

Plasma Rico en Plaquetas, un Tratamiento Innovador en Reumatología

YUNCHOY SÁNCHEZ H,⁽¹⁾ PABLO SANDOVAL G,⁽²⁾ CATALINA CARVAJAL C.⁽³⁾

⁽¹⁾ Médico Cirujano, Reumatóloga, Universidad de Chile. Docente Escuela de Medicina Universidad Finis Terrae. Comunidad de conocimientos semiológicos UFT.

⁽²⁾ Interno Medicina, Universidad Finis Terrae. Comunidad de conocimientos semiológicos UFT.

⁽³⁾ Ingeniero Civil en Biotecnología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Palabras clave:

Plaquetas
reumatismo
osteoartritis

RESUMEN

Las plaquetas o trombocitos son fragmentos citoplasmáticos irregulares, pequeños derivados de los megacariocitos. Poseen un rol fundamental en la hemostasia y en la reparación de tejidos, esta última desarrollada mediante la liberación de factores de crecimiento contenidos en sus gránulos ante estímulos como la injuria tisular.

El plasma rico en plaquetas (PRP) consiste en un concentrado de plaquetas obtenido mediante centrifugación de sangre del propio paciente. Se utilizó inicialmente como compactante y sellante de implantes óseos en cirugía maxilofacial y dental. Actualmente, se ha hecho más conocido como alternativa terapéutica en lesiones de deportistas de alto rendimiento. Los exitosos resultados han provocado la expansión de su uso en otras áreas como la dermatología, estética facial y más recientemente la reumatología. El uso de PRP en osteoartritis ha demostrado ser efectiva aliviando el dolor y mejorando la funcionalidad, sin embargo, la diversidad de protocolos utilizados ha dificultado la estandarización del tratamiento.

Platelet-rich plasma, an innovative treatment in rheumatology

ABSTRACT

Platelets or thrombocytes are irregular, small cytoplasmic fragments derived from megakaryocytes. They have a fundamental role in hemostasis and tissue repair, the latter developed by the release of growth factors contained in their granules to stimuli such as tissue injury.

Platelet-rich plasma (PRP) consists of a platelet concentrate obtained by centrifugation of the patient's own blood. It was initially used as a compactor and sealant of bone implants in maxillofacial and dental surgery. It has now become better known as a therapeutic alternative in high-performance sports injuries. The successful results have led to the expansion of its use in other areas such as dermatology, facial aesthetics and more recently rheumatology. The use of PRP in osteoarthritis has been shown to be effective in relieving pain and improving functionality, however the diversity of protocols used has made difficult the standardization of treatment.

Key words:

Platelets
rheumatism
osteoarthritis

Correspondencia: Dr. Pablo Sandoval González

psandovalg@uft.edu - Avda. Américo Vespucio 2281 casa N°117, Maipú, Santiago de Chile

Introducción

El plasma rico en plaquetas (PRP) se utilizó, inicialmente, como compactante y sellante de implantes óseos en cirugía maxilofacial y dental ⁽¹⁾. Actualmente, es una novedosa alternativa terapéutica en el ámbito de la medicina deportiva, destacando su utilidad en patologías refractarias a tratamientos convencionales y que se evidencia en la pronta incorporación de los deportistas a sus exigentes rutinas. Los exitosos resultados han provocado la expansión de su uso en otras áreas como la dermatología, estética facial ^(1, 2) y más recientemente la reumatología ⁽³⁾.

Plaquetas

Las plaquetas o trombocitos son fragmentos citoplasmáticos irregulares, de 2 a 3 μm de diámetro, derivados de los megacariocitos. Poseen un rol fundamental en la hemostasia y la reparación de tejidos dañados, esto último, radica en los múltiples factores de crecimiento liberados por sus gránulos que poseen una gran capacidad regenerativa, estimulando la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas, así como el crecimiento y diferenciación de fibroblastos, condrocitos, osteoblastos y miocitos. A nivel vascular los factores participan en estimulación de angiogénesis, mitogénesis y quimiotaxis endotelial ^(3, 4).

Habitualmente, en las primeras cuatro horas siguientes a la injuria tisular, las plaquetas han liberado entre el 70% al 95% de los factores de crecimiento, manifestado en una etapa aguda de inflamación. El porcentaje restante es secretado durante los siete a nueve días siguientes ^(5, 6).

Los factores de crecimiento contenidos en las plaquetas favorecen el proceso de regeneración natural tisular, por lo que mayores concentraciones de éstos, utilizados en los tejidos dañados, provocan una aceleración del proceso de reparación. Algunos factores de crecimiento como el insulínico, hepatocitario (HGF) y del endotelio vascular (VEGF) tienen capacidad de inducir angiogénesis, de inhibir el ciclo apoptótico y estimular la expansión clonal de células mutadas. Esta condición ha generado sospechas respecto de su rol como promotor de carcinogénesis, sin embargo, para generar este efecto se necesitarían dosis altas y continuas en el tiempo, a diferencia de las utilizadas en la práctica clínica que son degradadas antes de los siete a 10 días ^(7, 8). Actualmente, este efecto solo se ha descrito en animales, sin existir publicaciones que relacionen el uso de PRP con transformaciones neoplásicas malignas en humanos ^(1, 7, 8).

Se ha planteado también la posibilidad de generar osificación en partes blandas o a nivel intraarticular. Esta hipótesis se ha basado en la capacidad de los factores de crecimiento de activar o aumentar la proliferación de los progenitores osteogénicos circulantes, o COP cells. Estas células indiferenciadas con una conocida participación en la neoformación ósea extraesquelética, serían responsables de las calcificaciones heterotrópicas posterior a artroplastias, como también de las calcificaciones valvulares. Sin embargo, tampoco se han descrito en la literatura estas complicaciones asociadas al uso de PRP ^(9,10).

Plasma Rico en Plaquetas

El PRP tiene una cantidad de plaquetas mayor a la contenida en la sangre periférica, obtenida mediante centrifugación de sangre del propio paciente. La extracción de una muestra de 20 ml a 30 ml de sangre, entrega aproximadamente entre 2 ml a 3 ml de plasma, con una concentración aproximada de un millón de plaquetas, cuadruplicando la concentración que normalmente se encuentra en la sangre. Las plaquetas pueden requerir activación que se logra mediante la adición de cloruro cálcico o trombina, sin embargo, lesiones de partes blandas no necesitarían esta activación, ya que ésta se produce por el contacto de las plaquetas con el colágeno o coágulos. Otras patologías que habitualmente son tratadas con PRP son la osteointegración de implantes y más recientemente la osteoartritis (OA) de rodilla ⁽⁶⁾.

Reumatismo de partes blandas

En los reumatismos de partes blandas, las tendinopatías han sido el principal blanco de acción de esta nueva arma terapéutica. El PRP ha demostrado regenerar los tejidos dañados interviniendo en la fase de inflamación por medio de quimiotaxis de células inflamatorias; en la fase proliferativa promoviendo la división y proliferación de diversas células; y en la remodelación por su rol en la maduración del colágeno. Se ha comunicado su uso en reportes de casos de varias patologías con tendencia a cronificación, como son la tendinitis subacromial, epicondilitis y fascitis plantar. Los resultados son prometedores con mejoría significativa del dolor y sin efectos adversos ^(3, 6, 11, 12).

Otros estudios también han evidenciado beneficios en la reparación de miocitos, favoreciendo la recuperación más precoz de desgarros musculares ⁽¹³⁾.

Osteoartritis (OA)

El tratamiento con PRP se considera una alternativa muy efectiva, asociada al alivio del dolor, mayor funcionalidad y eventual regeneración del cartílago articular. Sin embargo, pese a que es en esta patología donde se han efectuado la mayor cantidad de estudios en el último tiempo, resulta difícil interpretar los diferentes resultados obtenidos debido a la gran variabilidad en la frecuencia de administración y las concentraciones de plasma y plaquetas.

Otro punto que ha sido tema de debate, es el impacto que podrían tener los leucocitos en el concentrado de plaquetas (L-PRP). El estudio de Yin W y cols. comparó PRP puro y L-PRP del líquido sinovial de rodillas de conejos, concluyendo que los leucocitos podrían aumentar los niveles de citoquinas proinflamatorias mediante activación de la vía NF- κ B, interfiriendo con los beneficios de los factores de crecimiento liberados por las plaquetas y resultando en un menor rendimiento comparado con PRP puro para el tratamiento de la OA ⁽¹⁴⁾. En contraposición, Mariani E y cols., comparó niveles de citoquinas proinflamatorias en líquido sinovial y sangre periférica extraídos a pacientes antes y después de iniciar tratamiento con L-PRP y ácido hialurónico, encontrándose que los niveles de citoquinas proinflamatorias se mantuvieron estables postratamiento siendo casi indetectables. Por lo tanto, a diferencia de estudios *in vitro*, los leucocitos del L-PRP no inducirían un aumento de mediadores inflamatorios *in vivo* ⁽¹⁵⁾.

Wang-Saegusa A y cols. comunicaron una serie con 261 pacientes que fueron tratados con tres infiltraciones de PRP activado, cada dos semanas con un seguimiento por seis meses, utilizando como métodos de evaluación VAS, WOMAC (dolor, rigidez y clase funcional), Lequesme y SF-36 (basal y a los seis meses). Como principal resultado se obtuvo una mejoría significativa en todos los parámetros evaluados ⁽¹⁶⁾.

Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, *et al*, en un estudio con 78 pacientes con OA de rodilla bilateral, comparó tres grupos; el grupo A, al que se administró una inyección de PRP con leucocitos filtrados; el grupo B, que recibió dos inyecciones de PRP con leucocitos filtrados separadas por tres semanas y, el grupo C, que fue tratado con solución salina. Se evaluó la respuesta clínica con el cuestionario WOMAC para artrosis, antes del tratamiento, a las seis semanas, tres meses y seis meses después de la aplicación de PRP, obteniéndose una mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros WOMAC en los grupos A y B a las

dos a tres semanas, efecto que se mantuvo hasta el final del seguimiento, con un ligero empeoramiento posterior a los seis meses, sin diferencias significativas entre ambos grupos, concluyendo que una inyección sería tan efectiva como dos ⁽¹⁷⁾.

Un metaanálisis efectuado por Niroomand Sadabad H, que consideró seis estudios entre los años 2008 y 2015, con un total de 722 sujetos, comparó la eficacia de PRP y ácido hialurónico (AH) en el tratamiento de la OA de rodilla utilizando el cuestionario WOMAC. Los resultados arrojaron una mayor eficacia, estadísticamente significativa, en aquellos pacientes tratados con PRP comparado con AH ⁽¹⁸⁾.

Del mismo modo, en una revisión reciente de Knop E y cols. sobre el uso de PRP en osteoartritis de rodilla, reunió bases de datos provenientes de Medline, Lilacs, Cochrane y SciELO, desde mayo de 2012 hasta octubre de 2013. Se seleccionaron 23 estudios, de los cuales, nueve fueron ensayos controlados, y de estos, siete aleatorios, con un total de 725 pacientes. Es importante señalar que solo un estudio comparó PRP con placebo y el resto fue con AH. Como principal resultado, el grupo que recibió PRP mostró una mejoría en el dolor y la función articular en comparación con placebo y ácido hialurónico, esta diferencia fue mayor en los casos de menor severidad ⁽¹⁹⁾.

Basado en los múltiples estudios mencionados, con resultados alentadores, el uso de PRP se ha ido expandiendo, considerándose actualmente como alternativa a los tratamientos convencionales en diversas patologías articulares frecuentes ^(20, 21, 22).

Conclusiones

Aún hay muchas preguntas sin respuesta, tanto sobre el mecanismo de acción del PRP y sus componentes a nivel celular ⁽²³⁾, como de las características individuales del producto, protocolos de producción, métodos de administración, siendo, por tanto, un claro desafío la estandarización para determinar el esquema más óptimo para el beneficio del paciente.

Al igual que en otras áreas de la medicina, donde las terapias biológicas son cada vez más efectivas y requeridas en casos de refractariedad a tratamientos convencionales, el futuro parece apuntar al uso de estrategias que consideren el potencial biológico de reparación del propio organismo. Basado en esto último, una de las principales ventajas del PRP es su excelente tolerancia por ser autólogo, lo cual disminuiría el riesgo de reacciones alérgicas. Otras venta-

jas a considerar serían los requerimientos de pocas dosis, aumentando la adherencia al tratamiento, constituyendo un beneficio práctico tanto para el paciente como para el médico, el potencial uso en pacientes con insuficiencia renal o hipertensos en los cuales estarían contraindicados antiinflamatorios no esteroideos y también en pacientes con daño hepático disminuyendo la eventual toxicidad por paracetamol u otros analgésicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodríguez J, Palomar M, Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* 2012; 34(1):8-17.
- Conde Montero E, Fernández Santos M, Suárez Fernández R. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106(2):104-11.
- De La Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? *Reumatol Clin* 2013; 9(3):166-71.
- Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215(3):837-845.
- Jalowiec JM, D'Este M, Bara JJ, Denom J, Menzel U, Alini M, Verrier S, Herrmann M. An In Vitro Investigation of Platelet-Rich Plasma-Gel as a Cell and Growth Factor Delivery Vehicle for Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods* 2016; 22(1):49-58.
- Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006; 34(11):1774-8.
- Martinez-Gonzalez JM, Cano-Sanchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gomez G, Seoane J. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? *Med Oral* 2002; 7(5):375-90.
- Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas: Una revisión bibliográfica. *Avances en Periodoncia*. 2007; 19(1). Disponible en www.scielo.isciii.es (Consultado 20 de octubre de 2016).
- Eghbali-Fatourehchi GZ, Lamsam J, Fraser D, Nagel D, Riggs BL, Khosla, S. Circulating Osteoblast-Lineage Cells in Humans. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1959-66.
- Pignolo RJ, Kassem M. Circulating osteogenic cells: Implications for injury, repair, and regeneration. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8), pp.1685-93.
- Shen W, Li Y, Zhu J, Schwendener R, Huard J. Interaction between macrophages, TGF- β 1, and the COX-2 pathway during the inflammatory phase of skeletal muscle healing after injury. *J Cell Physiol* 2008; 214(2):405-412.
- Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, Bosch P, Vogt M, Fu F, Moreland M, Huard J. Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82(1):131-137.
- Hammond J, Hinton R, Muriel J, Lovering R. Use of Autologous Platelet-rich Plasma to Treat Muscle Strain Injuries. *Am J Sports Med* 2009; 37(6):1135-42.
- Yin W, Xu H, Sheng J, An Z, Guo S, Xie X, Zhang C. Advantages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteoarthritis. *Med Sci Monit*. 2016; 22:1280-90.
- Mariani E, Canella V, Cattini L, Kon E, Marcacci M, Di Matteo B, Pulsatelli L, Filardo G. Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma Injections Do Not Up-Modulate Intra-Articular Pro-Inflammatory Cytokines in the Osteoarthritic Knee. *PLoS One* 2016; 11(6).
- Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Ballebó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011; 131(3):311-7.
- Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 2013; 41:356-64.
- Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan H. Efficacy of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for treatment of Knee Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electron Physician* 2016; 8(3):2115-22.
- Knop E, Paula LE, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* 2016; 56(2):152-64.
- Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009; 40:598-603.
- Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, Maffulli N, Denaro V. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011; 39(2):258-65.
- De Vos RJ, Weir A, Van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Jama*. 2010; 303(2):144-9.
- Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu F. Evaluation of the Effects of Platelet-Rich Plasma (PRP) Therapy Involved in the Healing of Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Iowa Orthop J* 2012; 32:150-63.