

PRP: otro punto de vista

JOSÉ A. VEGA^a Y BELÉN DÍAZ-ESNAL^b

La medicina actual se enriquece cada día gracias a los nuevos conocimientos biológicos, y sin éstos no es posible establecer terapias racionales. Los procesos biológicos son variables pero no opinables, porque se fundamentan en la investigación básica activa y nada debe ser considerado bueno o nocivo para un organismo en tanto no se disponga de los datos a favor o en contra avalados y contrastados. Por fortuna son más frecuentes los grupos de investigación biomédica multidisciplinares que arrojan luz desde diferentes ángulos sobre los procesos que acontecen en las patologías y que, en consecuencia, hacen que las nuevas terapias que se instauran tengan una base biológica y científica sólida. En este contexto deben entenderse los párrafos que siguen. No se trata de apoyar ni de rechazar el uso de una determinada terapia, sino de incidir en los puntos débiles que, desde la perspectiva de la investigación básica, tiene la utilización de algunos factores de crecimiento en la clínica humana. Pretendemos poner de relieve aspectos biológicos que no están definitivamente aclarados y que deberían resolverse para conocer con exactitud qué se está haciendo cuando se usan este tipo de tratamientos y cuáles son los potenciales riesgos de su utilización. En ningún caso queremos poner en entredicho los resultados clínicos que están ofreciendo algunos estudios, especialmente los que se han efectuado con los controles adecuados. A nosotros nos preocupa la escasez de estudios experimentales y la ausencia de protocolos de investigación generalizados. Se tiene la impresión de que en este campo se han saltado las etapas preclínicas que normalmente son preceptivas en otros tratamientos. Y ello, a nuestro parecer, hace que algunos médicos pongan en entredicho el potencial terapéutico de estos preparados.

La aplicación terapéutica del plasma rico en plaquetas (PRP) es un procedimiento de biotecnología que se viene utilizando desde hace algo más de una década con el fin de estimular y/o acelerar la regeneración tisular tanto de los tejidos blandos como del hueso.

No se trata de apoyar ni de rechazar el uso de una determinada terapia, sino de incidir en los puntos débiles que tiene la utilización de algunos factores de crecimiento.

^aDoctor en Medicina. Profesor de Anatomía y Embriología. Departamento de Morfología y Biología Celular. Universidad de Oviedo. Asturias. España.

^bDoctora en Farmacia. Instituto Asturiano de Odontología. Oviedo. España.
Correo electrónico: javega@uniovi.es

Al realizar una revisión de la bibliografía sobre el tema, uno se da cuenta de la confusión que existe incluso a la hora de referirse a los preparados con los que trabaja. La denominación más adecuada es la de “plasma rico en plaquetas”, entendiendo por tal una concentración autóloga, no homóloga, de plaquetas humanas en un pequeño volumen de plasma. Sin duda este término se adapta mucho más a la realidad que los de “gel autólogo de plaquetas”, “plasma rico en factores de crecimiento” o “concentrado autólogo de plaquetas”. La tecnología requerida para la aplicación de PRP es sencilla, y la mayoría de los autores coinciden en que aplicando protocolos bien establecidos y concentraciones mínimas de células, los resultados son casi siempre satisfactorios.

La reparación tisular tras una lesión es un proceso perfectamente controlado y coordinado. Las etapas clave en este proceso incluyen quimiotaxis (estimulación de la migración celular en respuesta a señales químicas), proliferación y diferenciación de las células precursoras específicas del tejido que hay que reparar, formación de la matriz extracelular propia del tejido en reparación y remodelación final. Además, para que el tejido neoformado sea completamente funcional debe revascularizarse y reinervarse. En cada una de estas etapas o fases participan diferentes tipos de células como los macrófagos, las células endoteliales, las células precursoras mesenquimáticas latentes, las células de los bordes de la herida y, por supuesto, las plaquetas de la sangre. Dirigiendo y orquestando el complejísimo proceso de la reparación/regeneración tisular hay una serie de pequeños polipéptidos denominados colectivamente *factores de crecimiento*. En los últimos años se han producido notables adelantos en el conocimiento de la función de estas moléculas en los procedimientos de reparación y regeneración tisulares, pero aún quedan importantes lagunas. La investigación básica realizada en las últimas décadas ha permitido establecer los patrones temporoespaciales de expresión de los factores de crecimiento y sus receptores durante el desarrollo embrionario de los tejidos y, más recientemente, en el curso de la curación de algunas lesiones.

El fundamento biológico de la terapia con PRP es la liberación por parte de las plaquetas de proteínas biológicamente activas, especialmente factores de crecimiento, que son capaces de intervenir en las diferentes etapas de la reparación tisular. Las plaquetas contenidas en el PRP son capaces de liberar, al menos, 7 factores de crecimiento básicos: los 3 isómeros del factor de

crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$, y PDGF $\alpha\beta$), 2 miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante b (TGF β 1 y TGF β 2), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). También, pueden liberar factor de crecimiento insulina-like (IGF) o factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF). Además, el PRP contiene proteínas plasmáticas como fibrina, fibronectina y vitronectina, 3 proteínas que actúan como moléculas de adhesión o matrices. Pero ¿qué son los factores de crecimiento? Son proteínas pequeñas, de bajo peso molecular, que se producen y actúan en el microambiente de las células sobre las que ejercen sus funciones. Es decir, son mediadores paracrinos y/o autocrinos. Y ¿cómo actúan los factores de crecimiento? La casi totalidad de ellos actúa mediante la unión a receptores de transmembrana específicos, los cuales, tras ligar el factor de crecimiento, activan cascadas de señalización intracelular complejas que, en última instancia, conducen a la activación/inactivación de genes implicados en la proliferación y/o diferenciación celular.

En principio, pues, la utilización de PRP con el fin de establecer una fuente transitoria y local de factores de crecimiento que acelere la reparación/regeneración de los tejidos parece idónea desde el punto de vista biológico, dado que en estos procesos intervienen secuencialmente diferentes factores de crecimiento, la mayoría de los cuales son producidos por las plaquetas. Entonces, ¿dónde pueden surgir los problemas? Justamente en la propia naturaleza de los factores de crecimiento y en los receptores que median sus funciones.

Durante el desarrollo embrionario en cada tejido y órgano, grupos restringidos de células dentro de ellos expresan temporal y transitoriamente receptores específicos para factores de crecimiento determinados. Cuando un tejido alcanza el crecimiento final y sus células están completamente diferenciadas, deja de expresar receptores para los factores de crecimiento específicos. La excepción a esta regla se da en células de reserva que tienen la función de diferenciarse en casos de lesión: son las células troncales. Pero cuando un tejido adulto, es decir, ya diferenciado, padece una lesión, re-expresa o regula al alza (*up-regulation*) los receptores que ya expresó en la embriogénesis con el fin de que, en la medida de lo posible, se produzca una regeneración/reparación estructural. Seguramente la acción de los factores de crecimiento sobre las células troncales adopta un proceso que sigue al de la

embriogénesis, pero ¿qué sucede con las células adultas? Hay que tener en cuenta que la reparación/regeneración tiene lugar en un tejido adulto, no embrionario, que experimenta una desdiferenciación para reactivar genes que han permanecido silentes durante largo tiempo. Y ¿responden las células adultas igual que las embrionarias o troncales a los factores de crecimiento? En la embriogénesis los factores de crecimiento se sintetizan en cantidades críticas y su producción está estrictamente regulada. Con la utilización de preparados de PRP la concentración local de factores de crecimiento seguramente se incrementa mucho respecto a las condiciones fisiológicas. Insistimos, al aplicar localmente una fuente exógena de factores de crecimiento se está aumentando su concentración local, y aunque sin duda ello pueda tener efectos biológicos beneficiosos en la reparación/regeneración tisular, se desconoce si puede ejercer otras funciones no justamente beneficiosas.

Uno de los interrogantes que aún no se ha resuelto satisfactoriamente a escala experimental es cómo se regula la expresión de los receptores para los factores de crecimiento en las células lesionadas durante la regeneración/reparación tisular. Este aspecto es de capital importancia, sobre todo si se tiene en cuenta que en caso de *up-regulation* podría llevar a procesos de proliferación celular no controlada que conduzcan a tumores. Hay que tener en consideración, además, que los receptores para factores de crecimiento están codificados por proto-oncogenes que son especialmente sensibles a las variaciones microambientales de moléculas que puedan activarlos/desactivarlos. Si a ello se añade que en la regeneración y/o reparación tisular se produce neo-angiogénesis, la situación señala directamente hacia un proceso oncogénico nunca deseado.

Hay que apuntar, en honor a la verdad, que hasta la fecha no se han publicado resultados claramente negativos en la reparación/regeneración tisular derivados de la utilización de PRP; por tanto, consideramos que es necesario esperar algún tiempo para que los resultados se confirmen.

Actualmente se dispone de prometedores resultados en animales de experimentación y de resultados clínicos satisfactorios derivados de estudios clínicos a pequeña escala, pero los detractores del uso del PRP siguen fundamentando las dudas sobre su eficacia terapéutica en que aún existen pocos estudios básicos y preclínicos. Nosotros

suscribimos sólo la segunda parte de esta afirmación.

Consideramos que debería establecerse en un futuro próximo un protocolo aceptado por todos los sanitarios que utilizan PRP con el fin de realizar un estudio clínico lo más amplio posible. En España existen grupos de trabajo con amplísima experiencia clínica y experimental en el campo del PRP que podrían coordinar dicho estudio.

Por otro lado, consideramos de capital importancia aclarar definitivamente algunos puntos básicos de la biología del PRP, especialmente el apuntado de posible potencial oncogénico.