

PRP: un punt de vista

LLUÍS OROZCO*

És inevitable, la innovació sempre arriba associada amb la controvèrsia. No cal remuntar-se al principi de l'anestèsia ni de la vacunació, la nostra generació mateix ha pogut assistir a debats aferrissats, fins i tot amb acusacions de caràcter economicista, sobre l'eficàcia de la tècnica artroscòpica en les lesions de menisc o dels partidaris del tractament “conservador” de les fractures contra els del tractament “cruent”. L'evidència és l'encarregada de descartar o establir la pretesa innovació i de matisar-ne les indicacions. Però generar evidència científica exigeix molt d'esforç, molt de temps i, per descomptat, molts diners, coses de què no sempre es disposa, sobretot si l'objectiu és determinar l'eficàcia d'un producte autòleg. Una altra cosa serà si es tracta de donar valor a un nou producte farmacèutic o a un nou implant quirúrgic.

Hem de suposar que aquest editorial, diguem-ne “favorable” als *factors de creixement*, es refereix en realitat al *plasma autòleg ric en plaquetes*, o PRP, i no a un producte farmacèutic; per tant, de moment som en el supòsit d'una dotació econòmica precària per a la recerca. Malgrat això, a causa de les observacions clíniques, pròpies i alienes, per a nosaltres molt suggestives d'eficàcia terapèutica, ens sentim motivats a estudiar el “fenomen” PRP i obligats a transmetre als nostres col·legues i a les autoritats sanitàries la conveniència de parar-hi una atenció especial.

Creiem haver identificat moltes de les causes del desconcert que ha generat aquesta temàtica i el perquè de la disparitat de criteris entre facultatius, amb uns d'entusiasmats amb les seves experiències, i els altres desencantats. Per això proposem una sèrie de qüestions a tall d'exercici que ajudi a reflexionar i a comprendre el tema.

- Parlem de “factors de creixement de síntesi” o de “PRP”?
- Amb quin sistema s'obté el PRP? Compleix normes de bones pràctiques de manufactura (normes GMP)? Qui en fa el procediment d'obtenció i preparació? On? Al mateix lloc que on s'ha d'aplicar o en un lloc distant? En un ambient quirúrgic o sota flux laminar?

Convé parar especial atenció a la investigació del potencial terapèutic del PRP en les lesions esportives.

*Institut de Teràpia Regenerativa Tissular. Centre Mèdic Teknon. Barcelona. Espanya.
Correu electrònic: lluis.orozco@itrt.es

- Presenta un concentrat leucocitari o, contràriament, una absència de leucòcits? Presenta contingut d'hematies o absència total? El sistema d'obtenció provoca la ruptura de la membrana plaquetària?
- Ajornem l'aplicació? Quant de temps? L'emmagatzemem? La congelem?
- L'activació de la coagulació, la fem amb trombina bovina, amb trombina autòloga, amb clorur càlcic? Quant de temps abans de l'aplicació?
- Quina dosi de plaquetes administrem?
- Amb quina intenció es fa l'aplicació del PRP? Per compactar empelts ossis, biomaterials, productes cel·lulars? Amb intenció proregenerativa de teixits: ossi, muscular, pell, cartílag? Amb intenció antiinflamatòria articular? Antiinflamatòria tendinosa?
- L'aplicació es fa en pacients inclosos en un assaig clínic? Si és així, es compleixen tots els requisits que marca la Llei de l'assaig clínic i s'ha comunicat la posada en marxa de l'estudi a l'autoritat sanitària competent?
- Les referències bibliogràfiques que estem consultant sobre el PRP, ¿es refereixen a estudis en humans, estudis in vitro o estudis en model animal? Si és en animal, de quina espècie? Ratolí? Porc? Cavall?
- Etcètera, etcètera.

En qualsevol cas, entenem que no és discutible el valor del PRP com coagulant, segellant i, en el camp de l'“enginyeria tissular”, com a compactant d'empelts i biomaterials. La compactació s'ha demostrat gairebé indispensable en el “farciment” de defectes ossis no continguts, molt freqüents en cirurgia maxil·lofacial i també en recanvis protètics. Assumim que l'efecte compactant és només atribuïble a la fibrina del PRP, i que els factors de creixement que conté no exerceixen cap funció mecànica en aquests supòsits.

Amb motiu de diversos assajos clínics amb cèl·lules mare expandides, el nostre grup de treball ha tingut oportunitat

d'estudiar el comportament del PRP amb depleció leucocitària com a compactant i *carrier* cel·lular. El seguiment *in vitro* de cèl·lules mesenquials de pacients inclosos en assajos clínics ens confirma l'excel·lent viabilitat cel·lular progenitora en el medi PRP, alhora que la compactació del bioempelt que resulta després de l'activació de la coagulació evita pèrdues cel·lulars i permet afirmar l'exactitud de la dosi cel·lular aplicada.

Precisament la intensa dedicació a l'estudi del potencial de les cèl·lules mare adultes expandides en regeneració òssia, ens va obligar a desestimar l'estudi encaminat a avaluar el PRP en aquest sentit, però abans ja havíem tingut l'avinentsa de registrar observacions clíniques, per a nosaltres sorprenents, en alguns casos de fractures o retards de consolidació i lesions cutànies. Per descomptat, calen estudis ben elaborats i en fase avançada per ser categòrics. Fins al moment es considera que els assajos presentats no són prou potents¹, però com a mínim estudis controlats en model animal ja determinen l'efecte favorable del PRP en la consolidació òssia².

El nostre màxim interès se centra ara en el valor del PRP amb depleció leucocitària de la manera que propugna E. Anítua³ com a antiinflamatori. Adaptant les característiques d'obtenció i preparació a l'espècie, estem fent estudis en cavalls esportius (Hospital Clínic Veterinari de la UAB, Dra. M. Prades), tot aplicant-hi infiltracions intraarticulars i paratendinoses, i s'hi mostra amb nivells de significació la capacitat resolutiva de nòduls tendinosos, dels vessaments articulars sempre associats a l'artrosi del cavall i de la coïxesa consegüent. Òbviament, es descarta l'efecte placebo⁴.

Seguint el mateix protocol, s'estan obtenint resultats semblants a l'Hospital Clínic Veterinari de la Universidad Nacional Autónoma de Mèxic (Dra. M. Masri) i a l'Hospital Veterinari de Mallorca (Dr. I. Abellonet), amb un total de més de 300 casos tractats. En tots aquests centres no s'ha registrat per ara cap cas de complicació, efectes tòxics ni adversos, i la teràpia amb PRP ja es pot considerar de rutina.

Amb el suport del Centre de Teixits i Teràpia Cel·lular, en humans hem dut a terme un assaig fase I-II, sotmès al comitè ètic d'investigació clínica (CEIC) de CM Teknon, que ens ha permès confirmar la viabilitat i la seguretat del mètode en no registrar-s'hi cap complicació ni efecte advers després de més de

1.000 infiltracions. Tots els hemocultius sobre controls de la mostra infiltrada han resultat negatius.

El 87 pacients afectats de gonartrosi de III-IV grau amb dolor refractari als tractaments habituals, vam analitzar l'efecte analgèsic obtingut als 3 i 6 mesos després d'haver aplicat un total de 4 infiltracions de PRP amb periodicitat bisetmanal. El resultat va ser que la disminució de l'EVA va superar el 45% en el 82% dels casos tractats ($p < 0,0005$), xifra que segons criteri de l'OARSI suposa una alta eficàcia terapèutica⁵. La mateixa valoració efectuada als 6 mesos va determinar un augment de la taxa de millora respecte de l'obtinguda als 3 mesos ($p < 0,0005$). Aquests resultats són un incentiu per al desenvolupament d'estudis multicèntrics en fase III que a hores d'ara són en fase avançada de disseny.

També està pendent de finançament un estudi a doble cec i multicèntric, que es sotmetrà al control de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, encaminat al tractament de lesions musculars tipus *tennis leg*, en què el PRP pot exercir funcions adhesives-segelladores, proregeneratives i antiinflamatòries i, per tant, antifibròtiques. En aquest estudi, hi participaran importants entitats sanitàries y esportives públiques i privades.

En aquest estudi musculoesquelètic aportem com a dades de seguretat i indicis d'eficàcia, els obtinguts en fase I-II en més de 30 esportistes d'elit i també els obtinguts en model animal (gos), en el qual vam analitzar la interfase elèctrode-miocardí d'elèctrodes epicàrdics impregnats amb o sense PRP. El llindar d'estimulació necessari va ser la meitat respecte dels casos controls, i l'estudi anatomopatològic va mostrar una tendència clara a una menor fibrosi respecte dels controls⁶. L'interès traslacional radica en el fet que amb PRP potser es podria aconseguir doblar la vida dels marcapassos epicàrdic (indicat en nens) i millorar significativament la seva funció. Continuarem estudis fins aconseguir una "N" suficient.

En definitiva, considerem que l'evidència a favor del PRP, sigui com a recurs terapèutic de primer ordre o com adjuvant, s'anirà generant i concretant per a múltiples aplicacions^{7,8}. La sistemàtica d'obtenció i preparació s'optimarà i adaptarà a estàndards que permetin d'aplicar-la amb seguretat i quedarà absolutament clar que l'aplicació del PRP *in loco dolenti* de lesions esportives no

augmenta en cap cas el rendiment i persegueix millorar i/o accelerar el guariment de l'esportista. Fins aleshores els facultatius interessats en el seu maneig han de sol·licitar assessoria adequada i adaptar-se al que està estrictament regulat quant a teràpies amb productes sanguinis. La característica autòloga del PRP sembla que descarta, a parer meu erròniament, l'interès de la indústria farmacèutica vers aquest producte, però precisament aquesta característica i el cost-eficàcia favorable haurien de ser motius suficients per dedicar-hi una atenció preferent i a invertir recursos públics que donin suport a la investigació.

Bibliografia

1. Martínez Zapata MJ. Revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de la utilización de plasma rico en factores de crecimiento para la regeneración tisular. Beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III. 2005-06. Expediente n.º PI05/90173. Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
2. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. Wiley InterScience. 2006. Disponible en: www.interscience.wiley.com DOI 10.1002/jor.20112.
3. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden O, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004;91:4-15.
4. Carmona Rodríguez JU. Use of autologous platelet concentrates for the treatment of musculoskeletal injuries in the horse. Tesis doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 2006.
5. Dougados M, Leclaire P, van der Heijde D, et al. A report of the Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000;8:395-403.
6. Delclós J, Diaz Bertrana C, Rodríguez Gómez L, Durall Rivas I, Soler Rich R, Pumarola M, et al. Efecto del plasma rico en plaquetas autólogo sobre la interfase electrodo-miocardio en la estimulación cardíaca epicárdica. *Cuadernos Técnicos de Estimulación Cardíaca*. 2007;15:39-44.
7. Gómez Barrera E, Orozco L, Munuera L. Agentes locales en la consolidación ósea. Perspectivas de futuro. *Rev Ortop Traumatol*. 2006;50 Supl 1:22-9.
8. Orozco L. "Nuevas aplicaciones clínicas del plasma rico en plaquetas en patologías musculo-esqueléticas". En: *Células madre: del laboratorio a la aplicación clínica*. México: Universidad Nacional Autónoma de México (en prensa).