

Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa?

Paul Carrillo-Mora,* Adriana González-Villalva,** Salvador Israel Macías-Hernández,***

Carlos Pineda-Villaseñor****

Resumen

El plasma rico en plaquetas es un derivado sanguíneo concentrado obtenido mediante centrifugación de la sangre total que se caracteriza por poseer una alta concentración de plaquetas (4 a 6 veces sus valores normales). La gran concentración de diversos factores tróficos contenidos en los gránulos de las plaquetas, han llevado a sugerir que la aplicación del plasma rico en plaquetas puede contribuir a estimular o acelerar la reparación y / o la regeneración de diversos tejidos. Desde la primera aplicación del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras cutáneas en 1980, una gran cantidad de aplicaciones en muy distintos terrenos de la Medicina (Oftalmología, Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial y Estética), para el tratamiento de: heridas quirúrgicas, patologías musculoesqueléticas, quemaduras, reparación de nervios periféricos; algunas de estas aplicaciones con resultados francamente positivos o muy prometedores. A pesar de la gran cantidad de publicaciones tanto experimentales como clínicas al respecto de la utilidad del plasma rico en plaquetas en distintos ámbitos de la Medicina Regenerativa, pocas son las indicaciones en las que se encuentra plenamente demostrada su utilidad; hecho que pone de manifiesto la importancia de realizar en el futuro estudios clínicos metodológicamente adecuados que permitan mejorar los niveles de evidencia sobre el uso del plasma rico en plaquetas. El propósito del presente artículo es realizar una revisión actualizada y crítica acerca de las bases biológicas del plasma rico en plaquetas, las indicaciones de las cuales existe mayor sustento bibliográfico y las nuevas aplicaciones en las que se está probando su eficacia.

Palabras clave: plasma rico en plaquetas, Medicina Regenerativa, osteoartritis, quemaduras, cirugía estética.

Abstract

Platelet-rich plasma is a blood product concentrate obtained by centrifugation of whole blood that is characterized by a high concentration of platelets (4 to 6 times their normal values). The high concentration of trophic factors contained in the granules of platelets, have led to suggest that the application of platelet-rich plasma can help to stimulate or accelerate the repair or regeneration of a number of tissues. Since their first application in the treatment of skin ulcers in 1980, a considerable number of novel applications in different fields of medicine have emerged (Ophthalmology, Otorhinolaryngology, Maxillofacial Surgery surgical wounds, musculoskeletal disorders, burns, Esthetic Surgery, repair of peripheral nerves, etc.), some of these applications with clearly positive or very promising results. Despite the large amount of experimental and clinical literature about the usefulness of platelet-rich plasma in different areas of regenerative medicine, there are few therapeutic indications in which it is fully demonstrated its effectiveness. This fact highlights the importance of carry out methodologically appropriate clinical trials in the near future, in order to improve the evidence level of platelet-rich plasma treatment. The purpose of this article is to perform an update and critical review about the biological basis of platelet-rich plasma, to review indications for which there is more scientific support on its use, and finally to describe their new indications that are currently under research.

Keywords: platelets-rich plasma, Regenerative Medicine, osteoarthritis, burns, esthetic surgery.

* División de Rehabilitación Neurológica. Instituto Nacional de Rehabilitación.

** Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

*** División de Rehabilitación Ortopédica. Instituto Nacional de Rehabilitación.

**** Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Rehabilitación.

Correspondencia:

Carlos Pineda Villaseñor

Instituto Nacional de Rehabilitación.

Calz. México-Xochimilco No. 289 Col.: Arenal de Guadalupe C.P. 14389, Tlalpan, D.F. México Tel.: (01-55) 59991000 ext. 13227 / Fax. 5603-9138

Correo electrónico: carpineda@yahoo.com

Recibido para publicación: 9-07-2012

Aceptado para publicación: 25-10-2012

Biología del plasma rico en plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados que proceden del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Su función más reconocida es en el proceso de hemostasia, ya que son indispensables para la formación del trombo primario, sin embargo, también juegan un papel importante y activo en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y por supuesto, en la trombosis.¹

En la microscopía electrónica se observa que las plaquetas contienen diversos organelos: mitocondrias, peroxisomas, ribosomas, así como glucógeno y gránulos, estos últimos se dividen en tres tipos: 1) *Alfa*: que contienen fibrinógeno, factor de von Willebrand, factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros factores de

crecimiento (Cuadro I); 2) *Delta o densos*: que contienen ADP, ATP y serotonina; que son potentes agonistas o activadores plaquetarios (Cuadro II); y 3) *Lambda*: que son lisosomas, que ayudan a disolver el coágulo una vez que ha cumplido su función.²

Además de las funciones clásicamente descritas para las plaquetas, recientemente se ha referido que a pesar de la ausencia de núcleo y de ADN, las plaquetas cuentan con un sistema para realizar síntesis proteica, poseen copias de ARNm para casi un tercio de las proteínas conocidas en el genoma humano, procesan el ARNm y traducen eficazmente distintas proteínas.³ Estos descubrimientos han cambiado la forma de ver a las plaquetas, reconociendo que tienen la capacidad de sintetizar proteínas como respuesta a cambios en su ambiente.¹ Además, también se ha demostrado la presencia de factores de transcripción y debido a que las plaquetas no tienen núcleo, se están investigando algunas funciones no genómicas de estos factores, tales como su efecto en vías de señalización que involucran la activación plaquetaria y su papel en la síntesis *de novo* de factores tanto pro- como anti-inflamatorios.³

La gran cantidad de factores de crecimiento contenidos en los gránulos plaquetarios, la capacidad de síntesis *de novo* de proteínas, así como su actividad microbicida y moduladora de la inflamación, favorecen la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular, promoviendo la cicatrización, la reparación de heridas y otras lesiones tisulares. Son precisamente estas funciones las que han llevado a proponer el uso del plasma rico en plaquetas autólogo para la reparación y regeneración de distintos tejidos.⁴

El *propósito principal de este artículo* es realizar una revisión crítica de la información disponible acerca de la biología, efectos e indicaciones terapéuticas del plasma rico en plaquetas en diferentes condiciones patológicas, para ello, se realizó una revisión de la bibliografía publicada primordialmente en los últimos cinco años (Cuadro III).

Obtención del plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas es una suspensión autóloga obtenida por centrifugación de la sangre en la que hay una

Cuadro I. Contenido de los gránulos alfa plaquetarios y su función

Contenido	Función
Quimiocinas, Citocinas Factor plaquetario 4 β tromboglobulina RANTES Proteína inflamatoria de macrófagos 1 α Interleucina 1, Interleucina 8	Regulación de inflamación, quimiotaxis.
Proteínas adhesivas Trombospondina 1 y 2 Fibrinógeno Fibronectina	Interacciones celulares, coagulación
Factores de crecimiento Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) Factor de crecimiento transformante β (TGF β) Factor de crecimiento epidérmico o epitelial (EGF) Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	Proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de matriz extracelular.
Inmunoglobulinas IgA, IgE, IgM e IgG.	Función inmunológica
Factores de la coagulación (V y VIII)	Producción de trombina
Factor de von Willebrand	Adherencia plaquetaria a la colágena del subendotelio
Inhibidor del activador de Plasminógeno	Inhibición de la fibrinólisis
P-selectina	Interacción leucocito-plaqueta

Los gránulos alfa contienen una gran cantidad de factores de crecimiento, proteínas adhesivas y factores procoagulantes. RANTES: Regulated on activation normal T cell expressed and secreted.

Cuadro II. Contenido de los gránulos densos plaquetarios

Serotonina
Adrenalina
Noradrenalina
Dopamina
Histamina
Cationes divalentes (Ca ⁺² y Mg ⁺²)
ADP Y ATP
GDP Y GTP
P-selectina (en la membrana)

Los gránulos densos contienen principalmente moléculas que promueven la activación plaquetaria (agonistas plaquetarios). Al liberarse el contenido de estos gránulos se garantiza que otras plaquetas serán activadas para formar el coagulo primario.

mayor concentración de plaquetas. La ventaja de que sea obtenida del propio paciente minimiza el riesgo de efectos adversos, elimina la posibilidad de transmisión de enfermedades, y disminuye los costos de obtención. En el plasma rico en plaquetas se concentran las plaquetas entre 4 a 6 veces más que en el fluido sanguíneo. En la suspensión las plaquetas permanecen viables y en teoría, conservan la capacidad de liberar factores de crecimiento durante aproximadamente 7 días.⁵ Por otro lado, el plasma rico en plaquetas además de las plaquetas, contiene proteínas adhesivas del plasma como fibrina, fibronectina y vitronectina. Debido a que las plaquetas tienen abundantes factores de crecimiento, el plasma rico en plaquetas también se ha denominado como plasma rico en factores de crecimiento o factor de crecimiento derivado de plaquetas.

A pesar de la extensa literatura disponible respecto a su preparación y uso, hasta el momento no hay un consenso acerca del método de obtención ideal para el plasma rico

Cuadro III. Principales áreas médicas de aplicación del plasma rico en plaquetas y sus indicaciones

Área clínica	Aplicaciones
Patologías musculoesqueléticas	Tendinopatías
	Meniscopatías
	Lesiones ligamentarias
	Fracturas óseas
	Fascitis
	Desgarros musculares
	Osteoartritis
Heridas quirúrgicas	Cirugía ginecológica (abdominales)
	Cirugía cardiovascular (esternales y accesos vasculares)
	Cirugía plástica (colgajo cutáneo)
Quemaduras	Cutáneas y corneales
Ulceras crónicas	Diabéticas
	Vasculares
	Por presión
Oftalmología	Ulceras corneales
	Ojo seco
Otorrinolaringología	Timpanoplastía
Cirugía cosmética	Líneas de expresión facial
	Implantes de cabello
Nervios periféricos	Sutura de nervios periféricos

en plaquetas, sin embargo, ya existen diferentes equipos comerciales automatizados diseñados para su adecuada obtención. El plasma rico en plaquetas es obtenido a partir de la sangre autóloga mediante centrifugación diferencial, en este procedimiento se recomienda utilizar tubos de plástico, debido a que el vidrio puede activar la cascada de coagulación. Se recomienda un especial énfasis en las condiciones de esterilidad para evitar la contaminación y el riesgo de infección. En cuanto al tipo de anticoagulante a utilizar, la mayoría de los autores está de acuerdo en no utilizar el ácido etilendiaminotetracético, ya que puede dañar la membrana plaquetaria, por lo que se recomiendan anticoagulantes con citrato y dextrosa o citrato de sodio.⁶ Por otro lado, no hay acuerdo en el procedimiento de centrifugación más adecuado para la obtención del plasma rico en plaquetas; en los estudios publicados al respecto se han utilizado diversos protocolos en cuanto a velocidad y tiempo de centrifugación, por lo que también es esperable que existan grandes diferencias en el número de plaquetas obtenidas.⁷ En este sentido Marx en 2004 propuso 1 millón de plaquetas / μ l en una alícuota de 6 ml como punto de referencia mínimo para el plasma rico en plaquetas preparado con fines terapéuticos.⁵

Tampoco existe consenso en cuanto a si las plaquetas deben ser activadas previamente o no antes de su aplicación y con cuál agonista. Algunos autores activan las plaquetas con calcio o trombina, mientras que otros aplican las plaquetas sin ser activadas previamente, argumentando que obtienen mejores resultados.⁸ Se ha documentado que la liberación de factores de crecimiento *in vitro* es mucho mayor si estas son activadas previamente.⁵ El uso de trombina bovina para activar las plaquetas, ha sido cuestionada por los riesgos potenciales de generar anticuerpos con reacción cruzada para trombina y otros factores de la coagulación, por lo que aunque algunos la siguen utilizando, otros prefieren emplear cloruro de calcio como activador ideal.⁶

Una vez anticoagulada la sangre y obtenido el plasma rico en plaquetas, éste debe ser utilizado en un lapso no mayor de 8 horas, tiempo que se ha demostrado que las plaquetas permanecen viables, los factores de crecimiento son bioactivados al momento de la degranulación, y las plaquetas dañadas o rotas no tienen la capacidad de continuar secretando estos factores bioactivados.⁵ Se ha demostrado que algunos factores como el TGF β pueden ser liberados incluso en plaquetas en reposo; aunque al congelar el plasma rico en plaquetas sufren daño y pierden su viabilidad.⁹ Las concentraciones de factores de crecimiento también varían con el método empleado para obtener el plasma rico en plaquetas por ejemplo: en los protocolos en los que se usan activadores plaquetarios, se obtienen mayores concentraciones de factores de crecimiento y por lo tanto, las diferentes proporciones generan efectos diferentes.¹⁰ Por otro lado,

de acuerdo a Weibrich et al., no existen cambios significativos en la concentración plaquetaria ni en la concentración de factores de crecimiento relacionados con la edad y el género, aunque existen otros estudios en los que se reporta que el hematocrito y la cuenta plaquetaria total influyen en la concentración plaquetaria del plasma rico en plaquetas.¹¹

Anitua¹² recomienda la remoción de leucocitos, esto debido a que su presencia se ha asociado a efectos pro-inflamatorios con liberación de metaloproteasas que pueden dañar los tejidos e inhibir la reparación tisular.⁶

Usos y aplicaciones del plasma rico en plaquetas

En patología musculo-esquelética

Ha demostrado tener un efecto potencial en la reparación de las lesiones musculo-esqueléticas a través de modificar el proceso de cicatrización.¹³ Estudios *in vitro* han demostrado que el plasma rico en plaquetas regula citocinas que intervienen en el proceso de neovascularización, la proliferación de tenocitos, fibroblastos, miocitos y condrocitos, así como el reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio sobre citocinas proinflamatorias (IL-1), con actividad antiinflamatoria y regenerativa. Estos mecanismos son la base para proponer un efecto terapéutico favorable en lesiones musculo-esqueléticas agudas y crónicas. En las lesiones agudas, existe disrupción de la estructura fibrilar con daño a nivel celular, un proceso inflamatorio y una fase de remodelación y cicatrización; en cambio, las lesiones crónicas presentan una remodelación y reestructuración de las características tisulares, cambios degenerativos fibrilares con un proceso inflamatorio de baja intensidad o ausente.¹⁴ Las aplicaciones clínicas son: la epicondilitis, lesiones del manguito rotador, tendinopatía y ruptura del tendón de Aquiles y patelar, lesión del ligamento cruzado anterior, desgarros musculares, meniscopatías, fracturas y sus complicaciones (retardo de la consolidación y no unión), discopatías intervertebrales, fascitis plantar, en reparación de cartílago articular y osteoartritis.¹⁵⁻¹⁹

Osteoartritis

El uso del plasma rico en plaquetas en osteoartritis es relativamente reciente y debido a la elevada incidencia de esta patología degenerativa y a los altos costos que genera su atención, podría ser una de sus indicaciones más útiles y de mayor trascendencia e impacto.

Estudios *in vitro* en cultivos de condrocitos expuestos al plasma rico en plaquetas, han demostrado un incremento en la proliferación celular y en la síntesis de glucosaminoglica-

nos y colágeno tipo II en comparación con los no expuestos. Además de disminución de la expresión de IL-1 beta y efectos inhibitorios de la activación del factor de transcripción nuclear κ B (NF κ B) en condrocitos humanos artrósicos.^{20,21} En un estudio que utilizó ácido hialurónico como control se demostraron resultados favorables respecto a dolor y la función, en pacientes con osteoartritis en etapas iniciales, aunque este estudio carece de grupo control.²² Estudios con pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla y que fueron tratados con geles de plaquetas intraoperatorias, mostraron que estos pacientes tuvieron mejor cicatrización de la herida quirúrgica, con mayor movilidad articular y menor estancia intrahospitalaria en comparación con los grupos control.²³⁻²⁵ El plasma rico en plaquetas intra-articular contra ácido hialurónico, con seguimiento a 6 meses muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al dolor y la función a favor del grupo experimental aunque este efecto ocurre particularmente en etapas tempranas de la enfermedad.^{22,26}

Ginecología

Se han empleado geles de plasma rico en plaquetas para el manejo de las heridas quirúrgicas de diversas cirugías ginecológicas mayores, demostrándose efectos positivos en aspectos como la disminución del dolor postoperatorio, y en los requerimientos de analgésicos.²⁷ La aplicación de geles con factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante, en heridas dehiscentes de cirugías abdominales, mostró un tiempo de cierre significativamente más corto en los pacientes que recibieron gel en comparación con los controles, sin efectos colaterales significativos, sin embargo, tampoco se reportan los efectos del plasma rico en plaquetas en aspectos como la infección o la hemorragia trans y postoperatoria.²⁸

Por otro lado, el plasma rico en plaquetas se ha usado como “tapón” en el manejo de la ruptura prematura de membranas, el cual funcionó exitosamente en una paciente. Un estudio experimental en un modelo *in vitro* de membranas fetales, confirmó esta capacidad del plasma rico en plaquetas para sellar de forma impermeable los defectos en membranas biológicas, efecto promisorio que tendrá que ser comprobado y evaluado en el futuro.²⁹

Cirugía cardiovascular

En el manejo de las heridas quirúrgicas cardiovasculares, sobre todo a nivel esternal, pero también en las heridas provocadas por los accesos vasculares periféricos, varios estudios han demostrado que la aplicación tópica de plasma rico en plaquetas disminuye la frecuencia de infección torácica,

mejora la hemostasia, el dolor postoperatorio, la cantidad de drenaje de las heridas e incluso disminuye los días de estancia hospitalaria.³⁰ A pesar de esto, resulta importante destacar que también existen estudios que no han demostrado un efecto significativo del plasma rico en plaquetas en el manejo de las heridas quirúrgicas cardiovasculares.

Una vez más, esta evidencia contradictoria puede deberse a la gran diversidad de factores y variables de confusión que presentan estos estudios; lo cual obliga a realizar estudios clínicos mejor controlados y a mayor escala para establecer con certeza el papel del manejo con plasma rico en plaquetas en las heridas quirúrgicas cardiovasculares.

Cirugía General y Cirugía Plástica

En un estudio clínico reciente que incluyó a 20 pacientes operados de distintas cirugías cosméticas en las cuales se involucraba la realización de un colgajo cutáneo, se aplicó plasma rico en plaquetas autólogo sobre el lecho quirúrgico y se observó de forma cualitativa una reducción del volumen de sangrado capilar del lecho quirúrgico, una reducción en la necesidad de drenajes o vendajes compresivos, así como una reducción del dolor postoperatorio, la inflamación, y una reducción del tiempo de cicatrización.³¹ Por otro lado, se ha reportado que el uso de fibrina rica en plaquetas como pegamento para la colocación de mallas en la corrección de hernias inguinales mejora la tolerancia al material, el dolor postoperatorio y disminuye la cantidad de material de sutura para la fijación de las mismas.³² Un estudio experimental realizado en cerdos exploró la utilidad de la aplicación de plasma rico en plaquetas como adyuvante en la anastomosis termino-terminal después de una resección traqueal del 50%, encontrando un incremento significativo del flujo sanguíneo trans-anastomótico medido a través de flujometría Doppler laser; así mismo, la fuerza de tracción necesaria para provocar la ruptura de la anastomosis fue significativamente superior en el grupo que recibió plasma rico en plaquetas, y se demostró que el uso de plasma rico en plaquetas y se demostró que su uso favorece un inicio más temprano del proceso cicatricial.³³

Quemaduras

Existen a la fecha muy pocos estudios en los que se demuestre categóricamente la utilidad del plasma rico en plaquetas en el manejo de las quemaduras. Estudios experimentales han demostrado que la aplicación de un gel de plasma rico en plaquetas en quemaduras estimula una intensa reacción inflamatoria, con un incremento significativo de las proteínas de matriz extracelular, proliferación de fibroblastos, colágena y tejido de granulación, sin embargo, en dichos

experimentos no se reporta una verdadera aceleración en la epitelización de las heridas.³⁴ Por otra parte, en un estudio que aplicó la inyección subconjuntival de plasma rico en plaquetas en 10 pacientes con quemaduras oculares se demostró una epitelización significativamente más rápida de la cornea y la conjuntiva.³⁵ En otro estudio que abordó la utilidad del plasma rico en plaquetas en gel para el manejo de diversas heridas incluyendo las quemaduras por fricción, se demostró una mejoría significativa con su uso.³⁶ Hasta el momento no existen más estudios que apoyen la utilidad del plasma rico en plaquetas en el manejo de las quemaduras, a pesar de ello, debido a los promisorios resultados de los estudios experimentales existe la posibilidad teórica que debido al incremento reportado en la reacción inflamatoria esto pudiera estimular la formación de cicatrización hipertrófica en quemaduras superficiales, mientras que dicho efecto pudiera ser benéfico en quemaduras más profundas.³⁶ La escasa evidencia no permite aún recomendar el empleo del plasma rico en plaquetas en el manejo de las quemaduras. Algunas variables de interés clínico que habrá que definir en otros estudios incluyen: extensión de la quemadura, espesor de la misma, tiempo de aplicación, efecto en la epitelización, tiempo y tipo de cicatrización, efecto en los injertos, tasa de infección, etc.

Ulceras diabéticas

Diversos estudios, incluyendo un metanálisis, han demostrado que la administración de plasma rico en plaquetas en las úlceras diabéticas crónicas acelera significativamente el cierre de las mismas, disminuye el dolor y que funciona incluso en las heridas más graves sin reportarse eventos colaterales significativos.³⁷ Un estudio que analizó el costo-beneficio de esta terapia sobre el tratamiento convencional a lo largo de 5 años, demostró que el manejo con plasma rico en plaquetas mejora la calidad de vida en estos pacientes y disminuye significativamente los costos de atención.³⁸

La evidencia de la eficacia del plasma rico en plaquetas en estas lesiones crónicas, parece no ser contradictoria, de manera que el tratamiento con plasma rico en plaquetas en las úlceras diabéticas parece estar bien fundamentado, sin embargo, aún se desconoce si éste es un efecto global del plasma rico en plaquetas sobre las heridas crónicas, si sus efectos benéficos se mantienen a largo plazo, disminuyendo los porcentajes de amputación o si el resultado puede estar influenciado por otros factores de la herida, del tratamiento concomitante o del paciente en particular. En este sentido, un estudio reciente que incluyó 49 pacientes con heridas crónicas de diversa etiología (úlceras por presión, úlceras venosas, diabéticas, etc.) también demostró algún grado de mejoría (reducción de área, volumen o cierre de la herida)

en el 97% de los casos independientemente del origen de la herida.³⁹

Oftalmología

Estudios experimentales *in vitro* demostraron que el plasma rico en plaquetas incrementa la migración y la proliferación de queratinocitos y fibroblastos conjuntivales, además de que inhibe los procesos fibróticos al inhibir la diferenciación de los miofibroblastos conjuntivales. Así mismo, un estudio experimental en corneas de conejos mostró que la inyección subconjuntival de plasma rico en plaquetas autólogo mejoró significativamente el cierre de un defecto corneal realizado mecánicamente; los estudios histológicos demostraron una epitelización corneal más rápida y un menor grado de inflamación respecto de los controles.⁴⁰ Paralelamente, algunos estudios clínicos han demostrado efectos positivos del plasma rico en plaquetas en úlceras corneales y en otras patologías oftalmológicas.

En un estudio clínico se analizó el efecto del plasma rico en plaquetas en dos formas de aplicación ocular tópica (gotas y gel) en 38 pacientes con úlceras corneales latentes, demostrando un efecto benéfico sobre el cierre de las mismas, además de observarse un efecto positivo sobre el dolor y la inflamación.⁴¹ En un estudio similar no controlado realizado en 18 pacientes con úlceras corneales persistentes de diversas etiologías se utilizó el plasma rico en plaquetas en gotas, observando un cierre del defecto corneal en 85% de los casos en un promedio de 11 semanas. Otros reportes de caso han demostrado su efecto positivo en úlceras neurotróficas en combinación con el uso de membranas biológicas.⁴² Finalmente, un estudio también exploró el efecto de la administración tópica de plasma rico en plaquetas en 18 pacientes con ojo seco sintomático con seguimiento durante un mes; en este estudio se demostró una mejoría sintomática significativa en el 89% de los pacientes, además de observarse mejoría en el menisco lagrimal y en la hiperemia conjuntival.

Los reportes iniciales sobre los efectos de plasma rico en plaquetas son promisorios y abren un amplio campo de investigación que incluye el tratamiento de la queratoconjuntivitis *sicca* del síndrome de Sjögren, para la que hoy en día no existe un tratamiento satisfactorio, así como para la úlceras corneales de diversa etiología.

Otorrinolaringología

En un estudio experimental realizado en ratas a las que se les realizó una perforación timpánica bilateral de 3 mm de diámetro, se les aplicó plasma rico en plaquetas de forma tópica y se realizaron evaluaciones visuales diarias hasta el cierre del defecto. Se encontró un cierre más rápido en la membra-

na timpánica que fue tratada con plasma rico en plaquetas respecto del control (10 vs. 13 días), sin embargo, en el análisis histológico no se observaron diferencias significativas en los parámetros de inflamación y epitelización entre los grupos. Recientemente, un estudio piloto utilizó el plasma rico en plaquetas autólogo para realizar una timpanoplastía tipo I en tres pacientes con perforación timpánica central inactiva observando un 100% de cierre del defecto, sin embargo, en este estudio preliminar no se reporta el tiempo que tardó el cierre del defecto, ni se contó con un grupo control.⁴³

Se requieren mayores estudios del uso del plasma rico en plaquetas en el campo de otorrinolaringología. Por ejemplo en el tratamiento de la resequeidad nasal, de la otitis y de la perforación del tabique nasal, entre otras condiciones patológicas.

Dermatología y Cirugía Cosmética

La evidencia experimental y clínica al respecto del papel estimulante del plasma rico en plaquetas en la proliferación de diversas líneas celulares tanto epidérmicas como mesenquimatosas a llevado a utilizar el plasma rico en plaquetas como adyuvante en distintas aplicaciones dermatológicas. En un estudio piloto que incluyó 22 mujeres comparó un grupo que recibió tres sesiones de aplicación de laser fraccionado en el rostro a intervalos de 4 semanas, con un grupo que recibió la terapia laser más la aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo tópico. En este estudio se evaluaron los resultados a través de una escala de satisfacción del paciente, una escala objetiva empleando fotografías antes y después del tratamiento, estudios biofísicos de la piel (hidratación, rugosidad y elasticidad) y un análisis morfológico en una biopsia de piel. El estudio demostró incremento significativo de la escala de satisfacción del paciente, de la elasticidad de la piel y de la densidad colágena de la misma.⁴⁴ En otro estudio se demostró incremento significativo en la densidad y el crecimiento de las unidades foliculares trasplantadas cuando estas fueron previamente expuestas a plasma rico en plaquetas autólogo en pacientes que recibieron implantes de cabello. En un estudio experimental realizado tanto *in vitro* como *in vivo*, se demostró que células de las papilas dérmicas expuestas a plasma rico en plaquetas incrementan significativamente su proliferación, lo cual se relacionó con aumento de la señalización de Akt y ERK, así como la regulación positiva del factor de crecimiento fibroblástico-7 y la beta catenina, los cuales son reconocidos factores estimulantes del crecimiento del cabello. Así mismo, *in vivo* se evaluó el crecimiento de pelo nuevo en ratones C57BL/6 rasurados a las 7 semanas de vida, comparando la aplicación de inyecciones subcutáneas de solución de buffer de fosfatos, suero bovino fetal, o plasma rico en plaquetas autólogo cada 3 días, observando

recrecimiento del pelo en el área rasurada casi completo en el grupo de plasma rico en plaquetas a las 3 semanas de administración.⁴⁵

El plasma rico en plaquetas abre un horizonte en el tratamiento de diversas condiciones dermatológicas como son: psoriasis, vitiligo, alopecia, liquen plano y en otras aplicaciones cosméticas. Estudios con rigurosa metodología científica son necesarios para conocer el papel preciso del plasma rico en plaquetas en los padecimientos de la cubierta cutánea y sus apéndices.

Nervios periféricos

Un estudio experimental con transecciones de nervio facial en ratas demostró que la combinación de sutura mas la administración de plasma rico en plaquetas tópico mejora significativamente la recuperación de la movilidad facial así como los parámetros de electrofisiología al compararlo con la administración aislada de plasma rico en plaquetas o la sutura solamente. En un estudio similar con lesiones de nervio facial experimental en ratas se probó la combinación de plasma rico en plaquetas con células troncales mesenquimatosas y la neurorrafia demostrando una mejoría significativa, así como mejor recuperación neurofisiológica y mielinización con la combinación de ambos tratamientos.⁴⁶ Por otro lado, en otro estudio experimental en el que se realizó una neurotomía del nervio ciático en ratas y se reanastomosó utilizando cianoacrilato mas plasma rico en plaquetas, se demostró que el numero de axones en el segmento distal se incremento significativamente con el uso del plasma rico en plaquetas autólogo como adyuvante. Finalmente en otro estudio experimental se probó el efecto del plasma rico en plaquetas aunado a la utilización de dos a seis suturas para la neurorrafia termino-terminal de nervios ciáticos de rata, observando mejoría significativa de las latencias en los estudios de neuroconducción, así como en el espesor de la vaina de mielina de los nervios reparados con el empleo de 6 suturas mas plasma rico en plaquetas en comparación con dos suturas y sin el uso del plasma rico en plaquetas.⁴⁷ Hasta el momento el papel del plasma rico en plaquetas en al reparación de nervios periféricos no ha rebasado el ámbito experimental y solo ha sido aplicado en lesiones traumáticas por lo que falta estudiar sus efectos en otros tipos de neuropatías periféricas.

Conclusiones

El interés sobre la aplicación terapéutica del plasma rico en plaquetas ha cobrado gran fuerza en Medicina Regenerativa. La cantidad y diversificación de sus indicaciones en

áreas como la Oftalmología, la medicina estética; para la regeneración nerviosa, la reparación del cartílago articular, entre otras, pone de relieve el gran interés que han despertado los efectos positivos obtenidos con el plasma rico en plaquetas en la reparación de tejidos. A pesar de este gran interés en las propiedades del plasma rico en plaquetas, el cual se ha reflejado en gran cantidad de artículos publicados al respecto, a la fecha aún son pocas las indicaciones en las cuales se encuentra plenamente demostrada su utilidad. En este sentido, es importante destacar que el motivo de esto no es necesariamente la ausencia de evidencia positiva, sino que con frecuencia se debe a que la metodología de muchos de los estudios clínicos (autocontrolados, no aleatorizados, con bajo número de pacientes, reportando mejorías subjetivas, etc.) no permiten demostrar el efecto positivo del plasma rico en plaquetas de forma contundente. Por otra parte, existe gran diversidad de métodos de obtención y aplicación del plasma rico en plaquetas reportados en la literatura, lo cual, según los estudios básicos, ha demostrado afectar significativamente los efectos potenciales del plasma rico en plaquetas. En el futuro serán necesarios no solo más estudios clínicos adecuadamente diseñados y controlados que permitan demostrar plenamente los efectos del plasma rico en plaquetas, sino también estudios básicos y de Medicina Traslacional que permitan comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos que subyacen a su efectos regenerativos, estandarizar los métodos de obtención y aplicación del plasma rico en plaquetas, permitiendo así la adecuada comparación de los resultados obtenidos y la identificación del papel que tiene este tipo de terapia innovadora en la Medicina Regenerativa.

Referencias

1. Ombrello C, Block RC, Morrel CN. Our Expanding View of Platelet Functions and Its Clinical Implications. *J Cardiovasc Trans Res* 2010;3(5):538-546.
2. González-Villalva A. Capítulo 6. Sangre. En: Fortoul y Castell. *Histología y Biología Celular*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2010 p. 147-154.
3. Spinelli SL, Maggirwar SB, Blumberg N, Phipps RP. Nuclear Emancipation: A Platelet Tour de Force. *Science Signal* 2010;3(144):pe37.
4. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2011;105(Suppl 1):S13-S33.
5. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:489-496.
6. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich-plasma: Preparation and Formulation. *Oper Tech Orthop* 2012;22(1):25-32.
7. Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ, Schönberger JP, Box HA, van Zundert A, et al. Platelet-rich plasma preparation using three devices: Implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors* 2006;24(3):165-171.
8. Scherer S, Tobalem M, Vigato E, Heit Y, Modarressi A, Hinz B, et al. Nonactivated versus Thrombin-Activated Platelets on Wound Healing and Fibroblast-to-Myofibroblast Differentiation In Vivo and In Vitro. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(1):46e-54e.
9. Klinger MHF. The storage lesion of platelets: ultrastructural and functional aspects. *Ann Hematol* 1996;73(3):103-112.
10. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol* 2007;19(1):39-52.
11. Weibrich G, Kleiss WKG, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30(2):97-102.
12. Anitua E, Sánchez M. We cannot take oranges for apples in the field of platelet-rich-plasma products. *Scand J Med Sci Sports* 2012;22(2):147-148.
13. Woodell-May J, Pietrzak W. Platelet-rich plasma in orthopaedics. In: Pietrzak W, ed. *Musculoskeletal Tissue Regeneration*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008 p. 547-568.
14. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery. A review of the literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91-B(8):987-996.
15. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A Systematic Review of the Use of Platelet-Rich Plasma in Sports Medicine as a New Treatment for Tendon and Ligament Injuries. *Clin J Sport Med* 2011;21(4):344-352.
16. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive Effect of an Autologous Platelet Concentrate in Lateral Epicondylitis in a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection With a 1-Year Follow-up*. *Am J Sports Med* 2010;38(2):255-262.
17. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17(6):676-682.
18. Paoloni J, De Vos RJ, Hamilton B, Murrell GA, Orchard J. Platelet-Rich Plasma Treatment for Ligament and Tendon Injuries *Clin J Sport Med* 2011;21(1):37-45.
19. Chen WH, Liu HY, Lo WC, Wu SC, Chi CH, Chang HY, et al. Intervertebral disc regeneration in an ex vivo culture system using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2009;30(29):5523-5533.
20. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-Rich Plasma Release Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39(11):2362-2370.
21. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):910-913.
22. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011;27(11):1490-1501.
23. Berghoff WJ, Pietrzak WS, Rhodes RD. Platelet-Rich Plasma Application During Closure Following Total Knee Arthroplasty. *Orthopedics* 2006;29(7):590-598.
24. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop* 2007;31(3):309-313.
25. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients with Primary and Secondary Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(12):961-969.

26. Spaková T, Rosocha J, Lacko 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* 2012;91(5):411-417.
27. Fanning J, Murrain L, Flora R, Hutchings T, Johnson JM, Fenton BW. Phase I/II prospective trial of autologous platelet tissue graft in gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(5):633-637.
28. Shackelford DP, Fackler E, Hoffman MK, Atkinson S. Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):701-704.
29. Sipurzynski-Budra S, Marcher S, Haeusler M, Lanzer G. Successful treatment of premature rupture of membranes after genetic amniocentesis by intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): a case report. *Vox Sang* 2006;91(1):88-90.
30. Englert SJ, Estep TH, Ellis-Stoll CC. Postoperative surgical chest and leg incision sites using platelet gel: a retrospective study. *J Extra Corpor Technol* 2008;40(4):225-228.
31. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The Use of Autologous Platelet-Rich Plasma (Platelet Gel) and Autologous Platelet-Poor Plasma (Fibrin Glue) in Cosmetic Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(1):229-237.
32. de Hingh IHJT, Nienhuijs SW, Overdevest EP, Scheele K, Everts PAM. Mesh Fixation with Autologous Platelet-Rich Fibrin Sealant in Inguinal Hernia Repair. *Eur Surg Res* 2009;43(3):306-309.
33. Gómez-Caro A, Ausin P, Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis. *Interac Cardiovasc Thor Surg* 2012;13(6):552-556.
34. Henderson JL, Cupp CL, Ross EV, Shick PC, Keefe MA, Wester DC, et al. The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear Nose Throat J* 2003;82(8):598-602.
35. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados preliminares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(8):475-482.
36. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns* 2010;36(1):4-8.
37. Villela DL, Santos VLCG. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: A systematic review. *Growth Factors* 2010;28(2):111-116.
38. Dougherty EJ. An Evidence-Based Model Comparing the Cost-Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Gel to Alternative Therapies for Patients with Nonhealing Diabetic Foot Ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2008;21(12):568-575.
39. Frykberg RG, Driver VR, Carman D, Lucero B, Borris-Hale C, Fylling CP, et al. Chronic wounds treated with a physiologically relevant concentration of platelet-rich plasma gel: a prospective case series. *Ostomy Wound Manag* 2010;56(6):36-44.
40. Tanidir ST, Yuksel N, Altintas O, Yildiz DK, Sener E, Caglar Y. The effect of subconjunctival platelet-rich plasma on corneal epithelial wound healing. *Cornea* 2010;29(6):664-669.
41. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodriguez-Pratz JL, Pastor S, Ruiz-Colecha J. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114(7):1286-1293.
42. Ortuño-Prados VJ, Alio JL. Tratamiento de úlcera corneal neurotrófica con plasma rico en plaquetas y Tutopatch®. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:121-123.
43. Navarrete-Álvaro ML, Ortiz N, Rodríguez L, Boemo R, Fuentes JF, Mateo A, et al. Pilot study on the efficiency of the biostimulation with autologous plasma rich in platelet growth factors in otorhinolaryngology: otologic surgery (tympanoplasty type I). *ISRN Surg* 2011:1-4. doi:10.5402/2011/451020.
44. Shin MK, Lee JH, Lee SJ, Kim NI. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation. *Dermatol Surg* 2012;38:623-630.
45. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, Im M, Seo YJ, et al. Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatol Surg* 2012;38(7 Pt 1):1040-1046.
46. Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, Park JS, Han JY, et al. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope* 2010;120(5):907-913.
47. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008;24(3):159-167.