

## EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS: ¿UNA MODA O UNA REALIDAD?

### THE PLATELET RICH PLASMA: A FAD OR A REALITY?

#### EDITORIAL

Mikel Sánchez  
Clínica  
La Esperanza  
Vitoria

Entre los objetivos prioritarios de la Medicina actual está disminuir la agresión de los tratamientos quirúrgicos e intentar detener o ralentizar los cambios consecuentes de la degeneración de los diferentes tejidos. Durante esta última década, la comunidad científica se ha centrado en el desarrollo de nuevas áreas de investigación interdisciplinar en las que convergen los conocimientos de ingenieros, físicos, biólogos, veterinarios, informáticos, médicos etc.. Este desarrollo ha impulsado la aparición de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos<sup>1</sup>. Esta ingeniería de tejidos se basa en tres conceptos básicos: génesis, conducción e inducción. Los factores de crecimiento son señales celulares que actúan en este proceso de inducción, mejorando el proceso biológico asociado a la reparación, mediante el estímulo de la migración, diferenciación y división celular, así como la síntesis de matriz extracelular.

Podríamos pensar que los factores de crecimiento forman parte de la historia reciente de la medicina. Pero no, el primer factor de crecimiento (NGF) fue descubierto en 1948 por Rita Levi Montalcini y el segundo (EGF) en 1952 por Stanley Cohen. Ambos fueron galardonados con el Premio Nobel, pero tuvieron que pasar muchos años, antes de que la importancia de sus trabajos fuese reconocida.

A finales de los 80, a raíz de los trabajos de Matras, se comenzó a utilizar la fibrina adhesiva en distintas aplicaciones de cirugía maxilo-facial. El objetivo principal era sellar e impedir el sangrado. Posteriormente se utilizó este adhesivo de fibrina en cirugía ortopédica como artroplastias (Akizuki, 1997), reparaciones meniscales (McAndrews, 1996; Ishimura, 1997). Ya a finales de la década de los 90 se pone en evidencia, en el campo de la cirugía maxilo-facial, el papel de la fibrina y las

plaquetas en la regeneración tisular (Whitman, 1997; Marx, 1998; Anitua, 1999). A partir del año 2001, se empieza a utilizar asiduamente en la patología del aparato locomotor (Sánchez, 2003 etc.)<sup>2</sup>.

Las plaquetas provienen de los megacariocitos, tienen una vida corta, circulando por el torrente sanguíneo durante sólo 7 a 10 días. Su número puede variar en valores normales de 1 a 3 (150.000 a 400.000). Contribuyen a evitar la pérdida sanguínea cuando se produce una lesión vascular. Además, las plaquetas transportan sustancias que influyen en los procesos de reparación tisular como la angiogénesis, inflamación y respuesta inmune<sup>3,4</sup>. Esta actividad se debe a las diferentes proteínas contenidas en sus gránulos. Las plaquetas secretan estas proteínas con el proceso de agregación durante la formación del coágulo. El calcio es un cofactor necesario para la agregación y la formación de la fibrina, siendo también un regulador en la reparación tisular. Parece claro que la propiedad de las plaquetas de secretar un conjunto de proteínas en el lugar mismo de la lesión, induce la reparación tisular y la remodelación de la matriz extracelular. En esta última década se ha ido aplicando en diversas lesiones y en diferentes especialidades médicas y quirúrgicas<sup>5</sup>.

Por definición un PRP es un plasma que contiene más plaquetas que la sangre periférica. En los últimos años se han comercializado diferentes sistemas de concentración de plaquetas, existiendo en la actualidad más de 30. Pocos de ellos se sustentan en trabajos de investigación básica o aplicada. Los diversos sistemas se comercializan bajo nombres y acrónimos diferentes, pero todos ellos bajo el concepto de PRP. Los productos finales son muy

diferentes en cuanto al volumen, color, cantidad de plaquetas, presencia o no de leucocitos o activación con trombina bovina o con cloruro cálcico. Algunas veces no se conoce el contenido real de proteínas de cada producto. La pregunta que nos debemos hacer es si los PRPs son un producto único. ¿Podemos pensar que un PRP de color rojo puede tener la misma actividad biológica que un PRP de color amarillo? La respuesta seguramente será no. Tampoco sabemos cual es la concentración ideal de plaquetas. Algunos sistemas concentran las plaquetas por encima del millón, mediante una doble centrifugación que puede dañar las plaquetas. Se ha demostrado que una gran concentración de plaquetas puede provocar un efecto contrario al buscado<sup>6</sup>. Sabemos que dos factores de crecimiento son fundamentalmente plasmáticos (IGF y HGF) por lo que su concentración permanece constante independientemente del número de plaquetas. Si concentramos mucho las plaquetas, rompemos el equilibrio entre los factores de crecimiento plaquetarios y los plasmáticos, alterando la actividad biológica del conjunto. No se conoce bien el efecto de la presencia de leucocitos en un PRP, pero si concentramos 4 ó 5 veces las plaquetas y leucocitos, podremos tener más de 40.000 leucocitos por cc, lo que parece excesivo, ya que éstos son la principal fuente de metaloproteasas (MMP), que destruyen el colágeno. La plaqueta contiene también MMP, pero lo que es muy interesante es que contienen simultáneamente inhibidores naturales de las metaloproteasas (TIMPS). Este equilibrio MMP/TIMP es importante para la actividad biológica de las plaquetas y se rompe con la presencia de los leucocitos. Por ello después de nuestros estudios, hemos propuesto un plasma (PRGF) con una concentración moderada de plaquetas, que no contenga leucocitos y que se active con cloruro cálcico.

Como hemos visto es importante tener un plasma totalmente caracterizado, pero no es menos importante conocer como usarlo. Tenemos que tener presente que no estamos ante un producto mágico. Deberíamos saber las indicaciones posibles de su utilización, así como el volumen a aplicar, la frecuencia de aplicación, número de aplicaciones ,etc. No es lo mismo tratar un lesión aguda como una fractura ósea, que una lesión crónica como una escara de decúbito. En el caso de la fractura puede que una única aplicación, en el momento de la osteosíntesis, sea suficiente para acelerar su consolidación, pero ¿se puede pensar que una úlcera crónica se cure con una sola aplicación de cualquier medicamento?. Evidentemente que no. Lo mismo sucede con el resto de enfermedades degenerativas del aparato locomotor, como puede ser una tendinopatía crónica

del tendón de Aquiles o del manguito rotador. En las patologías crónicas degenerativas, debemos repetir la aplicación del plasma varias veces para obtener un resultado.

Estamos en los comienzos de una nueva tecnología sanitaria. El uso de los factores de crecimiento parece que puede ayudarnos de manera importante en el tratamiento de enfermedades complejas degenerativas del aparato locomotor o para acelerar la curación de lesiones traumáticas agudas. Las opiniones están encontradas. Por un lado se discute su utilidad y eficacia pero por otro lado organizaciones tan importantes como la WADA lo incluyen entre las sustancias dopantes. Esto manifiesta que hay todavía un gran desconocimiento de sus posibilidades terapéuticas. Las posturas intransigentes no deben existir en medicina. Debemos recordar situaciones amargas en la Historia de la Medicina como el caso de Horace Wells que tras descubrir los efectos anestésicos del gas hilarante, fue denostado por la clase médica. O el caso de Semmelweis , que tras descubrir la causa de la muerte de las parturientas en una falta del lavado de las manos por parte de los cirujanos, fue expulsado del Colegio de Médicos y murió en un manicomio de Viena.

No hay duda de que hemos entrado en la era biológica en la medicina del deporte y en la cirugía del aparato locomotor. Es preciso realizar estudios con suficiente evidencia científica para evaluar su eficacia real y optimizar los protocolos de aplicación. Pero estos estudios no deben ser solamente impecables desde el punto de vista metodológico, sino también en el conocimiento de la aplicación de los factores de crecimiento. Pondré solamente como ejemplo un estudio recientemente publicado en una revista de impacto, sobre la utilización de un PRP en el tratamiento de las tendinopatías crónicas del Aquiles<sup>7</sup>. Se trata de un estudio perfecto desde el punto de vista de su metodología, pero carece de toda lógica el tratamiento propuesto con un cierto PRP. Insisto en que no estamos ante un producto mágico. No es posible tratar una enfermedad tendinosa degenerativa de larga evolución con una aplicación única. En mi opinión estos estudios son imprescindibles pero antes se deben plantear detalladamente los diferentes protocolos de aplicación.

Para concluir y respondiendo a la pregunta del título pienso que los PRPs son una realidad que se ha puesto de moda demasiado deprisa. Podemos afirmar que existen ciertas moléculas implicadas en la reparación tisular, como son los factores de crecimiento. Estas proteínas estimulan receptores celulares

res, por lo que la respuesta biológica depende, no solo de la cantidad de factores de crecimiento, sino también de los receptores celulares de cada paciente. Probablemente podremos mejorar en el futuro esta respuesta optimizando el PRP de los pacientes en función de cada patología. Desde aquí animo a los diferentes grupos de trabajo a seguir realizando estudios con evidencia científica para poder mejorar nuestros protocolos y conseguir mejores resultados para nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muschler GF, Nakamoto Ch, Griffith LG. Engineering principle of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg.* 2004;86-A:1541-58.
2. Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1648-53.
3. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for Healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
4. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2007;100:27-40.
5. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative Medicine: *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 jan 25
6. G. Weibrich, T. Hansen, W. Kleis, R. Buch, W.E. Hitzler: Efecto f platelet concentration in platelet Rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* 34. 2004;665-71.
7. Robert J. De Vos Adam Weir, Hans T. M. van Schie, Sita M. A. Bierma-Zeinstra, Jan A. N. Verhaar, Harrie Weinans, Johannes L. Cgornic Achilles Tendinopathie: A randomized Controlled Trial. *Tol JAMA.* 2010;303(2):144-9.

