

Artículo original

Utilidad del plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento en defectos óseos, experiencia en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE

Trinidad Ramón Mendieta Archundia,* Juan Carlos Alvarado Soriano,** Jorge Negrete Corona***

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, México, D.F.

RESUMEN. *Introducción:* El plasma rico en plaquetas es un concentrado de plaquetas con la presencia de factores de crecimiento y proteínas osteoconductoras que sirven de matriz para la formación ósea. Presentamos los resultados obtenidos con la utilización de plasma rico en plaquetas e injerto con hidroxiapatita y colágeno de bovino en el manejo de los defectos óseos. *Material y métodos:* Se estudiaron ocho pacientes con defectos óseos, tratados quirúrgicamente, en quienes se utilizó plasma rico en plaquetas e injerto con hidroxiapatita y colágeno de bovino, con un seguimiento clínico radiográfico a las 2, 4, 6, 10 y 18 semanas posteriores a la cirugía. *Resultados:* A partir de la semana 7 del postoperatorio se observaron datos de osteointegración y formación de callo óseo, durante las semanas 10 y 14 el mayor número de pacientes mostraron consolidación ósea. Un caso sin consolidación hasta la semana 18. *Discusión:* La respuesta inmediata del cuerpo al tejido dañado es la acumulación de un gran número de plaquetas activadas, que liberan de sus gránulos factores de crecimiento que promueven la regeneración de tejidos. Es posible obtener plasma rico en plaquetas y acelerar el proceso de regeneración ósea. Nuestro estudio muestra resultados benéficos con el uso de plasma rico en plaquetas.

Palabras clave: artroplastia, plasma rico en plaquetas, desarrollo óseo, durapatita, factores de crecimiento, regeneración ósea.

SUMMARY. *Introduction:* The platelet-rich plasma is a concentrated of platelets with the presence of growth factors and proteins that serve as osteoconductor matrix for bone formation. We present the results obtained with the use of platelet-rich plasma and a hydroxyapatite and bovine collagen graft in the management of bone defects. *Material and methods:* We studied eight patients with bone defects, treated surgically in whom platelet rich plasma and a hydroxyapatite and bovine collagen graft was used, with clinical and radiographic follow-up at 2, 4, 6, 10 and 18 weeks after surgery. *Results:* Starting on week 7 since surgery, evidence of osteointegration and bone callus formation, during the weeks 10 and 14 most cases showed bone consolidation. A case without consolidation through week 18. *Discussion:* The immediate response of the body tissue damaged is the accumulation of a large number of activated platelets, which release their granules and growth factors that promote the regeneration of tissues. It is possible to obtain platelet-rich plasma and accelerating the process of bone regeneration. Our study shows beneficial results with the use of platelet-rich plasma.

Key words: arthroplasty, platelet-rich plasma, bone development, growth factors, bone regeneration.

* Médico residente al Servicio de Cirugía Articular.

** Médico adscrito al Servicio de Cirugía Articular, adjunto al Curso de Ortopedia, UNAM.

*** Médico Jefe del Servicio de Ortopedia, Titular al Curso de Ortopedia, UNAM.

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan Carlos Alvarado Soriano.

Gelati 29, 1206. San Miguel Chapultepec, Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11850. Hospital Ángeles Mocol

E-mail: jcarsoalva@hotmail.com

Introducción

En EUA se realizan anualmente 1.5 millones de cirugías para obtener injertos óseos utilizados en fusiones de la columna, fijación interna de fracturas y defectos óseos. La utilización de plasma rico en plaquetas puede ser una opción disponible para lograr mejores resultados.

Los factores de crecimiento son proteínas secretadas por las células que actúan sobre una célula blanco. Tienen 3 tipos de acción: autocrina, paracrina y endocrina.^{1,2}

Una vez que un factor de crecimiento se une a una célula blanco receptora, ésta induce un sistema intracelular de transducción de señal que alcanza en última instancia el núcleo y produce una respuesta biológica, activan un sistema de transcripción de señales, el cual viaja al núcleo unido al ADN e induce la expresión de uno o varios genes nuevos, que posteriormente cambian las características de la misma célula.³

Factor de crecimiento transformante beta (TGF-B): influye en un amplio rango de actividades celulares que incluyen crecimiento, diferenciación y síntesis de matriz extracelular. Se encuentra en varios tejidos, particularmente en hueso, plaquetas y cartílago. Se presume que es liberado por las plaquetas después de la formación del coágulo en el momento de la fractura.⁴

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF): es secretado por las plaquetas durante las fases iniciales de la curación de las fracturas, estudios *in vivo* han demostrado que es mitógeno para los osteoblastos. Nash evaluó la eficacia de PDGF en la curación de osteotomías en conejos, análisis radiográficos a las 2 y 4 semanas mostraron incremento en la densidad del callo.⁵

La incorporación de un injerto de hueso es definida como «el proceso de envolvimiento e interdigitación del tejido huésped con el nuevo hueso depositado». Inicialmente el injerto produce un acúmulo de células inflamatorias, seguida por la quimiotaxis de células del mesénquima del huésped al injerto, luego se diferencian en condroblastos y osteoblastos, un proceso bajo la influencia de varios factores osteoinductivos.

La cascada de inducción de hueso ha sido dividida en fases. La fase inicial involucra quimiotaxis de células del mesénquima y proliferación. Ésta es estimulada por factores de crecimiento. La segunda fase involucra la diferenciación de estas células primitivas en condroblastos y condrocitos con la proliferación subsecuente de matriz cartilaginosa. Esta segunda fase concluye cuando los vasos sanguíneos invaden el cartílago, transportando células primitivas del mesénquima. La tercera fase es la diferenciación de osteoblastos y osteocitos seguida de producción de hueso y médula ósea.

Las plaquetas son fragmentos viables de trombocitos sanguíneos los cuales son incorporados en cada herida traumática o quirúrgica. En relación a la regeneración ósea Caplan ha demostrado que las células del mesénquima son las células reparadoras de hueso, lo cual ocurre en peque-

ñas cantidades, comparadas con las células estructurales y funcionales. Es en el sitio de la lesión y en respuesta a ésta los factores de crecimiento (citocinas) originados de las plaquetas incrementan su número y crecimiento directo intravascular y la diferenciación celular.⁶

El inicio de un módulo de regeneración ósea por estas citocinas de las plaquetas empieza durante la cirugía y dura los primeros 7 a 10 días cuando las plaquetas desaparecen. La dirección del módulo de regeneración es tomada por los macrófagos, los cuales migran al área en respuesta a hipoxia y acidosis en el injerto después de 5 a 7 días, este macrófago puede secretar activamente factores de crecimiento.

Desde este entendimiento de la función de las plaquetas, ha surgido una estrategia para iniciar la regeneración ósea a un nivel alto. El uso clínico de concentrado de plaquetas en plasma rico en plaquetas (PRP) ha mostrado el doble de velocidad en la formación de hueso e incrementar 20% más la densidad en injertos óseos.⁷

El rango de una concentración adecuada de plaquetas para este procedimiento está de 3X a 5X.

Los injertos donde se usó PRP mostraron un incremento en su densidad radiográfica a los 2, 4 y 6 meses, comparados con injertos en los cuales no se usó PRP.

Biopsias del lugar con PRP e injerto mostraron cualitativamente un injerto más maduro por evidencia de sistemas de Havers completos y arquitectura normal.⁸

Las plaquetas contienen diferentes factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor transformante de crecimiento (TGF-B1) y (TGF-B2), el factor de crecimiento pseudoinso-línico (IGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

Radiográficamente e histológicamente se ha mostrado que el uso de concentrado de plasma rico en plaquetas PRP puede ser usado para acelerar la osteointegración en implantes de titanio.⁹

Sistema gravitacional de plaquetas (GPS): Sistema de separación de los componentes de la sangre de acuerdo a sus diferentes densidades mediante centrifugado. Ofrece la posibilidad de obtener en corto tiempo un concentrado de plaquetas a partir de una pequeña cantidad de sangre obtenida del paciente antes de la cirugía.

El PRP se obtiene por centrifugar la sangre autóloga, logrando un concentrado de plaquetas de 2,600,080 x ml que al combinarse con trombina/calcio constituye un gel que se combina con el injerto.

Un coágulo de PRP contiene 95% de plaquetas, 4% de glóbulos rojos y 1% de leucocitos.

Material y métodos

En el Servicio de Ortopedia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, se realizó un estudio prospectivo y descriptivo, de Marzo a Diciembre de 2006.

Se estudiaron ocho pacientes intervenidos por el mismo cirujano, 6 de sexo femenino y 2 masculinos con un promedio de edad de 60.5 años; 4 revisiones acetabulares por aflojamiento aséptico con defectos óseos cavitarios (50%), 1 paciente con artritis reumatoide con defecto óseo cavitario acetabular sometida a artroplastía total de cadera (12.5%), 1 ATR con defecto óseo del platillo tibial medial (12.5%), 1 artrodesis de rodilla con previo retiro de ATR (12.5%), 1 pseudoartrosis de fémur (12.5%) sometidos a tratamiento quirúrgico del 1° de Marzo al 31 de Diciembre de 2006.

Se incluyeron a pacientes que presentaban aflojamiento aséptico acetabular con defectos cavitarios que requerían de un recambio y aporte óseo, lesiones artrósicas con pérdida ósea importante que requerían de una prótesis primaria y aporte óseo, pseudoartrosis con fracaso en más de dos cirugías, falla protésica por aflojamiento aséptico que requirió de su retiro y realización de artrodesis.

Como criterios de exclusión pacientes que cursaran con un proceso infeccioso agregado, quienes requerían de un acetábulo cementado o un anillo de reforzamiento.

En todos los casos se utilizó matriz extracelular de bovino compuesta de hidroxiapatita y colágeno (unilab surgibone), se adicionó plasma rico en plaquetas, tomado de 60 ml de sangre del mismo paciente antes de la cirugía, centrifugada con el sistema gravitacional de plaquetas (GPS), siendo activada con trombina y calcio. Se formó una mezcla con el injerto y se implantó en el sitio del defecto, la preparación fue realizada minutos previos a la cirugía en la sala quirúrgica. Se valoró la evolución radiográfica y el estado de integración del injerto de acuerdo al índice de salud ósea radiográfico de Wilkins (Tabla 1),¹⁰ en las semanas 2, 4, 6, 10, 14 y 18 del postoperatorio, anexando los resultados en la hoja de recolección de datos y siendo analizados con técnica de estadística descriptiva, con tablas de frecuencia y porcentajes. Se utilizó el SPSS 13.0.

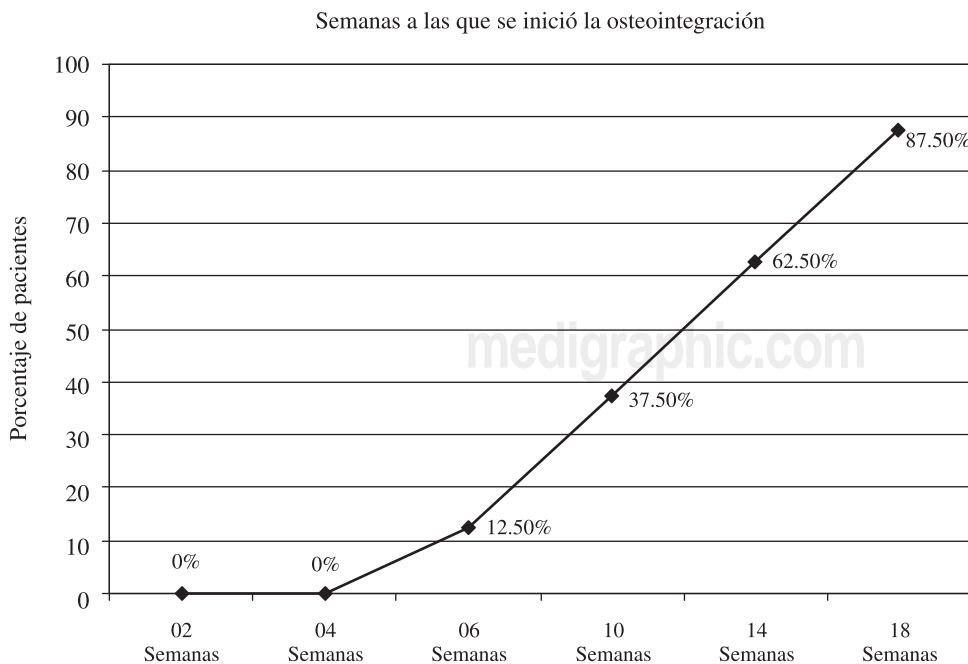
Se utilizó el SPSS 13.0.

Resultados

En la semana 2 y 4 no observamos datos de osteointegración o consolidación, a partir de la semana 6, un paciente (12.5%) con defecto en la meseta tibial con ATR presentó datos de integración (Figura 1). A la semana 10 en dos pacientes (25%) uno de revisión de acetábulo y otro de ATC primaria con AR presentó datos de integración del injerto. En la semana 14 dos pacientes (25%) de revisión del acetábulo ambos presentaron datos de integración. En la semana 18 dos pacientes más (25%), uno de pseudoartrosis de fémur (Figura 2) y uno de revisión de acetábulo (Figura 3) presentaron datos de integración y consolidación. Un paciente (12.5%) con artrodesis de rodilla no ha presentado aún datos de consolidación en la semana 18.

En cuanto a las semanas de osteointegración la media fue de 12.8 semanas.

Tabla 1. Índice de salud ósea Wilkins.	
Registros radiográficos	Registros clínicos
1 Sin hueso	1 Dolor en reposo
2 Hueso mínimo	2 Dolor mecánico
3 Formación de callo	3 Dolor a la palpación
4 Formación de puentes (Puente trabecular)	4 Curación clínica
5 Contacto cortical (Trabéculas normales)	5 Función normal



Gráfica 1. Semanas a las que se inició la osteointegración.



Figura 1. Paciente operado de ATR con defecto de la meseta tibial.



Figura 2. Paciente operado de revisión acetabular 2.



Figura 3. Paciente con pseudoartrosis de fémur.

Discusión

Existen varias razones por el interés actual en el uso de concentrados plaquetarios para la curación de los defec-

tos, consolidación ósea y osteointegración. Primera, la respuesta natural e inmediata del cuerpo al tejido dañado es la acumulación de un gran número de plaquetas activadas en el sitio lesionado. Las plaquetas activadas interactúan en varios niveles dentro de la cascada de la coagulación, formando rápidamente un coágulo. Segunda, los gránulos alfa contenidos en las plaquetas liberan factores de crecimiento y citocinas. Estas proteínas, las cuales incluyen PDGF, TGF, VEGF y EGF atraen macrófagos, células del mesénquima, osteoblastos y células responsables de remover el tejido necrosado. Las proteínas liberadas actúan como agentes quimiotácticos, morfogenéticos y mitógenos. La secreción de proteínas presintetizadas ocurre dentro de los 10 primeros minutos de la activación plaquetaria, más de 95% son secretadas dentro de la primera hora. Las plaquetas continúan secretando estas proteínas durante su vida media de 5 a 10 días. Por lo tanto una dosis suprafisiológica de plaquetas activadas, puede teóricamente acelerar el proceso de curación. Tercera, tecnológicamente está disponible tomando un volumen de sangre venosa de 60 ml del paciente y procesando el plasma rico en plaquetas. Varios estudios soportan el uso de las plaquetas de esta manera.

Nuestro estudio se enfocó en fracasos quirúrgicos y apoyo en cirugías con defectos óseos, donde era de suma importancia asegurar un resultado biológico como osteoin-

tegración de implantes protésicos, consolidación e integración del injerto óseo, que ya por la disminución del depósito y densidad ósea sería catastrófico tener que realizar una nueva reintervención quirúrgica, por lo que decidimos el uso de plasma rico en plaquetas como una herramienta más de apoyo en el tratamiento quirúrgico, tratando de asegurar dicha osteointegración de componentes e injerto óseo. Objetivo que se logró en siete de los ocho pacientes, se tuvo un fracaso en la artrodesis de rodilla que pudo verse relacionado con la técnica quirúrgica en la aplicación del fijador externo. La utilización de plasma rico en plaquetas tiene efectos benéficos en las cirugías articulares en que se requiere llenar un defecto óseo en el momento de realizar una artroplastía o en el caso de fracturas complicadas con falla en la consolidación. Es importante recordar los principios de la cirugía básica, así como la estabilidad biomecánica, cobertura tisular, conservar la vascularidad, erradicar una infección, un ambiente ideal para la reparación del hueso. Hasta la fecha el plasma rico en plaquetas no ha demostrado una suficiente evidencia de un alto nivel clínico para el soporte de su uso rutinario. Hubo variantes en este estudio, por ejemplo algunos factores como el tipo de implante seleccionado o el tipo de fijación que puede afectar directamente el proceso de integración o consolidación. El tiempo de seguimiento fue de 18 semanas, pero debemos considerar que el proceso de remodelación ósea continúa por meses. Se debe evaluar a mayor plazo de tiempo a los pacientes para la elaboración de reportes futuros. A pesar de estas limitaciones se mostraron efectos benéficos con el uso de plasma rico en plaquetas en nuestros resultados.

Bibliografía

1. Trippel SB, Coutts RD, Einhorn TA, Mundy GR, Rosenfeld RG: Instructional Course Lecture, American Academy of Orthopaedic Surgeons. Growth factors as therapeutic agents. *J Bone Joint Surg* 1996; 78A: 1272-86.
2. Barnes GL, Kostenuk PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA: Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1805-15.
3. Schmitt JM, Hwang K, Winn SR, Hollinger JO: Bone morphogenetic proteins: an update on basic biology and clinical relevance. *J Orthop Res* 1999; 17: 269-78.
4. Joyce ME, Jinnushl S, Bolander ME: Transforming growth factor-beta in the regulation of fracture repair. *Orthop Clin North Am* 1990; 21: 199-209.
5. Ladd AL, Pliam NB: The role of bone graft and alternatives in unstable distal radius fracture treatment. *Orthop Clin North Am* 2001; 30: 337-51.
6. Caplan AI: Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9(5): 641-50.
7. Epley B, Woodell J, Higgins J: Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: Implications for wound healing. *Plastic Reconst Surg* 2004; 114(6): 1502-8.
8. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgess KR: Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone graft. *Oral Surg Med Pathol Radiol Endod* 1988; 85(6): 638-46.
9. Weibrich G, Kleis KG, Hafner G, Hitzler WE: Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex and platelet count. *J Crano-Maxillofacial Surg* 2002; 30: 97-102.
10. Wilkins RM, Kelly CM, Giusti DE: Bioassayed demineralized bone matrix and calcium sulfate: use in bone-grafting procedures. *Ann Chirur Gynaecol* 1999; 88: 180-5.
11. Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ: Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature* 1994; 371: 252-4.
12. Reddi AH: Developmental Skeletogenesis. The Growing Hand, ed 1. St Louis, MO: 2000: 39-45.
13. Bak B, Jorgensen PH, Andreassen TT: Dose response of growth hormone on fracture healing in the rat. *Acta Orthop Scand* 1990; 61: 54-7.
14. Nash TJ, Howlett CR, Martín C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ: Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994; 5: 203-8.
15. Morone MA, Boden SD, Hair G: Gene expression during autograft lumbar spine fusion and the effect of bone morphogenetic protein 2. *Clin Orthop* 1988; 351: 252-65.
16. Zipfel GJ, Guiot BH, Fessler RG: Bone grafting. *Neurosurg Focus* 2003; 14: 1-8.
17. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N: Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 207-12.
18. Sarkar MR, Augat P, Shefelbine SJ, et al: Bone formation in a long bone defect model using a platelet-rich plasma-loaded collagen scaffold. *Biomaterials* 2006; 27(9): 1817-23.