

**NUEVAS APLICACIONES CLÍNICAS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS
EN PATOLOGIAS MUSCULOESQUELÉTICAS**

Luís Orozco Delclós.

Instituto de Terapia Regenerativa Tisular. Centro Médico Teknon. Barcelona. España.

Conferencia dictada en la Facultad de Medicina de la

Universidad Nacional Autónoma de México

en el marco del symposium: “Células Madre: del laboratorio a la Clínica”

Dirigido por el Prof. Daniel Ascensio

Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y Factores de Crecimiento (FC)

Las plaquetas, tras su activación, liberan proteínas llamadas citocinas. Algunas de estas citocinas que se comportan como señalizadoras y regulan procesos celulares clave como la diferenciación, la mitogénesis y la quimiotaxis reciben el nombre de “Factores de Crecimiento” (en adelante FC).

Los FC hasta el momento más conocidos en estructura y función son el PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), potente regulador que estimula la replicación celular progenitora y la proliferación de las células endoteliales y el TGF- β (Transforming-Derived Growth Factor), potente factor de proliferación y diferenciación del tejido conectivo, implicado en la formación de la matriz extracelular, la osteogénesis y condrogénesis. Además se le atribuye un potente efecto antiinflamatorio.

Los gránulos de las plaquetas también contienen quimoquinas mediadoras de la inflamación y actúan señalizando el lugar de la lesión a leucocitos, siendo responsables indirectos de los mecanismos de regeneración tisular.

Estas propiedades de las plaquetas se aplican con frecuencia creciente en terapia de patologías del aparato locomotor pero, aunque se comunican observaciones clínicas muy favorables, aún producen controversia en los foros científicos, quizás porque no se refrendan por estudios clínicos con potencia suficiente y también por la confusión que induce la variabilidad en los sistemas de obtención del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), las formas de su aplicación, los aspectos legales o las complicaciones debida a “mala praxis” pero atribuidas a la terapia.

El término “Factores de Crecimiento” en si mismo ya suele fomentar el equívoco entre los que se inician en este tema. Son citocinas que ciertamente pueden inducir la mitosis, pero también la diferenciación celular, la secreción de matriz extracelular, la quimiotaxis, la inhibición de una función o incluso la apoptosis. Además el mismo FC puede tener diversos efectos, a veces contrapuestos, dentro del mismo proceso biológico. Incrementa la confusión el hecho de que en nuestro medio (España) se suelen equiparar los términos “Factores de Crecimiento” y “Plasma Rico en Plaquetas” ya que este producto hematológico es el que se suele emplear habitualmente como fuente de FC. Pero el PRP, además de FC, como son PDGF, TGF- β , EGF, IGF-1, VEGF, bFGF, FGF-2 o HGF, también contiene una gran cantidad de otros elementos tanto intra como extraplaquetarios con gran potencial biológico que deben valorarse para obtener conclusiones correctas. Nombramos sólo algunos en forma genérica: Factores de Coagulación, Factores Fibrinolíticos, Proteasas y Antiproteasas, Albúmina, Inmunoglobulinas, Fibrinógeno, Histamina, Serotonina, Catecolaminas, iones de calcio, ATP, Trombocidina, Osteonectina, Osteocalcina, Chemokinas, Condritin 4-sulfato...

Sistemas de obtención de PRP

El PRP se viene utilizando desde antiguo como coagulante-sellante o compactador de injertos en múltiples procesos de todas las especialidades quirúrgicas. Las formas de su preparación son muy diversas y consecuentemente puede ser muy diversa la actividad biológica del producto preparado.

El precursor histórico del PRP fue el adhesivo de fibrina. Se obtenía mezclando dos componentes en el momento de su utilización: fibrinógeno plasmático de origen homólogo y trombina bovina. Presentaba grandes ventajas: hemostasia perfecta, sellado en minutos y fácil reabsorción, por esto adquirió gran importancia como agente hemostático, para controlar el sangrado y evitar transfusiones. Inicialmente se aplicó para el sellado de fugas de líquido cefalorraquídeo y en injertos de nervio periférico, posteriormente se aplicó en el sellado de anastomosis traqueales, esofágicas o vasculares. Pero en EUA se prohibió su utilización por el riesgo de transmisión de enfermedades víricas, hepatitis C y SIDA entre otras y se desarrolló una alternativa sustituyendo el fibrinógeno homólogo por autólogo partiendo de la sangre del propio paciente obtenida días antes de la cirugía. Posteriormente se simplificó la obtención de fibrinógeno, utilizando una fracción de PRP que se coagulaba con trombina bovina en el momento de la cirugía. Las propiedades físicas de esta preparación difieren del adhesivo de fibrina ya que la concentración de fibrinógeno es más baja y la trombina de origen bovino, aunque excepcionalmente, puede originar reacciones sistémicas secundarias que incluyen anafilaxis y coagulopatías como consecuencia del desarrollo de anticuerpos anti-trombina. A pesar de este y otros peligros potenciales de la trombina bovina que incluyen el riesgo de transmisión de encefalopatía espongiiforme, los preparados de fibrina adhesiva todavía disponibles en el mercado europeo.

Uno de los métodos de preparación de PRP que más se utilizó en hospitales de nuestro medio implica la extracción de unos 500 mL de sangre días antes de la intervención quirúrgica. En el laboratorio se somete a un proceso de centrifugado que fracciona los componentes sanguíneos por gradiente de densidad, obteniéndose un producto que ofrece una fracción muy rica en plaquetas y leucocitos (*buffy-coat*). El preparado puede congelarse y quedar disponible para el momento de la intervención si se realiza unos días después. Sucesivas modificaciones a esta técnica de obtención-preparación de PRP congelado para utilización en Traumatología se han reflejado en la bibliografía [1]. La complejidad del proceso descrito hace que sólo se practicara

en intervenciones mayores como recambios protésicos o artrodesis vertebrales. Por lo tanto también es compleja la valoración de la eficacia del PRP, distinta a la sellante o compactante de injertos óseos. El posible efecto inductor-acelerador de la regeneración de tejidos nos parece muy difícil sino imposible de determinar en este tipo de intervenciones y el efecto antiinflamatorio, si lo hay, queda enmascarado por las características propias de la región anatómica intervenida.

Otro método, el PRGF diseñado por E. Anítua [2,3] parte de pequeños volúmenes de sangre (superiores a 10 mL) y activa la formación del coágulo mediante dosis exactas de Cl_2Ca , evitando así los inconvenientes de la trombina bovina. Su bajo coste facilita el empleo en intervenciones menores y otras formas de aplicación como la inyectable lo que ha favorecido la divulgación del concepto y el aprendizaje en el manejo del PRP.

El producto final, tal como está diseñado por este autor, debe ser aplicado inmediatamente después de su preparación. No contiene leucocitos con lo que inclina la balanza a favor de los inhibidores inflamatorios contra los proinflamatorios (TNF- α). En su contra quizás tiene el defecto de exceso de manipulación que compromete la bioseguridad sino se realiza en condiciones estrictas.

En definitiva, con distintas formas de preparación del PRP se obtienen productos con distintas propiedades biológicas y distinto potencial terapéutico y, concepto muy importante, sea cual sea la metodología y la cantidad de plaquetas que contenga el PRP, puede conseguirse un coágulo “*Ex Vivo*” ya que esto depende de la activación del fibrinógeno y la formación de fibrina, no del número de plaquetas. Por tanto, a pesar de presentar la misma apariencia, un PRP puede ser muy rico en FC y otro presentar un contenido en FC prácticamente nulo.

Atribuimos a esta disparidad el desconcierto que puede detectarse entre facultativos que se inician en el tema ya que reciben informaciones contradictorias sobre la eficacia del PRP. Además se ejerce en un marco legislativo confuso para este producto autólogo y que se conocen algunas complicaciones tras tratamientos que quizás predispongan adversamente ante

la innovación terapéutica aunque estas complicaciones solo sean claramente atribuibles a mala práctica.

Por otra parte las terapias basadas en “lo autólogo”, al contrario de lo que sucede con los fármacos, no suelen beneficiarse del soporte económico que fomenta su promoción y la realización de ensayos clínicos potentes. La industria farmacéutica ensaya con FC recombinantes y presenta múltiples estudios “In Vitro” o “modelo animal” sobre los efectos de un FC sintético determinado a dosis determinadas. Sus conclusiones entendemos que también suelen trasladarse erróneamente a los efectos que puedan tener en terapia humana los FC de procedencia natural, autóloga y administrados conjuntamente en forma de “multiproducto” con capacidad “automoduladora” como es el PRP autólogo que es al que nos referimos en este capítulo.

En cualquier caso alertamos que “AUTOLOGO” no es sinónimo de “NATURAL”. En este sentido el PRP autólogo es un producto “no natural” -no existe en la naturaleza-, para su elaboración se precisa un proceso “*Ex Vivo*” que debe considerarse en muchos aspectos, también el legal, antes de aplicarlo con intención terapéutica.

Fundamentos de la capacidad terapéutica del PRP

El PRP tiene un indiscutible efecto sellante y adherente que ayuda a mantener la coaptación de los planos dificultando la recidiva del hematoma que por ejemplo es un problema omnipresente en las lesiones musculares. Por lo tanto, como mínimo, el PRP debe considerarse un buen adyuvante terapéutico pero el principal el interés se centra actualmente en la investigación de su potencial inductor regenerativo.

Los lisosomas de las plaquetas contienen una gran cantidad de enzimas proteolíticas, sus gránulos densos contienen factores protrombóticos y sus gránulos alfa un cóctel de mediadores químicos entre los que destacan el PDGF y el TGF- β . Es el “*kick-off cocktail*”, la clave para el pasaje de la fase hemostática a la regenerativa. Esta última la disparan los mediadores

mitóticos de las células mesenquimales y promotores de la angiogénesis. Además, la presencia del TGF- β en estado latente bloquea la respuesta inflamatoria inhibidora de la regeneración que es mediada por linfocitos [4,5].

Durante el tiempo de su formación, las plaquetas tienen la propiedad de acumular por endocitosis numerosas moléculas del medio entre las que destacan mediadores lipídicos. Estudios recientes sugieren que la esfingosina-1-fosfato, el ácido fosfatídico y el lisofosfatidato, con efecto antiapoptótico de las células endoteliales, están implicados en la quimotaxis de células endoteliales, su proliferación y promoción de uniones adherentes para formar estructuras tipo capilar. La esfingosina parece fundamental en el inicio de la angiogénesis, dado que es el ligando de los receptores EDG (*“endothelial differentiation genes”*). Finalmente, la sobreexpresión de VEGFR2, hace sensible al endotelio circundante a la producción del VEGF (FC vasculoendotelial) para iniciar la angiogénesis a partir de las células endoteliales [6].

El coágulo de fibrina actúa como primordio del nuevo tejido y de vehículo del reclutamiento celular y vascular. Va a ser substituido progresivamente por matriz extracelular propia del tejido afectado que es producida a partir de la diferenciación celular mediada por factores del ambiente.

Las señales recibidas a través de las citocinas propias del tejido dañado van a conducir a la diferenciación tejido específica. En este sentido juegan un importante papel la acción de FC como TGF- β , bFGF, EGF, HGF y el IGF-1 [7,8].

A continuación, coexistiendo con el proceso de la fibrinólisis y la activación endotelial, se produce la liberación *“in situ”* de FC secretados por los gránulos α plaquetarios que han quedado secuestrados en el interior de la malla de fibrina. Este *“kit”* disparador químico desempeña el papel de desencadenante de la respuesta regenerativa. El principal FC que hace de bisagra en estas respuestas es el TGF- β que se secreta en dos formas:

a) Forma latente en complejos pequeños de acción inmediata que promueven la atracción de células inmunitarias y que son degradados por las enzimas “*furin-like*” liberadas por las mismas plaquetas.

b) Forma latente de liberación tardía, formando complejos grandes ligados a la matriz extracelular fibrilar (o a la propia fibrina) por medio del LTBP (“*latent TGF binding protein*”) degradada fundamentalmente por la plasmina en el momento de la fibrinólisis y que desencadena la respuesta regenerativa propiamente dicha. En este momento la acción del TGF- β es fundamentalmente antiinflamatoria.

La regeneración de un tejido exige la formación de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis va a ser el motor de la regeneración desde el inicio ya que posibilitará la llegada de células tronco multilineales y proporcionará factores tróficos necesarios para la homeostasis celular. El inicio de la angiogénesis se desencadena por la esfingosina-1-fosfato (SPP), también liberada por las plaquetas, que se une al receptor EDG-1 de las células endoteliales ejerciendo una acción quimioatrayente sobre las mismas. Un cofactor, que parece ser la fibronectina, estabiliza la interacción de la célula endotelial con la matriz extracelular.

La acción subsiguiente viene mediada fundamentalmente por el VEGF (FC vasculoendotelial) que actúa como factor inductor de la proliferación de las células endoteliales y movilizador de células progenitoras de sistema vascular para promover la vasculogénesis. Esta respuesta coordinada a escala local y sistémica producirá un nuevo árbol vascular en la zona dañada gobernando la formación del nuevo tejido.

Asegurado el aporte vascular, se forma un tejido intermedio de origen fibroso que actúa a modo de nicho que albergará a las células progenitoras movilizadas por los mediadores del daño celular que llegan al foco de lesión guiadas por gradientes químicos y anidan en el “*homing*”. Normalmente, la célula *stem* queda regulada en su nicho, que es otra célula de aspecto fibroblástico. En respuesta a estímulos mitógenos va a producir progenitores y precursores de

forma ordenada que se encargarán de sustituir el primordio de tejido (tejido fibroso de granulación) por el tejido noble.

Aplicación de PRP en lesiones musculares

Fundamentado en lo expuesto anteriormente se ha propuesto un nuevo planteamiento terapéutico en las roturas fibrilares y hematomas musculares postcontusionales muy frecuentes en patología deportiva.

Ante una lesión muscular el hematoma se produce rápidamente, su contenido no es sólo hemático ya que contiene también los restos celulares consecuentes a la necrosis de miofibras. En el tratamiento de estas lesiones se sigue unos procedimientos normalizados [9] como es la punción guiada y la infiltración de un producto cortisónico con intención anti inflamatoria. En teoría, sí se procede a la evacuación del hematoma y inyecta PRP autólogo en la cavidad, podría favorecerse la coaptación de planos, disminuir la fase inflamatoria, mejorar y acelerar el proceso regenerativo minimizando la fibrosis y disminuirse el riesgo de recidiva del hematoma con formación de pseudocápsula que cronifica el proceso.

La selección evolutiva ha primado la aparición de una respuesta inflamatoria inmediatamente después de una agresión ya que la reabsorción del hematoma y la respuesta ante la infección es fundamental en la resolución de las agresiones “naturales”, pero puede decirse que la inflamación no es “tan necesaria” en lesiones inducidas por actos “no naturales” como los quirúrgicos, es decir en los casos como los que tratamos evacuando el hematoma.

Pero, aunque es cierto que una inflamación excesiva favorece el desarrollo de cicatriz fibrosa, sigue siendo cierto que tampoco es deseable la ausencia total de inflamación. El funcionalismo muscular correcto a largo plazo -a partir del mes- dependerá de que la construcción del nuevo tejido mantenga una adecuada proporción entre miofibras y matriz extracelular y el exceso de antiinflamación puede inclinar la balanza en contra de la matriz extracelular, regenerándose un

músculo en apariencia mas sano al ser “más celular” que sin embargo resulte menos resistente y que facilite las recaídas.

Conviene recordar que “Factores de Crecimiento” no son símiles de “PRP autólogo”. En este sentido no debería ser causa de confusión la lectura de publicaciones que concluyen por ejemplo que el TGF- β induce la cicatriz fibrosa ya que fundamentan sobre resultados de experimentación en animal sometido a altas y repetidas dosis de TGF- β de origen sintético [10]. En estos casos el TGF- β aislado ejerce un efecto repetido de “starter” que indudablemente induce al tejido a intentar la reparación a toda costa mediante la producción masiva de fibroblastos.

Actuando con un producto autólogo como es el PRP no hay razón para suponer que se produzcan efectos adversos si se realiza una aplicación aislada y en una fase precoz, después de las 48 horas de la pauta RICE (Reposo, Hielo, Compresión, Elevación) que parece imperativa.

Si bajo máximas condiciones asépticas y control ecográfico se practica en medio quirúrgico la evaluación y evacuación del hematoma y, sin retirar la aguja, se practica la infiltración de un volumen de PRP proporcionado al grado de la lesión -habitualmente entre 4 a 8 cc,- el beneficio esperable es la disminución de la sintomatología dolorosa y una mejora en la calidad y celeridad del proceso de curación comprobable ecográficamente.

No consideramos adecuado administrar dosis repetidas de PRP al igual que no parece que convenga administrar AINEs en fase postlesional precoz ya que comprometerían la natural acción de las prostaglandinas y la función plaquetaria, fundamentales en el proceso regenerativo tejido muscular al igual que en el tejido óseo [11].

Sólo en caso de recidiva del hematoma quizás convenga repetir la dosis al igual que en el caso de hematomas encapsulados en donde el PRP podría sustituir el tratamiento mediante infiltración cortisónica.

En el contexto de ensayo clínico fase I-II, nuestro grupo de trabajo trató 15 lesiones musculares en deportistas de alta competición; distensiones y contusiones que habían generado cavidad hemática y habían seguido una evolución tórpida. Se siguió la metodología ya descrita de punción evacuadora del hematoma guiada por ecografía e infiltración del PRP en volumen adecuado al tamaño de la lesión. Los controles evolutivos tanto clínicos como ecográficos mostraron un cambio positivo en la evolución de la lesión que antes del tratamiento se comportaba de forma refractaria. Este efecto se consideró muy evidente durante la primera y segunda semanas en la totalidad de los casos, excepto uno, en el que el dolor fue persistente durante la primera semana como en los casos no tratados con PRP. Al disminuir el dolor, las pautas fisioterápicas, fundamentales en patología deportiva, pudieron iniciarse más precozmente y algunos de los deportistas acortaron el tiempo de inactividad competitiva de forma que puede ser significativa. Estos resultados alentadores han motivado un ensayo clínico diseñado en fase III, comparativo y multicéntrico que está en curso en el momento de redacción de este artículo (enero 2007).

Aplicación de PRP en gonartrosis

La motivación del estudio del posible efecto antiinflamatorio del PRP se debe a la repetición de observaciones preliminares durante la práctica de cirugía en manos, pies o en cirugía de la rodilla, localizaciones en donde este efecto, cuando se aprecia, es más notorio. Fueron pacientes a los que no se les administró medicación analgésica ni antiinflamatoria en el postoperatorio y que observamos cursos postoperatorios indoloros y con ausencia de signos inflamatorios con frecuencia que consideramos significativa.

Para evaluar la eficacia antiinflamatoria del PRP hemos considerado modelo de estudio prioritario las gonartrosis femorotibiales avanzadas y refractarias a los tratamientos antiinflamatorios y pautas habituales rehabilitación. Primero efectuamos un ensayo no controlado en caballos deportivos con lesiones tendinosas y articulares (Hospital Clínico

Veterinario de la Universidad Autónoma de Barcelona. Dra. M. Prades). La gonartrosis del caballo, a diferencia del humano, cursa invariablemente con derrame sinovial y pudo objetivarse que este no se reproducía tras el tratamiento con PRP. Los mismos resultados se reprodujeron en el Hospital Veterinario de Mallorca y en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Nacional Autónoma de México (Dra. M. Masri). La mejoría del grado de cojera fue significativa y resaltamos que en clínica animal no se contempla el efecto placebo y esto debería ser un dato suficiente para omitir su planteamiento en los estudios en clínica humana. Aún que pendientes de estudios con muestras más amplias y controladas, la ausencia de complicaciones y eficacia significativa en clínica veterinaria [12] llevó a considerar que este efecto del PRP podía ser aplicable de la misma forma a pacientes humanos con lesiones similares.

El PRP no es un componente fisiológico en la composición del líquido sinovial y por tanto su presencia, aún siendo autólogo, es anómala. Pero también debe considerarse que la articulación de la rodilla, en situaciones traumáticas, puede contener hasta 90 mL de sangre completa con número total de plaquetas muchísimo mayor que las administradas terapéuticamente sin que ello se considere causa de complicaciones si las pautas terapéuticas del hemartros son adecuadas. Este mismo criterio puede aplicarse a otro tipo de lesiones tendinosas o musculares en las que el hematoma es omnipresente y base de los fenómenos regenerativos-reparativos.

Las gonartrosis pueden suponer mayor o menor deformidad articular pero el dolor es el síntoma más preeminente y la razón primordial por la que los pacientes acuden a consulta médica.

No se han encontrado fibras nociceptivas en el cartílago hialino articular. El dolor se debe a estímulos químicos o mecánicos sobre la membrana sinovial, la cápsula articular, los ligamentos periarticulares, el periostio o el hueso subcondral [13]. Otras causas pueden ser la periostitis asociada a la formación de osteofitos, microfracturas subcondrales o infartos óseos

debidos a la disminución del flujo sanguíneo y la elevada presión intraósea. El espasmo reactivo de músculos periarticulares puede causar dolor secundario que se suma al primario.

Las causas de dolor sinovial son la inflamación debida en parte a la liberación de prostaglandinas, leukotrienes y citocinas y a la irritación de los nervios sensitivos próximos a la sinovial suprayacente a los osteofitos. Atribuimos el efecto antiinflamatorio del PRP a la liberación de FC como el TGF- β que actúan como moduladores sobre células de la membrana sinovial responsables de la cascada inflamatoria.

En clínica humana diseñamos un estudio con intención de evaluar la seguridad del procedimiento y comprobar la ausencia de efectos tóxicos o adversos en pacientes voluntarios, tomando como modelo principal casos de gonartrosis muy avanzadas con sintomatología dolorosa severa y refractaria a los tratamientos habituales. El análisis preliminar del comportamiento de los 20 primeros casos tratados confirmó los indicios del alto potencial antiinflamatorio en el ambiente articular y también en otro tipo de patologías músculo-tendinosas, reproduciéndose los resultados con significación estadística que se habían obtenido en modelo de gran animal. Esto alentó a la continuación del estudio con una muestra mayor hasta el número que consideramos suficiente para concluir el estudio en fase I-II. Se incluyeron 332 pacientes afectados de distintas patologías articulares y músculo-tendinosas aplicándose un total 754 infiltraciones. La ausencia de acontecimientos adversos induce a pensar que se trata de un tratamiento seguro si durante el proceso de preparación del PRP y su aplicación se sigue la metodología empleada adaptada al regulatorio.

La muestra analizada correspondiente a gonartrosis sólo incluyó los 78 primeros casos que son los que ya disponían de un seguimiento mayor de 6 meses. El 60% de los casos tratados se clasificaron como artrosis graves (III-IV y IV grados de Kellgre y Lawrence [14]). Estos pacientes presentaban un grado de impotencia funcional muy importante y algunos máxima por estar incapacitados para la marcha. Los casos clasificados con grado menor (I-II) fueron incluidos ya

avanzado el estudio. Se correspondían con pacientes con derrame residual tras artroscopia por lesión meniscal.

El tratamiento consistió en infiltrado articular de 8 mL de la fracción rica en plaquetas de PRP obtenido según la metodología descrita por E. Anítua, sustituyendo el pipeteado por el aspirado con jeringa en condiciones de ambiente de aire laminar. En total se aplicaron 4 dosis en intervalos de 15 días

El 84% de los casos tratados mediante PRP evidenciaron una mejoría sustancial del dolor, experimentaron una disminución en el valor de la Escala Visual Analógica superior al 45% en ausencia de otro tipo de tratamiento antiinflamatorio asociado. Por otro lado no se registró ningún efecto adverso. A los 6 meses la mejoría se mantuvo, incluso ganó algunos puntos porcentuales. Según los criterios de la *Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative*, estos datos suponen que el efecto del PRP adquiere un valor terapéutico [15,16], (Fig.1).

Aplicamos pues el PRP con una intención farmacológica, distinta a la que habitualmente se viene empleando en hemoterapia o como adyuvante quirúrgico coagulante-sellante. Por tanto se impone la necesidad de caracterizar el producto y dictar las dosis terapéuticas del mismo, cuestión difícil, imposible desde luego en cuanto a exactitud, dada la evidente variabilidad en la composición sanguínea, tanto celular como proteínica, que van a presentar los pacientes susceptibles de ser tratados. Hasta el momento sólo podemos señalar dosis volumétricas, por ejemplo en gonartrosis: 4 dosis de 8 mL a intervalos de 15 días. Esta fue una pauta dictada de forma empírica. La validación del PRP que hemos aplicado en este estudio realizada por el Banco de Sangre y Tejidos de Cataluña (BST) señala que duplicó (x2,5) las plaquetas basales por μL . Las muestras presentaron una mediana de concentración plaquetaria de 530.000 pl/ μL , llegando en el extremo del rango hasta las $800 \times 10^6 \mu\text{L}$ que en volúmenes de 8 mL supone una dosis plaquetaria de 3.69×10^9 plaquetas. Esta es la dosis media con la que se obtuvieron

resultados satisfactorios en el efecto antiinflamatorio y que consideramos dosis-eficaz. Ignoramos que sucedería si se aplicara una dosis plaquetaria muy superior o al contrario se recurriera a infiltrar la fracción pobre en plaquetas y que efecto se obtendría prolongando la terapia con la administración de más dosis o con otros sistemas de obtención de PRP en que las dosis plaquetarias podrían ser mucho mayores. Sin embargo los resultados de eficacia son altamente satisfactorios con el método empleado ya que bordean el 85% de los casos tratados. Esto permite pensar que en estudios comparativos de coste/eficacia el método de obtención de PRP que hemos seguido sería probablemente superior a otros existentes, siempre considerando que el efecto que ahora valoramos es el antiinflamatorio y no el de la inducción regenerativa tisular.

La dosificación en base al número de plaquetas infiltradas es un patrón referente pero puede plantearse sólo provisionalmente (¿a más plaquetas mas TGF- β ?), pero el efecto inhibitor de la inflamación que analizamos lo ejercen en todo caso las citocinas liberadas por las plaquetas u otras extraplaquetarias y no propiamente las plaquetas en si mismas. Por lo tanto futuros estudios deberán contemplar la determinación de citocinas en líquido sinovial pre y postratamiento y los análisis, costosos, deberán realizarse en relación a estas.

En cualquier caso estos resultados deberían posibilitar la práctica de esta terapia en condiciones controladas y avanzar en el conocimiento mediante la realización de ensayos diseñados en fase III, multicéntricos, que contemplen patologías concretas y acotando al máximo los criterios de inclusión con el objetivo de evidenciar las auténticas posibilidades terapéuticas y la valoración coste-eficacia frente otros tratamientos habituales.

Ya finalizando alertamos que la manipulación de sangre o sus componentes se rige por una legislación muy estricta que debe conocerse antes de practicarse. El PRP autólogo es considerado a efectos legales un autoinjerto y por tanto la regularidad de su obtención y aplicación dentro del mismo acto quirúrgico utilizado como coagulante-sellante, compactante de injertos, o como favorecedor de procesos regenerativos-reparativos no debería ofrecer

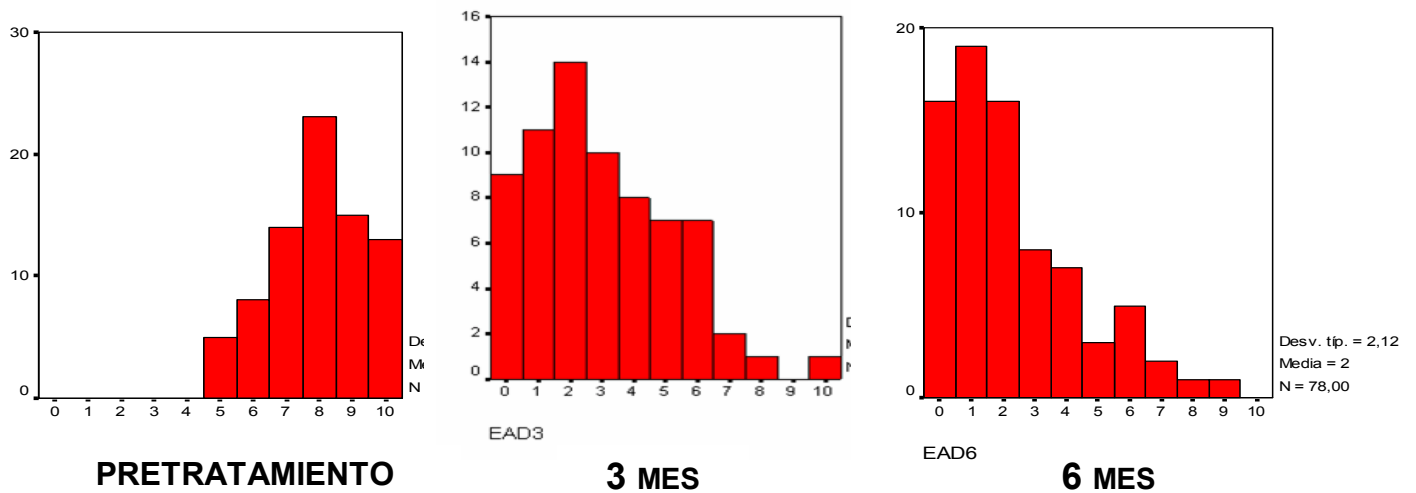
dudas, siempre y cuando se realice la técnica con métodos que se demuestren viables y seguros. Entendemos que el concepto “autoinjerto” que expresa el regulatorio es suficientemente aclaratorio sobre la inocuidad del producto. Sin embargo se discute la idoneidad de los sistemas de obtención-producción del PRP o la eficacia de una nueva aplicación terapéutica como es la antiinflamatoria, muy distinta a las clásicas aplicaciones del PRP. Por lo tanto antes de iniciarse en la práctica de su aplicación es imperativo consultar a las autoridades sanitarias de cada país competentes en la regulación de procesos como los descritos ¿Quién elabora y aplica el PRP? ¿Dónde? ¿Cómo? ¿Por qué?... son variables que deben corresponderse con la norma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franchini M. *Efficacy of platelet gel in reconstruction bone surgery*. Orthopedics. 2005; 28: p.161-3.
2. Anitua E. *Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration*. Thromb Haemost. 2004; 91: p.4-15.
3. Anitua E. *The Use of Plasma-Rich Growth Factors (PRGF) in Oral Surgery*. Practical Procedures & Aesthetic Dentistry. 2001; 13(6): p.487-493.
4. G Brunner R.B. *Extracellular regulation of TGF-beta activity in wound repair: growth factor latency as a sensor mechanism for injury*. Thromb Haemost. 2004; 92: p.253-61.
5. Wang W. *Signaling mechanism of TGF-beta1 in prevention of renal inflammation: role of Smad7?* J Am Soc Nephrol. 2005; 16: p.1371-83.
6. Romagnani P. *CXC chemokines : the regulatory link between inflammation and angiogenesis*. Trends in Immunology. 2004; 25: p.201-209.
7. Engert J. *Proliferation precedes differentiation in IFC-1 stimulated myogenesis*. J. Cell Biol. 1996; 135: p.431-440.
8. Damon S. *Retrovirally mediated over-expression of insulin-like growth factor binding protein 4: evidence that insulin-like growth factor is required for skeletal muscle differentiation*. J. Cell. Physiol.1998; 175: p.109-120.
9. Balius R. *Patología Muscular en el Deporte*. Ed . Masson, Barcelona ; 2005.
10. Li Y. *Differentiation of Muscle-Derived Cells into Myofibroblast in Injured Skeletal Muscle*. J Huard American Journal of Pathology. 2002; 161: p.895-907.

11. Prisk V. *Muscle injuries and repair: The role of prostaglandins and inflammation*. *Histol Histopathol.* 2003; 18: p.1243-1256.
12. Carmona JU. *Use of autologous platelet concentrates for the treatment of musculoskeletal injuries in the horse*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 2006.
13. Clinical Education Associates, a division of Dimensional HealthCare, Inc. *Management of Osteoarthritis Knee Pain: The State of the Science*. 2006.
14. Kellgren JH, Lawrence JS. *Radiological assessment of osteoarthritis*. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
15. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, et al. *A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative*. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8 :395-403.
16. Villanueva, Guzmán MM, Toyos FJ, Ariza R, Navarro F. *Sensibilidad y especificidad de los criterios OARSI de mejoría para artrosis: El efecto de la utilización de tres diferentes medidas de dolor*. *Rev Esp Reumatol.* 2003; 30 (3):105-9.

Fig 1.



SE OBSERVA QUE LOS VALORES DE LA ESCALA VISUAL ANALÓGICA DESCENDEN AL TERCER MES DE HABER INICIADO EL TRATAMIENTO Y SE MANTIENEN AL SEXTO MES INCLUSO MOSTRANDO UNA TENDENCIA AL DESCENSO. EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO EVIDENCIA DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE GRUPOS.