



## Plaquetas en medicina regenerativa y terapia celular

### Platelets in regenerative medicine and cell therapy

Dr. José Antonio Camacho Asef. Especialista de 2do Grado en Gastroenterología. Profesor asistente. Investigador agregado. M. Sc. en Enfermedades infecciosas.

Gmail: [camachoassef@gmail.com](mailto:camachoassef@gmail.com) Móvil: 53774137 y 59934680 (corporativo)

Dra. Milagros Cárdenas Quintana. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. M. Sc. en Medios Diagnósticos.

Dra. Niurka Porbén Cao. Especialista de 1er Grado en Gastroenterología. MCs en Medios Diagnósticos.

Dra. Yuleysi Zamora Viera. Especialista de 2do Grado en Gastroenterología. Profesor auxiliar. Investigador agregado.

#### RESUMEN

**Introducción:** el uso de los preparados ricos en plaquetas ha experimentado un aumento significativo en los últimos años debido a su papel en la reparación y regeneración tisular.

**Objetivo:** recopilar la evidencia disponible respecto a la aplicación de las plaquetas, haciendo énfasis en el plasma rico en factores de crecimiento y sus variantes, para su aplicación y extensión en medicina regenerativa.

**Método:** se realizó una revisión sobre el plasma rico en plaquetas de la literatura publicada. Se describen los fundamentos biológicos del PRP a nivel celular, la técnica de obtención, y sus usos clínicos en la actualidad.

**Conclusiones:** el plasma rico en plaquetas se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades, aprovechando sus potencialidades en el proceso de reparación y regeneración tisular, con un perfil adecuado de eficacia y seguridad, aunque son necesarios más estudios para su posicionamiento terapéutico definitivo.

**Palabras clave:** plaquetas, factores de crecimiento plaquetario, bioestimulación, plasma rico en plaquetas

#### INTRODUCCIÓN

De los componentes sanguíneos, son las plaquetas los que más aplicaciones tienen en la medicina actual. Inicialmente indicados para la transfusión en varias condiciones clínicas, se utilizan además en medicina regenerativa y para enriquecer los medios en el cultivo celulares. Actualmente, son consideradas como una bomba o coctel de moléculas bioactivas por su contenido en factores de crecimiento, los cuales juegan un importante papel en la reparación y regeneración de diferentes tejidos<sup>(1)</sup>.

La aplicación del plasma rico en plaquetas ha experimentado un notable auge en los últimos años en una amplia variedad de enfermedades y situaciones clínicas. En la literatura se pueden encontrar series de casos y estudios controlados que muestran buenos resultados en diversas especialidades como ortopedia, angiología, dermatología y estética facial, estomatología y oftalmología, entre otras.

#### DESARROLLO

La forma de presentación de las plaquetas para su aplicación terapéutica puede ser:



- Plasma rico en plaquetas (PRP)
- Concentrado de plaquetas obtenidas por aféresis
- Gel de plaquetas
- Lisado plaquetario.

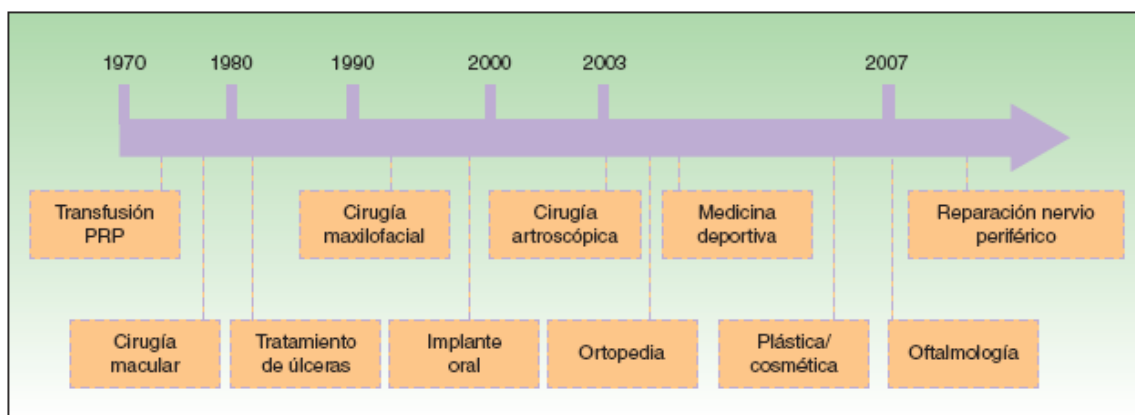
Las dos primeras presentaciones se obtienen según los procedimientos convencionales usados en los bancos de sangre<sup>(2)</sup>.

### **Plasma rico en plaquetas (PRP)**

A pesar de que la primera aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) se realiza en medicina estética, predominantemente en el envejecimiento facial, y se muestre como una técnica aparentemente novedosa, se trata de un tratamiento empleado desde hace años en múltiples áreas de la medicina. Desde una perspectiva histórica, en la década de los años 80 del pasado siglo comenzó a aplicarse el PRP en medicina regenerativa, al descubrirse la liberación de moléculas bioactivas con acción en tejidos dañados como las úlceras cutáneas. Una década más tarde se comenzó a utilizar en cirugía maxilofacial, aprovechando el potencial de adherencia y hemostasia de la fibrina. La observación clínica permitió el descubrimiento de la función estimuladora de la proliferación celular y antiinflamatoria del PRP.

Desde la descripción por el Dr. Anitua en 1999 de un método ambulatorio de obtención de PRP para su aplicación en implantología se han desarrollado diversas técnicas y sus aplicaciones se han multiplicado. Presentamos un eje temporal que recoge las diferentes aplicaciones (fig.1).

El PRP está demostrando un beneficioso potencial biorregenerador en múltiples aplicaciones en diferentes campos de la medicina. Sin embargo, frente al creciente número de casos publicados, es necesario profundizar en el conocimiento de los principios biológicos del PRP y de los mecanismos moleculares implicados en la regeneración tisular lo que favorecerá la optimización de su aplicación y su establecimiento como una técnica segura, sencilla y con múltiples beneficios potenciales<sup>(3)</sup>.



**Fig. 1. Secuencia temporal de la aplicación del plasma rico en plaquetas en diferentes campos de la medicina.**

### **Definición de PRP**



No hay consenso sobre la definición de PRP. Algunos investigadores han sugerido que por PRP se debería entender la fracción con concentración en plaquetas de 3 a 5 veces (incluso 8 veces) superior al nivel normal. Sin embargo, la definición más defendida en el momento actual es la que lo caracteriza como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000 U/L), lo que es ideal para asegurar un aporte óptimo de factores de crecimiento.

En función del sistema utilizado variarán las concentraciones de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento del preparado. Consecuentemente, la nomenclatura PRP engloba las diferentes fracciones que se pueden obtener en función del método empleado: preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP)<sup>(2, 3, 4)</sup>.

Las preparaciones disponibles de PRP generalmente contienen entre 240 y 360 x 10<sup>9</sup> plaquetas suspendidas en 200 a 350 ml de plasma. Los índices de calidad apuntan a que estos preparados deben contener una cantidad de eritrocitos inferior a 3 x 10<sup>9</sup> y de leucocitos menor de 1 x 10<sup>9</sup><sup>(2)</sup>.

El fundamento teórico del beneficio biológico del PRP se basa en que, con una concentración superior a la fisiológica de plaquetas y proteínas plasmáticas se podría acelerar el proceso de reparación y regeneración celular, en virtud de su elevado contenido de factores de crecimiento y moléculas bioactivas (Tabla 1). Las proteínas actúan a nivel de la adhesión celular (fibrina, fibronectina, y vitronectina), por lo que proporciona el soporte estructural necesario para la migración celular, y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa. El PRP tiene efectos no solo directamente sobre las células diana para los factores de crecimiento, sino también como matriz extracelular para la estimulación de la reparación y/o regeneración del tejido de un modo global<sup>(3, 4, 5)</sup>.

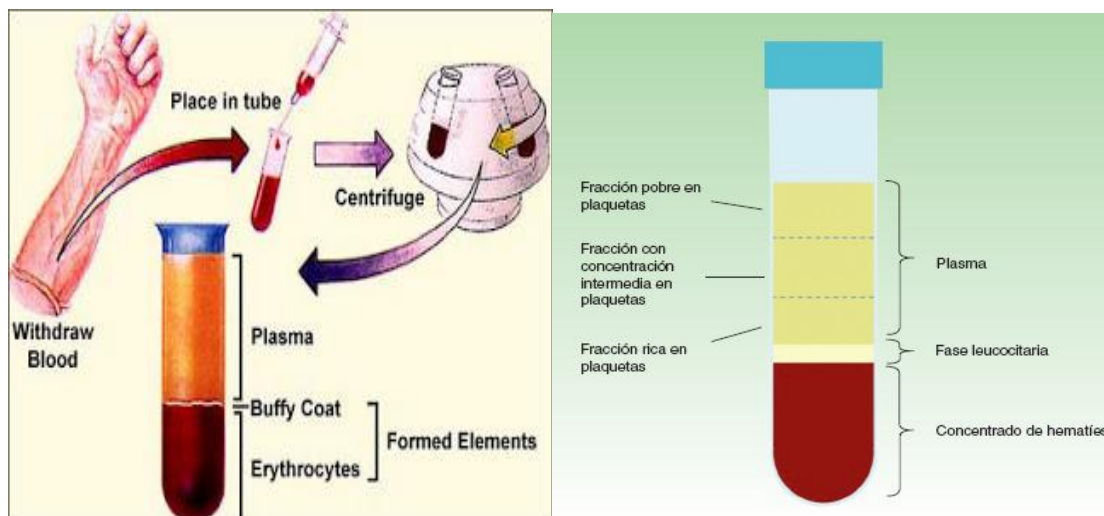
Tabla 1. Factores de crecimiento y moléculas bioactivas presentes en el plasma rico en plaquetas



Categoría	Proteínas	Función
Proteínas adhesivas	Factor Von Willebrand, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina-8	Interacción celular, hemostasia, composición de la matriz extracelular
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, multimerina, proteína S, quinínogeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, alfa 2 antiplasmina, glucoproteína rica en histidina, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y remodelado vascular
Proteasas y anti-proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMP 1-4), metaloproteasas 1, 2, 4, 9, inhibidor C1, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF, bFGF, HGF, BMP-2, 4, 6, CTGF	Quimiotaxis, proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	IL8, FasL, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glucoproteínas de membrana	La mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis proteica, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, semaforina	Promueven angiogénesis, la regeneración cartilaginosa, la producción de fibrina y la adhesión plaquetaria

En medicina regenerativa habitualmente no se requiere un gran volumen de PRP y las preparaciones se realizan usualmente extrayendo alrededor de 50 ml de sangre a la que se le añade citrato de sodio como solución anticoagulante y posteriormente esa sangre se centrifuga. Con el objetivo de incrementar la concentración plaquetaria, algunos autores recomiendan la centrifugación doble.

Como resultado se obtiene una cantidad de plasma que puede dividirse en 3 porciones: la superior que contiene fibrinógeno y poca cantidad de plaquetas, que se denomina plasma pobre en plaquetas; una fracción intermedia; y una fracción inferior, que es el PRP (fig.2). En dependencia del volumen requerido, las fracciones media e inferior son empleadas en la terapéutica<sup>(6, 7, 8)</sup>. (5, 6, 7).



**Fig.2 Diferentes fracciones obtenidas tras la centrifugación de la sangre anticoagulada**



Dada la falta de estudios bien diseñados sobre la estabilidad de los distintos componentes del PRP se considera que entre la extracción de la sangre y la administración del PRP (ya preparado) no pasen más de 45 minutos<sup>(9)</sup>.

### **Seguridad acerca del uso clínico del plasma rico en plaquetas**

La tolerancia a la infiltración es en general muy buena. Es razonable pensar que la naturaleza autóloga facilite su tolerancia terapéutica, pero tolerancia no es sinónimo de inocuidad.

El factor de crecimiento de endotelio vascular, el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento hepatocitario y el factor de crecimiento insulínico son factores de especial relevancia en el crecimiento de ciertos tumores debido a su elevado potencial angiogénico. *Estas propiedades de los FC, proclives a la generación y perpetuación de tumores, solo han sido descritas en animales de experimentación, sin evidencias, hasta el momento, que relacionen el uso de PRP en humanos con algún tipo de transformación carcinomatosa.* No obstante se recomienda excluir de los ensayos clínicos a los pacientes con tumores malignos activos o antecedentes de padecerlo, así como a pacientes con trastornos mieloproliferativos crónicos, de forma semejante a como se está haciendo en los protocolos terapéuticos en que se usan células madre adultas. Además, se recomienda realizar un buen interrogatorio para detectar el uso de medicamentos que alteran la función plaquetaria, como el ácido acetil salicílico, el clopidogrel, la ticlopidina u otros con función similar, pues su uso podría disminuir la liberación de los factores solubles por los gránulos plaquetarios<sup>(2)</sup>.

Los avances médicos comienzan su implantación, con frecuencia, antes de que exista una legislación que los contemple, y que proporcione a pacientes y profesionales un marco jurídico que garantice un uso seguro y racional de los mismos. Del mismo modo muchos de estos avances son utilizados fuera de los rígidos cauces de las diversas comisiones clínicas.

El PRP ha ido introduciéndose en terapéutica con una enorme variabilidad en las técnicas de obtención y en las pautas utilizadas. Por tanto, no es de sorprender que el nivel de evidencia científica que lo acompaña sea bajo, lo que *no ha de impedir que sea utilizado en pacientes y situaciones bien seleccionados.* Su consideración como medicamento, nos indica que es necesario aplicar la Guía de Buenas Prácticas de Preparación a estos productos, y que todos los profesionales implicados en su obtención, conservación y aplicación terapéutica no pueden permanecer al margen de su uso y manipulación<sup>(10, 13)</sup>.

### **Gel de plaquetas**

El gel de plaquetas se prepara habitualmente concentrando las plaquetas y añadiéndoles después un agente activador para que se forme un coágulo, se activen las plaquetas y se liberen sus productos bioactivos. En este método se ha observado que el porcentaje de liberación está directamente relacionado con la concentración de la sustancia coagulante añadida<sup>(14)</sup>.

### **Lisado plaquetario**

En la preparación del lisado, la desintegración plaquetaria se logra mediante crioconservación de las plaquetas entre -20°C y -80°C durante más de 1 hora y su descongelación posterior a temperatura ambiente momentos antes de su aplicación. Se ha planteado que cuando se realizan varios ciclos de congelación-descongelación ocurre una mayor liberación de las sustancias bioactivas. Lo más frecuente es emplear 3 ciclos, con lo





que se puede conseguir el 100 % de liberación de las proteínas bioactivas. El lisado plaquetario es equivalente a una activación inmediata y permite la conservación de las plaquetas durante un tiempo más prolongado.

El proceso de obtención del lisado varía de acuerdo con los diferentes investigadores. Así, para la congelación se han usado distintas temperaturas:

-20°C, -40°C, -80°C y hasta la introducción de la muestra en nitrógeno líquido durante un minuto. Después del tiempo de congelación fijado se procede a la descongelación en pocos minutos, la que se puede conseguir en solo 6 minutos con empleo de un baño María. El lisado se puede centrifugar después para remover los desechos de las membranas rotas y el sobrenadante se recoge y se conserva, frecuentemente dividido en alícuotas, a -20°C hasta su uso<sup>(15, 16, 17)</sup>.

La utilización de lisado plaquetario alogénico a partir de sangre segura, es una realidad en nuestro país. La creación de centros de investigaciones del polo científico ha permitido el diseño de sistemas novedosos de detección de los virus de la hepatitis B y C, los virus de la leucemia T humana I y II (HTLV-I, II) y del VIH/SIDA, con los que se pesquisan todas las donaciones de sangre del país. Estos ensayos aseguran la inocuidad de los productos sanguíneos en los receptores, así como permiten monitorear la salud de la población cubana de donantes de sangre. Estos logros de la medicina cubana, han permitido la posibilidad de ampliar la aplicación del lisado plaquetario en cirugía estética, ortopedia, maxilo facial y angiología<sup>(18)</sup>.

### **Plaquetas autólogas**

Las plaquetas autólogas, por tratarse de un producto del propio paciente, no tienen efectos secundarios, reacciones inmunoalérgicas, ni presentan riesgo de transmisión de enfermedades. Además, permiten la utilización de los FC y otras sustancias biológicas del propio individuo<sup>(2)</sup>.

La extracción de sangre es proporcional a la cantidad necesaria de PRP, por lo que no hay afectación de la volemia del paciente. En medicina regenerativa habitualmente no se requiere un gran volumen de PRP y las preparaciones se realizan usualmente con la extracción de alrededor de 50 ml de sangre<sup>(19)</sup>.

Las plaquetas reducen notablemente el tiempo de recuperación de fracturas, lesiones musculares, heridas, úlceras e intervenciones quirúrgicas de todo tipo. Por ello son las ideales para su uso clínico siempre que las condiciones del paciente lo permitan. También se ha comunicado la utilización de plaquetas autólogas lisadas, o bien mezcladas con un soporte cremoso vitamínado<sup>(20, 21)</sup>.

En la bibliografía revisada no se encontró ninguna comunicación ni referencia relacionada con la existencia de efectos adversos atribuidos a la utilización de las plaquetas en medicina regenerativa. No obstante, son prudentes algunas recomendaciones sobre su extracción y aplicaciones. Las plaquetas autólogas no deben ser obtenidas de pacientes con trombocitopenia de cualquier causa, en el embarazo, en casos con disfunción plaquetaria o con estados de hipercoagulabilidad<sup>(2)</sup>.

### **Plaquetas alogénicas**

La utilización de plaquetas alogénicas iso grupo ABO procedentes de los servicios de transfusiones, que mantienen la seguridad actual en la práctica pre-transfusional, ha sido una modalidad empleada en la medicina regenerativa que permite el uso de plaquetas que



hemostáticamente disminuido su acción, pero que conservan su capacidad de secretar FCP y otras moléculas bioactivas. Esto permite actualmente aprovechar un producto que anteriormente se desechaba.

La aplicación de las plaquetas alogénicas puede ser considerada en situaciones de urgencia y cuando el paciente tiene alguna limitación o imposibilidad para la extracción de la sangre<sup>(2)</sup>.

Sudeshventaja fundamental es la posibilidad aún latente de transmisión de enfermedades, ya que por su modo de aplicación, generalmente local, las reacciones alérgicas tienen menos posibilidad de presentarse.

## **Aplicaciones del PRP en medicina regenerativa**

### **Dermatología**

#### **Úlcera cutánea crónica**

Se considera úlcera cutánea crónica a una pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, la dermis y, en ocasiones, a planos más profundos, con extensión, forma y profundidad variables, que no cura en el tiempo esperado, presentando una fase inflamatoria prolongada y una escasa tendencia a la cicatrización, con la consiguiente repercusión psicosocial y el importante gasto sanitario asociado<sup>(22)</sup>.

Entre los factores que se han involucrado en la promoción de la cronicidad de estas lesiones se encuentra el déficit de factores de crecimiento, degradados en exceso por proteasas bacterianas o celulares, y la producción de fibrina deficiente. Por lo tanto, para realizar una intervención efectiva hay que modificar este ambiente que impide la curación<sup>(23)</sup>.

A partir de la década de los 80 se han realizado múltiples investigaciones con diferentes preparados plaquetarios. Los resultados de casos aislados y series publicadas son en muchos casos espectaculares, con un tiempo medio de curación de menos de 12 semanas<sup>(24)</sup>.

Sin embargo, la variabilidad de la etiología y el tamaño de las úlceras, de los métodos aplicados para la obtención y aplicación del PRP y de los diseños metodológicos de las investigaciones, son obstáculos que se enfrentan para demostrar con evidencia científica los resultados. Pero, es en definitiva innegable, los beneficios del tratamiento, por lo que lejos de desanimar, representa un incentivo para continuar su aplicación, perfeccionando los procesos de obtención y aplicación y los diseños de los ensayos clínicos con este propósito<sup>(3, 25)</sup>.

### **Envejecimiento facial**

En el contexto de investigaciones bioquímicas para contrarrestar los procesos celulares del envejecimiento, se empezó a estudiar y a utilizar el plasma rico en plaquetas (y rico a su vez en factores de crecimiento derivados de las plaquetas) por sus propiedades moduladoras y estimuladoras de la proliferación de las células derivadas de células madre de origen mesenquimal (fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, células epiteliales, adipoblastos, miocitos, y condrocitos, principalmente), y como un útil elemento auxiliar para mejorar la regeneración tisular. El PRP fue inicialmente usado en ciertas especialidades quirúrgicas para mejorar la curación de las heridas iatrogénicas y las heridas de evolución recalcitrante.



Pero sus aplicaciones actuales se extienden más allá del uso para la reparación de las heridas quirúrgicas y la regeneración de los tejidos perdidos, y el PRP se ha popularizado en otras ramas de la medicina. En el campo de la medicina estética, el PRP se utiliza principalmente por su papel en la bioestimulación del fibroblasto cutáneo, y como biopotenciador de los tratamientos de relleno con tejido adiposo.

Se trata de una herramienta estética novedosa, con numerosos estudios realizados al respecto y otros muchos en marcha para acabar de establecer las propiedades y las indicaciones de este preparado capaz de mejorar las características de un gran número de células de nuestro organismo<sup>(26)</sup>.

El envejecimiento es un proceso multifactorial progresivo característico de las etapas finales del ciclo vital, en el que disminuye la funcionalidad tisular y orgánica del organismo, con una consiguiente menor adaptación a los cambios ambientales. Más concretamente, el envejecimiento cutáneo engloba la disminución de la vascularización, un recambio celular de la matriz intercelular reducido, disfuncionalidad anexial, atrofia grasa y pérdida de tono muscular.

La aplicación se realiza por vía tópica a modo de mascarilla o mediante inyecciones intradérmicas. Los estudios que evalúan el beneficio clínico del PRP en el envejecimiento cutáneo son escasos, y las variables medidas son mayoritariamente subjetivas, como el grado de satisfacción del paciente y del médico mediante comparación fotográfica<sup>(27, 28)</sup>.

Los beneficios del plasma rico en plaquetas en los signos de envejecimiento facial, se demostró en un estudio clínico aleatorizado realizado por Anitua y col<sup>(28)</sup>.

Basándose en los beneficios descritos del PRP en la mejoría de los signos del envejecimiento, se han comercializado diferentes preparados de aplicación tópica, que poseen en su composición factores de crecimiento y proteínas solubles de matriz secretadas por fibroblastos dérmicos humanos.

Otra aplicación del PRP es la lipoescultura, que permite mantener de forma más prolongada el contorno restaurado en comparación con las infiltraciones grasas de manera aislada<sup>(29)</sup>.

## **Alopecia**

El complejo ciclo del folículo piloso es el responsable de la regulación del crecimiento del pelo. Los folículos pilosos pasan de anágeno (fase activa) a catágeno (involución por apoptosis) y posteriormente entran en telógeno (fase de reposo). Muchos factores de crecimiento participan en la regulación del ciclo del folículo, controlando la fase activa y promoviendo la inducción de catágeno o telógeno<sup>(3)</sup>.

Se ha demostrado recientemente el papel del PRP en la promoción de la supervivencia y crecimiento del pelo, tanto in vitro como in vivo. Un estudio muestra cómo se puede estimular el crecimiento y aumentar la densidad de pelo si, previamente a la realización del trasplante, se embeben las unidades foliculares en PRP<sup>(30)</sup>. El PRP también ofrece buenos resultados en el tratamiento de la alopecia areata<sup>(31)</sup>.

## **Colgajos cutáneos**

Dada su demostrada actividad en la promoción de la regeneración tisular, las aplicaciones para las que se sugiere el uso de PRP son muy variadas. La actividad como adhesivo biológico





es el fundamento del empleo del PRP para aumentar la viabilidad de colgajos cutáneos en el lecho receptor. Se emplea en cirugía plástica y dermatológica en los procesos que impliquen el empleo de colgajos para acelerar la curación, mejorar el sellado eliminando espacios muertos, disminuir el sangrado y la necesidad de drenajes y vendajes compresivos y reducir el edema y el dolor postoperatorio<sup>(32)</sup>.

El PRP está demostrando un beneficioso potencial biorregenerador en múltiples aplicaciones en diferentes campos de la medicina, entre ellos la dermatología. Sin embargo, frente al creciente número de casos publicados con buenos resultados, es necesario que se realicen ensayos clínicos robustos y se disponga de mayor evidencia científica para poder establecer sus indicaciones.

## **Ortopedia**

El PRP, por su elevado contenido en factores de crecimiento, reúne cualidades para ser un potente osteoinductor, capaz de acelerar la consolidación de fracturas o de osteointegrar rápida y eficientemente distintos tipos de implantes óseos. La tolerancia a la infiltración es generalmente buena, aunque hay que tener en cuenta su elevado potencial angiogénico. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera el PRP como medicamento, estableciendo requisitos mínimos para garantizar su seguridad, trazabilidad, fármaco-vigilancia e información<sup>(10)</sup>.

En los últimos años, esta herramienta terapéutica, ha surgido con fuerza debido a la notoriedad de su empleo en deportistas de élite, por su capacidad de incrementar la regeneración ósea al ser utilizado junto con injertos de hueso autólogo<sup>(13)</sup>. El PRP se trata de una opción de bajo coste e inocuidad, fácil manejo y con utilidad en procesos patológicos esquivos a los tratamientos convencionales. Sus indicaciones están en continua expansión, aplicándose a múltiples dolencias, entre ellas, a la osteoartropatía de rodilla<sup>(33, 34)</sup>.

El PRP debe su interés terapéutico al papel instrumental decisivo de las plaquetas en el proceso de curación y reparación de una herida tisular. Se distinguen 3 fases: inflamación, proliferación y remodelado, en las que intervienen todos los Factores de Crecimiento (FC) contenidos en el PRP (Fig. 3). Las plaquetas juegan un papel importante al funcionar como vehículo portador de FC y de otras proteínas contenidas en sus gránulos alfa. Estas sustancias, serán concentradas y depositadas en el lugar de la herida, exponiendo y orientando un concentrado fisiológico de proteínas que va a intervenir acelerando y favoreciendo el proceso de reparación y regeneración<sup>(10)</sup>.

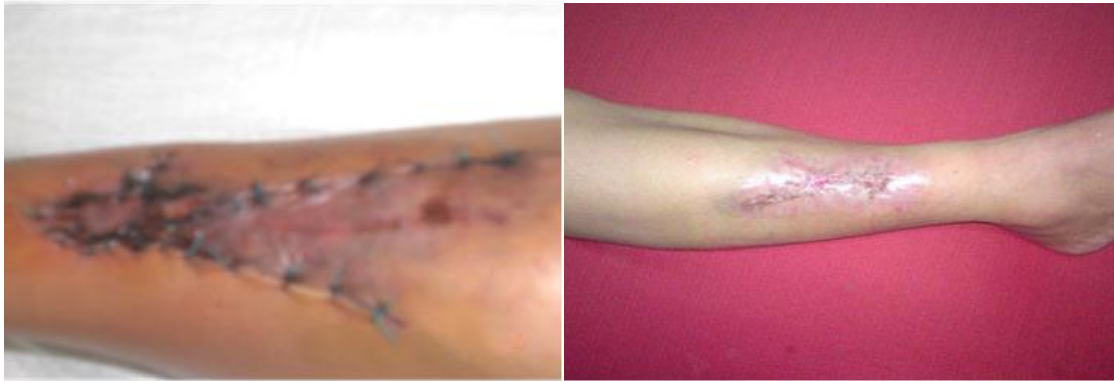
Cuando el PRP se destina a tratar lesiones de partes blandas, no se considera necesaria la activación previa, debido a que esta se produce in situ al contactar con el colágeno tendinoso o con el propio coágulo de la rotura fibrilar.

Cuando el PRP se utiliza para facilitar osteointegración de implantes o cuando se usa para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla suele preferirse cierta activación (con trombina o cloruro cálcico) que, además, le confiere una consistencia gelatinosa que facilita su uso quirúrgico<sup>(10, 11, 12)</sup>.

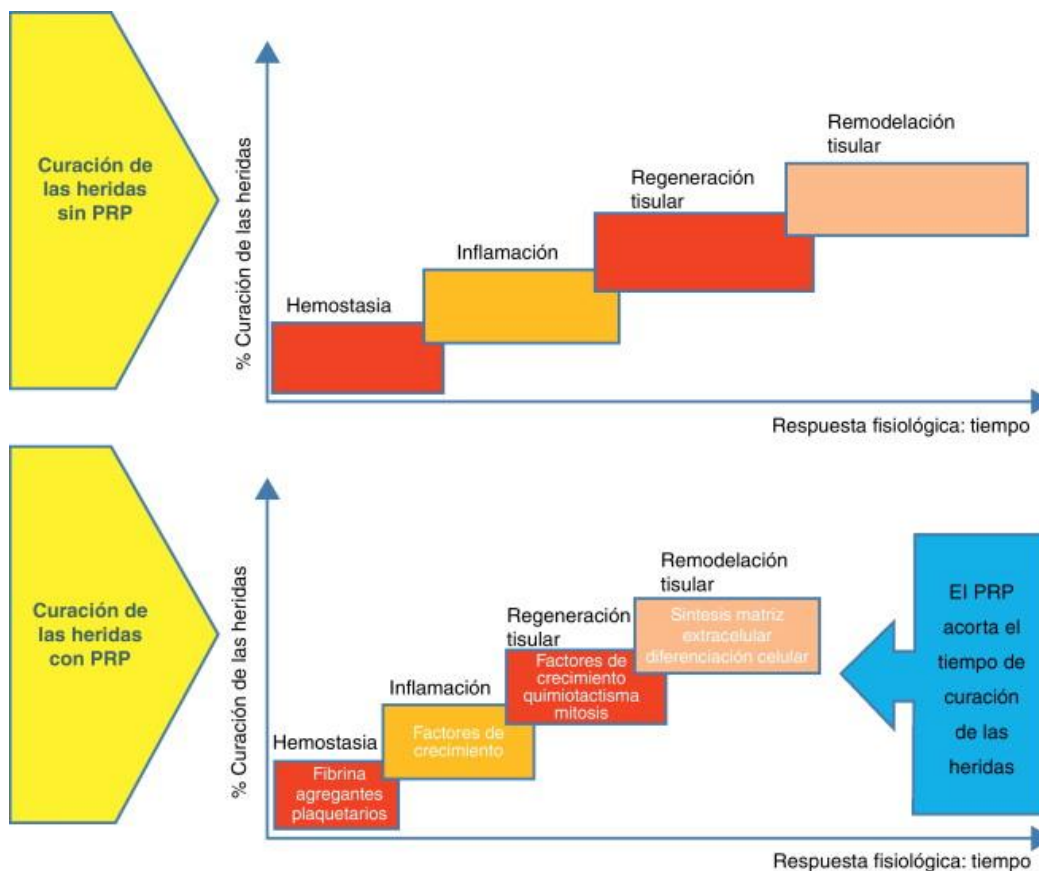
El PRP desempeña un potente papel osteoinductor capaz de acelerar la consolidación de fracturas o de osteointegrar rápida y eficientemente distintos tipos de implantes óseos. Cabe señalar que tiene aplicaciones en otras especialidades: cirugía dental y maxilofacial, otorrinolaringología, cirugía plástica, neurocirugía y periodoncia<sup>(7, 10)</sup>.



La utilización de lisado plaquetario alogénico abre otra posibilidad en Ortopedia, para el tratamiento de la necrosis del colgajo. El lisado plaquetario ofrece ventajas al aplicar un producto donde ya se ha producido la activación y liberación de los FC de los gránulos alfa (Fig. 4) Puede aplicarse localmente y por infiltración perilesional<sup>(35)</sup>.



**Fig. 4** Notable mejoría tras la aplicación de lisado plaquetario alogénico durante 7 días



**Fig. 3** Papel de las plaquetas en el proceso de curación de las heridas

**Angiología**



Las úlceras vasculares en extremidades inferiores presentan difícil tratamiento, requieren curas durante largo tiempo, suelen causar dolor y producen importantes complicaciones y repercusiones en los pacientes (físicas, psicológicas, sociales y económicas: estigmatización social y largos períodos de baja laboral).

Las úlceras son lesiones elementales dermatológicas que en ocasiones presentan tendencia a cronificar, dependiendo de su causa. Las vasculares son lesiones con pérdida de sustancia por alteraciones en la circulación sanguínea en las extremidades inferiores, de difícil tratamiento; pueden afectar a las capas superficiales de la piel o planos más profundos, tejidos musculares y óseos. Se suelen clasificar en arteriales, venosas o mixtas (arteriovenosas), linfáticas, neuropáticas y por otras causas.

El factor de crecimiento epidérmico recombinante humano bio idéntico (rhEGF) ha sido probado en úlceras vasculares (venosas, arteriales, diabéticas, etc.) en humanos y en animales de experimentación, evidenciando eficacia y siendo incluido como tratamiento adyuvante o emergente en guías de práctica clínica actualizadas para el abordaje terapéutico de úlceras vasculares en humanos <sup>(36)</sup>.

El lisado plaquetario también ha sido aplicado, como tratamiento de las úlceras postflebíticas de miembros inferiores con resultados satisfactorios en nuestro país. Resulta una alternativa sencilla, que puede realizarse de forma ambulatoria, de esta manera se mantiene al paciente en su entorno habitual, tanto familiar como laboral, lo que contribuye a elevar su calidad de vida y además, proporciona un importante ahorro de recursos, al disminuir la estancia hospitalaria por esta enfermedad <sup>(37, 38)</sup>.

## **Cirugía**

La dehiscencia esternal es una de las complicaciones más frecuentes en cirugía cardíaca en el postoperatorio inmediato. La propiedad del gel plaquetario de mejorar la regeneración de tejido óseo permite disminuir el riesgo de esta complicación <sup>(39)</sup>.

El plasma rico en plaquetas autólogo administrado de forma tópica, fue aplicado en un ensayo clínico, en una serie corta de 15 pacientes, para favorecer la cicatrización y prevenir las complicaciones de la abdominoplastia y dermolipsectomía tras cirugía bariátrica. En esta investigación no se aprecian diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones ni en la estancia hospitalaria. Estos resultados, consideramos se deben, a las limitaciones del estudio por su corto número de casos y no cegamiento, por lo que no resulta relevante, para establecer conclusiones <sup>(40)</sup>.

## **Oftalmología**

El uso de los derivados hemáticos en oftalmología surge de la necesidad de un sustituto lagrimal que, además de proporcionar hidratación, aporte otros componentes esenciales para el mantenimiento y la regeneración de la superficie ocular. La composición del suero es muy similar a la de las lágrimas.

En los últimos años hemos vivido un auge en la aplicación de los derivados plaquetarios en diversas áreas de la medicina, entre ellas la oftalmología, basado en su papel sobre la reparación y la regeneración tisular.

Además de los factores de crecimiento, otros componentes, del PRP, tienen efecto sobre la superficie ocular: vitamina A, fibronectina, anexina 5, albúmina, alfa 2 macroglobulina, sustancia P, inmunoglobulinas, lisozima y complemento.



Los preparados ricos en plaquetas se han utilizado en el tratamiento de enfermedades de la superficie ocular como el ojo seco o los defectos epiteliales persistentes, entre otras, con un perfil adecuado de eficacia y seguridad, aunque son necesarios más estudios para su posicionamiento terapéutico respecto a las alternativas actualmente disponibles<sup>(41, 42, 43)</sup>.

### **Gastroenterología y Hepatología<sup>(44)</sup>**

La administración de plasma rico en plaquetas, abre nuevas perspectivas para desarrollar estrategias para el tratamiento de la enfermedad hepática crónica avanzada, en la que no hay actualmente ningún tratamiento eficaz, salvo el trasplante.

El efecto proliferativo de las plaquetas en la regeneración hepática fue reportado por vez primera en el año 2006 por Lesurtel et al, quien señaló que la serotonina contenida en las plaquetas jugaba un papel importante en la regeneración hepática.

Existe evidencia experimental de las plaquetas acelerando la regeneración hepática y mejorando la fibrosis del hígado.

El efecto de las plaquetas en la regeneración hepática se produce por 4 mecanismos:

1. Un efecto directo en los hepatocitos, induciendo su proliferación
2. Un efecto cooperativo con las células endoteliales de los sinusoides hepáticos.
3. Un efecto colaborador con las células de Kupffer.
4. Un efecto inactivador de las células hepáticas estrelladas, disminuyendo la producción de colágeno.

La cirrosis hepática es un problema de salud mundial. El trasplante es la única terapia eficaz, desgraciadamente, está asociado con escasez de donantes, complicaciones quirúrgicas, rechazo del órgano y costo muy elevado. Desafortunadamente un número no despreciable de enfermos mueren antes de lograr este objetivo. A todo lo anterior se añade que el 64% de los enfermos con cirrosis hepática sufren de trombocitopenia.

Por las razones antes expuestas, tratamientos alternativos son necesarios para tratar a los pacientes con cirrosis. Un tratamiento efectivo debe tener como objetivos disminuir la inflamación, lograr la regeneración hepática y mejora de fibrosis. En este sentido, las plaquetas, podrían representar un tratamiento prometedor

### **Estomatología**

Las características del PRP hacen pensar que podría ser de gran utilidad en procedimientos de implantología, y en general en procedimientos que involucren conservación de tejido óseo y de tejidos blandos. El uso de PRP presenta variadas ventajas como una preparación autógena segura, libre de preocupaciones sobre enfermedades transmisibles como el VIH, la hepatitis o la enfermedad de Creutzfeld-Jakob; y es conveniente para el paciente, ya que se recoge la sangre en el preoperatorio inmediato.

Sin embargo, aunque la terapia con PRP se ha utilizado por décadas, no existe un acuerdo en la literatura sobre si este procedimiento influye en el éxito de la integración ósea de un implante.

Un estudio realizado recientemente en Chile por Bucchi y col. demuestra menores tasas de fracaso con el uso de PRP en comparación con la técnica convencional sin PRP, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>(45)</sup>.



Una extensa revisión bibliográfica, realizada recientemente, acerca del uso de los factores de crecimiento en la promoción de la regeneración ósea, demuestra que pese a haber un consenso generalizado en la literatura sobre los beneficios de los FCP en odontología, todavía se necesitan estudios que abarquen a todos los tipos de pacientes y protocolos estandarizados que aseguren un tratamiento adecuado y con una relación coste beneficio justificable para el paciente<sup>(46)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

La aplicación de las plaquetas en sus diferentes formas de preparación, representa una terapéutica biológica muy prometedora que aporta una nueva opción para el tratamiento de diferentes situaciones médicas, como las antes indicadas. El tratamiento con plaquetas es mucho más práctico, simple y fisiológico que cuando se usa un factor de crecimiento individual recombinante, pues con ellas, se administra un "coctel" balanceado de múltiples moléculas bioactivas que interactúan en una cascada fisiológica de eventos que tiene una mayor similitud con el proceso de curación y regeneración hística natural. La exploración de nuevos campos de aplicación constituye un importante reto para el uso de los componentes plaquetarios. También se abren perspectivas para su asociación con el empleo de células madre.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Hernández A. Los derivados plaquetarios en medicina regenerativa. Revista Cubana de Hematología. 2012; 28(4): 308-309
2. Fernández Delgado N, Hernández Ramírez P, Forrellat Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la Medicina Regenerativa. Rev Cubana HematolInmunolHemoter. 2012; 28(3). Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol28\\_3\\_12/hih02312.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol28_3_12/hih02312.htm)
3. Montero E, Santos ME, Fernández R. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología. Actas Dermosifiliogr. 2015; 106(2): 104-111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021>
4. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. OperTechOrthop2010; 20: 98-105.
5. Flores J, Gallego M, García Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 34(1), enero-marzo 2012, Pág. 8-17
6. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J, et al. Platelets in regeneration. SeminThrombHemost. 2010; 36(2): 175-84.
7. González Lagunas J. Plasma rico en plaquetas. RevEspCir Oral y Maxilofac. 2006; 28(2): 89-99.
8. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. Avances en Periodoncia. 2007; 19(1): 39-52.
9. Reyes M. Actualización de la Técnica de Obtención y Uso del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.). RevDent Chile. 2002; 93(2):25-8.





10. Moreno R, Carreño M, Torres J, Herreros JM, Villimar A, Sánchez P. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp.* 2015; 39(3):130-136 Disponible en:  
[http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/article/view/7998/pdf\\_8083](http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/fh/article/view/7998/pdf_8083)
11. Reyes M. Actualización de la Técnica de Obtención y Uso del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (P.R.G.F.). *RevDent Chile.* 2002; 93(2):25-8.
12. Spa Ova T, Rosita J, Lack M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatr.* Mayo de 2012; 91(5):411-7.
13. Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? *Reumatol Clínica.* Mayo de 2013; 9(3):166-71.
14. Appel TR, Pöttsch B, Muller J, von Linden JJ, Berge SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichments. *Clin Oral Implants Res.* 2002; 13: 522-8.
15. Backly RE, Ulivi V, Tonachini L, Cancedda R, Descalzi F, Mastrogiacomo M. Platelet lysate induces in vitro wound healing of human keratinocytes associated with a strong proinflammatory response. *Tissue Eng: Part A.* 2011; 17(13 y 14):1787-1800.
16. Plöderl K, Strasser C, Hennerbichler S, Peterbauer-Scherb A, Gabriel C. Development and validation of a production process of platelet lysate for autologous use. *Platelets.* 2011; 22(3):204-209.
17. Geremicca W, Fonte C, Vecchio S. Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfus.* 2010; 8:107-112.
18. Pérez A. Cuba: un escenario particular para brindar lisado plaquetario alogénico a partir de sangre segura. *Rev Ciencias Médicas vol.15 no.4 Pinar del Río oct.-dic.* 2011
19. Iglesias A, Delgado N, Barrios M, Ramírez P. Caracterización de los concentrados plaquetarios utilizados en Medicina Regenerativa. *Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2014; 30(2):171-178
20. Romo Rivera J, Gámez Sisaldre LG, Escriba Machado J. Factores de crecimiento en cirugía ortopédica. 2009;5(1): 88-92. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot - 2009/oto91i.pdf>
21. McAleer JP, Sharma S, Kaplan EM, Persich G. Use of autologous platelet concentrate in an healing lower extremity wound. *Advances in Skin&WoundCare.* 2006;19(7):354-63. DOI:00129334-200609000-00010.
22. Velazco M. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de las úlceras de las piernas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102: 780-90  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0070](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0070)
23. Sánchez M, Andia I, Anitua E, Sánchez P. Platelet rich plasma (PRP). *Biotechnology: Concepts and therapeutic applications in orthopedics and sports medicine.* En: Agbo EC, editor. *Innovations in biotechnology.* Rijeka, Croatia: In Tech; 2012: 113-38.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0015](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0015)



24. Anitua E et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008; 84: 415-21  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0140](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0140)
25. Burón I, Fernández A, Calvo M, Alfigame F, Villegas C, Fernández R. Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas. *Piel*. 2012; 27:429-34.18.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0085](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0085)
26. N. Kakudo, T. Minakata, T. Mitsui, S. Kushida, F.Z. Notodihardjo, K. Kusumoto. Proliferation promoting effect of platelet rich plasma on human adipose derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*, 122 (2008), pp. 1352-1360
27. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet rich plasma (PRP): Clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9:466-72.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0165](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0165)
28. Anitua E, Sánchez M, Sarabia R, Sanz J, Aguirre JJ, Orive G. Eficacia y seguridad del PRGF® (plasma rico en factores de crecimiento) en la regeneración cutánea facial. Ensayo clínico, aleatorizado y controlado con ácido hialurónico. *Rev AECEP*. 2011:23-33.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0170](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0170)
29. Rodríguez J, Gallego MA, Valls AB, Peralto JL, Torres J. Influence of platelet rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesth Plast Surg*. 2011; 35: 480-6.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0185](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0185)
30. Li ZJ et al. Autologous platelet rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg*. 2012; 38: 1040-6.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0200](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0200)
31. Trink A et al. A randomized, double blind, placebo and active controlled, half head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013; 169:690-4  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0210](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0210)
32. Findikcioglu F, Findikcioglu K, Yavuzer R, Lortlar N, Atabay K. Effect of preoperative subcutaneous platelet rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36: 1246-53.  
[http://refhub.elsevier.com/S0001-7310\(14\)00179-3/sbref0215](http://refhub.elsevier.com/S0001-7310(14)00179-3/sbref0215)
33. S Gumina, et al. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 1 de agosto de 2012; 94(15):1345-52.
34. Pérez R, Fernández N, Dinza L. Uso del lisado plaquetario en artrosis de rodilla. *Rev habancienméd* vol.12 no.3 Ciudad de La Habana jul.-set. 2013 *versión On-line* ISSN 1729-519X
35. Sánchez P, et al. Lisado plaquetario alogénico en la necrosis del colgajo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* vol.30 no.3 Ciudad de la Habana jul.-set. 2014.



36. Esquirol Causa J, Herrero Vila E. Un enfoque para el tratamiento de las úlceras de origen vascular: revisión y papel del factor de crecimiento epidérmico. *Angiología*. 2015.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2015.10.002>

37. Gámez A, et al. Aplicación local de lisado plaquetario en úlceras posflebíticas. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* vol.28 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2012.

38. Gámez A, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas. *Rev Cubana AngiolCirVasc*. 2015; 16(2)

39. S. RamisPocovi, et al. Uso de gel plaquetario a partir de plasma rico en plaquetas como prevención de la dehiscencia esternal. *Cirugía Cardiovascular*, 19 (2012) 161. doi: 10.1016/S1134-0096(12)70494-1

40. GarcíaM, RuizR, LorenzoJ, MartínezJ, FernándezM, AlbasiniJ. Uso del plasma rico en plaquetas autólogo en abdominoplastías. *RevChilCir* vol.67 no.5 Santiago oct. 2015.

<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262015000500007>

41. A.C Riestra, J.M Herreros, J Lloves. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. Disponible On line 6 de abril de 2016

42. A. M. Solans Pérez de Larraya, A. D. Salgado Miranda, J. M. Ortega Molina, M. J. Chaves Samaniego. Plasma enriquecido en plaquetas: una alternativa como tratamiento de la patología oftalmológica. *Anales de Oftalmología: Órgano de la Sociedad de Oftalmología de Catalunya, Valencia*, Vol. 23, Nº. 1 (ENE-MAR), 2015

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/autor?codigo=3708604>

43. Iglesias A, Delgado N, Suárez T. Colirio de lisado plaquetario en el tratamiento del ojo seco. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* vol.31 no.2 Ciudad de la Habana abr-jun. 2015. *versión On-line* ISSN 1561-2996

44. SoichiroMurata, TakehitoMaruyama, TakeshiNowatari, KazuhiroTakahashi, and NobuhiroOhkohchi. Signal Transduction of Platelet-Induced Liver Regeneration and Decrease of Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr; 15(4): 5412–5425. Published online 2014 Mar 28. doi: 10.3390/ijms15045412

[www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms)

45. Bucchi C, Fuentes F, Cantín M, Fuentes R. Plasma Rico en Plaquetas y su uso aplicado a implantes dentales. Un estudio de cohorte retrospectivo. *Int. J. Odontostomat*. vol.9 no.1 Temuco abr. 2015.

<http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000100002>

46. Carlos Torres Martín. Uso de factores de crecimiento en la promoción de la regeneración ósea: revisión bibliográfica. *Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vazco*. Trabajo de fin de grado en Odontología. 14 de septiembre de 2015.

