

## PRP: Un punto de Vista

L. Orozco, R. Soler Rich

(Artículo publicado en: Apunts. Medicina de l'Esport.Vol 42, N°155. Jul-Sep 2007)

Es inevitable, la innovación siempre viene asociada a la controversia. No es preciso remontarse a los principios de la anestesia ni a los de la vacunación, nuestra generación ha podido asistir a debates encarnizados, incluyendo acusaciones de carácter economicista, sobre la eficacia de la técnica artroscopica en las lesiones meniscales o de los partidarios del tratamiento “conservador” de las fracturas o la artrosis contra los del tratamiento “cruento”. Es la evidencia la encargada de descartar o asentar la pretendida innovación y de matizar las indicaciones. Pero generar evidencia requiere mucho esfuerzo, mucho tiempo y, desde luego, mucho dinero, cosas que no siempre encontramos a disposición, sobre todo si el objetivo es determinar la eficacia de un producto autólogo. Diferente será si se trata de dar valor a un nuevo producto farmacéutico o a un nuevo implante quirúrgico.

Hemos de suponer que esta editorial, digamos “favorable” a los “*factores de crecimiento*”, debe referirse en realidad al “*plasma autólogo rico en plaquetas o PRP*” y no a un producto farmacéutico, por lo tanto por el momento nos encontramos en el supuesto de una precaria dotación económica para la investigación. A pesar de ello, debido a las observaciones clínicas, propias y ajenas, para nosotros muy sugestivas de eficacia terapéutica, nos sentimos motivados a estudiar el “fenómeno” PRP y a transmitir a los colegas y a los organismos competentes la conveniencia de prestarle especial atención.

Creemos haber identificado muchas de las causas del desconcierto que ha generado esta temática y el “por qué” de la disparidad de criterios entre facultativos, unos entusiasmados con sus experiencias, los otros desencantados. Por ello proponemos una serie de cuestiones a modo de ejercicio para ayudar a la reflexión y comprensión del tema.

- ¿Hablamos de “factores de crecimiento de síntesis” o de “plasma rico en plaquetas autólogo (PRP)”?
- ¿Con que sistema se obtiene el PRP? ¿Cumple normas GMP? ¿Quién realiza el procedimiento de obtención y preparación? ¿Dónde? ¿En el mismo lugar que va a aplicarse o en un lugar distante? ¿En ambiente quirúrgico o no?

- ¿Presenta un concentrado leucocitario o al contrario una ausencia de leucocitos? ¿Presenta contenido de hematíes o ausencia total de los mismos? ¿El sistema de obtención provoca la rotura de la membrana plaquetaria?
- ¿Demoramos la aplicación? ¿Cuánto tiempo? ¿Lo almacenamos? ¿Lo congelamos?
- ¿La activación de la coagulación la realizamos con trombina bovina, con trombina autóloga... con cloruro cálcico...? ¿Cuánto tiempo antes de la aplicación?
- ¿Que dosis de plaquetas administramos?
- ¿Con que intención se realiza la aplicación? ¿Para compactar injertos óseos, biomateriales, productos celulares? ¿Con intención proregenerativa de tejidos: óseo, muscular, piel, cartilago...? ¿Antiinflamatoria articular? ¿Antiinflamatoria tendinosa?
- ¿La aplicación se realiza en pacientes incluidos en un Ensayo Clínico? Si es así ¿Se cumplen todos los requisitos de la Ley del Ensayo Clínico y se ha comunicado la puesta en marcha del estudio a la autoridad sanitaria competente?
- Las referencias bibliográficas que estamos consultando sobre el PRP ¿se refieren a estudios en humanos, estudios “*In Vitro*” o estudios en modelo animal? Si es en animal ¿de que especie? ¿ratón? ¿cerdo? ¿caballo?
- ? etc, etc...

En cualquier caso, entendemos que no es discutible el valor del PRP como coagulante, sellante y, en el campo de la “ingeniería tisular”, como compactante de injertos y biomateriales. La compactación se ha demostrado casi indispensable en el “relleno” de defectos óseos no contenidos, muy frecuentes en cirugía maxilofacial y también en recambios protésicos. Asumimos que el efecto compactante es sólo atribuible a la fibrina del PRP y que los factores de crecimiento que contiene no ejercen en estos supuestos ninguna función.

En ocasión de diferentes ensayos clínicos con “stem cells” expandidas, nuestro grupo de trabajo ha tenido ocasión de estudiar el comportamiento del PRP con deplección leucocitaria como compactante y “carrier” celular. El comportamiento “*In Vitro*” de las células de casos sujetos a ensayo nos confirma la excelente viabilidad celular progenitora en el medio PRP, al tiempo que la compactación del bioinjerto que resulta tras la activación de la coagulación evita pérdidas celulares y permite afirmar la exactitud de la dosis celular aplicada.

Precisamente la dedicación al estudio del potencial de las “stem cells” adultas expandidas en regeneración ósea, nos obligó a desestimar el encaminado a evaluar el PRP en este sentido, pero antes ya habíamos tenido ocasión de registrar observaciones clínicas, para nosotros sorprendentes, en algunos casos de fracturas o retardos de consolidación y lesiones cutáneas. Desde luego se precisan estudios bien diseñados y en fase avanzada para ser categórico. Hasta la fecha se considera que los ensayos presentados no son suficientemente potentes<sup>1</sup> pero como mínimo estudios controlados en modelo animal ya determinan el efecto favorable del PRP en la consolidación ósea<sup>2</sup>.

Nuestro máximo interés se centra ahora en el valor del PRP con deplección leucocitaria al modo que propugna Anítua<sup>3</sup> como antiinflamatorio. Adaptando las características de obtención y preparación a la especie, realizamos estudios en caballos deportivos (pacientes del Hospital Clínico Veterinario de la UAB), aplicando infiltraciones intraarticulares y paratendinosas, mostrándo con niveles de significación la capacidad resolutive de nódulos tendinosos, de los derrames articulares siempre asociados a la artrosis del caballo y de la cojera consecuente. Obviamente se descarta el efecto placebo<sup>4</sup>.

Siguiendo el mismo protocolo se están obteniendo resultados similares en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Nacional Autónoma de México (Dra. M.Masri) y en el Hospital Veterinario de Mallorca (Dr. I. Abellonet) con un total de más de 300 casos tratados. En todos estos centros, no han registrado por el momento ningún caso de complicación, efectos tóxicos ni adversos y la terapia con PRP puede ya considerarse de rutina.

Con el soporte del Centro de Tejidos y Terapia Celular, en humanos hemos llevado a cabo un ensayo fase I-II, sometido al CEIC de CM Teknon, que nos ha permitido confirmar la viabilidad y seguridad del método al no registrar ninguna complicación ni efecto adverso tras mas de 1000 infiltraciones. Todos los hemocultivos practicados sobre controles de la muestra infiltrada resultaron negativos.

En 87 pacientes afectados de gonartrosis de III-IV grados con dolor refractario a los tratamientos habituales, analizamos el efecto analgésico obtenido a los tres y seis meses de haber aplicado un total de cuatro infiltraciones de PRP con periodicidad bisemanal. El resultado fue que la disminución de la EVA supero el 45% en el 82% de los casos tratados ( $p < 0,0005$ ), cifra que según criterio de la OARSI supone una alta eficacia terapéutica<sup>5</sup>. La misma valoración efectuada a los 6 meses determinó un aumento de la tasa de mejoría respecto a la obtenida a los tres meses ( $p < 0,0005$ ). Estos resultados incentivan el desarrollo de estudios multicéntricos en fase III que en estos momentos se encuentran en fase avanzada de diseño.

Ya se encuentra pendiente de inicio un estudio ciego y multicéntrico, encaminado al tratamiento de lesiones musculares tipo “tennis leg” en donde el PRP puede ejercer en funciones adhesivas-sellantes, pro-regenerativas y antiinflamatorias y por tanto antifibróticas. Participarán en el mismo importantes entidades deportivas públicas y privadas, igualmente actuarán instituciones como CTTC, Fundación Teknon o el Instituto Cochrane Iberoamericano.

A este estudio de músculo-esquelético aportamos como datos de seguridad e indicios de eficacia los obtenidos en fase I-II en más de 30 deportistas de élite y los obtenidos en modelo animal (perro) en el que analizamos la interfase electro-miocardio de electrodos epicárdicos impregnados con o sin PRP. El umbral de estimulación necesario fue la mitad frente a los casos control y el estudio anatomopatológico mostró clara tendencia a una menor fibrosis frente a los controles<sup>6</sup>. El interés traslacional radica en que con PRP puede lograrse doblar la vida del marcapasos epicárdico (indicado en niños) y una mejor función del mismo. Continuamos estudios en modelo cerdo.

En definitiva, consideramos que la evidencia a favor del PRP, sea como recurso terapéutico de primer orden o como adyuvante, se irá generando y concretando para múltiples aplicaciones<sup>7,8</sup>. La sistemática de obtención y preparación se optimizará y adaptará a estándares que permitan su aplicación con seguridad. Hasta entonces los facultativos interesados en su manejo deben solicitar asesoría adecuada y adaptarse al estricto regulatorio referente a terapias con productos sanguíneos. La característica autóloga del PRP parece que descarta, a mi entender erróneamente, el interés de la industria farmacéutica para este producto pero precisamente esta característica y el coste-eficacia favorable deberían ser motivos suficientes para dedicarle atención preferente y a invertir recursos públicos que soporten la investigación.

1- Martínez-MJ y cols. *Revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de la utilización de plasma rico en factores de crecimiento para la regeneración tisular*. Beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III. 2005-06. Nº expediente PI05/90173. Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

2- Dallari-D y cols. *In Vivo Study on the healing of Bone Defects Treated with Bone Marrow Stromal Cells, Platelet Rich Plasma, and Freeze-Dried Bone Allografts, Alone and in Combination*. 2006. Wiley InterScience. [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com) DOI 10.1002/jor.20112.

3- Anitua-E et al. *Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration*. *Thromb Haemost* 91:4-15, 2004

4- Carmona Rodríguez-JU. *Use of autologous platelet concentrates for the treatment of musculoskeletal injuries in the horse*. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. 2006.

5- Dougados-M, Leclaire-P, van der Heijde-D y cols. *A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative*. Osteoarthritis Cartilage 2000; 8 : 395-403.

6- Delclós-J, Diaz Bertrana-C, Rodriguez Gómez-L, Durall Rivas -I, Soler Rich-R, Pumarola-M, Orozco-L . *Efecto del plasma rico en plaquetas autólogo sobre la interfase electrodo-miocardio en la estimulación cardíaca epicárdica*. Cuadernos Técnicos de Estimulación Cardíaca. Nº 15, 2007.

7- Gómez Barrena-E, Orozco-L, Munuera-L. *Agentes locales en la consolidación ósea. Perspectivas de futuro*. Rev Ortop Traumatol. 2006;50 Supl. 1:22-9.

8- Orozco-L. *Nuevas aplicaciones clínicas del Plasma Rico en Plaquetas en patologías musculoesqueléticas*. En: "Células Madre: del laboratorio a la aplicación clínica". Ed. Universidad Nacional Autónoma de México. (en prensa).