

Infiltración de PRP autólogo como tratamiento de las tendinopatías crónicas del tendón de aquiles.

F. TORMO COLLADO, D. MIFSUT MIEDES.

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA. UNIVERSITAT DE VALENCIA.
SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA DEPARTAMENTO DE SALUD CLÍNICO- MALVARROSA. VALENCIA,
ESPAÑA.

Resumen. La tendinopatía aquilea crónica es responsable de una importante disminución del rendimiento físico y dolor. Actualmente, hay varias opciones terapéuticas y la administración local de factores de crecimiento es una estrategia de tratamiento emergente. El plasma rico en plaquetas (PRP) ha sido introducido en la práctica clínica para tratar un número creciente de diferentes patologías músculo-esqueléticas. Es la estrategia más explotada para proporcionar un estímulo regenerativo al tendón. El objetivo de esta revisión de casos y bibliográfica es analizar la utilidad en la tendinosis aquilea crónica.

Infiltration of autologous PRP as a treatment of chronic tendonopathies of the Achilles tendon.

Summary. Chronic Achilles tendinopathy is responsible for a severe reduction in physical performance and persistent pain. There is currently a number of therapeutic options and the local administration of growth factors is an emerging treatment strategy. Platelet-rich plasma (PRP) has been introduced in the clinical practice to treat a growing number of different musculoskeletal pathologies. It is the most exploited strategy to provide a regenerative stimulus for tendon healing. The aim of this bibliographic and case review is analyse its effectiveness in the chronic Achilles tendinose.

Correspondencia:
Damián Mifsut Miedes
C/ Isabel de Villena 2
46011 Valencia
Correo electrónico: mifsut.dam@gmail.com

Introducción

El origen de las tendinopatías tiene relación directa con el tipo de fuerza que actúa sobre el tendón. Las lesiones tendinosas son producidas principalmente por fuerzas de compresión, fuerzas de rozamiento o fricción, fuerzas de tracción, o por diferentes estímulos de leve intensidad producidos de forma repetitiva. Es por ello, que estas lesiones pueden tener su origen en factores internos o inherentes al propio individuo (se

encuentren o no en la propia estructura del tendón) o en factores externos o extrínsecos, entre los que podemos encontrar el entrenamiento, el calzado o la superficie de juego.

A. Factores intrínsecos

Muchos estudios hacen referencia a la isquemia como la principal causa de tendinopatía. Esta situación se produce cuando el tendón es sometido a carga máxima o está comprimido por una prominencia ósea.

Las alteraciones biomecánicas, como factor lesional del tendón, son frecuentes. El problema más común es la hiperpronación del pie dada por problemas anatómicos, como retropié en valgo, laxitud ligamentosa del mediopié o debilidad del tríceps sural¹.

Otras alteraciones que son determinantes en la aparición de tendinopatías son: la torsión tibial lateral, la

tibia en varo, el pie cavo y la disimetría de miembros inferiores. En este último caso, la mayoría de los autores apuntan que cuando estas son superiores a 1,5 cm deben ser consideradas como factor de riesgo, aunque es cierto que en deportistas de alto nivel se debe corregir este defecto biomecánico por encima de 0,5 cm de diferencia entre un miembro y otro.

También hay que mencionar el componente activo de nuestro cuerpo. El desequilibrio de importantes grupos musculares (agonistas y antagonistas) o el tipo de actividad son factores que también predisponen, en algunos casos, a sufrir lesiones tendinosas.

Finalmente, el sexo también se considera un factor predisponente, y el femenino es el más predispuesto a sufrir tendinopatías.

Este hecho puede venir dado por la menor capacidad de la mujer y de su sistema músculo-tendinoso para absorber impactos repetidos, unido a desajustes hormonales y carencias nutricionales. Por otro lado, el sobrepeso es también un factor de riesgo intrínseco de sufrir patología en el tendón.

B. Factores extrínsecos

Destacamos como causa principal una incorrecta planificación de entrenamientos o una atención indebida a los criterios de progresión. Así, el aumento excesivo de los tiempos de trabajo, los entrenamientos en superficies muy duras, los cambios sistemáticos de superficie, la disminución de los intervalos de descanso, etc., son causa muchas veces de la aparición de lesiones tendinosas. Precisamente el tipo de superficie de entrenamiento juega un papel notable dada su capacidad de absorber el impacto del pie contra el suelo.

Así, resulta muy significativo un estudio realizado por Fernández-Palazzi y cols¹ sobre la aparición de tendinopatía aquilea en bailarinas, el cual observó que en el 4% de los casos la superficie de trabajo es madera, en el 23% sintética y en el 45% cemento; superficies clasificadas de mayor a menor capacidad de absorción.

Otro aspecto destacado es la falta de aclimatación (el paso de un ambiente frío a uno caluroso o la cantidad de humedad relativa) que hace que el individuo no regule bien la pérdida de agua y minerales, con incidencia directa sobre el colágeno. Aún así, no existe evidencia científica de estas adaptaciones provocadas por la falta de aclimatación.

La identificación y posterior eliminación de los factores favorecedores de la producción de la lesión es el tratamiento fundamental de las tendinopatías, lo cual es esencial si queremos evitar una nueva lesión del tendón.

El plasma rico en plaquetas (PRP), de acuerdo a la información recogida en la literatura, parece mostrar buenos resultados para el tratamiento de las patologías de tejidos blandos, principalmente problemas muscula-

res y tendinosos. Por su reciente aparición en el tratamiento de problemas ortopédicos y a pesar de que ahora se encuentre en boga el uso de biomateriales existen pocos artículos publicados sobre el tema, por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido estudiar los resultados obtenidos con la utilización de PRP en nuestro centro, y realizar una revisión bibliográfica del tema.

Material y Método

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional sobre una serie de 31 casos cuyos datos se obtuvieron de los registros sobre el tratamiento con PRP de nuestro Centro. También se han incluido las informaciones obtenidas tras realizar un cuestionario telefónico de preguntas a los casos incluidos en el estudio y datos de la historia clínica. En la base de datos creada ex profeso se incluyeron 31 pacientes tratados con plasma rico en plaquetas para tendinosis aquilea en los periodos de 2015 y 2016, con un seguimiento mínimo de seis meses. Se excluyeron aquellos para los que no fue posible obtener los datos necesarios para su inclusión en el estudio.

Estos datos se modelaron inicialmente para un estudio de la relación entre las variables mediante tablas de contingencia y valor del Chi cuadrado. Como variable dependiente tomamos la evolución clínica del dolor tras el número de infiltraciones consideradas para cada paciente (nula mejoría, poca mejoría, notable mejoría o curación). La asignación de cada uno de estos parámetros a cada paciente en particular se ha hecho basándonos en la opinión subjetiva del paciente y en la ENV (Escala numérica verbal) de dolor previa y posterior calificada por cada uno de ellos. Como variables independientes se obtuvieron datos de la edad, sexo, etiología, lado de la lesión, tratamientos previos, número de infiltraciones y consumo de AINES la semana previa a la primera infiltración. Se consideró también la técnica diagnóstica de imagen empleada, técnicas terapéuticas posteriores, complicaciones, valores plaquetarios y patologías reumáticas. Sin embargo, no se incluyeron en la valoración de la dependencia de las variables dado que se ha visto que no influían en la variable dependiente. Los valores plaquetarios de todos los pacientes estaban en rango y en todos hubo ausencia de complicaciones y patologías reumáticas de base. Sus datos se han utilizado para un análisis descriptivo de los mismos.

Se ha aplicado un análisis de fiabilidad para las variables con respecto al estudio, para valorar el aumento o disminución de la misma incluyendo o no las variables en los distintos test.

Por último, para estudiar la posible relación entre las variables se han utilizado tablas de contingencia con pruebas Chi-cuadrado y correlaciones de Pearson.

Para todos los coeficientes se consideró significativo

un valor p menor a 0.05. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS 22.0 para Windows.

Resultados

Como puede observarse, el intervalo de edad más frecuentemente tratado ha sido entre los 45-60 años (41,9%). Entre 60-75 años, 25,8%; 15-30 un 3,2%; 30-45 un 22,6% y entre 75-90 un 6,5% (Fig. 1). La media de edad se situó en torno a los 52,3 años. Las proporciones en cuanto al sexo se encontraban bastante más igualadas, siendo el 54,8% varones y el 45,2 mujeres.

La etiología no deja duda en cuanto a la característica dominante: degenerativa en un 87,1%.

La afectación de un solo miembro (96,8%: 51,6% derecho, 45,2% izquierdo) fue claramente predominante sobre la afectación en ambos (3,2%). Se apreció una marcada igualdad entre los métodos de diagnóstico de imagen utilizados (32,3% tanto para RM como para ECO), acumulando un 64,4% como instrumentos de diagnóstico.

En cuanto a los tratamientos recibidos previamente, un 32,3% recibió fisioterapia y un 35,5% tratamiento médico analgésico-antiinflamatorio. El 61,3% no consumió AINES la semana previa a la primera infiltración. El mayor porcentaje de infiltraciones fueron tres con un 48,4%, seguido de una sola infiltración con un 25,8%. La media de infiltraciones obtenida fue de 2,55.

Finalmente, en relación a la evaluación clínica del tratamiento, el 29% de los pacientes refiere una curación completa, frente al 25,8% que lo calificaron de “nula mejoría”. Destacable también que el 35,5% calificase la evolución como “notable mejoría”, siendo el parámetro más frecuente dentro de esta variable. El 9,7% refirió poca mejoría.

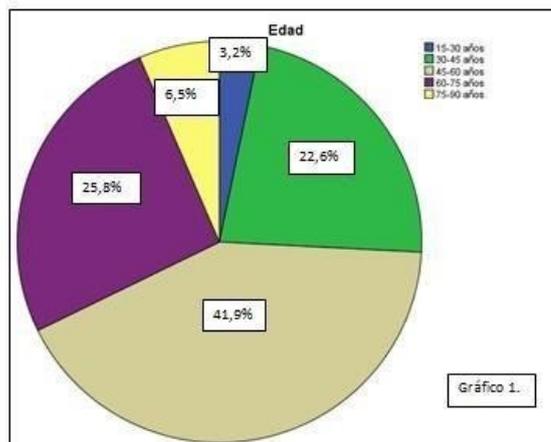


Figura 1. Distribución por edades de los pacientes.

Los test de fiabilidad concluyeron que considerando las variables “evolución”, “sexo”, “infiltraciones”, “edad” y “tratamiento previo” se obtenía un alfa de Cronbach de 0,248. Suprimiendo las variables “sexo” y “edad” se ascendió a una cifra de 0,444, aumentando así la fiabilidad del estudio pero quedando por debajo del límite considerado como fiabilidad aceptable (alfa de Cronbach de 0,8)(Tablas I y II). Con ello, en algún análisis se han descartado estas variables (Tablas III y IV).

En cuanto al estudio de las relaciones entre las distintas variables y, especialmente su influencia en la evolución del tratamiento, los test de correlación de Pearson y las pruebas de Chi-cuadrado obtenidas mediante tablas de contingencia tuvieron una conclusión común en todas las asociaciones estudiadas.

Tabla I y II. Fiabilidad inicial.

Estadísticas de fiabilidad					
Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados			N de elementos	
,248	,048			5	
Estadísticas de total de elemento					
	Media*	Varianza**	Correlación***	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si elemento se ha suprimido
Evolución	9,35	4,903	,162	,077	,155
Edad	8,94	5,929	,061	,022	,253
Sexo	10,58	7,652	-,289	,099	,386
Infiltraciones	9,48	4,058	,267	,133	,007
Tx previo	9,77	4,447	,215	,109	,086

* Media de escala si el elemento se ha suprimido; ** Varianza de escala si el elemento se ha suprimido; *** Correlación total de elementos corregida.

Tabla III y IV. Fiabilidad final.

Estadísticas de fiabilidad					
Alfa de Cronbach	Alfa de Cronbach basada en elementos estandarizados			N de elementos	
,444	,443			3	
Estadísticas de total de elemento					
	Media*	Varianza**	Correlación***	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si elemento se ha suprimido
Evolución	4,81	3,961	,245	,064	,391
Infiltraciones	9,48	3,329	,314	,098	,264
Tx previo	5,23	3,714	,254	,069	,376

* Media de escala si el elemento se ha suprimido; ** Varianza de escala si el elemento se ha suprimido; *** Correlación total de elementos corregida.

Los resultados indicaron que no hay diferencias en cuanto a la distribución de la variable “*evolución*” provocadas por el resto de variables independientes que las provocadas por el azar (Tablas V y VI). En la mayoría de los casos, el coeficiente de contingencia y el coeficiente de Phi y V de Cramer se sitúan alrededor del 0’3, lo cual indica una asociación pobre entre las variables. Sin embargo, el p valor no permite llegar a la conclusión que estas correlaciones sean significativas. Sobre la asociación “*edad*” vs “*infiltraciones*” es donde se encontró mayor correlación (Tablas VII y VIII).

Tabla V. Correlación entre infiltraciones y evolución.

Correlaciones			
	Infiltraciones	Evolución	
Infiltración	Correlación de Pearson	1	,233
	Sig. (bilateral)		,207
	N	31	31
Evolución	Correlación de Pearson	,233	1
	Sig. (bilateral)	,207	
	N	31	31

Tabla VI. Correlación entre infiltraciones y evolución.

Medidas simétricas			
	Valor	Aprox. Sig.	
Nominal por nominal	Phi	,705	,220
	V de Cramer	,407	,220
	Coefficiente de contingencia	,576	,220
Número de casos válidos		31,	

Tabla V. Correlación edad vs infiltraciones.

Correlaciones		
	Infiltraciones	Edad
Infiltración	Correlación de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	,092
	N	31
Edad	Correlación de Pearson	,092
	Sig. (bilateral)	,622
	N	31

Tabla VI. Correlación edad vs infiltraciones.

Pruebas de Chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	22,661 ^a	16	,123
Razón de verosimilitud	20,648	16	,192
Asociación lineal por lineal	,254	1	,614
Número de casos válidos	31,		

Discusión

La terapia de aumentación biológica consiste en la utilización de diversas técnicas para acelerar el proceso de cicatrización, reparación y regeneración tisular.

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).

La gran concentración de diversos factores tróficos contenidos en los gránulos de las plaquetas ha llevado a sugerir que la aplicación del plasma rico en plaquetas puede contribuir a estimular o acelerar la reparación y/o la regeneración de diversos tejidos.

Desde la primera aplicación del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras cutáneas en 1980, se han realizado una gran cantidad de aplicaciones en muy distintos campos de la Medicina, (Oftalmología, Otorrinolaringología, Medicina Deportiva, Cirugía Máxilo-facial y Estética), para el tratamiento de heridas quirúrgicas, patologías músculo-esqueléticas, quemaduras, reparación de nervios periféricos, etc. Algunas de estas aplicaciones han logrado resultados positivos o muy prometedores.

La infiltración del sitio de la lesión con plasma rico en plaquetas es un procedimiento que asegura una gran concentración de factores de crecimiento y sustancias biológicamente activas y con ello se ha logrado un efectivo tratamiento de diversas patologías asociadas al deporte.

El uso del PRP se ha extendido en numerosas especialidades médicas, incluyendo la traumatología y la medicina deportiva. Su popularidad ha tenido un rápido crecimiento, sin embargo las diferencias en la aplicación de la técnica y la composición del PRP han hecho muy difícil comparar resultados y tener conclusiones firmes sobre su eficacia.

Para 2010, el Comité Olímpico Internacional, en consenso, aceptó el uso de plasma rico en plaquetas como una opción de tratamiento para lesiones crónicas de tendón, ya que previamente la Agencia Mundial Antidopaje prohibía el uso de plasma rico en plaquetas en atletas profesionales por la creencia de que alguno de los factores de crecimiento liberados producía efectos anabólicos².

Preparación y uso del PRP.

El PRP es preparado a partir de sangre del propio paciente, lo cual tiene incuestionables beneficios pero, como es bien sabido, las terapias basadas en un medio terapéutico autólogo, a diferencia de lo que sucede con los fármacos, no suelen beneficiarse del soporte económico que posibilita y fomenta la realización de ensayos clínicos potentes.

El PRP se obtiene de la sangre autóloga y eso implica mínimos riesgos de transmisión de enfermedades, reacciones inmunológicas y cáncer.

Las complicaciones por el uso del PRP son menores. Aparece como un tratamiento seguro y con variedad de efectos potenciales beneficiosos en los tejidos músculo-esqueléticos lesionados.

La plaqueta sanguínea presenta túbulos y estructuras intracelulares donde se adsorben y concentran diversas proteínas que actúan como señales y mediadores en la

activación de los complejos mecanismos de reparación de las lesiones en el organismo. Entre ellas los factores de crecimiento son los más importantes. Éstos actúan sobre las membranas y no en el núcleo de las células, no siendo así mutagénicos².

Aunque los efectos adversos son infrecuentes, como todo procedimiento invasivo puede haber riesgo de complicaciones en el sitio de la inyección, infección, lesión de vasos y nervios que se evitan con una buena asepsia y una técnica correcta.

Las plaquetas contienen un conjunto de proteínas antibacterianas en sus gránulos alfa que se denominan trombocidinas, las cuales se liberan tras la activación plaquetaria y protegen al huésped frente a la infección.

Asimismo, la presencia de otras células sanguíneas en el PRP (eritrocitos y/o leucocitos y la previa activación plaquetaria exógena) dan lugar a efectos biológicos distintos.

Técnica de obtención del PRP.

El PRP se obtiene mediante un proceso de centrifugación de un volumen definido de sangre venosa del paciente a una fuerza centrífuga de 200 G, con lo cual se separan las plaquetas del resto de las células sanguíneas. La sangre es extraída mediante técnica estándar aséptica y anticoagulada con EDTA o citrato de sodio al 3,8%. Promedialmente, el proceso de centrifugación permite obtener el 80% de las plaquetas del volumen de sangre procesado. Estas se hallan suspendidas en plasma que también es autólogo^{2,3}.

El plasma rico en plaquetas se separa quedando en la base del tubo aproximadamente 20% de volumen total y en la superficie el plasma pobre en plaquetas que corresponde al 80% del volumen total. La mayoría del plasma pobre en plaquetas es extraído del resto de plasma rico en plaquetas con una pipeta y desechado, quedando aproximadamente 2 a 4 mL.

El PRP no activo se aplica inyectado en el tejido lesionado (músculo, tendón, ligamento o intraarticular). El PRP activado con trombina o cloruro de calcio se coagula y se aplica directamente durante una cirugía o en lesiones dérmicas como quemaduras o úlceras.

Su naturaleza autóloga es la premisa principal por la cual la tolerancia a la infiltración es excelente, produciendo en muy pocas ocasiones una leve reacción inflamatoria local.

En el momento actual se clasifican los preparados genéricamente denominados PRP en función de la presencia de otros elementos sanguíneos tales como leucocitos, fibrina, etc.

Los principales preparados son:

PRP- puro.

L-PRP: PRP conteniendo leucocitos.

P-PRF: PRP con fibrina activada.

L-PRF: PRP con leucocitos y fibrina activada.

Plaquetas y factores de crecimiento.

Las plaquetas son el principal surtidor de factores de coagulación que aseguran la hemostasis y la formación de un coágulo estable. Asimismo son la principal fuente de los factores de crecimiento. Por tanto, mediante el PRP se consiguen concentraciones supra fisiológicas de los factores que participan en la reparación de las lesiones para su directa aplicación en el lugar de la lesión.

Aunque tradicionalmente las plaquetas han sido consideradas como los ingredientes responsables de la hemostasia, éstas también juegan un rol muy importante en el saneamiento y regeneración de diferentes tejidos, hueso, cartílago, tendones, ligamentos, músculo.

El tratamiento con PRP busca imitar la respuesta fisiológica 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 citoquinas. Este es el primer paso del proceso de curación.

Una vez producida una lesión, en dicho sitio las plaquetas secretan el 70% de los factores de crecimiento en un plazo de los diez primeros minutos, y en las primeras horas se secretan casi el 100%.

Los factores más importantes son²:

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

TGFβ: factor de crecimiento transformado tipo beta.

EGF: factor de crecimiento epidérmico.

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo I.

CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo.

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.

El VEGF incrementa la angiogénesis, aumenta la penetrabilidad vascular y promueve la mitogénesis de células endoteliales.

El TGFβ 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-esqueléticas.

El CTGF promueve la angiogénesis y regeneración condral, la fibrosis y la adhesión plaquetaria.

No se ha podido definir aún cuál es la concentración óptima que deben tener estos factores en el PRP preparado para su aplicación terapéutica.

La liberación de factores de crecimiento del plasma rico en plaquetas se da por la activación natural de las plaquetas al contacto con el colágeno tisular o por medio de la adición de cloruro de calcio o trombina previo a su aplicación. Con esta última técnica la liberación se da de forma inmediata: 70% durante los primeros 10 minutos y 100% a los 60 minutos. La activación del plasma rico en plaquetas al contacto con el colágeno tisular se prolonga hasta 5 a 9 días y produce mayor liberación de factores de crecimiento (hasta el 80%)².

Tanto el proceso de cicatrización fisiológico como el inducido por el plasma rico en plaquetas se inician al comienzo de un proceso inflamatorio, por lo que para una adecuada reparación tisular y evitar el efecto antiagregante plaquetario de los antiinflamatorios no esteroideos debe evitarse su uso al menos una semana antes y dos semanas después a su aplicación. En nuestro trabajo observamos que el 61,3% había cumplido esta premisa.

Oportunidad del tratamiento con PRP.

No existe consenso en cuanto al momento más oportuno para indicar el tratamiento con PRP. Clásicamente se establece que, ante una lesión, los mecanismos homeostáticos del organismo se van a poner en marcha para la recuperación funcional y este proceso se ha dividido artificialmente en cuatro periodos³:

- **Hemostasia:** la lesión capilar provoca liberación de factores tisulares y calcio intracelular e inicia la cascada de la coagulación. Hay agregación y activación plaquetaria, formación del coágulo y desarrollo de la matriz extracelular provisional. Las plaquetas se adhieren al colágeno de la matriz extracelular y liberan diversos factores bioactivos como: factores de crecimiento, citoquinas, prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e histamina.

- **Inflamación:** las plaquetas son las células más abundantes en esta etapa, son fuente de diversos factores de crecimiento y participan en la quimiotaxis. En las primeras 2 horas atraen neutrófilos al sitio de lesión; 48-72 horas después atraen macrófagos que secretan colagenasas y cuya función es desbridar la herida y en la fase inflamatoria tardía se da la quimiotaxis de los linfocitos.

- **Regeneración:** es la fase más importante de la cicatrización, inicia 2 o 3 días posteriores a la lesión; los macrófagos y factores de crecimiento angiogénicos reclutan fibroblastos y células epiteliales en el sitio de la lesión. Dentro de la primera semana los fibroblastos sintetizan glucosaminoglucanos, proteoglucanos y colágeno.

- **Remodelación:** es la fase más larga del proceso de cicatrización. Depende de la extensión de la herida, características propias de cada paciente, capacidad de cicatrización del tejido lesionado, enfermedades metabólicas o estado nutricional. Esta fase incluye la maduración y remodelación de la cicatriz. El factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento transformante β y la fibronectina estimulan la proliferación de fibroblastos, la migración y síntesis de componentes de matriz extracelular. A través del proceso de sustitución progresiva, el colágeno tipo I reemplaza al colágeno tipo III, proteoglicanos y fibronectina, con el objetivo de aumentar la fuerza de tensión del tejido cicatrizal. Este recambio del colágeno tipo III por colágeno tipo I es clave en la reparación del tendón.

Es muy diferente asistir a un paciente con una lesión reciente (aguda), que a un paciente con una lesión que ha evolucionado a la cronicidad.

El tratamiento con PRP debe ser considerado en la etapa aguda, ya que puede acelerar el desarrollo de cada una de las fases, y también, debe ser considerado en las lesiones crónicas, ya que se ha demostrado beneficios en la recuperación funcional y en la disminución del dolor.

Los resultados del tratamiento también van a estar influenciados por la edad del paciente, índice de masa corporal, co-morbilidades (diabetes, osteoporosis,...), capacidad de curación y hábitos de vida (condición de fumador, alcoholismo, etc.).

La degeneración tendinosa (tendinosis) parece ser el resultado final de la incapacidad del tenocito de mantener la matriz extracelular en condiciones fisiológicas, por la ruptura del equilibrio entre anabolismo y catabolismo.

Debido a su estructura anatómica e histológica, el proceso reparativo del tendón es lento e incierto. Con la aplicación del PRP en el sitio de la lesión tendinosa se mejora el microambiente y se estimula a las células mesenquimales procedentes del paratendón y otras áreas. Se acelera el proceso regenerativo, con lo cual, se logra la regeneración tisular, y finalmente, la reparación de la lesión. Es una herramienta efectiva para el tratamiento de esta afección.

Ozono como activador plaquetario

Estudios realizados por el Dr. Bocci y Re⁴ han demostrado que la ozonización del plasma heparinizado promueve la agregación plaquetaria acentuando así la liberación de sus factores de crecimiento.

Al ozonizar el PRP se forman ozónidos y otros derivados que difunden en el interior de la plaqueta, se activa la fosfolipasa C y la A2 (dependiente de calcio), facilitando la formación de sustancias pro-agregantes (PGE2, Tromboxano, etc.). Con ello se consigue no sólo liberar los factores de crecimiento más rápidamente,

sino que la formación de peróxidos despliega muchas rutas metabólicas curativas que estaban silentes.

Principales ensayos clínicos con plasma rico en plaquetas en tendinopatías

Mautner⁵ y su grupo, en un estudio retrospectivo utilizando plasma rico en plaquetas para el manejo de epicondilitis lateral, tendinopatía aquilea, patelar y del manguito de los rotadores, donde se utilizaron entre 1 y 3 inyecciones guiadas por ultrasonido, publicó una mejoría significativa de 50% en los pacientes con seguimiento a 6 meses.

Un estudio realizado por Kesikburun y sus colaboradores⁶, en pacientes con tendinopatía del manguito de los rotadores en la que aplicó plasma rico en plaquetas contra placebo aplicado de manera subacromial y guiado por ultrasonido, no observó diferencia significativa entre los dos grupos.

Castricini⁷ y cols., en un estudio aleatorizado, compararon la reparación artroscópica del manguito de los rotadores, contra la aplicación de matriz fibrinoide de plasma rico en plaquetas más reparación artroscópica del manguito de los rotadores, en desgarros pequeños y medianos, y no observaron diferencias entre ambos grupos en las pruebas funcionales, ni por imagen.

Un metaanálisis, realizado por Zhang⁸ y cols, concluyó que el plasma rico en plaquetas no presenta beneficios clínicos, ni en la tasa de ruptura posterior a la reparación artroscópica de desgarros completos del manguito rotador, pero sí disminución en la tasa de rerruptura en los desgarros medianos y pequeños.

Una revisión sistemática realizada por Chahal² y sus cols. concluyó que la aplicación de plasma rico en plaquetas durante la cirugía artroscópica de ruptura del manguito de los rotadores no modificaba el pronóstico funcional o de rerruptura.

En el estudio prospectivo realizado por Ferrero⁹ y cols, en 48 pacientes con tendinopatía patelar o aquilea a los que se les infiltró plasma rico en plaquetas guiado por ultrasonido, se encontró mejoría clínica con disminución de dolor y por ultrasonido, así como aumento de vascularidad del tendón a los 6 meses de seguimiento.

En el ensayo aleatorio, doble ciego, de Vos¹⁰ y cols., que comparó pacientes con tendinopatía aquilea infiltrados con plasma rico en plaquetas o solución salina, ambos grupos con programa posterior de ejercicios excéntricos, no observó diferencia significativa; sin embargo, el grado de anormalidad de tendinopatía no fue claro ya que no cumplía con el tiempo de evolución para considerarse crónico.

En 2006 Mishra y Pavelko¹¹ publicaron resultados positivos del tratamiento de epicondilitis lateral con el uso de PRP. En el estudio se administró una única inyección de PRP a 15 pacientes con epicondilitis crónica lateral y comparó su evolución con cinco pacientes a

los que les suministró bupivacaina. El estudio mostraba una mejora del 60% de los valores de dolor medidos por una escala visual análoga en el grupo tratamiento a 8 meses, comparado con un 16 % de mejora en los pacientes del grupo control.

Sánchez¹² y colaboradores realizaron un estudio en el que administraron PRP a 12 atletas con rotura completa del tendón de Aquiles conjuntamente con la sutura del mismo. Se los comparó con 6 atletas a los que se había realizado el procedimiento de sutura solo. Los atletas que recibieron PRP pudieron entrenar un promedio de 7 semanas antes que los controles.

La tendinopatía aquilea es uno de los hallazgos más comunes en la población deportiva activa y responsable de una reducción severa en el rendimiento físico y dolor persistente durante varios años.

A pesar de haber sido considerada como una patología relacionada con el deporte, estudios han revelado que esta enfermedad también es prevalente en población más longeva con menos implicación en actividades deportivas.

El tratamiento es un verdadero reto para la ortopedia y la medicina deportiva y no siempre es posible conseguir un resultado óptimo. Un número amplio de opciones están disponibles. En particular, el PRP es la elección más extensamente usada para proveer estímulos locales regenerativos para la curación del tendón.

A pesar de su extenso uso para el tratamiento de la tendinopatía aquilea, sólo unos pocos estudios han descrito tener éxito clínico tras inyección de PRP.

Sólo un estudio controlado aleatorizado ha comparado la efectividad de la inyección única de PRP en contraste con solución salina. Los autores observaron una mejora en ambos grupos de pacientes, sin diferencia estadística en términos de resultados clínicos entre los pacientes tratados con PRP o salino (ambos a los 6 y 12 meses de seguimiento)¹³.

Aunque estos hallazgos deberían desmotivar a los médicos en el uso del PRP en patología aquilea, hay algunas limitaciones en el diseño del estudio que deben tenerse en cuenta antes de sentenciar la ineffectividad del PRP:

- La edad principal de los pacientes era notablemente más alta que la de la población deportiva activa habitual, la cual es más habitualmente tratada con este producto. En principio, sujetos más longevos responderían menos a los efectos biológicos del PRP.
- Sólo se hizo una inyección, mientras que otros autores recomiendan hacer varias para garantizar una acción a mayor largo plazo.
- El PRP no estaba activado. Los investigadores confiaban en una activación in situ provocada por el contacto del PRP con el colágeno. Esta elección debería ser cuestionada, ya que la formación del gel plaquetar es retardado y la contracción del tendón podría ex-

mir el PRP del sitio de inyección. La activación parcial podría ser, sin embargo, demasiado lenta o insuficiente para garantizar la salida de cantidades adecuadas de factores de crecimiento.

Otra clave a tener en cuenta es que hay diferentes formulaciones de PRP que difieren en el tipo de células que contiene, concentración de plaquetas, métodos de activación, modalidades de almacenamiento (algunos autores consideran que la congelación afecta negativamente pero no hay estudios clínicos al respecto) y protocolos de aplicación terapéutica.

El que un tipo particular de PRP haya resultado ser menos efectivo en el tratamiento de tendinopatía aquilea no debería excluir otras formulaciones de PRP de ser más adecuadas y beneficiosas.

Filardo, Kon y cols⁴. intentaron establecer si hay características particulares del PRP y de las lesiones tendinosas que puedan dar referencias acerca de un uso más efectivo de este tratamiento. Su estudio se centró en evaluar los efectos de inyecciones repetidas de PRP de alta concentración y rico en leucocitos.

Los hallazgos de su estudio mostraron buenos resultados y la mejoría clínica se mantenía estable a medio plazo. Esta mejoría era significativamente mejor en pacientes con un alto tratamiento sintomático previo, y la vuelta a la práctica deportiva era más difícil en pacientes con un largo historial de síntomas.

La mayoría de ensayos incluyen rehabilitación después del ciclo de inyecciones, lo que debería contribuir a una mejora funcional y alivio sintomático. Esto es importante, ya que un estímulo biomecánico apropiado después del tratamiento biológico incrementaría el potencial regenerativo del PRP y aumentaría la maduración del tejido, tal y como han sugerido algunos estudios clínicos y preclínicos.

El estudio de Filardo¹⁴ y cols. es el primero en evaluar los resultados a medio plazo tras un ciclo de inyecciones con PRP de alta concentración y rico en leucocitos. Esto viene a corroborar la utilidad de este tipo de formulación de PRP ya observado en estudios a corto plazo.

La más reciente actualización sobre el uso de este tratamiento es una revisión de la literatura concerniente a él, realizada por Filardo, Di Matteo y cols¹⁵. Esta revisión incluyó a todos los ensayos clínicos publicados en inglés hasta la fecha del 21 de junio de 2016 que tratasen sobre la aplicación de PRP en tendinopatías de distintas localizaciones (tanto en el tratamiento conservador como quirúrgico).

En lo que concierne a este trabajo, veinticuatro documentos han sido publicados en relación al tratamiento de la tendinopatía aquilea con PRP. Veinte como manejo conservador de la patología crónica, mientras que el resto como tratamiento adyuvante en la rotura aguda del tendón (tanto como potenciador intraoperatorio

como complemento posterior a la reparación tendinosa).

Sin embargo, de todos ellos sólo cuatro son ensayos aleatorizados controlados (EAC): tres sobre tendinopatía crónica y uno de ruptura. El análisis de la literatura disponible demuestra una gran variabilidad entre los protocolos terapéuticos, con autores que prefieren una única inyección y otros que se decantan por varias en distintos intervalos.

Fijándonos en el manejo de la patología crónica, hay una gran discrepancia entre los resultados descritos por los EAC y las revisiones de casos. Estos segundos mostraban resultados clínicos positivos, independientemente del protocolo terapéutico adoptado, con buen retorno a la participación deportiva y efectos beneficiosos a medio plazo.

Por otra parte, los EAC muestran resultados contrarios. El primer EAC doble ciego fue realizado por Vos¹⁰ y cols., quienes compararon una inyección singular de PRP no activado con inyección de suero salino. Se vio una mejora en ambos grupos, sin embargo no demostraron ningún tipo de diferencias significativas entre los grupos.

A pesar del robusto diseño del estudio, algunos aspectos deben ser constatados, ya que podrían influir en las conclusiones del mismo. Por ejemplo la alta media de edad de los pacientes tratados, con mínima participación en la práctica de deporte y corta duración de síntomas. También que en el grupo de control no había una verdadera administración de placebo, ya que la realización de ejercicios excéntricos conjuntamente podría tener potencial terapéutico.

Resultados parecidos se obtuvieron en el estudio realizado por Krogh¹⁶ y colaboradores.

A modo extraordinario, sin relación directa con este trabajo, varios estudios destacan efectos no beneficiosos del PRP durante o inmediatamente después de la sutura tendinosa tras ruptura. En concreto, Schepull¹⁷ y colaboradores revelaron que este podría afectar incluso de forma lesiva al tendón.

Los principales hallazgos de esta revisión nos muestran que la aplicación de PRP tiene distintos resultados según el tendón considerado.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo nos muestran que el tratamiento administrado a los casos estudiados consigue una curación o notable mejoría en el 64,5% de los casos. Sin embargo, a la situación contraria “*nula mejoría*” se ha llegado en un 25% de los casos, lo cual es un porcentaje elevado. Estos resultados se asemejan a los obtenidos en la mayoría de las revisiones de casos realizadas hasta el momento en otros centros, como ya hemos visto en la revisión de estudios realizada por Filardo, Di Matteo y colaboradores¹⁵.

Habitualmente, el número de infiltraciones varía

de tres a cinco. Los casos con menos de tres pueden deberse a mejoría relevante o por abandono del tratamiento por parte del paciente.

En este estudio se han tenido en cuenta varias limitaciones que habían influido en estudios anteriores, como son la presencia de patologías reumáticas que puedan influir en la modalidad de PRP y el consumo de AINES. El hecho de que la etiología degenerativa sea la dominante puede verse influida por la circunstancia de que aquellos donde sea la deportiva tengan la prioridad acudir a centros especializados de fisioterapia y rehabilitación.

A pesar de este escenario tan controvertido, muchos estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* apoyaron unos descubrimientos prometedores en sus inicios.

Todavía hay presente un vacío que necesita ser solventado para entender y traducir el PRP en un elemento clínicamente beneficioso. Estas limitaciones (algunas ya comentadas) son debidas a la dificultad en realizar estudios de alto nivel, la aplicación de tratamientos concomitantes, la falta de estandarización de la modalidad de PRP y la combinación de una terapia rehabilitadora. Este es un aspecto importante, especialmente desde que el efecto de la estimulación mecánica haya sido demostrado y tenga una interacción positiva con el PRP.

Otro punto importante son las indicaciones correctas del tratamiento. Algunos hallazgos ya han mostrado como algunas de las características de la lesión, como las bilaterales, las sintomáticas de larga duración y tratamientos previos, pueden influir en el resultado final. Hay todavía muchos aspectos de este tipo que no han sido explorados.

Otro de los puntos más debatidos es la diferente concentración de plaquetas obtenida en función del procedimiento llevado a cabo. También que la salida de moléculas bioactivas puede estar afectada por el método de activación. El cloruro de calcio, la trombina o la activación *in situ* por contacto con colágeno autólogo son también responsables de formar geles de PRP diferentes.

La persistencia del concentrado en el sitio de lesión es otro valor añadido. La contracción del tendón podría desplazar el líquido de PRP.

Finalmente, un aspecto crucial es la celularidad. Leucocitos, monocitos, macrófagos y otras células están también presentes en proporciones variables en función del método de obtención del PRP. Estudios *in vitro* parecen mostrar efectos negativos de los leucocitos en términos de inflamación, migración celular y formación/degradación de matriz molecular. Sin embargo, *in vivo* podrían tener otros efectos como la salida de factores de crecimiento y quimiotaxis, lo cual es útil y contribuye al proceso de curación del tendón.

Conclusiones

Tanto el estudio realizado como las revisiones analizadas muestran resultados heterogéneos en cuanto a la aplicación del PRP. A pesar de que empíricamente pueda presentar resultados óptimos en una proporción de situaciones relevante, seguimos sin tener la evidencia suficiente como para asentar este tratamiento como una indicación principal. Las correlaciones entre los distintos factores estudiados no muestran una homogeneidad clara con los resultados obtenidos.

Hemos de tener en cuenta que entran en juego muchas variables, desde la preparación y obtención del

plasma rico en plaquetas hasta los factores intrínsecos y extrínsecos al paciente que pueden influir tanto en los factores de crecimiento del suero obtenido hasta los propios mecanismos reparativos del sujeto.

Los resultados finales concuerdan, aunque con un grado de fiabilidad algo menor, con las revisiones que se han realizado en los últimos diez años. Sin embargo, seguimos con la falta de ensayos clínicos aleatorizados que puedan concluir que se trata de un método eficaz. Hasta el momento, solo hay cuatro realizados y ninguno muestra resultados concluyentes suficientemente significativos a favor de la terapia.

Bibliografía

1. F.C. Barcelona, Servicios Médicos. Guía de práctica clínica de las tendinopatías: diagnóstico, tratamiento y prevención. *Apunts Med Esport* 2012; 47:143-68.
2. Rienzi A, Miller A, Cuevas I. Plasma rico en plaquetas. Indicaciones en lesiones deportivas. *Tendencias en Medicina*. 2016; 48:145-51.
3. Villaseñor-Moreno JC, Sánchez-Ortiz AO, Herrera-Flores R. Plasma rico en plaquetas y tendinopatías. *Rev Esp Med Quir*. 2014; 19: 316- 25.
4. Bocci V1, Valacchi G, Rossi R, Giustarini D, Paccagnini E, Pucci AM, Di Simplicio P. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 1999; 10:110-6.
5. Mautner K, Colberg RE, Malanga G, Borg-Stein JP, Harmon KG, Dharamsi AS, y cols. Outcomes after ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for chronic tendinopathy: a multicenter, retrospective review. *PM R* 2013; 5(3):169-75.
6. Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, Yasar E, Yazicioglu K. Platelet-Rich Plasma Injections in the Treatment of Chronic Rotator Cuff Tendinopathy: A Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Am J Sports Med* 2013; 41(11):2609-16.
7. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, y cols. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011; 39(2):258-65.
8. Zhang Q, Ge H, Zhou J, Cheng B. Are platelet-rich products necessary during the arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(7):145-59.
9. Ferrero G, Fabbro E, Orlandi D, Martini C, Lacelli F, Serafini G, y cols. Ultrasound-guided injection of platelet-rich plasma in chronic Achilles and patellar tendinopathy. *J Ultrasound* 2012; 4:260-6.
10. De Vos RJ. Does Platelet-Rich Plasma Increase Tendon Metabolism?. *Adv Exp Med Biol* 2016; 920:263-73.
11. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006; 34:1774-8.
12. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, y cols. Comparison of surgically repaired achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *AJSM* 2007; 35:245-51.
13. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop* 2006; 77: 806-12.
14. Filardo G, Kon E, Della Villa S, y cols. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2010; 34:909-15.
15. Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M. Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016; 4:344-56.
16. Krogh TP, Ellingsen T, Christensen R, Jensen P, Fredberg U. Ultrasound-Guided Injection Therapy of Achilles Tendinopathy With Platelet-Rich Plasma or Saline: A Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Am J Sports Med* 2016; 44(8):1990-7.
17. Schepull T1, Kvist J, Norrman H, Trinks M, Berlin G, Aspenberg P. Autologous platelets have no effect on the healing of human achilles tendon ruptures: a randomized single-blind study. *Am J Sports Med* 2011; 39(1):38-47.