

Factores de crecimiento en el plasma: herramienta terapéutica en dermatología

Growth factors in plasma: therapeutic tool in dermatology

Rivera, Zulay



Zulay Rivera

unimelpublicaciones@gmail.com

Dirección de Investigación en la Unidad Médico Estética Laser (UNIMEL). Caracas, Venezuela

Revista Digital de Postgrado

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

ISSN-e: 2244-761X

Periodicidad: Semestral

vol. 9, núm. 3, 2020

revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 14 Febrero 2020

Aprobación: 18 Junio 2020

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/101/1011187006/index.html>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.3.e231>

© Universidad Central de Venezuela, 2020



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

Cómo citar: Rivera Z. Factores de crecimiento en el plasma: herramienta terapéutica en dermatología. Rev Digit Postgrado. 2020; 9(3): e231. doi: 10.37910/RDP.2020.9.3.e231.

Resumen: Las plaquetas contienen una gran cantidad de factores de crecimiento que participan en los procesos de cicatrización tisular. Entre ellos, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleucina (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 similar a la insulina (IGF). El plasma rico en plaquetas (PRP) es un derivado sanguíneo concentrado de la sangre total con una alta concentración de plaquetas. 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. La fibrina es la forma activada del fibrinógeno, sustrato final de todas las reacciones de coagulación, se transforma en fibrina insoluble por acción de la trombina. El gel de fibrina polimerizado constituye la primera matriz cicatricial de las heridas. Tanto el plasma rico en plaquetas como las mallas de fibrina varían en la composición y concentración de factores de crecimiento, proteínas y citocinas. En este trabajo se revisan las características de estos productos biológicos, su aplicación en dermatología así como los principales requisitos para su preparación

Palabras clave: Plasma rico en plaquetas, factores de crecimiento de las plaquetas, producto biológico, aplicaciones dermatológicas.

Abstract: Platelets contain a large amount of growth factors involved in the processes of tissue healing. Among them, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), platelet factor 4 (PF4), interleukin (IL) -1, angiogenic factor derived from platelets (PDAF), the endothelial growth factor (VEGF), the epidermal growth factor (EGF), the platelet-derived endothelial growth factor (PDEGF), the epithelial cell growth factor (ECGF) and the Insulin like growth factor (IGF). Platelet-rich plasma (PRP) is a concentrated whole blood derivative with a high concentration of platelets. Another essential component of PRP are proteins acting on cell adhesion (fibrin, fibronectin and vitronectin), which provide the structural

support necessary for cell migration and proliferation as well as three-dimensional growth of the tissues on which they act. Fibrin is the activated form of fibrinogen, the final substrate of all coagulation reactions. It is transformed into insoluble fibrin by the action of thrombin. The polymerized fibrin gel constitutes the first cicatricial matrix of wounds. Both platelet-rich plasma and fibrin meshes vary in the composition and concentration of growth factors, proteins and cytokines. In this work we review the characteristics of these biological products, their application in dermatology as well as main requirements for their preparation.

Keywords: Platelet rich plasma, Platelet growth factors, biological product, dermatologic applications.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados que proceden del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Su función más reconocida es en el proceso de hemostasia pero también desempeñan una función importante en los mecanismos inmunológicos asociados a los procesos inflamatorios. Los gránulos plaquetarios contienen factores de crecimiento que participan en los procesos de cicatrización tisular. Entre ellos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleucina (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 similar a la insulina (IGF)⁽¹⁾. Estas moléculas, promueven funciones importantes en la regeneración tisular, como son la proliferación, migración, diferenciación celular y angiogénesis.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un derivado sanguíneo concentrado obtenido mediante centrifugación de la sangre total que se caracteriza por poseer una alta concentración de plaquetas (4 a 6 veces sus valores normales). Además de contener los factores de crecimiento presentes en los gránulos de las plaquetas, la actividad antibacteriana del PRP se ha asociado tanto con determinadas proteínas plaquetarias como con la acción leucocitaria en los concentrados⁽²⁾. 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⁽²⁾.

Desde la primera aplicación del PRP en el tratamiento de úlceras cutáneas en 1980, el mismo se ha utilizado en distintas áreas de la medicina para la cura de heridas quirúrgicas, patologías músculo-esqueléticas, quemaduras, reparación de nervios periféricos entre otras. Algunas de estas aplicaciones han logrado resultados positivos, muy prometedores⁽²⁾. En cirugía plástica y dermatología se usa en el tratamiento de úlceras crónicas; reconstrucciones mamarias, en la remodelación mediante infiltración de grasa autóloga, en rejuvenecimiento cutáneo y en el tratamiento de la alopecia^(2,3).

El tratamiento con PRP busca imitar la respuesta natural del organismo al daño tisular. La activación plaquetaria, tras un daño tisular o vascular, produce un tapón plaquetario y un coágulo que permite la homeostasis y la secreción de una gran variedad de moléculas, factores de crecimiento y otras citocinas⁽¹⁾. Este es el primer paso del proceso de reparación. Una vez producida una lesión, en dicho sitio las plaquetas secretan el 70 % de los factores de crecimiento en los diez primeros minutos y en las primeras horas se secreta casi el 100%. Una vez activada la plaqueta por el contacto con la matriz extracelular, los factores de crecimiento

contenidos en los gránulos alfa son liberados por un proceso de exocitosis. Las acciones e interacciones de estos factores de crecimiento varían dependiendo del tipo de célula sobre la que actúa (ej. osteoblasto, fibroblasto) y de su grado de madurez. El PDGF estimula la mitogénesis de las células mesenquimales y osteoblastos, la mitogénesis y quimiotaxis de células de la estirpe fibroblástica, glial y muscular lisa; regula la secreción de colagenasas y estimula la mitogénesis mesenquimal y epitelial^(1,2). El VEGF incrementa la angiogénesis, aumenta la permeabilidad vascular y promueve la mitogénesis de células endoteliales. El TGF β estimula la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas; inhibe la proliferación linfocitaria y macrofágica; interviene regulando la mitogénesis endotelial, fibroblástica y osteoblástica, la síntesis de colágeno, el efecto mutagénico de otros factores de crecimiento, así como la quimiotaxis endotelial y angiogénesis. El EGF estimula la quimiotaxis endotelial y angiogénesis; regula la secreción de colagenasas; estimula la mitogénesis de células mesenquimales y diferenciación celular en osteoblastos favoreciendo la osteogénesis. El IGF-1 tiene efectos similares a la insulina promoviendo el crecimiento y regeneración de las células músculo esquelético. El CTGF promueve la angiogénesis y regeneración condral, la fibrosis y la adhesión plaquetaria⁽¹⁾. Estas propiedades de las plaquetas convierten al PRP en un producto biológico potencial para mejorar la integración de injertos cutáneos, óseos, cartilagosos o de grasa así como para estimular la neovascularización y cicatrización, disminuyendo las complicaciones y daños resultantes de las cirugías⁽²⁾. Sin embargo no se ha podido definir aún cuál es la concentración ideal que deben tener estos factores en el PRP preparado para su aplicación terapéutica. 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. Con respecto al potencial oncogénico del PRP que han sugerido algunos autores, no hay evidencia disponible que lo apoye. 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⁽¹⁾. Además, hasta el momento actual no se ha demostrado un efecto sistémico de los factores de crecimiento liberados tras la aplicación local de PRP. Existen en uso hoy en día principalmente dos tipos de preparados ricos en plaquetas. El plasma rico en plaquetas como tal y el plasma rico en fibrina o mallas de fibrina, el cual se obtiene extrayendo sangre del paciente y centrifugándola sin anticoagulantes, dando como resultado un coagulo libre de glóbulos rojos al cual se le extrae el suero quedando una malla de fibrina muy resistente. Por ser una membrana biológica sirve para proteger y estimular el proceso de regeneración de tejidos en zonas intervenidas quirúrgicamente, heridas y escaras.

DESARROLLO

Preparación y uso del PRP

El método de obtención de PRP ha sido descrito en la literatura^(4,6). Consiste en extraer sangre completa al paciente momentos antes de la aplicación. La cantidad extraída va a depender del procedimiento a realizar (30 a 120 mL). La sangre se deposita en tubos estériles con citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Posteriormente se realizan una o dos tandas de centrifugación con parámetros de velocidad y tiempo, que varían según los distintos protocolos de obtención del PRP para maximizar la obtención del mayor número de plaquetas. La fase de centrifugación debe ser realizada por un profesional para permitir la obtención de la máxima concentración de las plaquetas por unidad de volumen, sin la rotura de las mismas. Se centrifuga el plasma con un equipo digital para garantizar que los parámetros de tiempos y velocidad sean los adecuados. La velocidad de rotación depende del protocolo de obtención (un solo centrifugado o doble centrifugado) y del volumen recogido⁽⁴⁾. Cualquier alteración en la estandarización del centrifugado puede producir daños estructurales en las células sanguíneas. Existen dos protocolos: centrifugación única y centrifugación doble. En este último, la primera centrifugación se puede realizar a una velocidad de 280 g (1.400 rpm) durante

7 minutos, o bien a 160 g (1.200 rpm) durante 10 minutos. Con la primera centrifugación se consigue separar la sangre completa en una franja roja inferior de hematíes y otra amarillenta superior de plasma. Este plasma contiene una concentración relativamente baja de plaquetas (es lo que se denomina plasma bajo o pobre en plaquetas, PPP). Entre una franja y la otra se encuentra la mayor concentración de plaquetas, y recibe el nombre de franja leucocitaria, y en la franja inferior roja se encuentran otros componentes celulares sanguíneos⁽⁴⁻⁶⁾(Figura 1). Se extrae el plasma amarillento (PPP) del tubo de sangre con una jeringuilla y posteriormente se introduce en un nuevo tubo, se coloca el tapón del tubo de ensayo y se realiza la segunda centrifugación⁽⁴⁾. El objetivo de la segunda centrifugación es separar y concentrar todavía más las plaquetas obteniendo como producto final el plasma rico en plaquetas. Esta segunda centrifugación se realiza a una velocidad de 400 g (2000 rpm). Con este último proceso los tubos presentan una franja superior de suero sobrenadante de color amarillo claro, que contiene fibrinógeno y una concentración muy baja de plaquetas, y una franja inferior generalmente de color rojizo formada por PRP muy concentrado. Posteriormente se separa un remanente de PRP de 0,5 mm aproximadamente en cada tubo, dependiendo de la cantidad inicial recogida⁽⁴⁻⁶⁾(Figura 1). La concentración normal de las plaquetas en el hematocrito es de 33-40% de plaquetas, pero tras el proceso de doble centrifugado se puede obtener una concentración de plaquetas de 330% aproximadamente⁽⁴⁻⁶⁾. El PRP se preserva a temperatura ambiente durante un periodo de menos de 7-8 horas hasta que se requiera su uso, momento en el cual se añade cloruro cálcico al 10%, trombina bovina, o ambas, para activar el concentrado. Los iones de calcio son esenciales para la activación de los factores de coagulación. Las plaquetas activadas adquieren una forma estrellada. Las dos sustancias, cloruro cálcico (o trombina si ésta es añadida) y PRP se disponen en distintas jeringas en una proporción de 1:10 mL y se unen éstas a un aplicador que conecta ambas liberando la mezcla. Sin embargo el uso de trombina bovina ha sido cuestionado puesto que puede producir efectos secundarios⁽⁶⁾. Los protocolos actuales para la preparación de PRP varían mucho aunque hay varios kits comerciales ya disponibles. Sin embargo, incluso con kits estandarizados, condiciones intrínsecas al paciente como estado de hidratación, infección, lipemia y hematocrito influyen en las características del PRP obtenido. Estos sistemas comerciales varían en cuanto a su composición cualitativa y cuantitativa, y podrían tener diferentes efectos biológicos. Los preparados, genéricamente denominados PRP, se clasifican en función de la presencia de otros elementos sanguíneos tales como leucocitos, fibrina, etc. Los principales preparados son: 1) PRP- puro; 2) L-PRP que contiene leucocitos. 3) PRF/PRP que contiene fibrina activada. 4) L-PRF/ PRP con leucocitos y fibrina activada. La presencia o ausencia de leucocitos en el PRP, que contiene considerables cantidades de VEGF, puede afectar la calidad del mismo y, por consiguiente, sus efectos.⁽⁴⁾

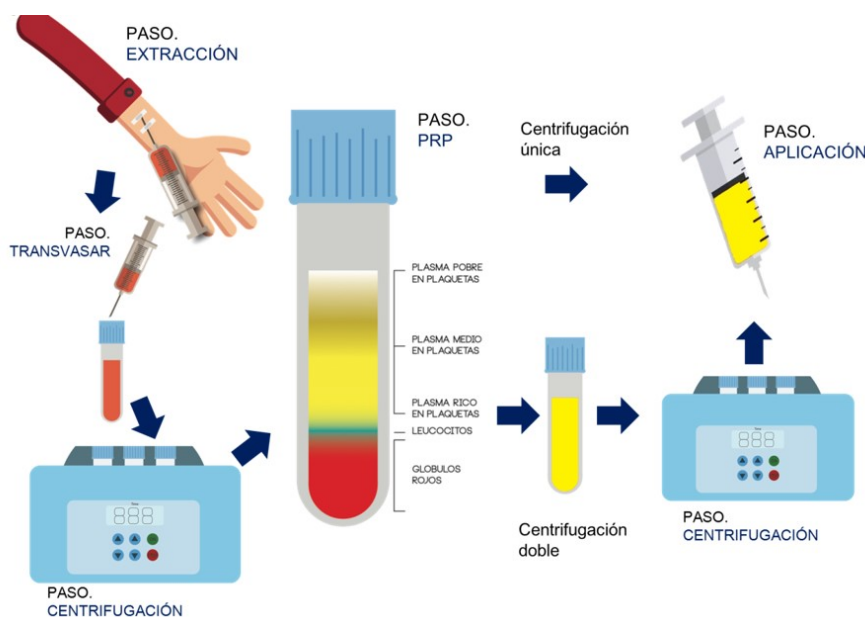


FIGURA 1.

Esquema de separación y obtención de la fracción de plasma rico en plaquetas

Obtención y uso del plasma rico en fibrina

El plasma rico en fibrina (PRF), es similar a una matriz cicatricial autóloga. La fibrina es la forma activada del fibrinógeno. Esta molécula fibrilar soluble está presente tanto en plasma como en los gránulos alfa de las plaquetas y juega un papel determinante en la agregación plaquetaria durante la hemostasia. Se transforma en un tipo de “pegamento” biológico capaz de consolidar inicialmente grupos de plaquetas, constituyendo así una pared de protección a lo largo de brechas vasculares durante la coagulación⁽⁷⁾. De hecho, el fibrinógeno es el sustrato final de todas las reacciones de coagulación. El fibrinógeno, una proteína soluble, se transforma en fibrina insoluble por acción de la trombina. El gel de fibrina polimerizado constituye la primera matriz cicatricial de las heridas.

El PRF fue desarrollado por primera vez en Francia por Choukroun y colaboradores⁽⁷⁾ para uso específico en cirugía oral y maxilofacial. Esta técnica no requiere anticoagulante. El protocolo de obtención del PRF es muy simple: una muestra de sangre es tomada sin anticoagulante en tubos de 10 ml que son inmediatamente centrifugados a 3000 rpm durante 10 minutos. La ausencia de anticoagulante implica la activación en unos minutos de la mayoría de las plaquetas de la muestra de sangre en contacto con las paredes del tubo y la liberación de la cascada de la coagulación. El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte alta del tubo, antes de que la trombina circulante lo transforme en fibrina. Luego se obtiene un coágulo de fibrina en el centro del tubo, justo entre los glóbulos rojos en el fondo y el plasma acelular en la parte superior. Las plaquetas son teóricamente atrapadas masivamente en las mallas de fibrina. El PRF obtenido concentra en su composición, aproximadamente, un 97 % de plaquetas⁽⁸⁾ (Figura 2). El éxito de esta técnica depende completamente de la velocidad de recolección de la sangre y su transferencia a la centrífuga. De hecho, sin anticoagulante, comienzan las muestras de sangre a coagular casi inmediatamente al contacto con el tubo de vidrio, y toma un mínimo de unos minutos de centrifugación para concentrar el fibrinógeno en el medio y parte superior del tubo. El manejo rápido es la única forma de obtener un coágulo de PRF clínicamente utilizable. Si el tiempo requerido para recolectar sangre y realizar la centrifugación es demasiado largo, ocurrirá una falla: la fibrina se polimerizará de manera difusa en el tubo y se obtendrá solo un coágulo pequeño sin consistencia⁽⁸⁾. En conclusión, el protocolo PRF permite recoger un coágulo de fibrina cargado

con suero y plaquetas. Al expulsar los fluidos atrapados en la matriz de fibrina, se obtendrá fibrina autóloga muy resistente.

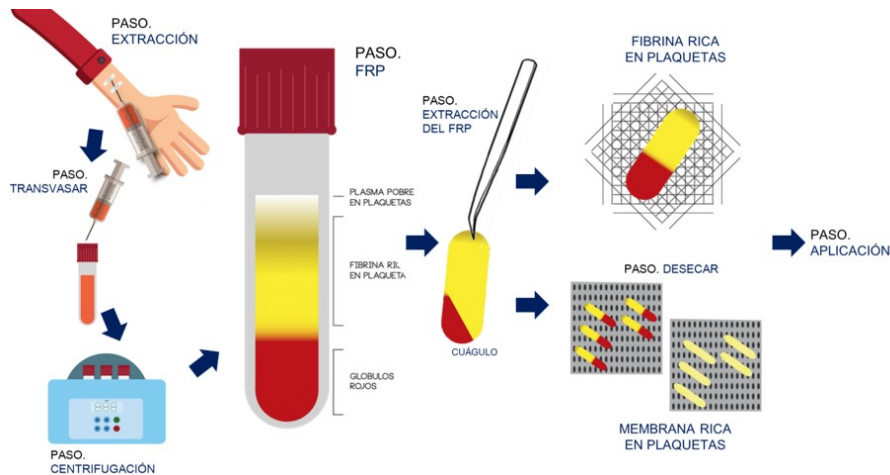


FIGURA 2.
Separación de la fracción del plasma rico en fibrina

Aplicaciones dermatológicas Alopecias

Una de las áreas en donde la aplicación del PRP ha sido exitosa es en el tratamiento de las alopecias. En modelos animales, se ha demostrado que la inyección de PRP en ratones, induce la expresión de la proteína señalizadora ERK (del inglés: extracelular relate kinasa). Las ERK tienen la función de fosforilar y activar factores de transcripción como c-Myc y otras moléculas de la cascada de señalización intracelular en las células de la papila dérmica, estimulando su diferenciación y proliferación⁽⁹⁾. La presencia de este mecanismo se asocia positivamente al crecimiento del pelo en los animales de experimentación⁽⁹⁾. Como se mencionó, el PRP es rico en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)^(1-3,10). En modelos experimentales in vitro, se ha demostrado que durante la fase anágena el crecimiento del pelo es estimulado por el VEGF, el cual es producido por los queratinocitos de la vaina externa de la raíz y los fibroblastos de la papila dérmica⁽¹¹⁾. La interacción del VEGF con su receptor específico (VEGFR2) estimula la proliferación de las células germinales^(10, 11). La inyección de PRP en ratones estimula también la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 7 (FGF-7) y de la β -catenina, una molécula de adhesión esencial para el crecimiento del cabello⁽⁹⁾.

El mecanismo por el cual el plasma rico en plaquetas corrige la alopecia en pacientes no ha sido bien estudiado. Algunos estudios clínicos han demostrado la efectividad de su uso en el tratamiento de la alopecia no cicatricial. Por ejemplo, un ensayo clínico aleatorio de doble ciego realizado en 45 pacientes con alopecia areata demostró una mejoría significativa de los síntomas en los pacientes alopecicos al compararlos con el grupo placebo⁽¹²⁾. Se encontró un aumento significativo en el repoblamiento del cabello, una disminución de la distrofia del pelo y menor prurito o escozor⁽¹²⁾. También se ha demostrado que el pre-tratamiento de las unidades foliculares con PRP antes del trasplante da como resultado una mejoría en el crecimiento y densidad del pelo de los pacientes⁽¹³⁾. Otro estudio ha mostrado los beneficios de la inyección interfolicular de un preparado de PRP enriquecido con células CD34+, las cuales estimulan el crecimiento de folículo piloso, en el tratamiento de la alopecia androgenética independientemente del sexo⁽¹⁴⁾. Diversos estudios han mostrado evidencias que soportan la seguridad, la eficacia y la viabilidad de las inyecciones de PRP en el tratamiento de la alopecia androgénica. Por ejemplo, se realizó un estudio en el que se trataron con PRP once pacientes que no respondieron al tratamiento con minoxidil y finasteride⁽¹⁵⁾. Se administró un volumen

total de 2-3 cc de PRP cada dos semanas, para un total de cuatro aplicaciones. Los resultados después de 3 meses mostraron una reducción significativa en la pérdida de cabello en el 90% de los pacientes⁽¹⁵⁾. Alves y Grimalt⁽¹⁶⁾ realizaron un estudio similar en un grupo de 25 pacientes asignados al azar. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: grupo A: recibió 3 ml de PRP en la mitad derecha de la cabeza y 3 ml de placebo salino a la izquierda, y grupo B, el cual recibió las mismas 2 soluciones en lados opuestos de la cabeza. Después de 3 y 6 meses, se detectaron mejoras significativas en el crecimiento y densidad del cabello en las áreas tratadas con PRP en comparación con las no tratadas. Otro estudio similar aleatorizado, de doble ciego, realizado por Gentile y colaboradores⁽¹⁷⁾, en donde evaluaron los resultados del tratamiento de PRP en 20 sujetos masculinos mostró una mejoría significativa en el crecimiento del cabello en el área de la cabeza tratada con PRP después de 3 meses de tratamiento en comparación con los resultados obtenidos en el área de la cabeza tratada con placebo. Cervelli et al.⁽¹⁸⁾ encontraron resultados positivos similares después de 3 meses de PRP. En este trabajo además, se realizaron pruebas de inmunohistoquímica encontrándose un aumento significativo del porcentaje de células Ki67+ entre los queratinocitos basales de la epidermis y las células del bulbo piloso a las dos semanas después del tratamiento con PRP ($p < 0.05$ en comparación con el valor inicial), Los investigadores también observaron un aumento en la revascularización alrededor de los folículos pilosos ($p < 0.05$ a las 2 semanas) después de PRP en comparación con la línea de base⁽¹⁸⁾, apoyando la noción que PRP promueve la angiogénesis a través de la liberación de factores de crecimiento vascular. Por otra parte, Navarro y colaboradores⁽¹⁹⁾ compararon la efectividad de la aplicación del plasma enriquecido con factores de crecimiento (PRGFs) frente al uso tópico del minoxidil en un estudio de casos y controles en donde se incluyeron 379 pacientes con diagnóstico de alopecia androgenética, los cuales fueron tratados con PRGF o minoxidil. Compararon los resultados de los tricogramas al inicio y después de 4 meses de tratamiento. Se encontró que los pacientes tratados con PRGF mostraron mayor crecimiento ($p < 0.005$) del cabello en la fase anágena así como una mejoría ($p < 0.005$) en la disminución del cabello durante la fase telógena⁽¹⁹⁾.

Cicatrización de heridas

Es conocido el hecho de que los factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas, poseen una fuerte influencia en los mecanismos de reparación de las heridas⁽²⁰⁾. Aproximadamente a los 10 minutos de formar el coágulo, las plaquetas inician la secreción de estas proteínas preformadas, liberándose más del 95% de los factores de crecimiento pre-sintetizados. De entre todos los factores de crecimiento, el PDGF, el TGF beta, el VEGF y el EGF son considerados como fundamentales en el proceso de reparación tisular^(1,20). Se ha demostrado que algunos de estos factores de crecimiento son deficientes en el lecho de las úlceras crónicas mientras que abundan en las úlceras agudas que presentan una buena evolución. En el lecho de las heridas crónicas hay un desequilibrio entre los mecanismos de regeneración y los mecanismos pro-inflamatorios, lo cual puede ser corregido con el uso del PRP, estimulando los efectos propios regenerativo de las plaquetas en úlceras crónicas⁽²⁰⁾. Por ejemplo, en un estudio que incluyó un total de 71 úlceras crónicas en 41 pacientes en los que se aplicó diariamente PRP, se obtuvo una cicatrización satisfactoria en el 90% de los pacientes entre 8 y 9 semanas, sin efecto secundario alguno⁽²¹⁾. La revisión sistemática de varios estudios realizada por Sommeling y colaboradores⁽²²⁾ para evaluar la eficacia del PRP en cicatrización de heridas, junto a injertos de grasa autóloga, así como en injertos de hueso evidenció el beneficio de la aplicación del PRP al obtener una mayor velocidad de re-epitelización de las úlceras, una mejor supervivencia del injerto de grasa y una aceleración de la formación de hueso. Un estudio clínico prospectivo realizado por Salazar y colaboradores⁽²³⁾ en 11 pacientes con úlceras crónicas de diferente etiología, en los cuales se administró PRP en inyección subcutánea perilesional y aplicación tópica, en 4 sesiones, separadas por una semana, mostró 5 cicatrizaciones completas y una reducción en la media de las áreas de las úlceras del 59,8 %. Se evidenció una reducción en la percepción del dolor relacionado con la úlcera, experimentado por los pacientes ($p < 0,05$). Similarmente, Driver y colaboradores⁽²⁴⁾ realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con

72 pacientes que presentaban úlceras en el pie, diagnosticados con diabetes tipo I o tipo II, divididos en dos grupos. Para el grupo control se administró solución salina en gel a la herida, mientras que en el grupo de tratamiento se administró gel de plasma rico en plaquetas (PRP). Se realizaron aplicaciones 2 veces por semana en intervalos de 3 a 4 días, durante un máximo de 12 semanas. En este estudio se obtuvo que el 32.5 % de los pacientes curaron sus heridas a las 12 semanas de tratamiento, la mediana de tiempo de cierre de la herida fue de 45 días para el grupo de PRP ($P < 0,036$) comparado con el grupo control sin PRP⁽²⁴⁾. Estudios de casos y controles, de pacientes con heridas con mala cicatrización, tratados con PRP, han mostrado también una mejoría de la tasa de curación y de cicatrización de las úlceras, así como una reducción de la duración de la cirugía, una menor estancia hospitalaria postoperatoria, menor edema y equimosis, y un menor exudado⁽²⁵⁾. Otra aplicación exitosa del tratamiento con PRP es relativa a las úlceras de presión, las cuales son un problema de salud importante hoy en día debido a su alta prevalencia y las repercusiones en el estado de salud particularmente entre las personas mayores, que están confinadas en cama o en silla. En este caso la utilización de PRP ha sido una alternativa para estos pacientes.⁽²⁶⁾

Por otra parte con el fin de establecer la posibilidad de uso del PRP en lesiones cutáneas producidas por la radiación se han realizado estudios in vitro en cultivos de células irradiadas. Por ejemplo, en un estudio se cultivaron células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMEC) y células madre derivadas de tejido adiposo humano (hASC) Los cultivos se irradiaron con dosis de 2 a 12 Gy. El PRP se activó, caracterizó y añadió a los medios de incubación en diferentes concentraciones después de la radiación externa⁽²⁷⁾. El recuento de células se determinó 48 h después de la radiación usando un sistema de conteo de células semi-automatizado. Se midieron Los niveles de interleucina-6 (IL-6), factor de crecimiento de fibroblastos básico (FCFb) y la molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1) en los sobrenadantes de co-cultivos HDMEC y hASC irradiados y no irradiados. Las preparaciones de PRP empleadas contenían factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AB), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), bFGF y altos niveles de sICAM-1. La adición de PRP a cultivos irradiados de HDMEC y hASC evitó la disminución del número de células del cultivo inducida por la radiación. La utilización de PRP restauró el número de células a niveles similares de los de cultivos no irradiados y no tratados⁽²⁷⁾. Los autores consideraron que el uso de PRP en cocultivos de hASC y HDMEC restaura defectos proliferativos causados por radiación externa probablemente por inducción de bFGF⁽²⁷⁾. Bajo condiciones irradiadas, el PRP podría inducir estímulos proinflamatorios que podrían ser beneficiosos en el tratamiento de heridas crónicas donde los procesos de curación son defectuosos indicando que el uso combinado de los productos hASC y PRP podría ser útil en el tratamiento de heridas radiogénicas. Posteriormente otros estudios similares confirmaron estos resultados⁽²⁸⁾. Por lo tanto, una combinación de tratamiento con productos ASC y PRP podría ser útil en la atención y manejo de heridas radiogénicas crónicas. Sin embargo, debido al potencial tumoral de estas células irradiadas, el efecto del PRP en heridas posterior a la radiación en pacientes debe estudiarse a mayor profundidad.

Rejuvenecimiento facial

Es ampliamente conocido que el envejecimiento de la piel conduce a una disminución de la vascularización, reposición limitada de las células y de la matriz intercelular, atrofia de la grasa y pérdida de tono muscular. Estudios in vivo han mostrado que la aplicación de PRP ejerce una acción biorregenerativa a través de la estimulación de la proliferación de fibroblastos, aumento de factores antiinflamatorios (HGF), factores angiogénicos (VEGF) y proteínas relacionadas a la remodelación de la matriz extracelular como el procolágeno I, ácido hialurónico e inhibidor tisular de metalopeptidasa 1 (TIMP-1)⁽²⁹⁾. La función principal del procolágeno I es aumentar la resistencia dérmica a la tensión y al estiramiento. El ácido hialurónico se encuentra en el líquido intersticial que rodea las fibras de colágeno, y tiene una acción lubricante. Además, como resultado de su alta capacidad de retención de agua, el ácido hialurónico se considera un buen agente hidratante que puede aumentar la firmeza de la piel. El TIMP-1, inhibe la actividad

metaloproteasa y estabiliza la matriz extracelular evitando su degradación⁽²⁹⁾. Con fines de rejuvenecimiento el PRP es aplicado tópicamente usando una máscara o inyecciones intradérmicas. La inyección intradérmica de factores de crecimiento produce cambios clínicos notables sobre la piel envejecida, pues restaura la vitalidad cutánea, aumenta el grosor de la piel, recupera la consistencia elástica, mejora la afluencia vascular, estimula las secreciones, y mejora la tersura y apariencia de la piel⁽²⁹⁾. Sin embargo, la mayoría de los estudios que hasta ahora han evaluado el beneficio clínico del PRP en el envejecimiento cutáneo están basados en medidas subjetivas (por ejemplo, satisfacción del paciente y satisfacción del médico a través de la comparación de fotografías. Un estudio reciente realizado por Armando Rodríguez-Segura y colaboradores⁽³⁰⁾, evaluó los cambios clínicos e histológicos con la aplicación de plasma rico en plaquetas. Se realizó un estudio experimental, longitudinal, biomédico y clínico que incluyó 23 pacientes de 30 a 70 años de edad, que presentaban signos de envejecimiento cutáneo e inconformidad con las características de la piel de la cara y aceptaron la aplicación de plasma rico en plaquetas así como la toma de biopsia de 2 mm en región malar, bajo anestesia tópica y local respectivamente y control fotográfico. Se realizaron tres aplicaciones en cada paciente, con un intervalo de tres semanas. Se realizaron pruebas histológicas para colágeno y elastina. De acuerdo con los resultados de la encuesta de satisfacción se obtuvo un 91% de pacientes satisfechos y 9% de muy satisfechos. En cuanto a las características histológicas se observaron cambios en el grosor del colágeno en dermis papilar y reticular, así como en el grosor y características de las fibras elásticas, presentando una tendencia a la mejoría. Los autores concluyen que el PRP optimiza las características clínicas al mejorar la hidratación, coloración, textura, tono, presencia de surcos nasogenianos, poros abiertos, bolsas palpebrales y brotes de acné, e histológicamente aumenta la actividad celular, mejora las características del colágeno y elastina, siendo un procedimiento seguro para el rejuvenecimiento facial⁽³⁰⁾. Otros estudios también sugieren un beneficio del PRP como un adyuvante para otros procedimientos utilizados en el rejuvenecimiento cutáneo^(31,32). Su uso se está volviendo más común después exfoliación química o física o después del rejuvenecimiento con láser. Con base en los beneficios descritos para PRP en la mejora de signos de envejecimiento, se han lanzado al mercado diferentes preparaciones tópicas. Su formulación incluye factores de crecimiento y proteínas de matriz soluble secretada por fibroblastos dérmicos humanos⁽³²⁾. Otra aplicación de PRP es la lipoescultura, donde es utilizado para optimizar los injertos de ácidos grasos libres para su posterior infiltración. Los estudios in vitro han mostrado un aumento significativo en la cantidad de adipocitos, mientras que los estudios clínicos han demostrado que el PRP puede prolongar la duración del ambiente restaurativo en comparación con las infiltraciones de grasas solas⁽³²⁾.

Plasma rico en fibrina (PRF): usos actuales y perspectivas

Como se mencionó, el PRF pertenece a una nueva generación de concentrados de plaquetas y podría representar un nuevo paso en la terapéutica en dermatología. Es un producto de procesamiento simplificado sin modificación bioquímica artificial. El PRF contiene citocinas, cadenas de glicanos y glicoproteínas estructurales enmarañadas dentro de una red de fibrina autóloga, polimerizada lentamente. Libera altas cantidades de tres factores principales de crecimiento TGF- β 1, PDGF-AB, VEGF así como de TSP-1 durante 7 días. Además, también contiene EGF, FGF y tres importantes citocinas pro inflamatorias: IL -1b, IL-6 y TNF- α . La malla de fibrina, de fácil aplicación, actúa como un vendaje con componentes bioquímicos activos que tienen efectos sinérgicos (descritos para el PRP) en los procesos de curación. Por ejemplo, la presencia de una red de fibrina compuesta por leucocitos y citocinas juega un papel importante en la autorregulación del fenómeno inflamatorio e infeccioso dentro del material injertado en procedimientos de reparación dental⁽³³⁾. Además de su aplicación en diversas disciplinas de la odontología, PRF también se ha utilizado en cirugía ortopédica⁽³⁴⁾. Los resultados obtenidos han sido bastante alentadores^(33,34), sin embargo su uso en dermatología todavía no está bien documentado y se necesitan estudios bien planificados para apoyar su uso común en la práctica diaria y respaldar así su eficacia clínica y estabilidad a largo plazo. Lo que es

más importante, el establecimiento de un fundamento científicamente sólido y basado en la evidencia es fundamental para tener resultados positivos del uso del PRP.

CONCLUSIONES

El PRP ha demostrado ser potencialmente beneficioso como bio-regenerador en muchas aplicaciones en diferentes campos de medicina, incluida la dermatología. Sin embargo, a pesar del número creciente de casos publicados con buenos resultados, la falta de estudios bien diseñados para evaluar la eficacia de PRP es notable en la literatura. En el caso de aplicación en úlceras crónicas de la piel, la protocolización y uso cada vez más extendido de las técnicas de PRP en los hospitales podría tener un impacto sustancial en la calidad de vida de los pacientes y costos de atención médica. El uso del PRP ha sido alentador particularmente en odontología pero su uso en dermatología aún no está bien reportado. Una comprensión más profunda de los principios biológicos de estos productos y los mecanismos moleculares implicados en la regeneración tisular ayudará a optimizar las formulaciones y aplicaciones de los mismos. Se necesitan más estudios clínicos para respaldar la eficacia de estas técnicas seguras y simples con potencial múltiple de beneficios y ayudar a establecerlas como un tratamiento de rutina con indicaciones bien definidas en dermatología y estética.

REFERENCIAS

1. Young-Ho Kang, Soung Hoo J, Joo-Young Park, Jong-Hoon Chung, Yun-Hoon Choung, et al. Platelet-Rich Fibrin is a Bioscaffold and Reservoir of Growth Factors for Tissue Regeneration. *Tissue Engineering*. 2010; 17: 3-4.
2. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Pineda-Villaseñor C. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cir Cir*. 2013; 8:74-82.
3. Schär MO, Díaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nestic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2015; 473: 1635-1643.
4. Dohan Ehrenfest D, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*. 2009; 27: 158-167.
5. Kumar S, Mahajan B, Kaur S, Singh A, Sandeep Kaur, et al. Autologous Therapies in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014; 7:38-45.
6. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas: Una revisión bibliográfica. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2007; 19: 39-52.
7. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan DM, et al. latelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics. 2006; 101: e56-e60.
8. Dohan DM, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Quirynen M, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 2018; 29: 171-184.
9. 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.
10. Ombrello C, Block R C, Morrell CN. Our expanding view of platelet functions and its clinical implications. *J Cardivasc Trans Res*. 2010; 3:538-546.
11. Lachgar S, Moukadiri H, Jonca F, Charveron M, Bouhaddioui N, Gall Y, et al. Vascular endotelial growth factor is an autocrine growth factor for hair dermal papilla cells. *J Invest Dermatol*. 1996; 106: 17-23
12. 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; 169:690-694.

13. 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: 1458–1466
14. 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
15. Khatu S, More YE, Gokhale NR, Chavhan DC, Bendsure N. Platelet-Rich Plasma in Androgenic Alopecia: Myth or an Effective Tool. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7: 107–110.
16. Alves R, Grimalt R. Randomized placebo-controlled, double-blind, half-head study to assess the efficacy of platelet-rich plasma on the treatment of androgenetic alopecia. *Dermatologic Surgery*. 2016; 42: 491-497
17. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The effect of platelet - rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo - controlled trial. *Stem cells translational medicine*. 2015; 4: 1317-1323.
18. Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio B C, Gentile P, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:760709.
19. Navarro MR, Asín M, Martínez MA, Martínez AM, Molina C, Moscoso L, et al. Management of androgenetic alopecia: a comparative clinical study between plasma rich in growth factors and topical minoxidil. *European Journal of Plastic Surgery*. 2016; 39:173-180.
20. Gómez Sánchez ME, Azaña Defez JM, Escario Travesedo E, Gómez Bajo GJ, López Villaescusa MT, Martínez Martínez ML, et al. Concentrado de plasma rico en plaquetas: revisión y uso en úlceras de larga evolución. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2015; 2: 125-131.
21. Knighton DR. The use of topically applied platelet growth factors in chronic nonhealing wounds: a review. *Wounds*. 1989; 1: 71-78
22. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66: 301-311.
23. Salazar-Alvarez AE, Riera del Moral L, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera de Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermosifilogr*. 2014; 105: 597-604.
24. Driver V, Hanft J, Fylling C, Beriou J, Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2006; 52: 68-70.
25. Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg*. 2007; 9: 174-183.
26. Barañano I. Uso del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF-Endoret) en úlceras por presión en personas institucionalizadas en Centros Socio Sanitarios [tesis de maestría] Cantabria: Universidad de Cantabria; 2017.
27. Haubner F, Muschter D, Schuster N, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, et al. Platelet-rich plasma stimulates dermal microvascular endothelial cells and adipose derived stem cells after external radiation. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015; 61: 279-90.
28. Reinders Y, Felthaus O, Brockhoff G, Pohl F, Ahrens N, Prantl L, et al. Impact of Platelet-Rich Plasma on Viability and Proliferation in Wound Healing Processes after External Radiation. *Int J Mol Sci*. 2017;18:E1819.
29. Cieslik-Bielecka A, Choukroun J, Odin G, Dohan Ehrenfest DM. L-PRP/L-PRF in esthetic plastic surgery, regenerative medicine of the skin and chronic wounds. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13: 1266-77.
30. Rodríguez-Segura A, Montoya-García C, Pacheco-López RC. Rejuvenecimiento facial: cambios clínicos e histológicos con la aplicación de plasma rico en plaquetas. *Cirugía plástica*. 2016; 26: 132-139.
31. Fernández ND, Hernández P. Aplicación de las plaquetas con fines regenerativos en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2017 33: 1-10.
32. Montero EC, Santos MF, Fernández RS. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología. *Actas dermo-sifilográficas*. 2015; 106, 104-111.

33. Sultan T, Pachisia SK, Banerjee R, Sahu S, Bose A. Platelet-rich Fibrin and its Application in Dentistry: An Institutional Experience. *Indian J Dent Adv.* 2017; 9(3): 171-176.
34. Nakatani Y, Agata H, Sumita Y, Koga T, Asahina I. Efficacy of freeze-dried platelet-rich plasma in bone engineering. *Arch Oral Biol.* 2017; 73: 172-178.