

1. OBJETIVOS

Es establecer las pautas de actuación médica en lo relativo a la aplicación del tratamiento descrito y determinar el diagnóstico, tratamiento, indicaciones y contraindicaciones del mismo, material a utilizar, cuidados posteriores y complicaciones que se puedan presentar.

El PRP se utiliza para diferentes objetivos, entre ellos cabe destacar la bioestimulación cutánea o conjunto de procedimientos para activar biológicamente las funciones anabólicas del fibroblasto, fundamentalmente la producción de colágeno tipo III, elastina y ácido hialurónico a partir de sus precursores, prolina, lisina, y glucosamina

respectivamente. Realmente se pretende activar los sistemas regenerativos propios de cada individuo.



Formación Alcalá

2. INTRODUCCIÓN

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un preparado autólogo, no tóxico, no alérgico, obtenido por centrifugación de la sangre del paciente, cuya función está directamente ligada a la liberación de los factores de crecimiento de las propias plaquetas.

Entre estos *factores* podemos destacar:

- PDGF (crecimiento derivado de las plaquetas).
- PF4.
- Interleukina 1.
- PDAF (angiogénesis).

- VEGF (crecimiento de endotelio vascular).
- PDEGF (crecimiento endotelial).
- ECGF (crecimiento de células epiteliales).
- TGF B y sus isómeros b1 y b2, IGF (crecimiento derivado de insulina).
- FGF (crecimiento de fibroblastos).
- BMP (proteína ósea morfogenética).
- Osteocalcina.
- Osteonectina.
- Fibrinógeno.
- Trombospondina.
- Fibronectina.
- Vitronectina.

Formación Alcalá

El proceso de regeneración tisular

La regeneración de los tejidos duros y blandos tiene lugar mediante un complejo de eventos a nivel celular y a nivel molecular que son regulados por proteínas de señal, en un proceso biológico que, hoy por hoy, aún no ha sido caracterizado en su totalidad, pero en el que las plaquetas juegan un papel capital y decisivo.

La *activación plaquetaria* en respuesta al daño tisular y vascular provoca la formación de un tapón plaquetario y un coágulo hemático cuyas funciones son la consecución de la hemostasia, y la secreción de proteínas biológicamente activas involucradas en el proceso de curación tisular. Estas proteínas, los denominados factores de crecimiento, son secretadas básicamente por la estructura plaquetaria, pero no de manera exclusiva, pudiendo ser producidas tam-

bién por células varias como es el caso del fibroblasto.

En la literatura encontramos descritas numerosas aplicaciones clínicas del plasma rico en plaquetas, principalmente para úlceras, cirugía maxilofacial, y cirugía espinal. En la mayoría de los estudios quedan patentes evidencias para fomentar su uso; sin embargo, existen pocos estudios con controles que determinen y cuantifiquen definitivamente la magnitud de los efectos del plasma rico en plaquetas. Además, existe poco consenso sobre el proceso de obtención y caracterización del PRP, cosa que impide que se puedan establecer los estándares que serían necesarios para integrar la vasta literatura sobre el tema de un modo científico.

Conceptos generales sobre la cicatrización de heridas

Hay 3 etapas distintas pero solapadas en el proceso de cicatrización: la inflamatoria, la proliferativa y la de remodelación. La *inflamatoria* es la respuesta inicial a la lesión tisular, de ahí que el objetivo inicial sea proporcionar una rápida hemostasia y comenzar la cascada de reacciones que lleven a la regeneración del tejido. Cuando la sangre sale de los vasos lesionados, se forma un hematoma llenando el espacio tisular con plaquetas, que juegan un papel clave. Los factores de crecimiento y las citoquinas se liberan principalmente por las plaquetas, pero también por otras células, dando lugar a la migración, proliferación y diferenciación celular, y a la síntesis de la matriz extracelular. La red de fibrina del hematoma funciona como una matriz provisional para mantener un andamiaje del espacio regene-

rativo y permitir la migración y proliferación celular.

La segunda fase, o fase de *proliferación*, es la fase de cicatrización propiamente dicha. El tejido necrótico es eliminado y reemplazado por tejido vivo, que es el específico de cada entorno tisular (hueso, cartílago, tejido fibroso). Las células madre mesenquimales llevan a cabo la diferenciación a osteoblastos, fibroblastos, condrocitos y otros tipos de células en función de los requerimientos del tipo de tejido a regenerar. Los factores locales como el perfil de factores de crecimiento y citoquinas, las hormonas, los nutrientes, el pH, la presión parcial de oxígeno y el entorno eléctrico y mecánico condicionan la diferenciación adecuada.

La fase final es la de *remodelación*, y se caracteriza por la reorganización y adaptación del nuevo tejido generado para parecerse lo máximo al tejido original. Los cam-

bios producidos incluyen una reducción de la densidad y vascularidad celular, la eliminación del exceso de matriz reparada y la orientación de las fibras de colágeno de la matriz reparada hacia las líneas de fuerza de máxima tensión. Esta etapa final de la cicatrización puede requerir años para completarse.

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento o GF (*growth factors*) son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Son capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, ya que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, e incluso la apoptosis. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quies-

cencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Los factores de crecimiento estimulan el aumento del tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan.

En cuanto a su *clasificación*, los factores de crecimiento se pueden clasificar según sea su especificidad: amplia o reducida. Los de especificidad amplia como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) actúan sobre muchas clases de células, entre las cuales tenemos: fibroblastos, fibras musculares lisas, células neurogliales, y el EGF, además, sobre células epiteliales y no epiteliales. Como ejemplo de factor de crecimiento de especificidad reducida tenemos a la eritropoyetina, que solo induce la proliferación de los precursores de los hematíes.

Los factores de crecimiento actúan de manera local. La estimulación celular se realiza bien por un sistema autocrino en el que las células producen y responden al mediador biológico, o por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta.

En general, los factores de crecimiento son sintetizados en forma de precursores, siendo necesario para la liberación del factor en forma «activa» un proceso específico de proteólisis. Su mecanismo de acción siempre comienza al unirse a receptores específicos de membrana. Para cada tipo de factor de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos. Las células responden a un FC solo si disponen de la proteína receptora apropiada. El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros que activan una cascada de señales que acaba en la activación de uno

o varios genes (transducción de señales). Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continua, aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros.

Entre los tipos celulares productores de los factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, leucocitos, monocitos y macrófagos. Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas (en los gránulos) y el hueso (adheridos a la matriz ósea).

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

- Tipos: AA, BB, AB.
- Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, por un mecanismo de quimiotaxis.
- Activador de macrófagos.

- Mitógeno de células mesenquimales.
- Facilita la formación de colágeno tipo I.
- Promueve la proliferación de las células adiposas y de los fibroblastos dérmicos.

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β)

- Quimiotaxis.
- Proliferación y diferenciación de las células mesenquimales.
- Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
- Promueve la proliferación de adipocitos y fibroblastos dérmicos humanos.
- Pro-angiogénesis.
- Inhibe la formación de osteoclastos.
- Inhibe la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

- Efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales.
- Induce la migración celular.
- Los fibroblastos, proosteoblastos y precondrocitos expresan un alto número de receptores para EGF.
- Estimula la formación de tejido de granulación.

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

- Estimulación y coordinación de la mitogénesis de células mesenquimales como los fibroblastos, los osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos.
- Inhibe los osteoclastos.
- Promueve la proliferación de los fibroblastos e induce la secreción de fibronectina por estos.

- Pro-angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

Factor de crecimiento insulina-like (IGF)

- Promueve la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- Estimula la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I por los osteoblastos.
- Actúa como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales.

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

- Induce la quimiotaxis y proliferación de las células endoteliales.
- Provoca una hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.

- Mitógeno, proapoptótico, promotor de la quimiotaxis y la diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.

Plasma rico en plaquetas

El estudio de los factores de crecimiento junto con el descubrimiento de su liberación por parte de las plaquetas ha conducido al desarrollo de un concentrado de plaquetas autólogo, útil para estimular la proliferación y la diferenciación celular en aquellos tejidos donde esto es requerido, tal y como sucede en las heridas y procesos de regeneración de los tejidos, o para luchar contra la involución celular que tiene lugar con el envejecimiento.

El PRP se define como una fracción de plasma obtenido de sangre autóloga que tiene una concentración de plaquetas superior a la del plasma en condiciones basales. El PRP contiene no solo un alto nivel de pla-

quetas, sino también de los factores de crecimiento que son secretados activamente por las plaquetas. Además, el PRP también es rico en proteínas que actúan a nivel de la adhesión celular (fibrina, fibronectina, y vitronectina), por lo que proporciona el soporte estructural necesario para la migración celular, y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa. El PRP tiene efectos no solo directamente sobre las células diana para los factores de crecimiento, sino también como matriz extracelular para la estimulación de la reparación y/o regeneración del tejido de un modo global.

Formación Alcalá