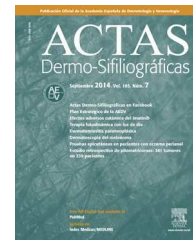




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología



E. Conde Montero^{a,*}, M.E. Fernández Santos^b y R. Suárez Fernández^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Unidad de Producción Celular y Medicina Regenerativa, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 7 de octubre de 2013; aceptado el 30 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 1 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE

Plasma rico en plaquetas;
Plasma rico en factores de crecimiento;
Úlceras cutáneas crónicas;
Alopecia;
Rejuvenecimiento facial

KEYWORDS

Platelet-rich plasma;
Growth factor rich plasma;
Chronic skin ulcers;
Alopecia;
Facial rejuvenation

Resumen La aplicación del plasma rico en plaquetas ha experimentado un notable auge en los últimos años en una amplia variedad de enfermedades y situaciones clínicas. Su empleo en dermatología va más allá de su asociación con el envejecimiento facial. En la literatura se pueden encontrar series de casos y estudios controlados que muestran buenos resultados en aplicaciones diversas, como las úlceras cutáneas y, más recientemente, la alopecia. Sin embargo, estas indicaciones no están reconocidas en la ficha técnica en el momento actual, a falta de poder demostrar sus beneficios reales con mayor evidencia científica. Ante la expansión en el uso de esta técnica resulta fundamental el conocimiento de sus fundamentos biológicos y la evaluación de la calidad y de los resultados de los trabajos que estudian su aplicación en diferentes enfermedades cutáneas.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology

Abstract In recent years, the use of platelet-rich plasma has increased notably in a range of diseases and settings. Uses of these products now go beyond skin rejuvenation therapy in patients with facial ageing. Good outcomes for other dermatological indications such as skin ulcers and, more recently, alopecia have been reported in case series and controlled studies. However, these indications are not currently included in the labeling given that stronger scientific evidence is required to support their real benefits. With the increased use of these products, dermatologists need to become familiar with the underlying biological principles and able to critically assess the quality and outcomes of the studies of these products in different skin diseases.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenacondemontero@gmail.com (E. Conde Montero).

Introducción

A pesar de que la primera asociación del plasma rico en plaquetas (PRP) se realiza con la medicina estética, predominantemente el envejecimiento facial, y se muestre como una técnica aparentemente novedosa, se trata de un tratamiento empleado desde hace años en múltiples áreas de la medicina. Desde una perspectiva histórica, en la década de los años 80 del pasado siglo comenzó a aplicarse el PRP en medicina regenerativa, al descubrirse la liberación de moléculas bioactivas con acción en tejidos dañados como las úlceras cutáneas¹. Una década más tarde se comenzó a utilizar en cirugía maxilofacial, aprovechando el potencial de adherencia y hemostasia de la fibrina². La observación clínica permitió el descubrimiento de la función estimuladora de la proliferación celular y antiinflamatoria del PRP³.

Desde la descripción por el Dr. Anitua en 1999 de un método ambulatorio de obtención de PRP para su aplicación en implantología² se han desarrollado diversas técnicas y sus aplicaciones se han multiplicado. Presentamos un eje temporal que recoge las diferentes aplicaciones (fig. 1). Existen al menos 16 sistemas de obtención de PRP comercializados en el momento actual.

Esta aparente difusión contrasta con la escasa evidencia científica que avale las diferentes aplicaciones sugeridas. En la mayoría de estudios que se encuentran en la literatura se muestran los beneficios, en muchos casos muy llamativos, de la aplicación de PRP. Sin embargo, existen pocos ensayos clínicos de calidad que permitan establecer la magnitud de sus efectos. Además, ante la variabilidad metodológica existente hay poco consenso, lo que explica la ausencia de estandarización del empleo del PRP y, por tanto, la dificultad para generar evidencia científica fácilmente reproducible. En este contexto, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitió un informe en mayo de 2013 con el objetivo de establecer el marco de uso del PRP en España, las obligaciones de sus fabricantes y la información que deben recibir los pacientes a quienes se les aplique. En este documento se reconoce el PRP como medicamento de uso humano⁴.

El objetivo de esta revisión es, en primer lugar, explicar el mecanismo de acción atribuido al PRP en la regeneración

tisular y, en un segundo lugar, resumir la evidencia científica disponible en el momento actual para las diferentes indicaciones propuestas.

Las plaquetas en la regeneración tisular

Además de su conocido papel en la hemostasia, las plaquetas desempeñan funciones esenciales en la regeneración de los tejidos. Seguidamente a la producción del daño tisular y vascular las plaquetas se activan y se agregan, circunstancia de la función hemostática que condiciona la secreción de proteínas y de otras moléculas biológicamente activas, que activarán cascadas de segundos mensajeros involucradas en el proceso de curación tisular. El fundamento teórico del beneficio biológico del PRP se basa en que, con una concentración superior a la fisiológica de plaquetas y proteínas plasmáticas se podría acelerar el proceso de reparación. Además, el reforzamiento de la malla de fibrina permitiría mantener la viabilidad de la liberación mantenida de las moléculas bioactivas⁵⁻⁸.

Definición de plasma rico en plaquetas

No hay consenso sobre la definición de PRP. Algunos investigadores han sugerido que por PRP se debería entender la fracción con concentración en plaquetas de 3 a 5 veces superior al nivel normal. Sin embargo, la definición más defendida en el momento actual es la que lo caracteriza como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ μ l)⁸.

En función del sistema utilizado variarán las concentraciones de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento del preparado. Consecuentemente, la nomenclatura PRP engloba las diferentes fracciones que se pueden obtener en función del método empleado: preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP).

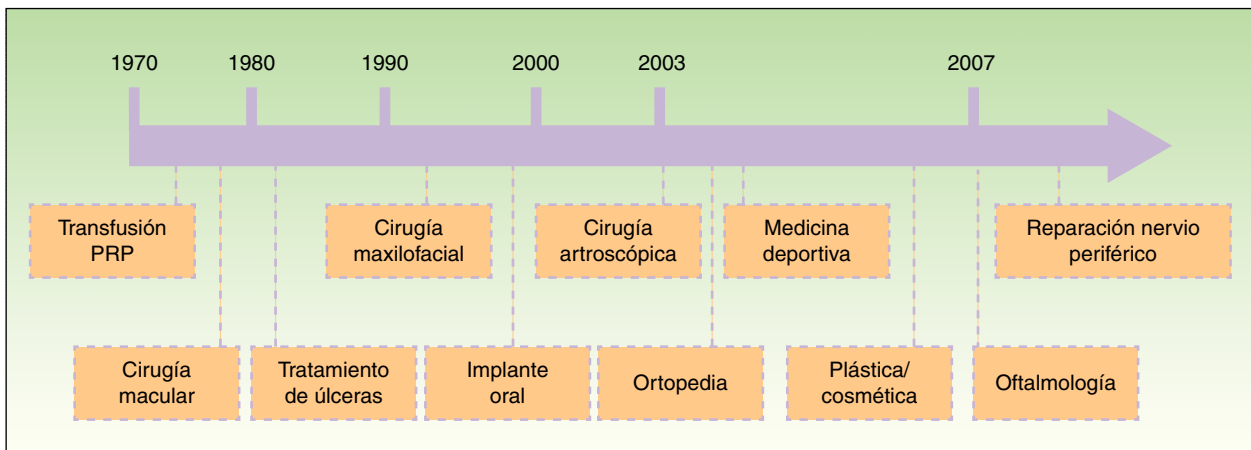


Figura 1 Secuencia temporal de la aplicación del plasma rico en plaquetas en diferentes campos de la medicina³.

Tabla 1 Clasificación y funciones de las moléculas bioactivas presentes en el plasma rico en plaquetas

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas adhesivas	Factor Von Willebrand, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, laminina-8	Interacción celular, hemostasia, composición de la matriz extracelular
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, multimerina, proteína S, quinínogeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, alfa 2 antiplasmina, glucoproteína rica en histidina, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y remodelado vascular
Proteasas y anti-proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMP 1-4), metaloproteasas 1, 2, 4, 9, inhibidor C1, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF, bFGF, HGF, BMP-2, 4, 6, CTGF	Quimiotaxis, proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	IL8, FasL, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glucoproteínas de membrana	La mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis proteica, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, semaforina	Promueven angiogénesis, la regeneración cartilaginosa, la producción de fibrina y la adhesión plaquetaria

Fuente: Anitua et al.⁷.

Moléculas bioactivas del plasma rico en plaquetas

Además de los conocidos factores de crecimiento, el PRP contiene otras moléculas bioactivas con papel importante en la cicatrización tisular. Entre ellas destaca el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleuquina (IL)-1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF) y el factor de crecimiento insulina-like (IGF). Estas moléculas, entre otras, promueven diferentes funciones importantes en el ambiente local de regeneración, como son la proliferación, la migración y diferenciación celulares y la angiogénesis. Es complicado delimitar las funciones específicas de cada factor, ya que muchos se solapan (tabla 1).

Además, se ha demostrado la actividad antibacteriana de estos preparados, que se ha asociado tanto con determinadas proteínas plaquetarias como con la acción leucocitaria en los concentrados de PRP que contienen glóbulos blancos.

Otro componente esencial del PRP son las proteínas que actúan a nivel de la adhesión celular (fibrina, fibronectina y vitronectina), que proporcionan el soporte estructural necesario para la migración celular y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa. Por lo tanto, 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 global⁵⁻⁸.

Procedimiento de obtención del plasma rico en plaquetas

Para la obtención del PRP se siguen los siguientes pasos, que varían en función de la técnica empleada. El método puede ser abierto o cerrado gracias al empleo de kits desechables. En primer lugar, mediante venopunción, se extrae la sangre del paciente en tubos estériles con citrato como anticoagulante. Posteriormente, se procede al centrifugado de los tubos en una centrifugadora convencional. El tiempo, la velocidad y el número de veces que se centrifuga dependen del método empleado. Para evitar la fragmentación de las plaquetas y la consiguiente liberación precoz de las proteínas secretadas, con compromiso de su bioactividad, se recomiendan velocidades de centrifugación bajas.

Cuando se centrifuga la sangre anticoagulada se forman 3 capas determinadas por el gradiente de densidad: la capa inferior, compuesta por glóbulos rojos; la capa media, compuesta por glóbulos blancos y plaquetas; y la capa superior, compuesta por plasma. La fase plasmática, a su vez, puede subdividirse en 3 fracciones en función de la cantidad de plaquetas presentes, que de superior a inferior son: una fracción pobre en plaquetas, la fracción intermedia con una concentración media de plaquetas y la fracción rica

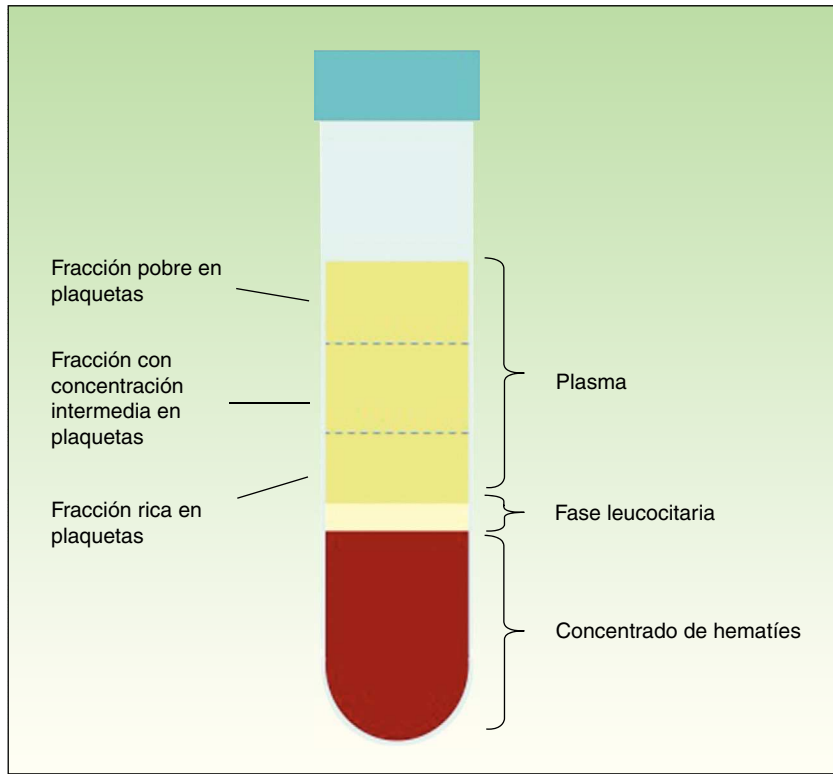


Figura 2 Diferentes fracciones obtenidas tras la centrifugación de la sangre anticoagulada.

en plaquetas (fig. 2). Esta división de la fase plasmática no es detectable a simple vista, por lo que se establece como 1/3 superior, inferior y medio del volumen obtenido. Mediante pipeteado se procede a la separación de cada fracción en diferentes tubos estériles (fig. 3). La calidad del producto obtenido dependerá de la práctica y experiencia del personal que realice el pipeteado. Para conseguir la degranulación plaquetaria y la consiguiente liberación de los factores de crecimiento y de otras moléculas bioactivas

ha de procederse a la activación de la fracción inferior de la fase plasmática. La fase rica en plaquetas se puede activar con diferentes métodos, siendo los más empleados el cloruro cálcico y la trombina^{9,10}. En función del modo de aplicación deseado, inyectado o en gel, la mezcla activada se inyectará en los siguientes 10 min o se esperará hasta la consecución de la gelificación, para lo que se precisa normalmente el calentamiento o la adición de polímeros bioactivos.

Se han realizado diferentes ensayos *in vitro* para establecer el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales. Entre los resultados obtenidos destaca la importante variabilidad interindividual y la ausencia de proporcionalidad entre la concentración de plaquetas y la cantidad de factores de crecimiento obtenida con los diferentes métodos¹¹. La repercusión clínica de las diferencias encontradas todavía no se ha determinado.

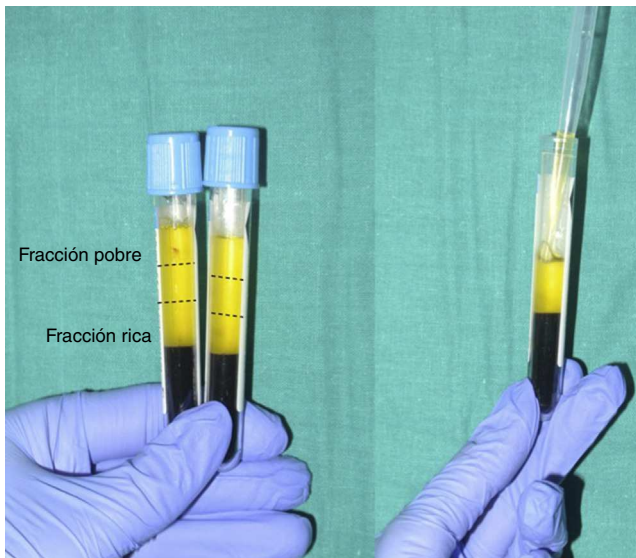


Figura 3 Pipeteado de la fracción rica en plaquetas.

Seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas

Dada su naturaleza autóloga el PRP es un producto seguro, que carece por definición del riesgo potencial de transmisión de enfermedades implícito en el uso de material sanguíneo de donantes. Los sistemas que emplean trombina bovina como activador están desapareciendo para evitar el desarrollo de coagulopatías o hipersensibilidad secundarias. Con respecto al potencial oncogénico del PRP que han sugerido algunos autores, no hay evidencia disponible que lo apoye¹². Los factores de crecimiento, tras su unión a receptores de membrana, activan cascadas de señalización intracelular que promueven una expresión génica normal, regulada

por diferentes mecanismos de control. Además, hasta el momento actual no se ha demostrado un efecto sistémico de los factores de crecimiento liberados tras la aplicación local de PRP.

En relación con las condiciones de obtención la AEMPS ha establecido unas garantías mínimas de calidad que han de ser cumplidas por los facultativos prescriptores. Se considera de obligado cumplimiento el control de la esterilidad, la trazabilidad del producto y el seguimiento de los pacientes. En el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con «técnica abierta» se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente para que valore la adecuación de las instalaciones y de la calidad de la producción. En el caso de emplear una «técnica cerrada» el método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial, no siendo necesaria la solicitud de permiso anterior. El kit empleado deberá disponer de marcado CE otorgado para dicho uso⁴.

Plasma rico en plaquetas y úlceras cutáneas

Se considera úlcera cutánea crónica a una pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, la dermis y, en ocasiones, a planos más profundos, con extensión, forma y profundidad, que no cura en el tiempo esperado, presentando una escasa tendencia a la cicatrización. Se asocia con una fase inflamatoria prolongada, con mayor presencia de citoquinas proinflamatorias que las úlceras agudas. Las úlceras cutáneas crónicas más prevalentes en nuestro medio son las vasculares de extremidades inferiores, las del pie diabético y las úlceras por presión. El primer estudio de prevalencia de úlceras crónicas de extremidades inferiores en población española determinó que se aproximaba al 0,16%¹³. A pesar de un diagnóstico y tratamiento correctos, incluso en unidades de úlceras crónicas, entre un 10-20% de las úlceras no evolucionan favorablemente¹⁴, con la consiguiente repercusión psicosocial y un importante gasto sanitario asociado¹⁵. Entre los factores que se han involucrado en la promoción de la cronicidad de estas lesiones se encuentra el déficit de factores de crecimiento, degradados en exceso por proteasas bacterianas o celulares, y la producción de fibrina deficiente. Por lo tanto, para realizar una intervención efectiva hay que modificar este ambiente que impide la curación³. Para ello resulta fundamental la inducción de la fase reparativa de la cicatrización, acortando la fase inflamatoria previa.

La primera aplicación clínica de los preparados derivados de plaquetas se realizó en úlceras cutáneas crónicas de piernas. Se cubrían las heridas con colágeno embebido en proteínas plaquetarias. Con este producto, conocido como *platelet-derived wound healing factors* (PDWHF) se estimulaba la formación de tejido conectivo vascularizado en estas heridas^{1,16}. A partir de entonces se han probado diferentes preparados plaquetarios, de aplicación en solución, gel o inyectado, mayoritariamente en casos puntuales o en series¹⁷⁻¹⁹, pero también en estudios piloto y ensayos clínicos²⁰⁻²⁸. Los resultados de casos aislados y pequeñas series publicadas son en muchos casos espectaculares, con un tiempo medio de curación de menos de 12 semanas. En estos trabajos destaca la variabilidad del tamaño y etiología de las lesiones, al igual que la metodología de obtención y

aplicación del PRP. Con el uso de preparados manuales con técnica abierta se están publicando resultados similares a los obtenidos en las series de casos tratados con PRP obtenido con métodos comercializados¹⁷. En un ensayo clínico asignando aleatoriamente el tratamiento tópico con PRP o el tratamiento convencional (limpieza, desbridamiento y gasas bañadas en suero salino) se trataron un total de 14 úlceras distribuidas en: úlceras venosas (64%), úlceras por presión (29%) y otras (7%). A las 8 semanas la superficie cicatrizada en los pacientes tratados con PRP fue significativamente superior ($72,94 \pm 22,25\%$) a la del grupo control ($21,48 \pm 33,56\%$) ($p < 0,05$)²⁸. Sin embargo, un metaanálisis reciente²⁹ que recoge este y otros ensayos clínicos, un total de 9 con 325 pacientes, concluye que no hay diferencias entre el grupo tratado con PRP y el grupo control en términos de cicatrización. Cuatro de los ensayos incluyen úlceras de etiología mixta^{16,23,27,28}, 3 recogen úlceras venosas²⁴⁻²⁶ y los 2 restantes úlceras en pie diabético^{21,22}. La duración media de tratamiento fue de 12 semanas (rango: 8-40 semanas). Solo uno de los estudios presentaba bajo riesgo de sesgo²³ y las variables resultado diferían entre ellos. Se contempla la proporción de úlceras completamente curadas en 7 trabajos, el área reepitelizada total en 3 de ellos, el porcentaje de área de la herida curada en 2 y las complicaciones de la herida en 3. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas, a favor del grupo tratado con PRP, en el porcentaje de área de la úlcera curada. Los autores concluyen que se necesitan más ensayos clínicos de mayor potencia para poder determinar el beneficio real del PRP en úlceras cutáneas, dado que estos resultados contrastan con la buena respuesta clínica recogida en múltiples trabajos. Este hallazgo puede deberse a la dificultad que entraña la realización un metaanálisis con estudios, que aun utilizando el mismo producto este ha sido obtenido de manera diferente, se ha aplicado en pacientes que no comparten criterios de inclusión y no existe uniformidad de las variables resultado medidas. Hay que tener en cuenta que la variabilidad inherente al proceso y de obtención y aplicación del PRP puede dificultar el diseño y la ejecución de estudios clínicos viables. Además de no conocerse la concentración ideal de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento, así como la potencial influencia del ejercicio o los fármacos previos a la extracción sanguínea, no está claro el papel del microambiente y del estímulo mecánico coexistente en las lesiones como factores que, por sí solos, pueden influir en la diferenciación celular o en la reparación tisular (sinérgicamente o de forma antagonista).

Además de su beneficio como terapia única se han descrito buenos resultados con el uso del PRP como adyuvante en la viabilidad de los injertos para el tratamiento de úlceras recalcitrantes³⁰.

Plasma rico en plaquetas y envejecimiento cutáneo

El envejecimiento es un proceso multifactorial progresivo característico de las etapas finales del ciclo vital, en el que disminuye la funcionalidad tisular y orgánica del organismo, con una consiguiente menor adaptación a los cambios ambientales.

Más concretamente, el envejecimiento cutáneo engloba la disminución de la vascularización, un recambio celular y de la matriz intercelular reducido, disfuncionalidad aneja, atrofia grasa y pérdida de tono muscular. Estudios *in vitro* han demostrado la acción biorregeneradora del PRP mediante la estimulación de la proliferación de los fibroblastos, con un aumento de factores antiinflamatorios (HGF), angiogénicos (VEGF) y proteínas relacionadas con la remodelación de la matriz extracelular como el procolágeno-1, el ácido hialurónico o el inhibidor de metaloproteasa 1 (TIMP-1)^{31,32}. La principal función del procolágeno-1 es la de aumentar la resistencia dérmica ante las fuerzas de tensión y estiramiento. El ácido hialurónico se encuentra en el líquido intersticial que rodea a estas fibras colágenas, con actividad lubricante. Además, debido a su gran capacidad de retención de agua se le atribuyen las propiedades de hidratación y firmeza cutánea. El TIMP-1, al inhibir la acción de las metaloproteasas, estabiliza la matriz extracelular. La aplicación se realiza por vía tópica a modo de mascarilla o mediante inyecciones intradérmicas. Los estudios que evalúan el beneficio clínico del PRP en el envejecimiento cutáneo son escasos, y las variables medidas son mayoritariamente subjetivas, como el grado de satisfacción del paciente y del médico mediante comparación fotográfica³³. En un estudio clínico aleatorizado con 100 pacientes con signos evidentes de envejecimiento cutáneo, se evaluó la eficacia y seguridad del PRP comparándolo con ácido hialurónico tras 3 sesiones de tratamiento. En 2 visitas de seguimiento, a los 3 y a los 6 meses, se valoró la hidratación y el pH de la piel, la evolución de la profundidad de las arrugas, así como la satisfacción de los pacientes. La mejoría de todas las variables en el grupo de PRP fue estadísticamente significativa³⁴. Algunos trabajos sugieren también un papel beneficioso del PRP como adyuvante de otras técnicas de rejuvenecimiento. Se está extendiendo su uso tras las exfoliaciones químicas o físicas o tras el *láser resurfacing*. En un estudio se comprobó cómo era capaz de reducir el eritema y acelerar la curación de pacientes tratados con *láser ablativo fraccionado de CO₂*³⁵.

Basándose en los beneficios descritos del PRP en la mejoría de los signos del envejecimiento, se han comercializado diferentes preparados de aplicación tópica, que poseen en su composición factores de crecimiento y proteínas solubles de matriz secretadas por fibroblastos dérmicos humanos.

Otra aplicación del PRP es la lipoescultura, empleada para optimizar los injertos de grasa libre que van a ser posteriormente infiltrados. En estudios *in vitro* se ha objetivado un aumento significativo del número de células adipocitarias. Desde un punto de vista clínico se ha comprobado cómo el PRP permite mantener de forma más prolongada el contorno restaurado en comparación con las infiltraciones grasas de manera aislada^{36,37}.

Plasma rico en plaquetas y alopecia

El complejo ciclo del folículo piloso es el responsable de la regulación del crecimiento del pelo. Los folículos pilosos pasan de anágeno (fase activa) a catágeno (involución por apoptosis) y posteriormente entran en telógeno (fase de reposo). Muchos factores de crecimiento participan en la

regulación del ciclo del folículo, controlando la fase activa y promoviendo la inducción de catágeno o telógeno³⁸.

Se ha demostrado recientemente el papel del PRP en la promoción de la supervivencia y crecimiento del pelo, tanto *in vitro* como *in vivo*^{39,40}. Un estudio muestra cómo se puede estimular el crecimiento y aumentar la densidad de pelo si, previamente a la realización del trasplante, se embeben las unidades foliculares en PRP³⁹. A pesar de que el mecanismo de acción específico del PRP sobre el folículo piloso es todavía desconocido, Li et al. han encontrado un incremento de secreción de FGF-7 y beta catenina, con la consiguiente proliferación de las células de la papila folicular y activación de vías de señalización extracelular dependientes de quinasas y Akt⁴⁰. En este trabajo la inyección de PRP en los ratones promovía una aceleración en la transición de telógeno a anágeno en comparación con el grupo control. Kang et al. sugieren en un estudio preliminar los potenciales beneficios de la inyección interfolicular de un preparado de PRP con células CD34+, por su acción angiogénica, en el tratamiento de la alopecia de patrón femenino y masculino⁴¹.

Se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se evalúa el beneficio de la aplicación de PRP en 45 pacientes con alopecia areata. Al compararlo con placebo acetónido de triamcinolona, se ha encontrado un aumento significativo en el repoblamiento, una disminución de la distrofia del pelo y menor prurito o escozor⁴². Además de su acción estimuladora de la proliferación celular, registrándose incremento de Ki-67 en las áreas tratadas, la conocida acción antiinflamatoria del PRP podría ayudar a explicar los buenos resultados obtenidos en la alopecia areata.

Plasma rico en plaquetas en otras aplicaciones

Dada su demostrada actividad en la promoción de la regeneración tisular, las aplicaciones para las que se sugiere el uso de PRP son muy variadas.

La actividad como adhesivo biológico es el fundamento del empleo del PRP para aumentar la viabilidad de colgajos cutáneos en el lecho receptor. Se emplea en cirugía plástica y dermatológica en los procesos que impliquen el empleo de colgajos para acelerar de la curación, mejorar el sellado eliminando espacios muertos, disminuir el sangrado y la necesidad de drenajes y vendajes compresivos, reducir el edema y dolor postoperatorio⁴³.

Lee et al. evidenciaron mayor rapidez en la resolución del edema y eritema con la aplicación de PRP tras *láser ablativo CO₂* para el tratamiento de las cicatrices de acné en 14 pacientes. Estos autores afirman un efecto sinérgico del PRP, con mejoría clínica de la apariencia de las cicatrices⁴⁴.

Nicoli et al. han descrito un caso de hidradenitis supurativa resistente a múltiples tratamientos, con buena respuesta a la combinación de cirugía, PRP y Hyalomatrix, un sistema liberador de ácido hialurónico⁴⁵.

Consideraciones finales

El PRP está demostrando un beneficioso potencial biorregenerador en múltiples aplicaciones en diferentes campos de la medicina, entre ellos la dermatología. Sin embargo, frente al creciente número de casos publicados con buenos

resultados, destaca el escaso número y la calidad deficiente de los ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia del PRP en los diferentes usos sugeridos. En el informe anteriormente citado⁴ la AEMPS hace un llamamiento para que se realicen ensayos clínicos robustos y se disponga de mayor evidencia científica para poder establecer las indicaciones del PRP. En el caso de su aplicación en úlceras cutáneas crónicas la protocolización y extensión del uso a nivel hospitalario de la técnica podría suponer un importante impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y de los costes sanitarios. En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón estamos obteniendo excelentes resultados con la aplicación de una técnica manual abierta en una pequeña serie de pacientes con úlceras cutáneas crónicas. Tras la validación del método planificaremos un ensayo clínico aleatorizado y abierto para estudiar la utilidad del PRP en la curación de úlceras crónicas que no responden al tratamiento convencional.

Un mayor conocimiento de los principios biológicos del PRP y de los mecanismos moleculares implicados en la regeneración tisular favorecerá la optimización de las formulaciones y aplicaciones del PRP. Para que esta técnica segura, sencilla y con múltiples beneficios potenciales se establezca como un tratamiento rutinario con indicaciones establecidas en dermatología se necesitan más estudios que avalen su eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986;204:322-30.
2. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529-35.
3. Sánchez M, Andia I, Anitua E, Sánchez P. Platelet rich plasma (PRP). *Biotechnology: Concepts and therapeutic applications in orthopedics and sports medicine.* En: Agbo EC, editor. *Innovations in biotechnology.* Rijeka, Croatia: In Tech; 2012. p. 113-38.
4. Informe/V1/23052013. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de plasma rico en plaquetas. 2013.
5. Lozano ML. Fisiología de la hemostasia. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de hematología.* 3.ª ed Madrid: Luzán S, S.A; 2011. p. 517-35.
6. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-96.
7. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15.
8. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop.* 2010;20:98-105.
9. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop.* 2012;22:33-42.
10. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich plasma: Preparation and formulation. *Oper Tech Orthop.* 2012;22:25-32.
11. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, RegenPRP-kit, plateltex and one manual procedure. *Vox Sang.* 2009;97:110-8.
12. Martínez-González JM, Cano-Sánchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Trapero J, Esparza-Gómez G, Seoane J. Do ambulatory-use platelet-rich plasma (PRP) concentrates present risks? *Med Oral.* 2002;7:375-90.
13. Torra-Bou JE, Soldevilla-Agreda JJ, Rueda-López J, Verdú-Soriano J, Roche-Rebollo E, Arboix-Perejamo M, et al. Primer estudio nacional de prevalencia de úlceras de pierna en España. Estudio GNEAUPP-UIFC-Smith & Nephew 2002-2003. *Epidemiología de las úlceras venosas, arteriales, mixtas y de pie diabético.* *Gerokomos.* 2004;15:230-47.
14. Velasco M. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de las úlceras de las piernas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:780-90.
15. Spilsbury K, Nelson A, Cullum N, Iglesias C, Nixon J, Mason S. Pressure ulcers and their treatment and effects on quality of life: Hospital inpatient perspectives. *J Adv Nurs.* 2007;57:494-504.
16. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumert S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obst.* 1990;170:56-60.
17. BurónÁlvarez I, Fernández-Tresguerres A, Calvo M, Alfageme F, Villegas C, Fernández R. Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas. *Piel.* 2012;27:429-34.
18. Jeong KH, Shin MK, Kim NI. Refractory lipodermatosclerosis treated with intralesional platelet-rich plasma. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:e157-8.
19. Ficarelli E, Bernuzzi G, Tognetti E, Bussolati O, Zucchi A, Adorni D, et al. Treatment of chronic venous leg ulcers by platelet gel. *Dermatol Ther.* 2008;21:S13-7.
20. Bernuzzi G, Tardito S, Bussolati O, Adorni D, Cantarelli S, Fagnoni F, et al. Platelet gel in the treatment of cutaneous ulcers: The experience of the immunohaematology and transfusion center of Parma. *Blood Transfus.* 2010;8:237-47.
21. Driver VR, Hanft J, Fyelling CP, Beriou JM, Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ost Wound Manage.* 2006;52:68-87.
22. Kakagia D, Kazakos K, Xarchas K, Karanikas M, Georgiadis G, Tripsiannis G, et al. Synergistic action of proteasemodulating matrix and autologous growth factors in healing diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complicat.* 2007;21:387-91.
23. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: A preliminary report. *J Vasc Surg.* 1991;14:526-32.
24. Planinsek Rucigaj T, Lunder T. Stimulation of venous leg ulcers with thrombocytic growth factors: A randomized study. 17th Conference of the European Wound Management Association. Glasgow, Scotland; 2-4 May 2007. 2007:62 Abstract No. 93.
25. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg.* 2003;38:1342-8.
26. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20:296-301.

27. Weed B, Davis MDP, Felty CL, Liedl DA, Pineda AA, Moore SB, et al. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: a pilot study using a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Wounds*. 2004;16:273–82.
28. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84:415–21.
29. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet rich-plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD006899.
30. Chen TM, Tsai JC, Burnouf T. A novel technique combining platelet gel, skin graft, and fibrin glue for healing recalcitrant lower extremity ulcers. *Dermatol Surg*. 2010;36:453–60.
31. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al. Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol*. 2011;23:424–31.
32. Park HB, Yang JH, Chung KH. Characterization of the cytokine profile of platelet rich plasma (PRP) and PRP-induced cell proliferation and migration: Upregulation of matrix metalloproteinase-1 and-9 in HaCaT cells. *Korean J Hematol*. 2011;46:265–73.
33. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): Clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:466–72.
34. Anitua E, Sánchez M, Sarabia R, Sanz J, Aguirre JJ, Orive G. Eficacia y seguridad del PRGF® (plasma rico en factores de crecimiento) en la regeneración cutánea facial. Ensayo clínico, aleatorizado y controlado con ácido hialurónico. *Rev AECEP*. 2011;23–33.
35. Na JI, Choi JW, Choi HR, Jeong JB, Park KC, Youn SW, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet rich plasma. *Dermatol Surg*. 2011;37:463–8.
36. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, et al. Application of platelet-rich plasma to fat grafting during plastic surgical procedures: Clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009;15:625–34.
37. Rodríguez-Flores J, Palomar-Gallego MA, Enguita-Valls AB, Rodríguez-Peralto JL, Torres J. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesth Plast Surg*. 2011;35:480–6.
38. Price VH. Treatment of hair loss. *N Engl J Med*. 1999;341:964–73.
39. Uebel CO, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:1458–66.
40. 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;38:1040–6.
41. Kang JS, Zheng Z, Choi MJ, Lee SH, Kim DY, Cho SB. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss: A preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:72–9.
42. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013;169:690–4.
43. Findikcioglu F, Findikcioglu K, Yavuzer R, Lortlar N, Atabay K. Effect of preoperative subcutaneous platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36:1246–53.
44. Lee JW, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. The efficacy of autologous platelet rich plasma combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for acne scars: A simultaneous split-face trial. *Dermatol Surg*. 2011;37:931–8.
45. Nicoli F, Balzani A, Lazzeri D, Gentile P, Chilgar RM, di Pasquali C, et al. Severe hidradenitis suppurativa treatment using platelet-rich plasma gel and Hyalomatrix. *Int Wound J*. 2013 en prensa.