

Plasma rico en plaquetas (PRP): ¿Es una herramienta terapéutica en diferentes situaciones clínicas?

Platelet-rich plasma (PRP): Is it a useful therapeutic tool in different clinical situations?

Usos del plasma rico en plaquetas en Traumatología y cuidado avanzado de heridas

Use of platelet rich plasma in Traumatology and advanced wound healing

Rosell SR

*Jefe del Departamento de Diagnóstico y Tratamiento del HGA "E.Tornú" MS-GCBA
Jefe de Sección Transfusiones del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)*

inmunohemoterapia@gmail.com



DEBATE

HEMATOLOGÍA

Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 104-109
Septiembre 2016

Palabras clave: Plasma rico en plaquetas,
Curación de heridas,
Pie diabético.

Keywords: Platelet rich plasma,
Wound healing,
Diabetic foot.

Primeros artículos de plasma rico en plaquetas (PRP) señalando la capacidad osteogénica

La investigación básica había mostrado que el PRP poseía un efecto osteogénico basado tanto en la estimulación de los osteoblastos como en la inhibición de la actividad osteoclástica⁽¹⁾. Las publicaciones de grupos de cirujanos maxilofaciales canadienses daban el puntapié inicial para la utilización clínica en base a estas propiedades y le ponían nombre al “gel plaquetario autólogo”⁽²⁾ y al “plasma rico en plaquetas”⁽³⁾.

Un artículo de Eduardo Anitua generaba gran discusión y controversia acerca de las potencialidades de esta herramienta terapéutica⁽⁴⁾.

Comienzo de sus aplicaciones traumatológicas

La popularidad en la comunidad médica del PRP autólogo creció a partir de la posibilidad de disponer de una herramienta que mejore los resultados quirúrgicos con bajo riesgo adicional. El PRP se constituyó como un posible tratamiento con bases biológicas de estimulación de los tejidos a partir de los propios factores de crecimiento, especialmente cuando los tratamientos convencionales no habían tenido éxito⁽⁵⁾.

La difusión de la experiencia en cirugías maxilofaciales causó el interés de algunos grupos de traumatólogos, principalmente de cirujanos ortopédicos, que comunicaron sus primeras experiencias principalmente en:

- artroplastías, prótesis e implantes
- injertos óseos
- fusión espinal
- tratamiento de fracturas y defectos óseos

Con el tiempo, al relacionarse las propiedades regenerativas del PRP sobre tejidos blandos, comenzó una etapa de expansión de las publicaciones de uso de PRP en campos como:

- cirugía artroscópica
- infiltraciones intraarticulares
- regeneración condroarticular
- lesiones musculares

Más recientemente, y en base a una revisión de la bibliografía disponible, la International Cellular Medical Society (ICMS) publica sus Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma, destinadas exclusivamente a las aplicaciones en traumatología⁽⁶⁾. En éstas se hacen importantes recomendaciones acerca de las necesidades de capacitación básica y específica de los médicos, consideración de recaudos bioéticos, cuestiones de seguridad y criterios de inclusión y exclusión.

Como en cualquier tratamiento de patología musculoesquelética⁽⁷⁾ se requiere una completa historia y evaluación, planteados los diagnósticos diferenciales. Estudios de diagnóstico complementarios pueden ser necesarios para garantizar una valoración correcta, así como la utilización de puntajes validados de uso internacionalmente extendido como el VISA⁽⁸⁾ o el Nirschl⁽⁹⁾.

Tendinopatías

El término tendinopatía se refiere a las condiciones degenerativas de tendones, marcadas por la pérdida crónica de colágeno, integridad tisular, estabilidad y resistencia. La tendinopatía no es una condición inflamatoria, las muestras histológicas evidencian la falta de células inflamatorias⁽¹⁰⁾. Las causas son multifactoriales, pero el envejecimiento natural, la injuria, el estrés repetitivo neural, vascular y hormonal son los que, en conjunto, contribuyen a su desarrollo. De cualquier manera, la tendinopatía tiene un correlato cercano con el tiempo de evolución del dolor y disfunción sólo cuando se aplican exigencias suficientes en un tendón en estado degenerativo⁽¹¹⁾.

Las ciencias básicas y estudios animales fundamentan el uso de PRP en tendinopatías⁽¹²⁾. Estudios de

laboratorio han mostrado una evolución en la proliferación de tenocitos, producción de colágeno y factores de crecimiento endógenos⁽¹³⁾. Modelos animales con lesiones quirúrgicas inducidas comúnmente muestran buenos resultados⁽¹⁴⁾. De cualquier manera, en la actualidad falta evidencia positiva clara obtenida de estudios en humanos⁽¹⁵⁾ y algunos estudios han mostrado resultados negativos⁽¹⁶⁾. Diferentes autores en forma separada han presentado series de casos convincentes en codo de tenista⁽¹⁷⁾, síndrome de manguito rotador⁽¹⁸⁾ y fasciitis plantar⁽¹⁹⁾.

Actualmente se utiliza PRP en un porcentaje importante de cirugías reparadoras del tendón aquileo⁽²⁰⁾. Se encuentra en desarrollo un estudio muy interesante desde el punto de vista metodológico, el Platelet Rich Plasma in Achilles Tendon Healing 2 (PATH2).

Esguinces ligamentarios

Muchos de los estudios en humanos sobre patología ligamentaria tratada con PRP han sido obtenidos en la combinación con la cirugía de rodilla reconstructiva del ligamento cruzado anterior⁽²¹⁾. Los datos muestran mejoría en términos de dolor, tiempo de curación y calidad del injerto⁽²²⁾.

Desgarros musculares

Los desgarros musculares son una causa muy común de dolor y disfunción, particularmente en el atleta. Los músculos son ricos en flujo sanguíneo y generalmente curan con los cuidados habituales aproximadamente 8 veces más rápido que los ligamentos. Si se desarrolla una condición subaguda o cónica, considerar el tratamiento con PRP puede resultar aceptable⁽²³⁾. En situaciones infrecuentes, la indicación en lesiones agudas puede ser considerada para facilitar la funcionalidad muscular, pero existe controversia y la evidencia es insuficiente al respecto⁽²⁴⁾. Un estudio hecho por Sánchez ha mostrado recuperación acelerada de desgarros musculares con la inyección de PRP en agudo⁽²⁵⁾. Si fuera aplicable en gran escala en humanos, se desconoce su relevancia clínica, funcionalidad o tiempo de retorno a la práctica deportiva⁽²⁶⁾. La Agencia Mundial Antidopaje (WADA) ha retirado el tratamiento intramuscular conocido como PRP del listado de productos y métodos prohibidos a partir del año 2011.

Articulaciones.

La osteoartrosis es una condición degenerativa crónica del cartilago hialino. Es una patología con

importante morbilidad, dolor y gastos al sistema de salud. Las consecuencias desde el punto de vista individual y social son muy significativas, especialmente en la población añosa. Existen pocas intervenciones validadas que mejoren la condición clínica de los pacientes una vez que el proceso degenerativo se torna sintomático. Dada la falta de respuesta de los mecanismos corporales de curación en las condiciones degenerativas, la aplicación de factores de crecimiento y citoquinas aparece como alternativa. Modelos de laboratorio y animales con aplicación de PRP muestran probables beneficios⁽²⁷⁾. Un artículo reciente de KON y Col.⁽²⁸⁾ indica resultados con una mejoría funcional.

Resulta desconocida aún la forma en que el PRP actúa con factores parácrinos para modular el dolor, con una nueva formación hialina o fibrocartilaginosa, una combinación de ambas o ninguna. Se sugieren nuevos estudios de mayor calidad con imágenes previas y posteriores y estudio de fluidos para ayudar a dilucidar estos efectos.

Discos intervertebrales

Modelos animales utilizando diversas preparaciones y matrices muestran resultados prometedores, de cualquier manera no existen estudios en humanos. Ubicando el PRP en discos dañados se ha visto una mejoría potencialmente permanente luego de discografía. Dada la estrecha proximidad de estructuras neurológicas críticas al anillo posterior, tomografía computada o fluoroscopia para guiar el tratamiento pueden ser los métodos preferidos en los tratamientos regenerativos en los discos.

Nervios

Las neuropatías por compresión en las que han fallado los tratamientos conservadores han sido tradicionalmente tratadas con liberación/descompresión quirúrgica. Con los avances de la ultrasonografía, los nervios periféricos y las estructuras adyacentes pueden ser visualizados claramente. Esto permitió el crecimiento de la experiencia en la realización de la liberación percutánea de los nervios utilizando diferentes soluciones (llamadas hidrodisección o hidroneurolisis)⁽²⁹⁾. La información es insuficiente en cuanto a lo que el PRP puede agregar en estos procedimientos. De cualquier manera en casos de daño isquémico al nervio existe teóricamente un rol del PRP durante estos procedimientos percutáneos, lo cual debe ser investigado más profundamente.

Fracturas no consolidadas

Las fracturas no consolidadas son un debilitamiento, una complicación afortunadamente infrecuente en el cuidado de fracturas. El PRP ha sido mostrado como inferior en un estudio humano randomizado a la proteína ósea morfogenética-7 (BMP-7) para acelerar la resolución de fracturas no consolidadas⁽³⁰⁾. El rol del PRP en fracturas agudas en humanos no ha sido bien evaluado, dada la alta proporción de fracturas que resuelven favorablemente sin intervención. El PRP ha sido utilizado en cirugías de fusión espinal y articular en forma exitosa.

PRP en curación de heridas

En la Argentina la primera experiencia con la utilización de factores de crecimiento autólogos de origen plaquetario fue presentada por el Dr. Speroni en el Congreso Argentino de Medicina Transfusional del año 1990 con la "criolisis plaquetaria" y su utilización para la curación de heridas. Cabe aclarar que estudios posteriores dieron un sustento teórico y experimental a esta forma obtención de factores de crecimiento de origen plaquetario⁽³¹⁾.

Durante la década siguiente a nivel internacional se comenzaban a utilizar los factores de crecimiento recombinantes en forma aislada para el tratamiento de heridas y úlceras venosas crónicas^(32,33). La FDA aprueba en 1998 una formulación basada en el isómero BB del PDGF, en base a estudios en pacientes diabéticos⁽³⁴⁾.

La fisiopatología de heridas crónicas incluye desorganización tisular durante la etapa de inflamación, con déficit en la proliferación celular, exceso de IL6 y otras citoquinas proinflamatorias y fundamentalmente MMPs 1-8-13, conduciendo a acumulación de fibronectina con degradación de proteínas. En este microambiente hay déficit de FECP, principalmente por aumento en su degradación⁽³⁵⁾.

Con este fundamento teórico y ya publicados estándares internacionales que avalaban la posible indicación de del PRP en heridas complejas en pacientes diabéticos⁽³⁶⁾ comenzamos nuestra experiencia hospitalaria.

En el año 2008 la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) publica un documento de "Consenso sobre cicatrización de heridas" en el que se expresan los fundamentos para la indicación de PRP y se constituye como una importantísima fuente bibliográfica original en idioma español.

Cobra singular importancia en la curación de heridas las características del hemocomponente autólogo, no sólo el recuento plaquetario sino la concentración de leucocitos y fibrinógeno⁽³⁷⁾.

Los neutrófilos pueden tener un efecto negativo o positivo en las injurias agudas o crónicas de los tejidos blandos y su influencia clínica es aún desconocida⁽³⁸⁾. Los macrófagos tienen un rol fundamental en la regulación de la respuesta inmune y en el balance proinflamatorio y antiinflamatorio en las heridas⁽³⁹⁾. Actualmente se reconocen diferentes tipos de hemocomponentes englobados en la denominación PRP, por lo que se han propuesto diferentes clasificaciones^(40,41).

Pie diabético

En el año 2011 en Amsterdam en el Sexto Simposio Mundial de Pie Diabético de la International Diabetes Federation (IDF) se presentaron trabajos de grupos reconocidos de diferentes países que mostraban experiencias favorables con el uso de preparados de PRP. Entre ellos se destacó el del equipo interdisciplinario del Hospital General de Agudos "Enrique Tornú", liderado por la Dra. Marta Calvagno, debido a que mostraba coincidencia en los resultados clínicos, pero con costos por aplicación significativamente menores y, por lo tanto, con mayor potencial de

accesibilidad a mayores poblaciones de pacientes. Al igual que en otras áreas de aplicación, la obtención del PRP se realizaba con metodologías diversas, desde la utilización de dispositivos cerrados con patentes comerciales hasta algunos con insuficiente descripción y especificaciones de los protocolos y características de los hemocomponentes obtenidos, lo cual interfiere a la hora de obtener evidencias en situaciones donde ya de por sí es metodológicamente dificultoso.

En el año 2016 en el Congreso Argentino de Medicina Transfusional, mostramos un resumen de nuestra experiencia en el Servicio de Hemoterapia del HGA "E. Tornú" en donde respondimos a la solicitud de diferentes especialidades médicas para realizar tratamientos con diferentes hemocomponentes que involucran a las plaquetas, a los que denominamos "nuevos hemocomponentes autólogos" (NHeA). Adoptando la clasificación de biomateriales, basada en las concentraciones de leucocitos y fibrina, recomendada por la AAHI⁽⁴²⁾.

En la **Tabla 1** pueden verse los diferentes diagnósticos y en la **Tabla 2** se muestra el uso de los diferentes NHeA y su indicación por especialidad hasta junio de 2016. Todos los pacientes recibieron más de un procedimiento y algunos más de un tipo de NHeA.

Tabla 1

Listado de diagnósticos por orden alfabético	
Artrósis de rodilla	Síndrome de Vagina seca hipoestrogénico
Autoinjerto adiposo	Síndrome de Vagina seca normoestrogénico
Epicondilitis	Tendinosis aquileana
Heridas Complejas DBT	Úlceras arteriales crónicas
Heridas crónicas refractarias	Úlceras corneales
Liquen Vaginal	Úlceras de Pié DBT
Síndrome de Sjögren	Úlceras venosas crónicas
Síndrome del Manguito Rotador	

Tabla 2

	Pié Diabético						Indicaciones Traumatológicas						Patología Vascolar						
	P-PRP	L-PRP	P-PRF	L-PRF	Gel	Total	P-PRP	L-PRP	P-PRF	L-PRF	Gel	Total	P-PRP	L-PRP	P-PRF	L-PRF	Gel	Total	
2009	12	7			20	39													
2010	27	15	4		43	89							15	7				21	43
2011	38	17	6		52	113							12	8				14	34
2012	45	14	4		48	111	5				5		8	5				11	24
2013	51	12	2		37	102	19				19		11	5				8	24
2014	49	11	3		34	97	26				26		7	4				8	19
2015	21	6	1	8	18	54	8				8		3	1				4	8
						605					58								152

	Oftalmología		Ginecología					Total	Cirugía Plástica					Total
	Colirio	Total	P-PRP	L-PRP	P-PRF	L-PRF	Gel		P-PRP	L-PRP	P-PRF	L-PRF	Gel	
2009														
2010									1				1	2
2011									4				1	5
2012									7				3	10
2013	1	1							3				1	4
2014	4	4							2					2
2015	5	5	2				2	4	1	1		2	2	6
		10						4						29

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés

Bibliografía

- Slater M, Patava J, Kingham K et al. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res.* 13:655,1995.
- Whitman DH, Berry R, Green D. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with application in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:1294-9.
- Marx R, Carlsson E, Eichstaedt RM. Platelet rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-46.
- Anitua E. Factores de Crecimiento plasmático. Una revolución terapéutica. Ideas y Trabajos Odontomatológicos. 2001;2(2):90-94.
- Marx R. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-496.
- http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206_ICMS%20-%20Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Platelet%20Rich%20Plasma%20-%20Draft.pdf
- Maffulli N, Del Buono A. Platelet plasma rich products in musculoskeletal medicine: any evidence? Centre for Sports and Exercise Medicine, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Surgeon. 2012 Jun;10(3):148-50. Epub 2011 May 31.
- Visentini PJ, Khan KM, Cook JL, Kiss ZS, Harcourt PR, Wark JD. The VISA score: an index of severity of symptoms in patients with jumper's knee (patellar tendinosis). Victorian Institute of Sport Tendon Study Group. *J Sci Med Sport.* 1998 Jan;1(1):22-8.
- Nirschl RP, Pettrone FA. Tennis elbow. The surgical treatment of lateral epicondylitis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1979;61:832-9.
- Almekinders LC et al. Etiology, diagnosis and treatment of tendonitis: an analysis of the literature. *Med Sci Sports Exer.* 1998 Aug;30(8):1183-90.
- Monto RR. Platelet rich plasma treatment for chronic Achilles tendinosis. Nantucket Cottage Hospital, Orthopedic Surgery, Nantucket, MA 02554, USA. drmonto@hotmail.com *Foot Ankle Int.* 2012 May;33(5):379-85.
- De Mos M et al. Can platelet rich plasma enhance tendon repair? A Cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008;36:1171-8.
- Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-rich plasma treatment for ligament and tendon injuries. Sports Medicine Department, ASPETAR, Qatar Orthopaedic and Sports Medicine Hospital, Doha, Qatar. justin.paoloni@aspetar.com *Clin J Sport Med.* 2011 Jan;21(1):37-45.
- Aspenberg P, Virchenko, O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Othop Scand.* 2004;75(1):93-99.
- De Vos RJ et al. Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review. *British Medical Bulletin.* 2010 Doi:10.1093/bmb/ldq006.
- De Vos RJ et al. Platelet rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(2):144-149.
- Mishra and Pavelko. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;10(10):1-5.
- Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, Han HS, Rhee SH, Shin S. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. Department of Orthopedic Surgery, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea. chrisjo@snu.ac.kr *Am J Sports Med.* 2011 Oct;39(10):2082-90. Epub 2011 Jul 7.

- 19 Barrett and Erredge. Podiatry Today. 17:37-42, 2004 4. Graziani et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. Clin Oral Implants Res. 2006 Apr.
- 20 Owens RF Jr, Ginnetti J, Conti SF, Latona C. Clinical and magnetic resonance imaging outcomes following platelet rich plasma injection for chronic midsubstance Achilles tendinopathy, Southern Oregon Orthopedics, Orthopaedic Surgery, 2780 E. Barnett Road, Suite 200, Medford, OR 97504, USA. owensrf1969@gmail.com Foot Ankle Int. 2011 Nov;32(11):1032-9.
- 21 Sánchez M, (1), Azofra J(1), Aizpurúa B (1), Elorriaga L(1), Anitua E (2), Andía I (3) Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica (1)Unidad de Cirugía Artroscópica. Clínica USP La Esperanza. Vitoria-Gasteiz. (2)Biotechnology Institute (BTI). Vitoria-Gasteiz. (3)Dpto. Investigación Neuroquímica. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.
- 22 Murray et al. J Orthop Res. 2007 Aug;25(8):1007-17.
- 23 Tuomi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy to muscle tissue? Br J Sports Med. 2003 Aug;37(4):284-6.
- 24 Tidball JG & Wehling-Henricks M. Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. J Physiol. 2007. Jan 1;578(Pt 1):327-36. Epub 2006 Oct 12.
- 25 Sanchez M et al. Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing. 2nd world congress on regenerative medicine. 2005.
- 26 Tate KS, Crane D. Platelet rich plasma grafts in musculoskeletal medicine. Journal of Prolotherapy. May 2010 2(2):371-376.
- 27 Akeda K et al. Platelet rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(12):1272-1280.
- 28 Kon et al. Platelet rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Apr;18(4):472-9.
- 29 Mulvaney, S. Treatment of peripheral nerve entrapments with real time ultrasound guided percutaneous hydro-neurolysis. 2010. Presented at AMSSM annual meeting.
- 30 Calori et al. Injury. 2008 Dec;39(12):1391-4.
- 31 Roffi A et al. Does Platelet-Rich Plasma Freeze-Thawing Influence Growth Factor Release and Their Effects on Chondrocytes and Synovocytes? Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 692913, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/692913>.
- 32 Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18:604-606.
- 33 Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Altrock BW, Pence PC, Hegggers JP, Johnston AF. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Ann Plast Surg. 1992;29:193-201.
- 34 Wiemann TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care. 1998;21:822-827.
- 35 Medina A, Scott PG, Ghahary A, Tredget EE: Pathophysiology of chronic nonhealing wounds. J Burn Care Rehabil. 2005;26:306-319.
- 36 Standards of medical care in Diabetes-2007. American Diabetes Association. Diabetes Care; 30 (Suply 1): S4-S41, 2007.
- 37 Eppley B, Woodell J, Higgins, Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. J. Plastic & Reconstructive Surgery. 114 - I 6: 1502-1508, 2004.
- 38 Tuomi H, Best TM. The inflammatory response: friend or enemy to muscle tissue? Br J Sports Med. 2003 Aug;37(4):284-6.
- 39 Tidball JG & Wehling-Henricks M. Macrophages promote muscle membrane repair and muscle fibre growth and regeneration during modified muscle loading in mice in vivo. J Physiol. 2007. Jan 1;578(Pt 1):327-36. Epub 2006 Oct 12.
- 40 Dirk de Korte, Paul Harrison. Use of Platelet Rich Plasma. Webinar ISTH Academy. July 27, 2016 13:00-14:00 UTC.
- 41 Anitua E, Sánchez M. We cannot take oranges for apples in the field of platelet-rich plasma products. Scand J Med Sci Sports. 2012 Apr;22(2):147-8.
- 42 Dohan et al. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma(P-PRP) to leucocyte and platelet rich fibrin (L-PRF). 2009. Trends in Biotechnology. 27(3):158-67.