

Las plaquetas con fines terapéuticos en lesiones del Sistema osteomioarticular

Platelets for therapeutic purposes in SOMA injuries

MSc. Dr. Dani Pérez Castillo, MSc. Lic. Ana Lidia Echemendía, MSc. Dr. Ángel D. Muñoz Cruz, MSc. Dra. Celia de los Rodríguez Orta, MSc. Dra. Kenia M. Piloto Tome, MSc. Dra. Anadely Gámez Pérez

Hospital General Docente Provincial "Camilo Cienfuegos". Sancti Spíritus, Cuba.

RESUMEN

La utilización de las plaquetas con fines terapéuticos ha cobrado gran interés en los últimos años por las grandes propiedades que presentan como reparadoras de tejidos. Además de su papel en la coagulación y la hemostasia, las plaquetas contienen gránulos alfa con varias moléculas (factores de crecimiento) que son secretadas tras su activación. Se realizó una revisión bibliográfica, donde se exponen las principales propiedades y funciones de las plaquetas que le confieren propiedades terapéuticas en diferentes lesiones del sistema osteomioarticular. Se presentan además sus componentes y funciones. Se llega a conclusiones destacando la utilidad de las plaquetas con fines terapéuticos en pacientes con afecciones ortopédicas.

Palabras clave: plaquetas, coagulación, hemostasia, factores de crecimiento, SOMA.

ABSTRACT

The use of platelets for therapeutic purposes has gained great interest in recent years by their large properties as tissue repair. Besides its role in clotting and hemostasis, platelet alpha granules contain several molecules (growth factors) that are secreted upon activation. A literature review was performed to present the main features and functions of platelets that give them therapeutic properties in different injuries of the osteomioarticular system. Its components and functions are also presented here. Platelets usefulness for therapeutic purposes in patients with orthopedic conditions is highlighted.

Keywords: platelets, coagulation, hemostasis, growth factors, SOMA.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son células anucleadas que circulan en la sangre periférica de 7 a 10 días. Además de su papel en la coagulación y la hemostasia, las plaquetas contienen gránulos alfa con varias moléculas que son secretadas tras su activación. Estas moléculas son factores de crecimientos (factores de crecimiento derivados de las plaquetas, factores de crecimiento transformantes beta, VEGF), endostatinas, factor 4 plaquetarios, angiopoyetinas y trombospondinas. Todos están involucrados en el proceso de curación. Además se ha identificado que las plaquetas tienen propiedades analgésicas debido a la liberación de PAR-4 (Péptidos del receptor 4 activado por proteasa). Sin embargo, el PRP no contiene solo plaquetas, sino también plasma con fibrina y otros factores de crecimiento que influyen en la curación.

Los componentes de los gránulos plaquetarios que se liberan durante su activación, influyen sobre otras células. Uno de ellos es el factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF, del inglés *platelet derived growth factor*), potente agente quimiotáctico que estimula la proliferación celular. Por otra parte, el factor de crecimiento transformante beta estimula el depósito de matriz extracelular. Ambos factores han demostrado desempeñar una actividad significativa en la regeneración y reparación del tejido conectivo.¹⁻²

Otros FC producidos por las plaquetas y asociados con los procesos regenerativos incluyen: factor de crecimiento básico del fibroblasto, factor de crecimiento-1 asociado con la insulina, factor de crecimiento epitelial (EGF, del inglés *epidermal growth factor*), factor de crecimiento del hepatocito y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*).

La aplicación local de altas concentraciones de estos FC mediante el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) ha sido utilizada con anterioridad y más recientemente, del concentrado de plaquetas (CP), con la finalidad de acelerar el proceso curativo de diferentes lesiones.³⁻⁴ En este sentido es importante destacar que el motivo de este trabajo es demostrar la utilidad de las plaquetas con fines terapéuticos en pacientes con lesiones del sistema osteomioarticular (SOMA).

DESARROLLO

Los concentrados de PRP han sido ampliamente utilizados en la última década como complemento en las técnicas de regeneración de tejidos. Los autores que han empleado clínicamente el PRP aseguran que no existen riesgos de infección o transmisión de enfermedades y niegan la existencia de algún tipo de efecto indeseable.⁵⁻¹¹

La utilización de fibrina liofilizada y de la fibrina autóloga se ha llevado a cabo desde hace décadas en los campos de la traumatología y la cirugía oral y maxilofacial con el fin

de compactar y realizar una función osteoconductiva en los procedimientos de colocación de injertos.⁸ En la década de los noventa varios autores utilizaron los concentrados a base de plasma rico en plaquetas (PRP) en injertos orales y maxilofaciales, con el fin de obtener la fibrina de manera autóloga, activando el PRP con trombina bovina. Observaron que además del beneficioso efecto osteoconductivo que aportaba la fibrina, existía un aporte de GFs beneficioso para la curación ósea.¹¹⁻¹⁵

Inicialmente los procedimientos de obtención de PRP partían de cantidades de sangre muy grandes (500 cc) que requerían de una aparatología especial y costosa que impedían la utilización en procedimientos ambulatorios.³ Además, en estos sistemas y en algunos sistemas ambulatorios, se utilizaba la trombina bovina para la activación que puede provocar rechazo inmunitario y aparición de coagulopatías. Su utilización es controvertida, por lo que no está difundido su uso.

Los factores de crecimiento son polipéptidos, contenidos en diferentes tipos celulares y en la matriz extracelular, que juegan un papel fundamental en la estimulación y regulación de la curación de heridas en diferentes tejidos del organismo. Parecen regular diversos procesos celulares, como son la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación y el metabolismo celular.

No se han publicado referencias sobre el riesgo de infección, transmisión de enfermedades o cualquier otro efecto indeseable con la utilización de PRP. Tampoco se conocen las concentraciones ideales de cada factor de crecimiento o la dosificación adecuada para cada situación terapéutica en concreto.¹⁶⁻¹⁸

La respuesta de curación es un proceso que comienza con la inflamación la proliferación tanto celular como de la matriz, seguido de la formación y maduración de tejidos, con una duración de cada fase en días, semanas y meses respectivamente. Después de la lesión del tejido, el proceso de curación comienza con la fase inflamatoria. Esta fase requiere de un suministro de sangre adecuado que atraiga los macrófagos y forme un coagulo de fibrina en el sitio de la lesión y así proporcionar un esqueleto proteico provisional para las plaquetas atrapadas en el coagulo, siendo así el reservorio principal de los factores de crecimiento. La etapa de proliferación celular y de la matriz es fundamental porque las células son el motor metabólico que impulsa la reparación de los tejidos. Estas células son reclutadas y atraídas a la zona por una variedad de factores de crecimiento con propiedades quimiotácticas y funciones mitogénicas que estimulan aún más la proliferación celular y vascular. Por último la remodelación del tejido es la etapa más larga que puede durar años. La respuesta de curación puede ser activada o estimulada por el uso de agentes endógenos o estímulos exógenos. La proliferación e inflamación de la matriz se puede mejorar con la introducción de factores de crecimiento (PRP) y/o células madres mesenquimales.¹¹

PROPIEDADES DEL PRP:

- Adhesivo biológico.
- Coagulación y hemostasias.
- Cicatrización de heridas.
- Provisional de andamios para la migración de células madre primarias y diferenciación.
- Intra-articular de la restauración del ácido hialurónico.

- Angiogénesis conjunta.
- Aumenta la síntesis de glucosaminoglicanos de condrocitos y cartílago matriz.
- Antiinflamatorios.
- Antibacteriano.
- Analgésico.

Obtención de las plaquetas (Fig.)

Aplicaciones del PRP en Ortopedia¹⁸⁻¹⁹

-TENDINOPATÍAS: Tendinopatía crónica del manguito rotador, rodilla del saltador.

-TENDINOSIS CRÓNICA: Codo de tenista (epicondilitis).

-OSTEOARTRITIS: Defectos osteocondrales.

-LESIONES MUSCULOTENDINOSAS: Rupturas de isquiotibiales, lesiones musculotendinosas postraumáticas.

-OSTEOCONDROITIS. Osteocondritis disecantes.

-POSTRAUMÁTICA: Pseudoartrosis, retardo de consolidación ósea.

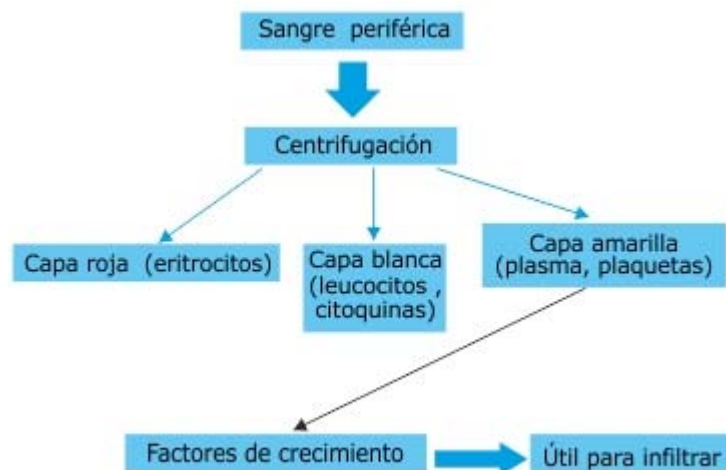


Fig. Obtención de las plaquetas.

Los *gránulos alfa* son estructuras grandes, ricas en macromoléculas, constituyen el 15 % del volumen total de la plaqueta; además, contienen licoproteínas y moléculas de adhesión.

Tienen una participación importante en la interacción entre las plaquetas y son determinantes en la función plaquetaria (cuadro).

Cuadro. Contenido de los gránulos alfa plaquetarios y su función

Contenido	Función
Quimiocinas, Citocinas	Regulación de inflamación, quimiotaxis.
Factor plaquetario 4	
β tromboglobulina	
RANTES	
Proteína inflamatoria de macrófagos 1α	
Interleucina 1, Interleucina 8	
Proteínas adhesivas	Interacciones celulares, coagulación
Trombospondina 1 y 2	
Fibrinógeno	
Fibronectina	
Factores de crecimiento	Proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de matriz extracelular.
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	
Factor de crecimiento transformante β (TGFβ)	
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)	
Inmunoglobulinas	Función inmunológica
IgA, IgE, IgM e IgG.	
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

Fuente: tomada de Paul CM. et al.²¹

La liberación de su contenido permite también su participación en la interacción con otras células y en los mecanismos de la regeneración hística.

Los *gránulos densos* son estructuras con una zona periférica electro-clara que con frecuencia les da una imagen que algunos han llamado "ojos de buey". Estos gránulos tienen un elevado contenido de calcio y fósforo inorgánico, lo que les confiere una alta densidad electrónica. También contienen ADP, ATP y serotonina.

Las plaquetas contienen múltiples proteínas que ejercen acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Actualmente, son consideradas como una bomba o coctel de moléculas bioactivas (factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras moléculas, incluso algunas aún no descritas) y proteínas en proporciones fisiológicas.

En cirugía ortopédica sus aplicaciones han sido varias, incluyendo en las artroplastias totales de cadera y rodilla, fusiones espinales, cirugías correctoras de escoliosis, laminectomías, fracturas, Pseudoartrosis y defectos óseos. Se considera que los factores de crecimiento inician la cascada de osteogénesis en el sitio de la intervención y favorecen una mayor velocidad de mineralización del colágeno en las reparaciones óseas en el sitio de injerto. Además, promueven una integración más rápida de los mismos (en aproximadamente 2 meses), también mejoran la densidad ósea de las trabéculas (de un 15 a un 30 %) y tiene una acción como osteoinductores al crear una trama que facilita el desplazamiento de los osteoblastos.¹³

Actualmente se ha establecido que las propiedades de los plasmas ricos en plaquetas están basadas en la producción y liberación de múltiples factores de crecimiento y diferenciación luego de la activación de las plaquetas. Estos factores son críticos en la regulación y estimulación del proceso de curación de las heridas y juegan un papel importante regulando procesos celulares tales como la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación y metabolismo.

El plasma rico en plaquetas obtenido de la sangre del propio paciente es utilizado para concentrar factores de crecimiento hasta un 33,8 % por encima de los valores encontrados en el plasma normal y es aplicado posteriormente en los tejidos buscando potenciar la cascada biológica de la osteoinducción.¹⁹⁻²⁰

La aplicación de las plaquetas con fines terapéuticos ha cobrado gran fuerza en la medicina regenerativa. La diversificación de sus indicaciones en las lesiones del SOMA pone de relieve el gran interés que ha despertado los efectos positivos obtenidos con el uso de las plaquetas en la reparación de tejidos, a pesar del gran interés en las propiedades de las mismas, el cual se ha reflejado en gran cantidad de artículos publicados al respecto. Hasta la fecha aún son pocas las indicaciones en las cuales se encuentran plenamente demostrada su utilidad. Por lo cual se precisa la realización y comunicación de estudios de alta evidencia científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Morala LF, García-Arranz MJ, Álvarez-García NA, Concepción-Rodríguez L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermo-Sifiligráficas (English Edition)*. 2014;105(6):597-604.
2. Martínez-Zapata M, Martí-Carvajal A, Solà I, Expósito J, Bolívar I, Rodríguez L, García J. Plasma rico en plaquetas autólogo para el tratamiento de las heridas crónicas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 Issue 10. Art. No.: CD006899. Revisado: 02 de Marzo de 2015. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPMainFrame.asp?DocumentID=CD006899&SessionID=0> . DOI: 10.1002/14651858.CD006899
3. Garay A, Altuve Cesar A, Castillo L, Jenair Y, González AJ. Plasma rico en plaquetas en la cicatrización de tejidos blandos de la cavidad bucal. 2014 [Consultado: 11 de marzo de 2015];4(7). Disponible en: <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/actabioclinica/article/view/4730>
4. Conde-Montero E. Utilidad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas de la piel. *Piel (Barc)*. 2014;29(4):248-254. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2013.10.007>
5. Burnouf T, Goubran HA, Chem TM, Ou KL, El-Ekiaby M, Radosevic M. Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev*. 2013;27:77-89. Disponible en: <https://www.ucm.es/data/cont/docs/420-2014-02-07-TRATAMIENTO-QUEMADURAS-15-Dic-2013.pdf>
6. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Pineda-Villaseñor C. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cirugía y Cirujanos*. 2013;81(1):74-82.

7. Gómez Martín B, Becerro de Bengoa Vallejo ME, Losa Iglesias R, Sánchez Gómez R. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). *Revista Internacional de Ciencias Podológicas*. 2007;1(1):7-10.
8. Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia S, Libener R, Cattna E, Levis A, Betta PG, Borzini P. The use of autologous platelet gel to treat difficult to heal wounds: a pilot study. *Transfusion*. 2008;44:1013-8.
9. O'Connell S, Impeduglia T, Hessler K, Wang XJ, Carroll R, Dardik H. Autologous platelet-rich fibrin matrix as cell therapy in the healing of chronic lower-extremity ulcers. *Wound Rep Reg*. 2008;16:749-756.
10. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *The American Journal of Sports Medicine*. 2007;35(2):245-51.
11. González M, Arteaga-Vizcaíno M, Ruiz A, Briceño O, Quintero M, Atencio R, et al. Niveles del factor de crecimiento derivado de plaquetas en el plasma rico en plaquetas antes y después de antiagregantes plaquetarios. *Avances en Biomedicina*. 2013;2(3):127-136.
12. Fernández-Montequin JI, Santiesteban-Bonachea Y. ¿Puede el Heberprot-p cambiar conceptos quirúrgicos en el pie diabético? *Biotecnología Aplicada*. [Internet] 2010 [citado 10 de Enero de 2012]; 27(2):[Aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://elfosscientiae.cigb.edu.cu/PDFs /BA/2010/27/2/BA002702OL159-164.pdf>
13. Bravo SE, Oliva MP. Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas en la Cicatrización de Implantes Dentales: Una Revisión Sistemática. *Int. J. Odontostomat*. [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Mar 20];7(1):87-92. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2013000100014&lng=es, <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2013000100014>.
14. Martí-Mestre FX., Acosta-Gómez MA. Bonell-Pascual P, Linares-Ruiz A, Romera C, Yñíguez-Navas O, Lapedra-Mur O. Resultados preliminares de la aplicación de factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras vasculares. *ANGIOLOGÍA*. 2005;57(4):335-343.
15. Li L, Wang C, Wang Y, He LP, Yang YZ, Chen LH, et al. Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers. *Chinese*. 2012;43(5):762-5.
16. Mateo de Acosta Andino D, Porres Aguilar M, Vázquez Saldaña DG, Makipour J, Bedolla E. Actualización bibliográfica sobre el uso de preparaciones ricas en plaquetas en la cicatrización de heridas. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2010 Sep;36(3):231-8.
17. Pietramaggiore G, Scherer S, Mathews J, Alperovich M, Yang H, Neuwalder J, et al. Healing modulation induced by freeze-dried platelet-rich plasma and micronized allogenic dermis in a diabetic wound model. *Wound Repair Regen*. 2008 Mar-Apr;16(2):218-25.
18. Balbo R, Avonto I, Marenchino D, Maddalena L, Menardi G, Peano G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. *Blood Transfus*. 2010 Oct;8(4):255-9.

19. Celotti F, Colciago A, Negri-Cesi P, Pravettoni A, Zaninetti R, Sacchi MC. Effect of platelet-rich plasma on migration and proliferation of SaOS-2 osteoblasts: role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β . *Wound Rep Regen.* 2006;14:195-202.

20. Franco Mora MC, García Hadfeg O, Alí Pérez N, Olivares Louhau EM, Rodríguez Sánchez O. Exéresis de un tatuaje y terapia regenerativa con plaquetas. *MEDISAN* [revista en la Internet]. 2013 Feb [citado 2015 Mar 20];17(2):398-403. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000200018&lng=es .

21. Paul CM, Adriana GV, Salvador MH, Carlos PV. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa. *Cir Cir.* 2013;81:74-82.

Recibido: 4 de enero de 2015

Aprobado: 22 de marzo de 2015.

MSc Dr. Dani Pérez Castillo. Especialista de II Grado en Ortopedia y Traumatología. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Auxiliar. Hospital General Docente Provincial "Camilo Cienfuegos". Sancti Spíritus, Cuba.
Correo electrónico: anadely67@infomed.sld.cu