygenase-1 prevents vascular endothelial growth factor A and placental growth factor induced angiogenic effects in rabbit skeletal muscles via reduction in growth factor mRNA levels, NO bioactivity, and downregulation of VEGF receptor 2 expression. *Circ Res*. 2008;102:177-84.
- Payne TR, Oshima H, Okada M, Momoi N, Tobita K, Keller BB, et al. A relationship between vascular endothelial growth factor, angiogenesis, and cardiac repair after muscle stem cell transplantation into ischemic hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1685-7.