

# Controversias del empleo de plasma rico en plaquetas en cirugía ortopédica y traumatología. Reparación y Aplicación.

V. PELLICER GARCÍA.

SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL VIRGEN DE LOS LIRIOS, ALCOY.

**Resumen.** La utilización de las plaquetas obtenidas por centrifugación del plasma sanguíneo se ha extendido en la práctica clínica en los últimos años. Hay suficientes evidencias de la limitación de las plaquetas como factores de crecimiento en los tejidos donde se depositan y de los efectos de estos factores en los fenómenos reparadores de los tejidos. Sin embargo, las evidencias en su uso clínico son realmente escasas. La gran variedad de técnicas empleadas en su preparación, la confusión en la terminología, una casuística poco uniforme, una valoración de métodos poco objetiva y la falta de estudios prospectivos no permiten conocer su verdadera eficacia clínica. Se analizan en este artículo los diferentes manejos de las plaquetas y la activación de los factores de crecimiento en su uso clínico.

## Controversy on the use of platelet rich plasma in orthopedic surgery and traumatology. Repair and Application.

**Summary.** The use of platelets obtained by centrifugation of plasma to repair tissues has been extended in clinical practice during the last years. There are enough evidences on the limitation of platelets as growth factors in the tissues where they are deposited and the effects of these factors on tissue repair events. Moreover, evidences of utility in clinical settings are negligible. The variety of techniques used in their preparation, differences in the used terminology, non-uniform casuistry, biased assessment of the methodology and lack of prospective studies preclude the understanding of its real clinical utility. In this article the different managements of platelets and activation of growth factors in clinical use are discussed.

---

Correspondencia:  
Vicente Pellicer García  
Hospital Virgen de los Lirios  
Avenida Caramanchel s/n  
03801 Alcoy,  
España.  
pellicer\_vicgar@gva.es

administración ideales, dificultan la extracción de datos concluyentes respecto a la utilidad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de lesiones músculo-esqueléticas. El presente artículo pretende realizar una revisión sobre algunos de estos aspectos.

### Introducción

Los preparados de plasma rico en plaquetas (PRP) han sido empleados ampliamente, en diferentes indicaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatología, desde la década de los 90, encontrándose numerosas publicaciones en la bibliografía médica con resultados dispares, y a menudo, contradictorios. La gran heterogeneidad entre los diferentes estudios, la enorme diversidad en los métodos de obtención del plasma rico en plaquetas empleados por cada autor, así como la falta de conocimiento sobre la dosis, la forma y el método de

### Conceptos

En la actualidad, existe controversia respecto a la definición de plasma rico en plaquetas y la nomenclatura de los diferentes preparados sanguíneos obtenidos por centrifugación. Las características cualitativas y cuantitativas de un mismo preparado sanguíneo autólogo pueden diferir sensiblemente según el método de obtención empleado: tipo de centrifugadora, número de centrifugaciones, velocidad de centrifugación, enriquecimiento plaquetario, anticoagulante empleado, fracción plasmática considerada, agente activador empleado, etc.

El plasma rico en plaquetas puede definirse, de forma genérica, como un producto biológico autólogo, derivado de la sangre del paciente, consistente en una fracción plasmática, obtenida tras un proceso de centrifugación, con una concentración de plaquetas mayor que la existente en sangre circulante. Las plaquetas contenidas en esa fracción de plasma pueden ser activadas artificialmente para que liberen el contenido del interior de sus gránulos, y por tanto, se liberen diversos factores de crecimiento<sup>1,2</sup>.

#### **Nomenclatura según el número de centrifugaciones:**

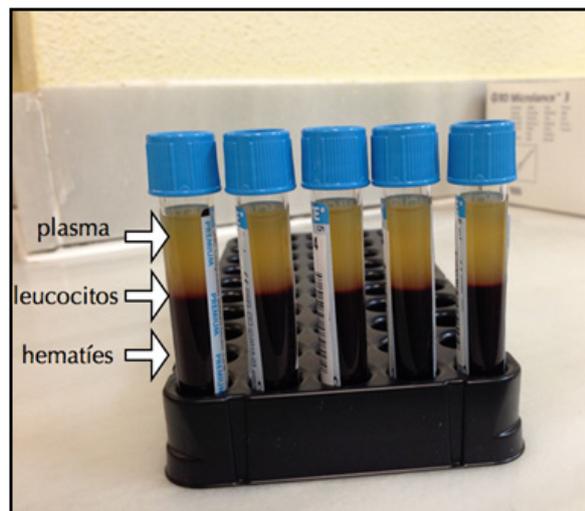
Mientras que algunos autores<sup>3,4</sup> utilizan indistintamente los términos de **plasma rico en plaquetas** (PRP) (del inglés *Platelet-Rich plasma*) y **concentrado plaquetario** (CP) (del inglés *Platelet Concentrate*) para denominar al preparado obtenido tras doble centrifugado, otros autores<sup>5,6</sup> reservan el término de plasma rico en plaquetas al centrifugado simple y concentrado plaquetario al producto obtenido por centrifugado doble.

Marx y colaboradores<sup>1</sup>, recomienda un doble centrifugado, de tal modo que la primera centrifugación, más intensa, permitiría separar los glóbulos rojos del plasma y la segunda centrifugación, más lenta, permitiría separar las plaquetas de los grupos blancos.

El término **plasma rico en factores de crecimiento** (PRGF) (del inglés *Platelet Rich in Growth Factors*), hace referencia a un producto autólogo elaborado a partir de la sangre del paciente tras una única centrifugación y mediante el empleo de citrato sódico, como anticoagulante, y cloruro cálcico como activador plaquetario. El PRGF sería pues un tipo de PRP que presentaría una concentración moderada de plaquetas (en torno a 2-3 veces los niveles basales), y se caracterizaría por no contener ni células de la serie blanca ni eritrocitos<sup>7</sup>. Sin embargo, otros autores<sup>8</sup>, utilizan el término PRGF bajo el concepto de **factores de crecimiento liberados de las plaquetas** (del inglés *Platelet Released Growth Factors*) obtenidos tras un proceso de triple centrifugación.

#### **Nomenclatura según la fracción plasmática considerada:**

Tras el proceso de centrifugación en tubo pueden identificarse tres columnas claramente diferenciadas: una columna inferior rojiza, correspondiente a los eritrocitos, una columna superior amarillenta, correspondiente al plasma, y una delgada lámina blanquecina intermedia, correspondiente a los leucocitos (*buffy coat*) (Fig. 1). No existe unanimidad sobre qué fracción plasmática obtenida tras el proceso de centrifugación debe considerarse en realidad como plasma rico en plaquetas, dado que la concentración de plaquetas no es uniforme en toda la columna plasmática obtenida. Autores como Landesberg<sup>9</sup> consideran plasma rico en



**Figura 1.** Aspecto de un tubo sanguíneo tras centrifugación con separación de sus componentes: porción superior (plasma), porción intermedia (leucocitos), porción inferior (hematíes).

plaquetas (PRP) la mitad inferior de la columna plasmática y plasma pobre en plaquetas (PPP) la mitad superior, mientras que otros autores como Marx y colaboradores<sup>1</sup> consideran que el plasma rico en plaquetas, sería en realidad sólo el tercio inferior de la columna plasmática. No existe consenso sobre si el preparado plasmático final debería incluir sólo plasma o también la capa leucocitaria (plasma rico en plaquetas y leucocitos, o PRP-L), parece que los leucocitos podrían producir mayor respuesta inflamatoria catabólica, lo que a nivel histológico se correlaciona con peor arquitectura tisular, mayor grado de fibrosis y mayor tasa de disrupción<sup>10</sup>.

#### **Nomenclatura según la concentración plaquetaria obtenida:**

Se considera que para que un preparado plasmático sea plasma rico en plaquetas (PRP) debe contener al menos un millón de plaquetas por microlitro de sangre, lo que representa entre cuatro a siete veces más que los niveles basales de plaquetas de sangre periférica medidos con un contador Coulter<sup>1</sup>. Cualquier concentración inferior a la mencionada sería, en realidad, plaquetas diluidas en plasma o plasma pobre en plaquetas (PPP). La eficiencia de los diferentes métodos de obtención de plasma rico en plaquetas se valora por su capacidad de **enriquecimiento plaquetario**, que es la proporción de plaquetas concentradas en el preparado obtenido respecto a su concentración en sangre periférica y resulta de dividir el recuento plaquetario final por el recuento inicial. La efectividad del enriquecimiento plaquetario dependerá de la velocidad, del tiempo y del número de centrifugados. Si la velocidad, tiempo o número de centrifugados no son los adecuados, se puede producir una activación temprana de las plaquetas y la pérdi-

da del contenido de sus gránulos, y por tanto, de los factores de crecimiento contenidos en ellos. No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre edad, sexo, hematocrito o recuento plaquetario en sangre periférica con la concentración plaquetaria del plasma rico en plaquetas, ni la cantidad de factores de crecimiento<sup>11</sup>.

En un intento de simplificar terminología, Dohan y colaboradores<sup>12</sup> propusieron un sistema de clasificación cualitativo de los diferentes preparados de plasma rico en plaquetas en seis categorías, dependiendo del contenido en leucocitos, activación exógena plaquetaria y la presencia de una arquitectura fibrinosa (Tabla I).

### Plaquetas

Las plaquetas son porciones citoplasmáticas de los megacariocitos de la médula ósea, de morfología discoidea y superficie lisa, carentes de núcleo, que poseen una vida media de 7 a 10 días. Su proporción en sangre periférica oscila entre 150.000 y 400.000 plaquetas por microlitro. Las plaquetas contienen en su interior 3 tipos de gránulos: alfa, densos y lisosomales. Cada uno de estos tipos de gránulos alberga una serie de sustancias que difieren tanto en su estructura como en su papel fisiológico, y son liberadas al medio extracelular durante el proceso de activación plaquetaria<sup>13</sup>(Tabla II). Los factores de crecimiento están contenidos en

**Tabla I.** Clasificación de los diferentes preparados de plasma rico en plaquetas propuesto por Dohan y cols<sup>12</sup>.

Concentrado plaquetario	Leucocitos	Activación exógena	Arquitectura densa Fibrina
plasma puro rico en plaquetas	no	no	no
plasma rico en plaquetas y leucocitos	sí	no	no
gel de plasma puro rico en plaquetas	no	sí	no
gel de plasma rico en plaquetas y leucocitos	sí	sí	no
fibrina pura rica en plaquetas	no	sí	sí
fibrina rica en plaquetas y leucocitos	sí	sí	sí

los gránulos alfa, y entre ellos, se encuentran el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF),

**Tabla II.** Composición de proteínas y factores de crecimiento en un plasma rico en plaquetas.

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas adhesivas	Factor Von Willebrand+Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quinínogeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-I, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y antiproteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación,
Quimioquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGF- BP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glicoproteínas de membrana	$\alpha$ IbB3, $\alpha$ vB3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartílago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), el factor de crecimiento endotelial (EGF), el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), el factor de crecimiento hepatocítico (HGF) y el factor de crecimiento neurotrófico (NGF)<sup>1,2,7</sup>.

### Factores de crecimiento plaquetarios

Los factores de crecimiento son sustancias polipeptídicas solubles difusibles que actúan como señales reguladoras de la diferenciación, migración, proliferación y metabolismo celular mediante la interacción con receptores específicos en las células diana.

- **Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**: Se trata de uno de los primeros factores de crecimiento detectables tras un daño tisular, por lo que se postula que desempeña un papel importante en los procesos de cicatrización tendinosa. EL PDGF actúa como un potente agente quimiotáctico y mitogénico para estirpes celulares implicadas en el proceso de cicatrización como fibroblastos, células del músculo liso, macrófagos, monocitos y neutrófilos<sup>14</sup>. Tiene actividad sobre la regeneración ósea, pues posee actividad osteogénica en asociación con otros factores de crecimiento, como el IGF-I y TGF- $\beta$ , y no por sí mismo, y al mismo tiempo estimula la reabsorción ósea inhibiendo la aposición de matriz ósea y favoreciendo la división de los osteoblastos. El PDGF estimula la síntesis de colágeno tipo I y de diversos componentes de la matriz extracelular del tejido conectivo como glucosaminglicanos (ácido hialurónico) o proteoglicanos de manera dosis dependiente<sup>15</sup>.

- **Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )**: El TGF- $\beta$  regula importantes funciones biológicas, tales como la proliferación, migración y metabolismo celular. Puede tanto estimular como inhibir la diferenciación y proliferación celular, dependiendo de su concentración, del tipo celular y del ambiente tisular en el que se encuentra. En general, se considera que el TGF- $\beta$  estimula las células de origen mesenquimal, mientras que produce la inhibición de aquellas de origen ectodérmico. Desempeña un importante papel en la regulación del sistema inmune al intervenir en diversos procesos relacionados con la apoptosis, selección y activación de las células T<sup>16</sup>. Tiene capacidad osteogénica, así como quimiotáctica y mitógena para los precursores de los osteoblastos y condroblastos, e inhibidor de los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción ósea y estimulando la formación ósea. El TGF- $\beta$ 1 en concreto es un potente estimulador de la deposición de colágeno, además inhibe su reabsorción y degradación, reabsorbiendo proteasas<sup>15</sup>.

- **Factor de crecimiento insulínico (IGF)**: Las IGFs son proteínas implicadas en una amplia variedad de funciones anabólicas, tales como síntesis de glucógeno, proteínas y glucosaminglicanos, así como el transporte de glucosa y aminoácidos a través de la membrana

celular. Son importantes estimulantes del crecimiento esquelético, estimulan la formación de hueso induciendo la proliferación y la diferenciación celular y la síntesis de colágeno tipo I. Las IGF son un mediador importante en todas las fases de la cicatrización de las heridas, particularmente durante las fases inflamatoria y proliferativa. IGF-I actúa además como potente agente quimiotáctico para células del endotelio vascular<sup>17</sup>. Al igual que ocurre con otras moléculas, la actividad estimulante del IGF-I presenta sinergismo con otras moléculas, por ejemplo con el PDGF.

- **Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)**: También conocido como factor de crecimiento ligado por heparina (HBGF). Entre sus acciones biológicas destaca la estimulación de la angiogénesis por mecanismo directo sobre la mitosis y migración de células endoteliales, y la estimulación y coordinación de la mitogénesis de múltiples tipos celulares, fundamentalmente de estirpe mesodérmica y neuroectodérmica<sup>18</sup>, durante el crecimiento, mantenimiento y reparación tisular. Estos dos factores se almacenan en la matriz ósea, siendo la forma básica más potente que la forma ácida<sup>19</sup>. Aumentan la proliferación y la diferenciación de osteoblastos e inhiben la de osteoclastos. A nivel experimental, la administración de los factores de crecimiento fibroblástico han demostrado acelerar la cicatrización de las heridas.

- **Factor de crecimiento epidérmico (EGF)**: Estimula la formación de tejido de granulación, tiene efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos, células renales y células gliales a partir de células mesenquimales. Los efectos sobre osteoblastos son discretos<sup>18</sup>, inhibiendo la síntesis de la matriz osteoide. Tras un daño tendinoso, EGF desempeña un papel importante durante la fase temprana de cicatrización de las heridas<sup>17</sup>. Si bien EGF no se expresa en los tenocitos de la zona de reparación, sí que está presente en las células inflamatorias de los alrededores.

- **Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)**: Su acción parece estar regulada por la acción de TGF- $\beta$  y PDGF. Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales, aumenta la neovascularización favoreciendo la diferenciación, proliferación y migración de las células endoteliales. Su acción parece estar regulada por la acción de TGF- $\beta$  y PDGF. Es un mitógeno potente y selectivo para las células endoteliales. Si bien VEGF desempeña un papel importante en las fases precoces de migración y proliferación celular, es más activo en la fase de remodelado<sup>15</sup>. VEGF parece ser importante en el cartílago de la placa de crecimiento, donde mantiene la formación de hueso subcondral<sup>20</sup>.

- **Factor de crecimiento neurotrófico (NGF)**: Destaca por regular el crecimiento y diferenciación del tejido nervioso durante el desarrollo embrionario, así como por estar implicado en la angiogénesis de determinadas enfermedades cardiovasculares y neoplásicas. Posee

efectos sobre las células nerviosas, las células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos, mastocitos), los fibroblastos y las células endoteliales, participando así en los procesos de reparación-regeneración tisular<sup>21</sup>. Contribuye a la aceleración de los procesos de cicatrización mediante la modulación de las fases de inflamación, migración y de remodelación tisular.

- **Factor de crecimiento hepatocítico (HGF):** Induce la mitogénesis y migración de las células endoteliales, induce la neoangiogénesis y participa en la formación del tejido de granulación<sup>22</sup>.

### Fisiología de la cicatrización

La inflamación es un proceso reactivo, complejo e inespecífico, que se caracteriza por la presencia de modificaciones locales coordinadas de los tejidos conjuntivos y sus vasos sanguíneos, y que, generalmente finaliza en un proceso de reparación. El proceso de reparación involucra una serie de fases, solapadas en el tiempo, que incluyen una respuesta inflamatoria, la formación de tejido de granulación y la remodelación del tejido cicatricial. En cada una de las fases hay diferente expresión de factores de crecimiento (Fig. 2).

### Métodos de obtención del plasma rico en plaquetas

Existen múltiples sistemas comercializados para obtener plasma rico en plaquetas, basados fundamentalmente en dos procedimientos físicos: aféresis o filtración y separación gravitacional o centrifugación. Los dispositivos existentes en el mercado también pueden clasificarse en semiautomáticos, o totalmente automáticos, en función de si todo el proceso puede ser realizado o no por la máquina. En general, los dispositivos semiautomáticos suponen métodos abiertos, donde es preciso la manipulación manual de la muestra, y poseen mayor riesgo de contaminación bacteriana que los

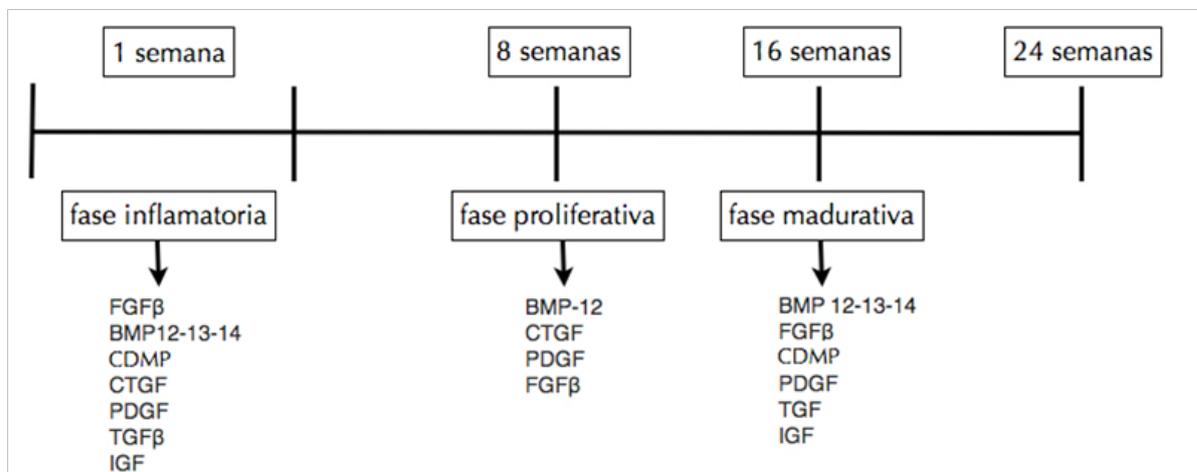
dispositivos totalmente automáticos, que se consideran cerrados, al no haber exposición al aire en ningún momento, no existiendo pues manipulación manual de la muestra (Tabla III).

Uno de los problemas asociados a cualquier procedimiento de separación es prevenir la lisis plaquetaria, que podría conllevar la liberación temprana de los factores de crecimiento y citoquinas, lo que podría comprometer la actividad biológica del plasma rico en plaquetas.

### Controversias

**1) Composición del preparado:** En la actualidad existen múltiples sistemas comerciales de obtención de PRP, que difieren notablemente en su protocolo de preparación, eficiencia en captura plaquetaria, inclusión o no de leucocitos, uso de activadores y contenido de factores de crecimiento, lo que produce en última instancia formulaciones de concentrados plaquetarios que pueden diferir notablemente<sup>23</sup>, (ver Tabla III). Parece que las preparaciones con baja cantidad de leucocitos ofrecen mejor soporte para la curación sin formación de tejido cicatricial<sup>10</sup>. La inherente variabilidad biológica entre pacientes puede también conducir a obtener preparaciones de concentrados plaquetarios muy distintos, pese a emplear el mismo dispositivo. Se ha documentado una variabilidad temporal significativa en el número de plaquetas y leucocitos en los concentrados plaquetarios preparados con el mismo dispositivo procedente del mismo individuo. Esta gran variabilidad tanto en el preparado de concentrado plaquetario como en la respuesta del paciente indudablemente afecta al efecto biológico sobre el tejido<sup>24</sup>.

**2) Forma de administración:** Parece existir consenso que una única inyección de PRP no modifica la historia natural de un proceso degenerativo crónico, sin embargo, no existen recomendaciones respecto a la posología



**Figura 2.** Expresión de los factores de crecimiento en las diferentes fases de la cicatrización: FGFβ (factor de crecimiento fibroblástico beta), BMP (proteína ósea morfogenética), CDMP (proteínas morfogenéticas derivadas del cartilago), CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo), PDGF (factor de crecimiento derivado plaquetario), TGFβ (factor de crecimiento transformante beta), IGF (factor de crecimiento insulínico).

Tecnología	Tiempo procesado (minutos)	Equipo	Volumen (ml)	Centrifugación	Rendimiento	% recuperación plaquetas	plaquetas (x10 <sup>3</sup> /µL)	leucocitos (x10 <sup>3</sup> /µL)	PDGF (ng/ml)	TCF-β1 (ng/ml)	ICF-I (ng/ml)
 Secquire	20	Centra CL2	-	-	x1.6	31±15	-	-	-	-	-
 Arthrex ACP	10	Arthrex ACP System	9	Simple: 1500 rpm	-	-	550	0	60	145	125
 Vivosat PRF	23	Vivolution A/S	120	-	x7	-	1500-2000	-	-	-	-
 Cascade Fibrinet	20	Centrifugador Druker	-	Doble: 1000→3500G	-	-	-	-	-	-	-
 RegenPRP	10	RegenLab	8	-	x1.8	80	430	0.3	140	-	-
 Arteriocyte Medical Magellan	17	Magellan	60	-	x5.1	70	-	-	88.4	231.6	-

**Tabla III.** Tabla comparativa de la distinta tecnología de preparación de concentrado de plaquetas.

o dosificación ideal en cada patología. Es motivo de estudio si sería conveniente aplicar individualmente un factor de crecimiento plaquetario en concreto, en vez, del plasma rico en plaquetas en su totalidad. Sin embargo, la aplicación de un único factor de crecimiento puede ocultar respuestas biológicas importantes que suceden cuando los factores de crecimiento actúan sinérgicamente o antagonicamente. Además, tampoco se conocen las concentraciones ideales de cada factor de crecimiento o la dosificación adecuada para cada situación terapéutica en concreto. Sin embargo, parece poco probable que la acción de un único factor de crecimiento produzca un efecto terapéutico importante y significativo en un escenario in vivo, dado que los procesos de cicatrización tisular son fenómenos biológicos complejos que requiere un equilibrio anabólico y catabólico de muchas otras moléculas, además de los factores de crecimiento.

**3) Pérdida de bioactividad:** La pérdida de bioactividad de los factores de crecimiento una vez liberados tras la degranulación de los gránulos alfa de las plaquetas puede ser problemático si el almacenamiento del PRP supera la 48 horas antes de su uso. Tras su administración, se estima que el 70% de los factores de crecimiento se liberan dentro de los primeros 10 minutos y que prácticamente el 100% de los factores de crecimiento se liberan dentro de la primera hora<sup>25</sup>. La administración en forma líquida de los factores de crecimiento, especialmente cuando se trabaja en un lecho quirúrgico abierto, favorece que los factores de crecimiento se diluyan en el tejido y sean atacados por proteasas que los inactivan. Se puede retrasar la liberación de factores de crecimiento creando una matriz de fibrina rica en plaquetas, que permitiría la liberación lenta de factores de crecimiento durante aproximadamente 5 a 7 días.

**4) Anticoagulante empleado:** La selección del anticoagulante empleado en el proceso de obtención de plasma rico en plaquetas es un factor técnico de suma relevancia, pues de él, dependerá en buena medida la viabilidad de las plaquetas. Los anticoagulantes más empleados en el proceso de obtención de plasma rico en plaquetas son:

- Fosfato de dextrosa citratado (CPD): contiene citrato sódico, fosfato y dextrosa.
- Fosfato de dextrosa citratado-adenosina (CPDA): menos efectiva en mantener la viabilidad plaquetaria.
- Citrato sódico: ampliamente utilizado en concentraciones al 2'7% y 3'8%. Posee efecto quelante sobre los iones de calcio (necesarios para la coagulación), no altera los receptores de membrana plaquetarios y permite la reversibilidad del proceso.
- Ácido cítrico, citrato sódico y dextrosa (ACD): criticado por disminuir el pH del plasma, lo que podría interferir en el proceso.
- Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): no se con-

sidera buen anticoagulante en la actualidad por dañar la membrana plaquetaria.

- Ácido cítrico, teofilina, adenosina y dipiridamol (CTAD): actúa inhibiendo el factor plaquetario 4.

**5) Agente activante:** Permite la degranulación plaquetaria y la liberación de los factores de crecimiento. Algunos agentes empleados son:

- Trombina bovina: no se recomienda su uso en la actualidad por el riesgo de reacción inmunológica.

- Péptido activador del receptor de la trombina: Es un péptido sintético agonista de los receptores de la trombina. Hace que los factores de crecimiento no se liberen tan rápidamente como con la trombina ya que la retracción del coágulo es más lenta.

- Cloruro cálcico: El calcio es fundamental en la activación y agregación plaquetaria. Puede emplearse como cloruro cálcico al 10% de forma aislada, o asociado a trombina humana.

### **Contraindicaciones para el empleo de plasma rico en plaquetas**

Podríamos considerar **contraindicaciones absolutas** para la aplicación de plasma rico en plaquetas las siguientes condiciones:

- Discrasias sanguíneas (hipofibrinogenemia).
- Trombocitopatias.
- Trombocitopenias.
- Patología oncológica local y/o reciente.
- Síndrome de Pool de depósito: Este síndrome comprende un grupo heterogéneo de anomalías plaquetarias congénitas que se caracterizan por deficiencia de gránulos citoplasmáticos en megacariocitos y plaquetas. Las plaquetas en el Síndrome de Pool de Depósito-a (a-SPD) o Síndrome de las plaquetas grises tienen disminución o ausencia de gránulos alfa y su contenido. Las plaquetas aparecen grises en el extendido de sangre periférica o en aspirados de médula ósea cuando se colorean con colorantes de Wright-Giemsa. El Síndrome de Pool de Depósito-d (d-SPD) se caracteriza por ausencia de gránulos densos en plaquetas y megacariocitos y el Síndrome de Pool de Depósito-ad (ad-SPD) no contiene gránulos densos y posee cantidad variable de gránulos alfa.
- Síndrome de Bernard Soulier: es una forma rara de distrofia trombocítica hemorrágica de herencia autosómica recesiva que afecta a la coagulación por deficiencia de la glicoproteína Ib, receptor para el factor de von Willebrand, alterando así la hemostasia primaria.
- Tromboastenia de Glanzmann: es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que existe una alteración del factor plaquetario 3, normalmente presente en la superficie plaquetaria y que resulta fundamental para su normal aglutinación.

Entre las **contraindicaciones relativas** podríamos encontrar:

- Pacientes en tratamiento con medicaciones antia-

gregantes y/o anticoagulantes.

- Embarazo.
- Historia de infección activa / fiebre.
- Enfermedad de von Willebrand.
- Dificultad canalización de vías venosas periféricas.
- Paciente portador de enfermedades infecciosas transmisibles por vía sanguínea: VIH, VHB, VHC, sífilis.

### Riesgos potenciales del empleo clínico de plasma rico en plaquetas

**1) Reacciones:** El empleo de trombina bovina para la activación plaquetaria en los trabajos clásicos asociaba el riesgo de inducir anticuerpos frente a los factores de coagulación V y XI, y frente a la trombina humana<sup>26</sup>, habiendo casos descritos de coagulopatías. En la actualidad, con los nuevos agentes activantes, no se han documentado reacciones adversas en la literatura reciente.

**2) Infección:** Existe cierta preocupación respecto al riesgo de contaminación bacteriana del plasma rico en plaquetas, especialmente en los métodos de obtención abiertos, aquellos en los que existe una exposición al aire. La recomendación al respecto es que la manipulación de la muestra sanguínea y el proceso de aislamiento del plasma rico en plaquetas debe realizarse siempre bajo rigurosas medidas de asepsia y su aplicación lo más inmediatamente posible tras su obtención. Se considera que los métodos de obtención cerrados, tienen menor riesgo teórico de contaminación.

**3) Riesgo transmisión de enfermedades infecciosas:** En general, se considera que el riesgo de introducción de una infección es insignificante si la técnica se realiza en condiciones estériles al tratarse de una muestra autóloga, siempre y cuando se garantice la trazabilidad del producto. Al tratarse de un producto autólogo, se excluye todo riesgo asociado de carácter inmunome-diado<sup>23</sup>.

**4) Mutagénesis/Carcinogénesis:** Existe preocupación en la comunidad científica por si los factores de crecimiento de los concentrados plaquetarios pudieran favorecer la aparición de tumores, pues es conocido que los tumores expresan factores de crecimiento. Según la teoría epigenética de la carcinogénesis<sup>27</sup>, los factores de crecimiento plaquetario no actuarían como iniciadores, ya que su acción se realiza sobre las membranas celulares y no sobre el núcleo, pero podrían actuar como promotores indirectos en la carcinogénesis, favoreciendo la división y promoción de células previamente con defectos. Sin embargo, la revisión de la bibliografía no relaciona en modo alguno la aplicación

de plasma rico en plaquetas con la transformación maligna de tejidos normales o displásicos, y existe cierto consenso en que los tratamientos basados en plasma rico en plaquetas son tratamientos cortos, en los que los factores de crecimiento plaquetario sólo tienen actividad local y puntual en el tiempo, no pasan a sangre periférica y poseen una vida media corta, por lo que se considera que cuando se emplean de manera puntual y localizada su riesgo oncogénico es nulo.

### Marco legal

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPs) considera el plasma rico en plaquetas como medicamento de uso humano, según la directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano y según la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, siendo de obligado cumplimiento<sup>28</sup>. Dicha directiva especifica que el plasma rico en plaquetas debe ser prescrito por un médico, en el ámbito de sus competencias en una institución sanitaria debidamente autorizada; siendo el facultativo el máximo responsable de garantizar que el procedimiento de obtención empleado, aunque lo realice un tercero, cumple con las garantías mínimas de calidad de producción, medidas de control, farmacovigilancia y trazabilidad. Asimismo, dado que el plasma rico en plaquetas no dispone de una ficha técnica ni de un prospecto, autorizados por la AEMPs, es responsabilidad del médico prescriptor ofrecer una información adecuada a cada paciente que garantice el cumplimiento de los requisitos de calidad del producto, aspectos de eficacia en la patología a tratar, ventajas de utilizar este producto sobre cualquier otra alternativa terapéutica, riesgos conocidos y formas de notificar cualquier reacción adversa.

### Conclusiones

El conocimiento y la evidencia científica disponible en la actualidad sobre múltiples aspectos fundamentales de las bases biológicas del empleo clínico del plasma rico en plaquetas siguen siendo muy limitados. No existe consenso internacional sobre la terminología adecuada, ni recomendaciones específicas sobre los métodos de obtención, preparación y aplicación del plasma rico en plaquetas. La enorme diversidad entre los métodos de obtención y aplicación de plasma rico en plaquetas, no permiten una mínima homogeneidad en el producto empleado en los trabajos científicos como para poder extraer conclusiones determinantes.

---

## Bibliografía

1. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001; 10:225-8.
2. 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(4):529-35.
3. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Soballe K. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants. *Int Orthop* 2005; 29:67-72.
4. Appel TR, Pöttsch B, Müller J, von Lindern JJ, Bergé SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13:522-8.
5. Kim ES, Park EJ, Choung PH. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: An experimental study in rabbits. *J Prosthet Dent* 2001; 86:428-33.
6. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:489-96.
7. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007; 28:4551-60.
8. Fuerst G, Strbac GD, Vasak C, Tangl S, Leber J, Gahleitner A, y cols. Are culture-expanded autogenous bone cells a clinically reliable option for sinus grafting? *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:135-9.
9. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:297-300.
10. Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2011; 39:2135-40.
11. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114:1502-8.
12. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, y cols. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(7):1131-7.
13. Rendu F1, Brohard-Bohn B, Pain S, Bachelot-Loza C, Auger J. Thiosulfates inhibit platelet aggregation and microparticle shedding at a calpain-dependent step. *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1284-91.
14. Pierce GF, Mustoe T, Ligelbach J, Masakowski G. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- $\beta$  enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol* 1989; 109:429-40.
15. Molloy T, Wang Y, Murrell GAC. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003; 33(5):381-94.
16. Huang SS1, Huang JS. TGF-beta control of cell proliferation. *J Cell Biochem* 2005; 96(3):447-62.
17. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993; 165(6):728-37.
18. Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. *Acta Orthop Scand* 1996; 67(4):407-17.
19. Canalis E. Clinical review 35: Growth factors and their potential clinical value. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(1):1-4.
20. Gaissmaier C, Koh JL, Weise K. Growth and differentiation factors for cartilage healing and repair. *Injury* 2008; 39(S1):S88-S96.
21. Kawamoto K, Matsuda H. Nerve growth factor and wound healing. *Prog Brain Res* 2004; 146:369-84.
22. Yoshida S, Yamaguchi Y, Itami S, Yoshikawa K, Tabata Y, Matsumoto K, Nakamura T. Neutralization of hepatocyte growth factor leads to retarded cutaneous wound healing associated with decreased neovascularization and granulation tissue formation. *J Invest Dermatol* 2003; 120:335-43.
23. Hall MP, Band PA, Meislin RJ, Jazrawi LM, Cardone DA. Platelet-rich plasma: current concepts and application in sports medicine. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17(10):602-8.
24. Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowaniec DM, y cols. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(4): 308-16.
25. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008; 1:165-74.
26. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56:1116-7.
27. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med* 2008; 42(5):314-20.
28. Fernández Santos ME. ¿Puedo seguir aplicando plasma rico en plaquetas a mis pacientes? ¿cómo hacerlo legalmente? *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2014; 58(2):65-7.