

PRP: un punto de vista

LLUÍS OROZCO*

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 artroscópica en las lesiones meniscales o de los partidarios del tratamiento “conservador” de las fracturas 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 científica requiere mucho esfuerzo, mucho tiempo y, desde luego, mucho dinero, cosas de las que no siempre se dispone, sobre todo si el objetivo es determinar la eficacia de un producto autólogo. Otra cosa será si se trata de dar valor a un nuevo producto farmacéutico o a un nuevo implante quirúrgico.

Conviene prestar especial dedicación a la investigación del potencial terapéutico del PRP en lesiones deportivas.

Hemos de suponer que este 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 obligados a transmitir a nuestros colegas y a las autoridades sanitarias 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 que ayude a la reflexión y comprensión del tema.

– ¿Hablamos de “factores de crecimiento de síntesis” o de “PRP”?

*Institut de Teràpia Regenerativa Tissular. Centro Médico Teknon.
Barcelona. España.
Correo electrónico: lluis.orozco@itrt.es

- ¿Con qué sistema se obtiene el PRP? ¿Cumple normas de buenas prácticas de manufactura (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 bajo flujo laminar?
- ¿Presenta un concentrado leucocitario o, al contrario, una ausencia de leucocitos? ¿Presenta contenido de hematíes o ausencia total de ellos? ¿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?
- ¿Qué dosis de plaquetas administramos?
- ¿Con qué intención se realiza la aplicación de PRP? ¿Para compactar injertos óseos, biomateriales, productos celulares? ¿Con intención prorregenerativa de tejidos: óseo, muscular, piel, cartílago? ¿Antiinflamatoria articular? ¿Antiinflamatoria tendinosa?
- La aplicación ¿se realiza en pacientes incluidos en un ensayo clínico? Si es así, ¿se cumplen todos los requisitos que marca 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 qué especie? ¿Ratón? ¿Cerdo? ¿Caballo?
- Etcétera, etcétera.

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 ninguna función mecánica en estos supuestos.

En ocasión de diferentes ensayos clínicos con células madre expandidas, nuestro grupo de trabajo ha tenido ocasión de estudiar el comportamiento del PRP con depleción leucocitaria como compactante y *carrier* celular. El seguimiento in vitro de células mesenquiales de pacientes incluidos en ensayos clínicos 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 intensa dedicación al estudio del potencial de las células madre adultas expandidas en regeneración ósea, nos obligó a desestimar el estudio 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 categóricos. Hasta la fecha se considera que los ensayos presentados no son suficientemente potentes¹, pero como mínimo estudios controlados en modelo animal ya determinan el efecto favorable del PRP en la consolidación ósea².

Nuestro máximo interés se centra ahora en el valor del PRP con depleción leucocitaria al modo que propugna E. Anítua³ como antiinflamatorio. Adaptando las características de obtención y preparación a la especie, realizamos estudios en caballos deportivos (Hospital Clínico Veterinario de la UAB, Dra. M. Prades), aplicando infiltraciones intraarticulares y paratendinosas, mostrando 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 placebo⁴.

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 se ha 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 comité ético de investigación clínica (CEIC) de CM Teknon, que nos ha permitido confirmar la viabilidad y la seguridad del método al no registrar ninguna complicación ni efecto adverso tras más de 1.000 infiltraciones. Todos los hemocultivos practicados sobre controles de la muestra infiltrada resultaron negativos.

En 87 pacientes afectados de gonartrosis de III-IV grado con dolor refractario a los tratamientos habituales, analizamos el efecto analgésico obtenido a los 3 y 6 meses de haber aplicado un total de 4 infiltraciones de PRP con periodicidad bisemanal. El resultado fue que la disminución de la EVA superó el 45% en el 82% de los casos tratados ($p < 0,0005$), cifra que según criterio de la OARSI supone una alta eficacia terapéutica⁵. La misma valoración efectuada a los 6 meses determinó un aumento de la tasa de mejoría respecto a la obtenida a los 3 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.

También se encuentra pendiente de financiación un estudio a doble ciego y multicéntrico, que se someterá al control de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, encaminado al tratamiento de lesiones musculares tipo *tennis leg* en donde el PRP puede ejercer funciones adhesivas-sellantes, prorregerativas y antiinflamatorias y, por tanto, antifibróticas. Participarán en dicho estudio importantes entidades sanitarias y deportivas públicas y privadas.

A este estudio musculoesquelético aportamos como datos de seguridad e indicios de eficacia los obtenidos en fase I-II en más de 30 deportistas de élite y también los obtenidos en modelo animal (perro), en el que analizamos la interfase electrodo-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 controles⁶. El interés traslacional radica en que con PRP quizás podría lograrse doblar la vida del marcapasos epicárdico (indicado en niños) y mejorar significativamente su función. Continuaremos estudios hasta lograr una "N" suficiente.

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^{7,8}. La sistemática de obtención y preparación se optimizará y adaptará a estándares que permitan su aplicación con seguridad y quedará absolutamente claro que la aplicación de PRP *in loco dolenti* de lesiones deportivas no aumenta en ningún caso el rendimiento y lo que persigue es mejorar y/o acelerar la curación del deportista. Hasta entonces los facultativos interesados en su manejo deben solicitar asesoría adecuada y adaptarse a lo estrictamente regulado en cuanto 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.

Bibliografía

1. Martínez Zapata MJ. 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. Expediente n.º PI05/90173. Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
2. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. 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. Wiley InterScience. 2006. Disponible en: www.interscience.wiley.com DOI 10.1002/jor.20112.
3. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden O, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15.
4. Carmona Rodríguez JU. Use of autologous platelet concentrates for the treatment of musculoskeletal injuries in the horse. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2006.
5. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, et al. A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000;8:395-403.
6. Delclós J, Díaz Bertrana C, Rodríguez Gómez L, Durall Rivas I, Soler Rich R, Pumarola M, et al. Efecto del plasma rico en plaquetas autólogo sobre la interfase electrodo-miocardio en la estimulación cardíaca epicárdica. *Cuadernos Técnicos de Estimulación Cardíaca.* 2007;15:39-44.
7. Gómez Barrera 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.* México: Universidad Nacional Autónoma de México (en prensa).