

Conceptos Actuales

El uso del Plasma Rico en Plaquetas en Artroscopia y Medicina deportiva: La optimización del entorno de recuperación.

Emilio López-Vidriero, M.D., Ph.D., Krista A. Goulding, M.D., David A. Simon, M.D., Mikel Sanchez, M.D., and Donald H. Johnson, M.D., F.R.C.S.C.

Resumen: El plasma rico en plaquetas (PRP) es una nueva tecnología que se centra en mejorar la respuesta de curación después de una lesión de diferentes tipos de tejidos. El PRP se obtiene a partir de sangre periférica de los pacientes y se centrifuga para obtener una muestra altamente concentrada de plaquetas, que se someten a la degranulación para liberar factores de crecimiento con propiedades curativas. El plasma también contiene citoquinas, trombina y otros factores de crecimiento que están implicados en la cicatrización de heridas y tienen propiedades biológicas y adhesivas inherentes. El preparado concentrado es, en este momento, inyectado en el paciente en el lugar de la lesión. Esto puede realizarse vía intralesional, intra-articular, o alrededor de los tejidos involucrados. Se han utilizado preparaciones de PRP terapéuticamente en diversos campos de la medicina, desde la implantología, a las úlceras vasculares, con una buena evolución y resultados prometedores en el campo de la medicina deportiva y la artroscopia. Los pacientes de medicina deportiva quieren un rápido retorno a su nivel funcional previo a la lesión y el PRP puede tener ciertas aplicaciones que acelerará la recuperación en casos de afectación de los tendones, ligamentos, músculos y cartílagos. La reconstrucción del ligamento cruzado anterior en particular, ha demostrado una mejor maduración del autoinjerto, una disminución de la morbilidad de la zona donante y el umbral del dolor, además de la incorporación del aloinjerto mejorado. Por la aceleración de la integración biológica del injerto mediante el uso de PRP, los pacientes pueden iniciar programas de rehabilitación más intensivos y el regreso a los deportes con mayor rapidez. Debido a su origen autólogo, su fácil preparación y excelente perfil de seguridad, la llegada de PRP se ha abierto otra puerta terapéutica para la medicina deportiva, médicos y cirujanos ortopédicos. Las direcciones futuras del uso de PRP incluyen la mejora de los resultados en cirugía artroscópica, además de delimitar la dosis, el tiempo y cuantificación correctas, así como las técnicas ideales para la aplicación de PRP.

Plasma rico en plaquetas (PRP) es un término general para las nuevas tecnologías que se centra en la mejora de la respuesta de curación después de una lesión de diferentes tipos de tejidos. Para entender el mecanismo de acción del PRP y las posibles aplicaciones, es importante estar familiarizado con los principios generales de respuesta de curación. La curación general sigue una vía que comienza con la inflamación que dura días, continúa por la proliferación celular y de la matriz durante semana, y es seguida de la formación de tejidos y la maduración de estos durante varios meses y, finalmente, termina con la remodelación de tejidos, que lleva años¹. Los preparados de PRP contienen altas concentraciones de plaquetas que, una vez activado, y sometido a la degranulación, liberan factores de crecimiento con las propiedades de

curación². También contienen plasma y otros factores de crecimiento implicados en la cicatrización de heridas, además de trombina, que tiene inherentes propiedades biológicas y adhesivas³.

El mecanismo básico para la preparación de PRP implica la extracción de sangre periférica del paciente, que se centrifuga para obtener una concentración de plaquetas y citocinas muy por encima de los niveles basales. Sin embargo, existen diferencias entre los sistemas comerciales con respecto al protocolo de preparación, el número de plaquetas, el uso de anticoagulantes, la inclusión de leucocitos y el uso de activadores que pueden dar lugar a diversos efectos biológicos en la aplicación. Entender estas diferencias es crucial para analizar resultados publicados y decidir qué sistema utilizar.

Los preparados PRP se han utilizado con fines terapéuticos en diversos campos de la medicina, de la implantología e incluso en úlceras vasculares con buenos resultados. La medicina deportiva es un campo en evolución en el que los pacientes desean y requieren una rápida recuperación después de lesionarse. Aunque ha habido una tremenda evolución en las técnicas quirúrgicas e instrumentación, los métodos médicos de los especialistas en medicina deportiva se han basado principalmente en anti-inflamatorios por vía oral, tópica e inyectables. Debido a su origen autógeno, fácil preparación y excelente perfil de seguridad, la llegada de PRP ha abierto otra puerta terapéutica a los especialistas en medicina deportiva. Existe un interés creciente en la aplicación de preparados PRP en artroscopia y procedimientos quirúrgicos relacionados alrededor de todo el mundo. Por la aceleración de la integración biológica del injerto mediante el uso de PRP, los pacientes podrán iniciar la rehabilitación antes, ésta ser mas intensiva, y podrán volver a practicar deportes con mayor rapidez, en comparación con los pacientes tratados con los protocolos tradicionales de cirugía.

PROCESO DE CURACIÓN DEL TEJIDO

Como se ha indicado anteriormente, la respuesta de curación general es un proceso que comienza con la inflamación y la proliferación tanto celular como de la matriz, seguido de la formación y maduración del tejido, con una duración de cada fase de días, semanas y meses, respectivamente. En este contexto, la cicatrización óptima de los tejidos requiere de "un proceso exquisitamente diseñado de pasos que son interdependientes y están sujetos a señales intrínsecas y extrínsecas"⁷.

Después de la lesión del tejido, el proceso de curación comienza con la fase inflamatoria. Esta fase requiere un suministro de sangre adecuado que atraiga a los macrófagos y forme un coágulo de fibrina en el sitio de la lesión para proporcionar un esqueleto

protéico provisional para las plaquetas atrapadas en el coágulo. El coágulo de fibrina proporciona una guía de contacto y una superficie conductora donde las células pueden migrar y proliferar. Las plaquetas atrapadas en ese esqueleto protéico provisional son el reservorio principal de los factores de crecimiento. Estos factores de crecimiento derivan de los gránulos de las plaquetas, el suero y células locales. La etapa de la proliferación celular y de la matriz es fundamental porque las células son el motor metabólico que impulsa la reparación de los tejidos. Estas células se originan generalmente de las células madre pluripotentes en los tejidos adyacentes (por ejemplo, en la almohadilla de grasa de ligamento cruzado anterior [LCA] y las células satélite en el músculo)⁸.

Estas células son reclutadas y atraídas a la zona por una variedad de factores de crecimiento con propiedades quimiotácticas y funciones mitogénicas que estimulan aún más la proliferación celular y vascular.

La formación del tejido y la fase de maduración son impulsadas por el fenotipo celular y los factores ambientales locales que son biológicos y físicos. Por último, la remodelación del tejido es la etapa más larga, que puede durar años. Durante esta fase, el tejido reparado se remodela a través de la rotación fisiológica normal en respuesta a la carga, el estrés y factores humorales. La apariencia final y la función del tejido formado dependen de diversos factores y de las interacciones que afectan a las diferentes fases. El tejido resultante puede ser tejido fibroso no funcional (cicatrizante), tejido reparado parcialmente funcional o recién formado (completamente funcional).

La respuesta de curación puede ser activada o estimulada por el uso de agentes endógenos o estímulos exógenos. La proliferación e inflamación de la matriz se pueden mejorar con la introducción de factores de crecimiento (por ejemplo, PRP), andamiajes (scaffolds) y/o células madre mesenquimales. En las fases de maduración y remodelación, probablemente el estímulo externo más importante es la mejora

mecanobiológica de señalización por medio de la rehabilitación y terapia física.

El papel de los factores de crecimiento es trabajar con otras moléculas que modulan la función celular. En concreto, los factores de crecimiento interactúan con el dominio extracelular de los receptores transmembrana que realizan la transducción de las señales secundarias al control de la biología subcelular. Los potenciales beneficios de muchos de los factores de crecimiento han sido demostrados: el factor de crecimiento derivado de plaquetas es un poderoso mitógeno para las células del tejido conectivo, el factor de crecimiento transformante β no sólo es morfogenético sino que también está implicado fuertemente en la síntesis de colágeno; el factor de crecimiento insulín dependiente tipo I es fundamental para la supervivencia celular, el crecimiento y el metabolismo; y la cooperación de las acciones del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento de hepatocitos inducen la proliferación de las células endoteliales y su migración, iniciando así la respuesta angiogénica.

¿QUÉ ES PRP?

Las primeras descripciones de la elaboración y utilización de PRP fueron en la década de 1990, cuando la ciencia se centraba en el desarrollo de nuevos "pegamentos biológicos". El preparado PRP era un potente adhesivo debido a sus alta proporción en fibrina, y se utilizaba principalmente, en cirugía máxilofacial. Los cirujanos y los científicos observaron que estos preparados tenían propiedades osteogénicas, así como efectos anti-inflamatorios y anti-bacterianos.

Los efectos fueron atribuidos principalmente a las plaquetas, que son células nucleadas que circulan en la sangre periférica de 7 a 10 días. Además de su papel en la coagulación y la hemostasia, las plaquetas contienen gránulos alfa con varias moléculas que son secretadas tras la activación. Estas moléculas son factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factores de crecimiento transformante β , VEGF), endostatinas, factor 4 plaquetario, angiopoyetinas y trombospondina 1. Todos están involucrados en el proceso de curación. Por otra parte, se ha identificado que las plaquetas tienen propiedades analgésicas debido a la liberación de PAR-4 (péptidos del receptor 4 activado por proteasa). Sin embargo, PRP no sólo contiene las plaquetas, sino también plasma con fibrina y otros factores de crecimiento que influyen en la curación. La fibrina actúa como un andamio provisional para la migración celular y diferenciación de células madre y células primarias; funciona también como pegamento biológico. (Tabla 1).

Tabla 1

PROPIEDADES DEL PRP
<i>"Adhesivo biológico"</i>
<i>La coagulación y la hemostasia</i>
<i>Cicatrización de heridas</i>
<i>Provisional de andamios para la migración de células madre y primarias y diferenciación</i>
<i>Intra-articular de la restauración de ácido hialurónico</i>
<i>Saldos angiogénesis conjunta</i>
<i>Aumenta la síntesis de glicosaminoglicanos de condrocitos y cartílago matriz</i>
<i>Anti-inflamatorios</i>
<i>Antibacterial</i>
<i>Analgésico</i>

NOTA. PRP tiene múltiples propiedades, incluidos los efectos antibacterianos y antiinflamatorios, la coagulación y la hemostasia, así como propiedades analgésicas. PRP contiene gránulos de las plaquetas, que secretan alfa. Estos gránulos se componen de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante, VEGF), endostatinas, factor plaquetario 4, angiopoyetinas y trombospondina 1, que están activos en la cicatrización de heridas. Fibrina también contribuye a la creación de un andamio para la cicatrización de la herida y permite PRP para funcionar como un adhesivo biológico.

Todas las preparaciones de PRP tienen ciertos pasos en común (Fig. 1). El mecanismo básico para la preparación de PRP implica extracción de sangre periférica del paciente (Fig. 2A), seguido de centrifugación (Fig. 2B)

para obtener una concentración de plaquetas y citocinas por encima del valor inicial del suero. El producto se centrifuga, estratificándose en tres capas en el envase (Fig. 2C).

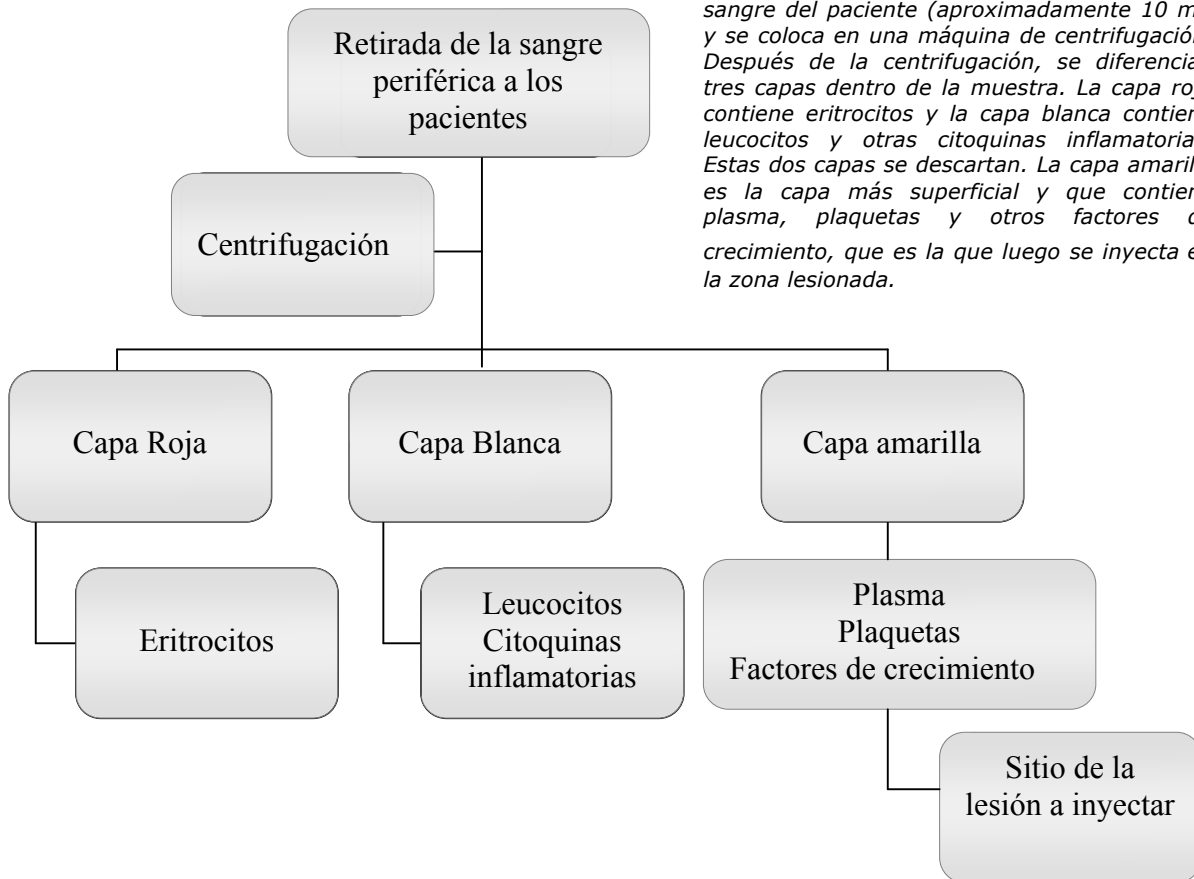
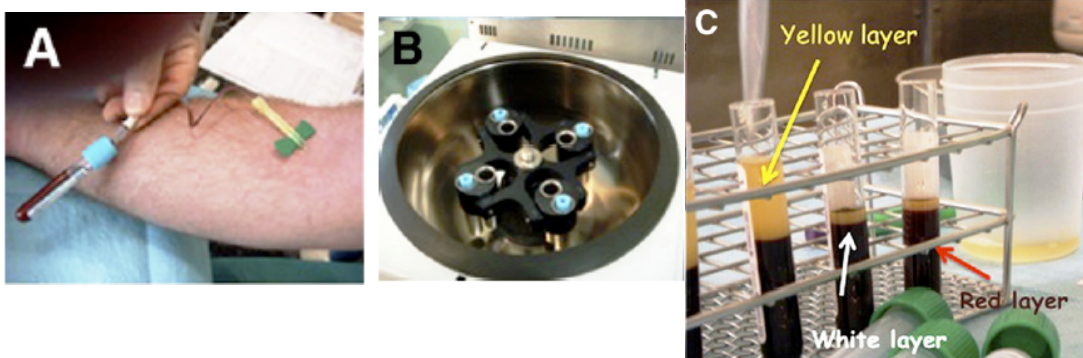


FIGURA 1. Preparación de PRP. PRP se extrae sangre del paciente (aproximadamente 10 ml) y se coloca en una máquina de centrifugación. Después de la centrifugación, se diferencian tres capas dentro de la muestra. La capa roja contiene eritrocitos y la capa blanca contiene leucocitos y otras citoquinas inflamatorias. Estas dos capas se descartan. La capa amarilla es la capa más superficial y que contiene plasma, plaquetas y otros factores de crecimiento, que es la que luego se inyecta en la zona lesionada.

FIGURA 2. Los mecanismos básicos para la preparación de PRP involucran (A) la retirada de la sangre periférica del paciente y la centrifugación (B) para obtener una concentración de plaquetas y citocinas. (C) El producto centrifugado se estratifica en tres capas.



En la base se encuentra la capa roja, que está formada por eritrocitos. En el medio, una capa de color blanco que contiene leucocitos y citocinas inflamatorias y, en la parte superior, una capa amarilla que contiene

plasma, plaquetas y factores de crecimiento. Se selecciona la capa amarilla que es la que más tarde se inyectará en la región seleccionada. Esto puede hacerse de forma intralesional (en el músculo), intra-articular (en la reconstrucción del

LCA), o alrededor del tejido que se está reparando (en la vaina del tendón de Aquiles después de la reparación de ruptura). Existen varios productos comerciales (Tabla 2), con diferencias menores, pero importantes, que pueden afectar a la

eficacia biológica. Estas diferencias sutiles pueden ser fácilmente pasadas por alto, y el cirujano debe apreciar en detalle el tipo de sistema que se utiliza, en el contexto del punto final deseado y el tejido en cuestión.

Tabla 2. Principales características de PRP Comercial Disponible

Sistema	Volumen de Sangre	Procedimiento	Tiempo	Volumen final de PRP	Concentración final de plaquetas	Leucocitos	Activador
ACP-DS (Arthrex, Naples, FL)	9 mL	Giro solo	5 min.	3 mL	X2-X3	No	Ninguno
Fibrinet (Cascade; Musculoskeletal Tissue Foundation)	9-18 mL	Giro solo (PRP)	6 min. (PRP)	4-9 mL	X1-X1.5	No	AT/CaCl ₂
GPS (Biomet)	27-110 mL	Giro Doble (PRFM)	6+15 min. (PRFM)	3-12 mL	X3-X8	Si	CaCl ₂
Magellan (Medtronic, Minneapolis, MN)	30-60 mL	Giro Doble	4-6 min.	6 mL	X3-X7	Si	CaCl ₂
PRGF (BTI Biotechnology Institute)	9-72 mL	Giro Solo	8 min.	4-32 mL	X2-X3	No	CaCl ₂
SmartPrep (Harvest Technologies, Plymouth, MA)	20-120 mL	Giro Doble	14 min.	3-20 mL	X4-X6	Si	BT/CaCl ₂

Abreviaturas: CaCl₂, cloruro de calcio, AT, la trombina autóloga, BT, trombina bovina.

El uso del término "PRP" ha sido motivo de controversia. El carácter generalizado de la terminología se piensa que es un obstáculo potencial de la diferenciación entre los distintos productos y sus respectivos protocolos. Esto plantea discusiones acerca de los usos potenciales de PRP, porque los distintos productos biológicos producen diversos efectos.

Las principales diferencias entre los sistemas son los siguientes: la velocidad y el número de centrifugaciones que conducen a diferentes concentraciones de plaquetas, el uso de anticoagulantes en el recipiente de la muestra, la presencia de leucocitos en la preparación y el uso de un activador (Tabla 3).

TABLA 3. Diferencias entre los sistemas de PRP

Velocidad de centrifugado Número de centrifugaciones El uso de anticoagulantes Presencia de leucocitos en la preparación * El uso del activador †
--

* Los leucocitos pueden liberar metaloproteinasas de matriz (metaloproteinasas de la matriz de 8 o 9) y el exceso de especies reactivas del oxígeno, lo que resulta en daño a los tejidos aumenta.

† Cloruro de calcio se puede utilizar en combinación con un activador (por ejemplo, la trombina exógena) para evitar posibles reacciones inmunes.

Estos factores deben ser tenidos en cuenta cuando se analizan los resultados publicados y también a la hora de decidir qué sistema

utilizar. Un sistema que ofrece un mayor número absoluto de plaquetas no es necesariamente mejor.

El número de plaquetas que se necesitan para obtener el efecto óptimo en la regeneración ósea se ha demostrado que está entre 503.000 y 1.729.000 plaquetas / L de PRP. Concentraciones por debajo de 3,8 10⁵ plaquetas / L tienen un efecto óptimo, y las concentraciones de plaquetas por encima de 1,8 10⁶ / L puede tener, paradójicamente, un efecto inhibitorio.

Como se mencionó anteriormente, la activación de las plaquetas se requiere para liberar factores de crecimiento de gránulos alfa. Algunos sistemas comerciales no activan sus preparados, con el argumento de que estos se activan una vez en el campo quirúrgico. Otros utilizan exógenos o trombina endógena para activar el PRP, antes de la deposición vivo. El uso de trombina exógena puede ser considerado un problema debido a la posibilidad de reacciones inmunológicas adversas. Como tal, el cloruro de calcio también se ha utilizado como un activador para así evitar la posibilidad de estos efectos secundarios.

La inclusión de los leucocitos en la preparación es también controvertida. Los efectos nocivos biológicos resultantes de los neutrófilos que contienen metaloproteinasas 8 y 9 de la matriz han sido bien descritos. Además, los neutrófilos pueden aumentar el daño tisular por la liberación de una cantidad excesiva de especies reactivas del oxígeno en la fase inflamatoria de la lesión muscular.

APLICACIONES DEL PRP EN MEDICINA DEPORTIVA

Los sistemas de PRP han mostrado buenos resultados en varios campos de la medicina, de la implantología y hasta en tratamientos de úlceras vasculares. Los pacientes de medicina deportiva desean una rápida recuperación, volver lo antes posible al estado funcional previo a la lesión, y el PRP puede tener ciertas aplicaciones que acelerará la recuperación en casos de afectación

de tendones, ligamentos, músculos y cartílagos (tablas 4 y 5). Los tendones tienen una baja tasa metabólica basal y están predispuestos a retardar la cicatrización después de una lesión. Estudios científicos han demostrado que los co-cultivos de tenocitos y un preparado rico en factores de crecimiento (PRGF; BTI Biotechnology Institute, Vitoria, España) aumentan la proliferación y la secreción del factor de crecimiento VEGF y del hepatocítico HGF. Esto se demostró para mejorar la angiogénesis y disminuir la fibrosis después de la inyección repetida en tendones de Aquiles obtenidos de ovejas. Basado en los resultados alentadores en animales, Sánchez et al. realizó un estudio comparativo en los atletas. Compararon las inyecciones SCLP intraoperatoria en un grupo de reparaciones del tendón de Aquiles, con un grupo control tratado con cirugía solo reparadora. Este estudio mostró que el grupo tratado con cirugía más PRGF los pacientes se recuperaron significativamente más pronto y tenían una menor área de sección transversal de tendones fibróticos 18 meses después del grupo control. PRP también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la tendinosis crónica. Mishra y sus compañeros mostraron una reducción significativa, a las 8 semanas, en los síntomas del codo de tenista en un grupo tratado con PRP comparado con un grupo de control (sistema GPS, Biomet, Warsaw, IN).

Tabla 4. Aplicaciones de PRP

<i>Aplicaciones de PRP</i>	<i>Ejemplos</i>
Tendinosis crónica	Codo de tenista
Tendinopatía	Tendinopatía crónica del manguito rotador, la rodilla de saltador
Lesión en el tendón agudo	La ruptura del tendón de Aquiles, lesiones SLAP
Osteoartritis	Defectos osteocondrales
Lesión muscular	Rotura de isquiotibiales
Osteocondritis	Osteocondritis disecante

Un grupo de los Países Bajos dirigido por Gosen repitió este protocolo en pacientes con codo de tenista comparando el grupo tratado con PRP con el grupo tratado con inyecciones de cortisona. Observaron que el grupo con PRP obtuvo una mejor recuperación, más rápida y menos dolorosa a los 6 meses.

La tendinopatía crónica del manguito de los rotadores y los desgarros parciales o totales podrían ser un objetivo potencial para el tratamiento solo con PRP o en combinación con fisioterapia y cirugía. Anderson et al. observaron que en comparación con el grupo de pacientes tratados quirúrgicamente, aquellos tratados con PRFM, utilizan un número significativamente menor de narcóticos en menos de la mitad del tiempo que el grupo control. En la cirugía de la rotura masiva del manguito rotador, Maniscalco et al. han tenido buenos resultados añadiendo el sistema Cascade en membrana (A.T. Grade, Milán, Italia). Recientemente, Marcacci y et al., en el Instituto Rizzoli, han estudiado los efectos del PRP en pacientes con rodilla de saltador (tendinopatía rotuliana crónica refractaria) tras tratamientos clásicos previos que fracasaron.

Se observaron resultados significativamente mejores en términos de Tegner, EuroQol y en las puntuaciones de la escala analógica visual a nivel de dolor, en comparación con condiciones basales y con los pacientes tratados con fisioterapia.

Las lesiones musculares han sido tratadas con éxito con el sistema PRGF (BTI Biotechnology Institute). El protocolo de tratamiento consiste en evacuar el hematoma primario por vía percutánea bajo control ecográfico y luego rellenar dicho espacio con PRGF, guiado por ecografía. Sánchez et al. hallaron que 20 atletas tuvieron una recuperación completa en la mitad del tiempo previsto. Por otra parte, la fibrosis no era evidente en el seguimiento a largo plazo y no ocurrieron recaídas en las lesiones.

Estudios en fibrocartílago han

demostrado que el uso de PRP mejora la reparación meniscal en la región avascular del menisco de conejos, tanto in vitro como in vivo a las 12 semanas.

Clínicamente, Sgaglione y et al. han explorado el uso de PRP para aumentar la reparación del menisco y han encontrado una cicatrización óptima, con una tasa de éxito del 80% en los resultados clínicos (Tegner y en las puntuaciones de Lysholm) de 40 pacientes jóvenes tratados con reparación meniscal y PRP. Además, el uso de PRP ha demostrado que acelera la curación y reduce el dolor en la reparación de SLAP en comparación con los controles.

Otros fibrocartílagos similares a los tejidos, como el labrum de la cadera, se reparan quirúrgicamente con suplementos de PRP. Por desgracia, no hay constancia en los resultados publicados hasta la fecha.

Estudios recientes han demostrado buenos resultados en los defectos del cartílago, la osteocondritis y la osteoartritis también han sido tratados con PRP. Sánchez et al. utilizó el sistema PRGF en combinación con la cirugía artroscópica para reinsertar un gran cuerpo condral suelto (2 cm) y observó una aceleración en la curación completa del cartílago articular. Por otra parte, en España los grupos de Sánchez et al. y Cugat han utilizado inyecciones intraarticulares de PRGF para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Se ha demostrado clínicamente que en comparación con el suplemento intra-articular de ácido hialurónico el PRGF disminuye significativamente el dolor y mejora la calidad de vida. Este beneficio podría explicarse por el efecto del PRGF en la restauración de la concentración de ácido hialurónico y la angiogénesis que produce.

Otros sistemas de PRP han demostrado en estudios de osteoartritis sobre conejos que aumentan la síntesis de glicosaminoglicanos de los condrocitos, así como la matriz del

cartílago. Curiosamente, el uso de PRP suprime la progresión de la osteoartritis en conejos con el LCA seccionado, tanto morfológicamente como histológicamente.

Experiencia clínica en la reconstrucción del LCA con PRP

Las tasas de éxito de la cirugía de reconstrucción de ligamento cruzado anterior varían entre 73% y 95%, y la tasa de recuperación de la actividad a nivel prelesional varía del 37% al 75%. Hay un interés creciente en la mejora de estos resultados, especialmente en presencia de fracaso del injerto. La recuperación completa de la actividad varía de 6 a 12 meses debido a que la fijación biológica no es suficientemente fuerte para soportar una rehabilitación agresiva hasta 12 semanas después de la cirugía.

Por la aceleración de la integración biológica del injerto con el uso del PRP, los pacientes podrían mejorar a través de programas de rehabilitación más intensivos y volver a practicar deportes con mayor rapidez que los pacientes tratados con los protocolos tradicionales de cirugía. Esto es interesante en cuanto tiempo de incorporación de los injertos en el túnel. Los resultados han sido variados, algunos informes sugieren que la incorporación de los aloinjertos en el túnel es más lenta que la de los injertos hueso-tendón-hueso (BTB o HTH) y muestran mayores tasas de fracaso, que podría explicarse a su baja celularidad. Por el contrario, la revisión sistemática reciente de Carey et al.³³ que evaluó nueve ensayos clínicos no aleatorios prospectivos comparando autoinjerto con aloinjerto, no mostró ninguna diferencia entre estas dos modalidades de seguimiento clínico temprano (aunque fue excluido un estudio con una tasa de fracaso del injerto del 45%, que se sospecha que fue debido al proceso de esterilización). Sin embargo, la

promoción de la proliferación celular con PRP puede tener la intención de acortar el tiempo de curación, así como la tasa de curación en general, lo que disminuye el número de aloinjertos y los fracasos de autoinjertos. Además, las complicaciones que limitan la integración del injerto dentro del túnel, tales como el movimiento del injerto y la ampliación del túnel, se podrían evitar o mejorar con el uso de PRP.

En América del Norte existe un creciente interés en la tecnología de PRP. Fanelli et al.¹⁹ han comunicado sus resultados a través del sistema de cascada PRFM (Musculoskeletal Transplant Foundation, Edison, NJ) en reconstrucciones del LCA con aloinjertos. Se encontró una menor expansión del túnel y menor osteólisis en los pacientes que se sometieron a la suplementación con PRFM. Se realizaron 70 reconstrucciones del LCA, 34 de ellas reconstrucciones aisladas del LCA, 30 reconstrucciones medial-lateral del LCA, y seis reconstrucciones del LCA lateral-lateral. Para evitar factores de confusión, todas las reconstrucciones se realizaron con el tejido de aloinjerto fresco congelado desde el mismo banco de tejidos, con los mismos métodos y materiales utilizados para la fijación. La radiografía digital demostró que los pacientes tratados con PRP tenían una incidencia del 6,7% de expansión del túnel y de osteólisis, mientras que aquellos pacientes que no recibieron suplementación con PRP tenía una incidencia del 52% de esta complicación. Por otra parte, cuando se utiliza PRP en combinación con la cirugía en aquellos pacientes con lesión del LCA con insuficiencia del ligamento colateral medial (LCM), se encontraron poca o ninguna inflamación, dehiscencia o ampollas en el lugar de la lesión del LCM. También se observó que había una tensión normal de la piel sólo 5 días después de la cirugía. Curiosamente, no hubo infecciones en las rodillas tratadas con PRP. Los autores atribuyeron la mejora de la estabilidad

estática, medida por KT-1000 artrómetro (MEDmetric, San Diego, CA), a la mejora de la cicatrización de las lesiones del ligamento colateral.

La experiencia en América del Sur con PRP y reconstrucción del LCA ha sido liderado por Radice et al.³⁴ en Chile, que estudió el proceso de curación de la reconstrucción del LCA en imágenes por resonancia magnética (MRI). Para evaluar la concordancia de la RM con la histología, se realizó una serie de Segundas (second look) artroscopias a los 6, 9 y 12 meses para obtener muestras de injerto de ligamento cruzado anterior-BTB reconstruido. Llegaron a la conclusión de que las características de resonancia magnética reflejan las etapas histológicas descritas por Arnoczky y cols.⁸ A los 6 meses, la porción intraarticular del injerto se vió que era hipointensa, mientras que los tapones de hueso eran hiperintensos con edema difuso alrededor de los túneles. Esto se correlaciona con la fase de incorporación, en la que hay células pequeñas y desorganizadas; además de una elevada proliferación vascular y los patrones de colágeno en cortes histológicos tienen una baja frecuencia. A los 9 meses, todo el injerto era hiperintenso con zonas heterogéneas en la RM y una distribución más homogénea de las células, una mejor organización de colágeno y menos vascularización histológicamente. Finalmente, a los 12 meses, el aspecto del injerto era hiperintenso, completamente homogéneo y sin edema óseo alrededor de los túneles. Esto corresponde histológicamente a un LCA normal. Después de determinar las imágenes características en la RM de la cicatrización del injerto del LCA, Radice et al.³⁵ diseñaron un estudio prospectivo aleatorizado con 25 pacientes tratados con reconstrucción del LCA en combinación con PRP (GPS [Biomet] con trombina activador) y los compararon con un grupo control compuesto por 25 pacientes del mismo grupo etario y sexo, que se sometieron sólo a la cirugía. Los

autoinjertos BTB se utilizaron en 15 pacientes de cada grupo, y los autoinjertos de isquiotibiales se utilizaron en los otros 10 pacientes. En los autoinjertos BTB, se añadieron 5 ml de PRP activado a una esponja de gelatina absorbible comprimida (Gelfoam, Pfizer, Ixelles, Bélgica) y se suturó al bloque óseo del fémur y a las partes intraarticulares del injerto BTB, actuando así como un andamio. En los autoinjertos de tendones isquiotibiales, la esponja se coloca entre los tendones doblados y se sutura de la misma manera. Cinco mililitros de la trombina activada por PRP se inyectan en la esponja en ambos escenarios. Después de la operación, se realizaron mensualmente estudios de imagen de resonancia magnética de 3 a 9 meses para realizar un seguimiento de la curva de la homogeneización de la porción intra-articular del injerto en el grupo de PRP.³⁵ El grupo control se estudió mensualmente entre 6 y 12 meses, asumiendo que la homogeneización del injerto no se produce antes del sexto mes, como se muestra en el estudio de RM previo. Las imágenes fueron evaluadas por un solo radiólogo. Los autores encontraron que el tiempo para completar la homogeneidad fue de 177 días para el grupo con cirugía y PRP, mientras que el grupo solo con cirugía requiere 369 días para adquirir un injerto maduro. Por otra parte, cuando el subgrupo de BTB autoinjerto se analizó el tiempo de maduración en el grupo PRP fue de 109 días versus 363 días. A la luz de estos resultados, Radice et al. concluyó que el uso de PRP acelera la maduración del injerto a la mitad del tiempo previsto, con una reducción adicional en el tiempo de maduración de 12 meses a 3,6 meses en el grupo de injerto BTB con PRP. Estos resultados son especialmente significativos en relación a la aceleración del tiempo de recuperación deseado en medicina del deporte.

Un estudio similar se realizó en Portugal por Silva y Sampaio³⁶, que mostró resultados diferentes. Las

cirugías fueron realizadas por el mismo cirujano, realizando reconstrucción con isquiotibiales con la técnica del doble fascículo. Cuarenta pacientes fueron divididos en cuatro grupos: un grupo control, un grupo con PRP inactivada inyecta dentro de los túneles, un grupo de PRP activado inyecta dentro de los túneles y un grupo con PRP inactivada inyecta dentro de los túneles, además de una inyección intra-articular de PRP inactivan a 2 y 4 semanas después de la operación. El sistema de PRP que se utilizó fue el GPS (Biomet). Sin embargo, los autores inyectaron sólo 1,5 ml de PRP entre las hebras de tendón en los túneles sin utilizar ningún tipo de andamio y, sólo en el cuarto grupo, usaron la trombina autóloga calentada como un activador (Clotalyst; Biomet). No se hacía referencia a la cantidad de PRP que se inyectó intra-articular o si se había activado. Los autores realizaron resonancia magnética a las 12 semanas para comparar la intensidad de la señal de la interzona fibrosa en los túneles femorales solamente y no encontraron diferencias entre los grupos a los 3 meses. Llegaron a la conclusión que el uso de PRP, ya sea activo o no, no cambia el proceso de curación a las 12 semanas. Sin embargo, en el análisis de estos resultados, se debe considerar las limitaciones de la técnica (sin activación, sin uso de andamios o inyección intratendinosa), el tamaño de la muestra (estudio de poca potencia) y en el lugar de análisis de imagen (no el análisis intra-articular, tendinosa).

En España la preparación de PRP se ha utilizado desde la década de 1990. Sánchez et al.⁹ han desarrollado su propio sistema, llamado "preparado rico en factores de crecimiento" (PRGF System III, BTI Biotechnology Institute).¹⁰ El término "PRGF" se refiere a los productos 100% autólogo y biocompatible elaborados mediante un proceso de centrifugación. El citrato de sodio se utiliza como anticoagulante cuando se extrae la sangre periférica. Después de la centrifugación, se obtiene una

concentración de plaquetas moderadamente elevada de 6×10^5 plaquetas / L. Esta concentración ha demostrado inducir los beneficios biológicos óptimos.¹⁴ Además, el contenido de leucocitos ha sido eliminado del PRGF con el fin de evitar los efectos proinflamatorios de las proteasas y las hidrolasas ácidas contenida en los glóbulos blancos. Recientemente se ha usado el cloruro de calcio como activador. La adición de cloruro de calcio promueve la formación de trombina nativa, imitando el proceso de coagulación fisiológica y permitiendo una liberación más sostenida de factores de crecimiento. Por otra parte, con esta dosis estándar de cloruro de calcio evitamos la adición exógena de la trombina, permitiendo el control de la transformación del gel-líquido (matriz de fibrina) y confieren flexibilidad a los procedimientos de la administración.³⁷ Se pueden obtener fácilmente diferentes formulaciones con diversos potenciales terapéuticos en función del grado de activación. Las formulaciones incluyen PRGF no activado y activado, matrices tipo PRGF compuestas por componentes fibrilares, celulares y fibrina elástica, densa y hemostática.

Este sistema ha sido ampliamente utilizado en España en diferentes contextos clínicos desde 1990. La cirugía del ligamento cruzado anterior complementado con PRGF ha sido estudiado por los grupos de Sánchez et al.³⁸ en Vitoria y Cugat²⁸ en Barcelona. Sánchez et al. frente a un grupo de 50 pacientes (9 BTB y 41 con autoinjerto de isquiotibiales), tratados con cirugía y PRGF con un grupo de 50 pacientes (11 BTB y 39 con autoinjerto de isquiotibiales) que recibieron sólo cirugía. Su protocolo consistía en poner el injerto en remojo en líquido activado con PRGF antes de pasarlo a través de los túneles en las etapas finales de la cirugía. Una vez con la rodilla vacía de líquido tras la aspiración artroscópica y, con el injerto en su lugar, se inyecta el líquido activado con PRGF en el interior del autoinjerto, dentro de los túneles, y en la trocleoplastia.

En la zona donde se extrajo el autoinjerto utilizan PRGF activados con fibrina densa para favorecer la hemostasia y la cicatrización de la herida. Encontraron que en grupo de pacientes con cirugía y PRGF hubo menos hematomas severos postoperatorios y una disminución en la necesidad de manipulación forzada para lidiar con limitación de movimiento. También hubo un número mayor de rodillas completamente estables y una mejor integración radiológica del injerto en los túneles en el primer mes después de la operación en este grupo. Además, los autores tuvieron la oportunidad de realizar una nueva artroscopia en una de las rodillas del PRGF por causa de una rotura de menisco, y observaron que el injerto parecía estar completamente integrado a los 8 meses. Cugat²⁸ está llevando a cabo un ensayo controlado aleatorio que compara la tasa de maduración del injerto de ligamento cruzado anterior-reconstruido de rodillas con autoinjerto de BTB. Uno de los grupos se sometió a reparación quirúrgica complementada con 8 ml de PRGF intraarticular después de la fijación del injerto y el otro grupo fue tratado solo con cirugía. Los resultados preliminares en el momento de la preparación de este artículo han indicado que, de acuerdo a la clasificación MRI Radice³⁴, la maduración del injerto se completa en aproximadamente la mitad del tiempo en el grupo suplementado con PRGF, en comparación con únicamente tratamiento quirúrgico. Además, Cugat añadió la preparación del PRGF a la incisión del tendón rotuliano y se han observado, por ecografía, tiempos de recuperación más rápidos, menos dolor postoperatorio y mayor rapidez de recuperación del propio tendón. El futuro de las técnicas de PRP en cirugía de ligamento cruzado anterior se encuentra en el campo de reparación primaria. Aunque la experiencia previa ha demostrado que la reparación primaria tiene una tendencia a fallar en los seres humanos, la posibilidad de ampliar y mejorar el medio biológico para su

reparación con PRP puede abrir otra puerta a los procedimientos menos invasivos para lograr la estabilidad en la fase aguda de rodillas con afectación del LCA. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los estudios básicos científicos con modelos de cerdos han mostrado resultados contradictorios en este punto.³⁹⁻⁴²

CONCLUSIONES

El uso de las tecnologías de PRP ha abierto otra puerta en el tratamiento de lesiones de tejidos blandos. La comprensión de los principios de la curación de los tejidos y la fisiopatología del PRP, así como un conocimiento básico de las diferencias entre los sistemas comerciales que participan en la preparación de estos productos, es esencial para la aplicación exitosa de esta modalidad, tanto en el tratamiento conservador, como en el quirúrgico, de la lesión de tejidos blandos. Se han demostrado resultados prometedores en los campos de la medicina del deporte y la artroscopia. Las futuras vías de desarrollo incluyen la mejora de los resultados de los procedimientos artroscópicos y de la cirugía relacionadas con la reconstrucción, en particular, la reconstrucción primaria del LCA. Nuevas investigaciones que tienen también como objetivo definir la dosis correcta, el tiempo y la cuantificación, así como las técnicas de aplicación ideal de PRP.

Agradecimientos: Los autores agradecen al Dr. Seijas y al Dr. Cugat, Departamento de Ortopedia, Hospital Quirón, Barcelona, España.

REFERENCIAS

1. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835-870.
2. 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.
3. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006;24:227-234.
4. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. Shedding light in the controversial terminology for platelet rich products. *J Biomed Mater Res A* 2009;90:1262-1263.
5. Wojtowicz A, Chaberek S, Urbanowska E, Ostrowski K. Comparison of efficiency of platelet rich plasma, hematopoietic stem cells and bone marrow in augmentation of mandibular bone defects. *N Y State Dent J* 2007;73:41-45.
6. Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M. Regenerative surgery: Use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:340-345.
7. Arnoczky SP. Biologic adjuncts to connective tissue healing. Can we improve Mother Nature's recipe? In: Day AS, ed. *Las Vegas: AANA specialty day 2009*. Las Vegas: AAOS, 2009;101-107.
8. Arnoczky SP, Tarvin GB, Marshall JL. Anterior cruciate ligament replacement using patellar tendon. An evaluation of graft revascularization in the dog. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:217-224.
9. Sanchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sports injuries. *SportsMed* 2009;35:1-10.
10. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
11. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Krol W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: An in vitro study. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:417-420.
12. Asfaha S, Cenac N, Houle S, et al. Protease-activated receptor-4: A novel mechanism of inflammatory pain modulation. *Br J Pharmacol* 2007;150:176-185.
13. Ahmed TA, Dare EV, Hincke M. Fibrin: A versatile scaffold for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14:199-215.
14. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on periimplant bone regeneration. *Bone* 2004;34:665-671.
15. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1022-1032.
16. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28:4551-4560.
17. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Autologous fibrin matrices: A potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A* 2006;77:285-293.
18. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Andia I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 2007;35:245-251.
19. Arnoczky SP, Anderson L, Fanelli G, Ho S, Mishra A, Sgaglione N. The role of platelet-rich plasma in connective tissue repair. *Orthopedics Today* 2009;26:29 [serial on the Internet]. Available from: www.orthosupersite.com/view.asp?rid_37598. Accessed April 4, 2009.
20. Gosen T, Sluimer J. Prospective randomized study on the effect of autologous platelets injection in lateral epicondylitis compared with corticosteroid injection. Poster P25-444. Presented at: 13th Congress of the European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy (ESSKA), Porto, Portugal, May 21-24, 2008.
21. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, et al. The "Cascade" membrane: A new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed* 2008;79:223-226.
22. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* in press, available online 31 July, 2009. doi:10.1007/s00264-009-0845-7.
23. Sanchez M, Anitua E, Andia I. Application of autologous growth factors on skeletal muscle healing. Presented at the Second International Conference on Regenerative Medicine, Leipzig, Germany, May 18-20, 2005.
24. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng* 2007;13:1103-1112.
25. Hirahara AM, Yamashiro K, Dunning R. Enhancing SLAP repairs with fibrin-PRP clots. Presented at the 64th Annual Meeting of the Canadian Orthopaedic Association, Whistler, British Columbia, Canada, July 3-6, 2009.
26. Sanchez M, Azofra J, Anitua E, et al. Plasma rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:910-913.
27. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intraarticular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:910-913.

29. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1769-1772.
30. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:201-207.
31. Ekdahl M, Wang JH, Ronga M, Fu FH. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2008;16:935-947.
32. Mehta V, Foster D, Mandala C, Petsche T. Comparison of revision rates in autograft and allograft anterior cruciate ligament reconstruction. In: Day AS, ed. *Las Vegas: AOSSM specialty day 2009*. Las Vegas: AAOS, 2009;49.
33. Carey JL, Dunn WR, Dahn DL, Zeger SL, Spindler KP. A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction with autograft compared with allograft. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2242-2250.
34. Radice F, Gutierrez V, Ibarra A, Verdugo A. Arthroscopic, histologic and MRI correlation in the maturation process of the graft in ACL reconstruction in humans. *Arthroscopy* 1998;14:S20 (Suppl 1).
35. Radice F, Yanez R, Gutierrez V, Pinedo M, Rosales J, Coda J. Uso de concentrado autologo rico en factores de crecimiento en la reconstrucción del LCA. *Rev Argent Arthrosc* 2008;14:31-40.
36. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: Does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:676-682.
37. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:37-41.
38. Sanchez M, Azofra J, Aizpurua B, Elorriaga R, Anitua E, Andia I. Use of autologous plasma rich in growth factors in arthroscopic surgery. *Cuad Arthrosc* 2003;10:12-19.
39. Murray MM, Palmer M, Abreu E, Spindler KP, Zurakowski D, Fleming BC. Platelet-rich plasma alone is not sufficient to enhance suture repair of the ACL in skeletally immature animals: An in vivo study. *J Orthop Res* 2009;27:639-645.
40. Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen-platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Res* 2007;25:1007-1017.
41. Murray MM, Spindler KP, Abreu E, et al. Collagen-platelet rich plasma hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 2007;25:81-91.
42. Murray MM, Spindler KP, Devin C, et al. Use of a collagenplatelet rich plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL. *J Orthop Res* 2006;24:820-830.