

Eficacia de los factores de crecimiento derivados de plaquetas en el tratamiento de las lesiones condrales y osteocondrales

Dr Francisco Roberto Fernández

Médico especialista en Ortopedia y Traumatología. Doctorado en Medicina. Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza, Argentina.

Resumen

Introducción. Las lesiones condrales y osteocondrales afectan a sectores del cartilago articular. Producen dolor, inflamación e impotencia funcional que evolucionan a osteoartritis. Los factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas (PRP) son señales bioquímicas capaces de modificar las respuestas de las células al crecimiento y la diferenciación celular, lo que interviene en la curación de los tejidos. **Material y métodos.** Estudio experimental, aleatorizado, abierto, de 1 año de duración. **Objetivo.** Evaluar la eficacia clínica del PRP. Incluimos a 324 pacientes con lesiones grado I, II y III, divididos en 2 grupos mediante aleatorización simple. El grupo Tratamiento fue tratado con PRP (3 ml intraarticular) cuya aplicación fue repetida a los 90 días, fisioterapia y glucosamina. El grupo Control fue tratado con fisioterapia y glucosamina, durante 90 días. Los resultados fueron evaluados mediante el cuestionario WOMAC (Western Ontario and McMaster

Universities Osteoarthritis Index). **Resultados.** 81% (n = 262) de los pacientes fue del sexo femenino; 19% (n = 62), masculino. La edad promedio fue 59 años (rango de 41 a 86). Todos los casos correspondieron a rodilla: 73% (n = 237) bilateral, 27% (n = 87) unilateral, 14% (n = 45) derecha, 13% (n = 42) izquierda. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en el primer control postratamiento. La mejoría clínica del grupo Control disminuyó luego del día 90, y se mantuvo en el grupo Tratamiento, lo que representa un resultado significativo desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$). **Conclusiones.** El tratamiento con PRP mostró mejor resultado clínico en el tiempo. No hubo efectos adversos. Nivel de evidencia: 1.

Palabras claves. Lesiones condrales y osteocondrales, plasma rico en plaquetas, factores de crecimiento derivados de plaquetas.

Effectiveness of platelet-derived growth factors in the treatment of chondral and osteochondral injuries

Summary

Introduction. Chondral and osteochondral injuries affect sectors of articular cartilage. They cause pain, inflammation and functional impairment that can lead to osteoarthritis. The growth factors present in platelet-rich plasma (PRP) are biochemical signals capable of modifying cell responses to growth and differentiation, which play a role in tissue healing. **Material and methods.** Experimental, randomized, open-label study

Correspondencia: Dr Francisco Roberto Fernández
Correo electrónico: drfranciscofernandez@hotmail.com

of 1 year duration. **Objective.** To evaluate the clinical efficacy of PRP. We included 324 patients with grade I, II and III injuries, divided into 2 groups through simple randomization: Treatment group was treated with PRP (3 ml intraarticular) repeated at 90 days, physio-kinesiotherapy and glucosamine. Control group was treated with physio-kinesiotherapy and glucosamine for 90 days. Results were evaluated using WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). **Results.** 81% (n = 262) were female, 19% (n = 62) were male. The mean age was 59 years (range 41 to 86). All cases involved the knee: 73% (n = 237) bilateral, 27% (n = 87) unilateral, 14% (n = 45) right, 13% (n = 42) left. No significant differences were found between both groups in the first post-treatment assessment. Clinical improvement of the Control group decreased after day 90, while it was maintained in the Treatment group, representing a statistically significant result ($p < 0.05$). **Conclusions.** Treatment with PRP showed better clinical results over time. There were no adverse effects observed. Evidence level: 1.

Keywords. Chondral and osteochondral injuries, platelet-rich plasma, platelet-derived growth factors.

Introducción

El cartilago articular (hialino) cumple un rol fundamental en las articulaciones. Sus funciones principales son disipar y transmitir las fuerzas sobre la superficie articular. Es un tejido avascular (se nutre a través del líquido sinovial), no tiene inervación ni capacidad de regenerarse, solo puede ser reparado de forma limitada por el fibrocartilago. Está constituido por agua (65-80%), colágeno (10-20%) - en su mayoría de tipo II (90%) - que forma la matriz que lo sostiene y provee de resistencia a las fuerzas de tensión, proteoglicanos (10-15%) secretados por los condrocitos que proveen elasticidad durante la compresión y condrocitos (5%) que constituyen la parte celular de esta estructura.^{1,2}

En el cartilago articular se reconocen distintas regiones según la profundidad y la orientación de las fibras de colágeno. Una región superficial (10-20% del espesor del cartilago) donde las fibras de colágeno se disponen en forma paralela a la superficie, una región transicional (40-60%) donde las fibras de colágeno tienen una disposición aleatoria y una región radial (30%) donde las fibras de colágeno tienen una disposición perpendicular a la superficie y el entrelazado es más compacto.^{3,4}

Por último, la lámina calcificada corresponde a la zona donde el cartilago se fusiona con la cortical articular ósea. Los procesos de envejecimiento y degeneración del cartilago articular se asocian a la pérdida de la capacidad reproductiva de los condrocitos y la disminución de los proteoglicanos, lo que determina la pérdida de sus propiedades, lo vuelve menos resistente y proclive a las lesiones. Cuando

hablamos de lesiones condrales y osteocondrales nos referimos a lesiones del cartilago articular, estructura que juega un rol fundamental en la amortiguación y la disminución de la fricción de los huesos que forman la articulación.⁵

Las lesiones de cartilago producen dolor, inflamación e impotencia funcional que evolucionan a osteoartritis. La *International Cartilage Repair Society* (ICRS) las clasifica en 4 grados de acuerdo a las características y la profundidad de las lesiones.

Teorías etiopatogénicas

Teoría traumática: actualmente se considera la más probable.

Teoría vascular: Mulfinger y Trueta. Decoulx y Razemon, Campbell y Ranawat, y Bauer y Cols., sugieren la existencia de alteraciones circulatorias locales, unidas a factores traumáticos o microtraumáticos.⁶

Teoría microtraumática: Roden fue el primero en propugnar esta teoría.

Factores de crecimiento derivados de las plaquetas

Los factores de crecimiento, llamados también factores tróficos, son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica, que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. Los factores de crecimiento actúan en el ciclo celular activando el pasaje de la fase G0 a la G1.^{7,8}

Rita Levi Montalcini descubrió el primer factor de crecimiento conocido, el NGF (*nerve growth factor* o factor de crecimiento neuronal), por lo que recibió el Premio Nobel de Medicina en 1986. En el plasma rico en plaquetas encontramos los siguientes factores:

PDGF (*platelet derived growth factor* o factor de crecimiento derivado de las plaquetas): promueve la angiogénesis y facilita la formación de colágeno de tipo I.

TGF-BETA (*transforming growth factor beta* o factor de crecimiento transformador-beta): actúa en la proliferación y diferenciación de las células mesenquimales y la síntesis de colágeno.

FGF (*fibroblast growth factor* o factor de crecimiento de fibroblastos): activa la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos. Al mismo tiempo, inhibe los osteoclastos.

IGF (*insulin-like growth factor-1* o factor de crecimiento similar a la insulina 1): estimula la proliferación y la diferenciación de las células mesenquimales, la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno de tipo I por los osteoblastos.

VEGF (*vascular endothelial growth factor* o factor de crecimiento endotelial vascular): estimula la proliferación de células endoteliales.

EGF (*epidermal growth factor* o factor de crecimiento epidérmico): mitógeno, proapoptótico, qui-

miotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.^{9, 10, 11}

Material y métodos

Se trata de un estudio experimental, aleatorizado, abierto, de 1 año de duración (noviembre 2021 a noviembre 2022) que incluyó a 324 pacientes en dos grupos: el grupo Tratamiento incluyó a 162 pacientes y el grupo Control a otros 162. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del hospital (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la ICRS de las lesiones condrales.

| | |
|----|--|
| 0 | Normal |
| 1A | Fibrilación superficial o resblandecimiento |
| 1B | Fisuras superficiales y laceraciones |
| 2 | Defecto < 50% |
| 3A | Defecto > 50% sin alcanzar lámina calcificada |
| 3B | Defecto > 50% alcanza lámina calcificada |
| 4A | Defecto total con compromiso de placa subcondral |
| 4B | Defecto total compromiso profundo a placa subcondral |

ICRS: International Cartilage Repair Society.

Hipótesis de trabajo

La inyección intraarticular de plasma rico en factores de crecimiento produce mejoría clínica en las lesiones del cartílago articular.

Justificación

La gran variabilidad -tanto a favor como en contra- del uso del plasma rico en plaquetas en patología musculoesquelética no sólo en los resultados sino también en los distintos protocolos utilizados, y el futuro de esta terapéutica como parte de los procedimientos ortopédicos, nos llevó a profundizar en nuestros resultados, analizarlos y materializarlos en esta publicación con todas las limitaciones que ésta puede tener, pero con la clara convicción de querer aportar un «grano de arena» más en ésta área de la Medicina que crece día a día.

Objetivos del trabajo

Evaluar la eficacia clínica de los factores de crecimiento plaquetarios en el tratamiento de las lesiones del cartílago articular.

Criterios de inclusión

Pacientes de 16 años o más.

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes con lesiones osteocondrales de cualquier etiología, grados I, II y III de la clasificación de la *Internacional Cartilage Repair Society* (ICRS).

Criterios de exclusión

Enfermedad cardíaca grave, en función de las circunstancias clínicas en el momento de la extracción.

Enfermedades hematológicas.

Hepatitis B o C.

Enfermedades oncológicas activas.

Lesiones del cartílago articular grado IV.

Infección bacteriana activa.

Desaje articular.

Muestreo

De una base de datos de pacientes evaluados en el consultorio externo del hospital, con patología del cartílago articular grados I, II y III) (n = 1500), se tomó una muestra de 324 pacientes mediante muestreo aleatorio simple. Se dividió a los pacientes en dos grupos de 162 personas cada uno. Se tomó un intervalo de confianza (Z) del 95% y un error de estimación (e) del 3%.

Preparación del plasma rico en plaquetas

Se extrajeron de los pacientes 150 ml de sangre venosa en bolsa S-107 D (sistema PRP) con anticoagulante (técnica cerrada). Se centrifugó la sangre primero a 1500 rpm y luego a 3000 rpm durante 8 minutos. Al separar por gradientes de densidad, se obtiene la sedimentación de las diferentes fracciones de la sangre. Los hematíes se concentran en el fondo; las plaquetas por encima, en abundante plasma; y los leucocitos, en la zona intermedia. Si el procedimiento se realiza adecuadamente, la mayor concentración de plaquetas estará en la zona próxima a los hematíes. Éste es el PRP que utilizamos. Obtenido el PRP, se debe lograr la liberación completa de los factores de crecimiento para lo cual se necesita reproducir el proceso de «desgranulación», que ocurre espontáneamente en caso de lesión del endotelio vascular. Para lograrlo procedimos a la activación con cloruro de calcio en concentración óptima (10%). Se utilizaron 0,05 ml de cloruro de calcio por cada ml de plasma. Con este procedimiento invertimos lo que previamente hicimos con el anticoagulante que impidió la coagulación, quedando los iones calcio. Se trasladó en cadena de frío al quirófano. Una vez allí, se lavó la zona a tratar con clorhexidina acuosa, se realizaron la asepsia y la antisepsia con clorhexidina-alcohol etílico (Solu-prep®), se aplicaron los campos quirúrgicos estériles y se procedió a la artrocentesis terapéutica (infiltración intraarticular) de 3 cm³ del PRP intraarticular. Cura plana. Se indica reposo relativo 24 horas.^{5,6}

Después del tratamiento inicial, se realizaron controles clínicos y se tabularon los resultados mediante la escala WOMAC que analiza dolor, rigidez y capacidad funcional. Se realizaron 5 controles:

Control 1: evaluación inicial.

Control 2: 3 meses.

Control 3: 6 meses.

Control 4: 9 meses.

Control 5: 12 meses.

La estadística fue procesada con el software SPSS®; prueba t de *Student* para poblaciones independientes.

Resultados

Se estudiaron 324 pacientes (n = 324) divididos en 2 grupos (Tratamiento y Control) de 162 pacientes cada uno. El muestreo se realizó mediante aleatorización simple.

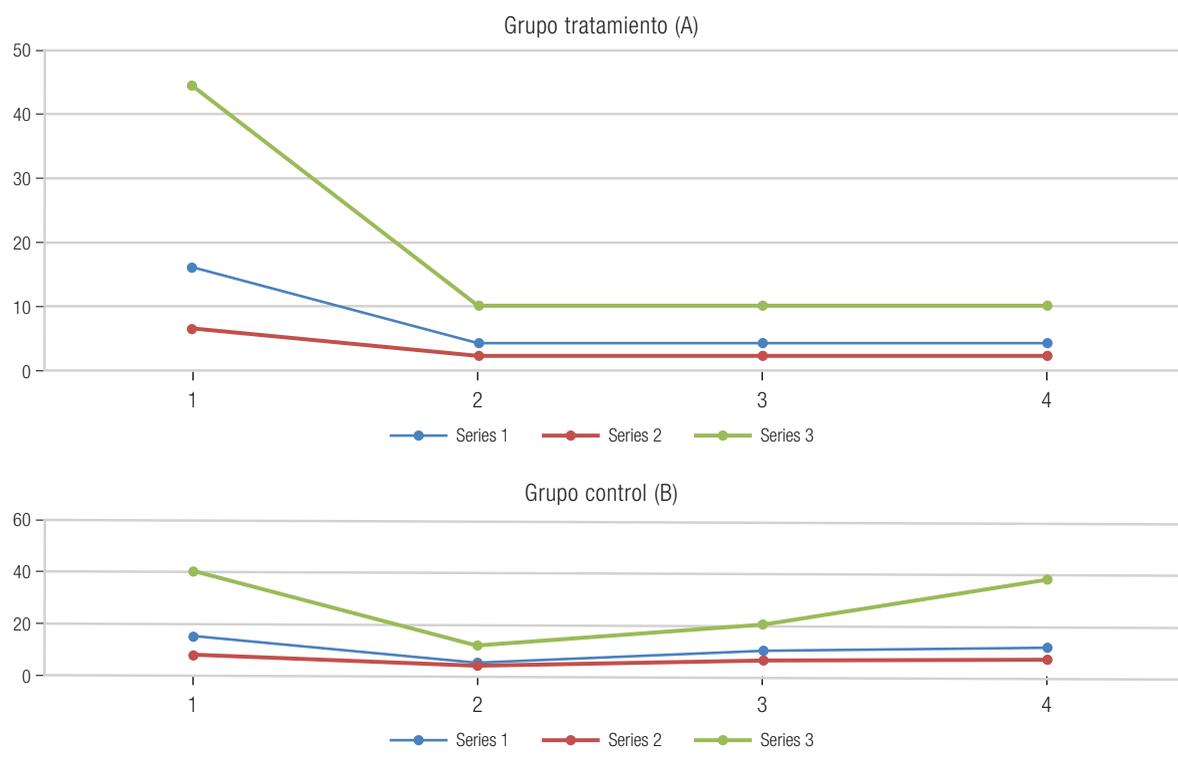
El 81% (262 casos) de los pacientes estudiados fueron del sexo femenino; el 19% (62 casos), masculino. La edad promedio fue 59 años con un rango de 41 a 86 años. Todos los casos correspondieron a la articulación de la rodilla, de los cuales 73% (237 casos) fue bilateral, 27% (87 casos) unilateral, 14% (45 casos) derecha, 13% (42 casos) izquierda. En total se estudiaron 561 articulaciones. (Tabla 2)

No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en el primer control postratamiento. La media en las escalas de dolor, rigidez y capacidad funcional fueron 14, 6 y 44 puntos en el grupo Tratamiento (A) y 14, 8 y 40 puntos en el grupo Control (B) en la evaluación inicial previo tratamiento. Ambos grupos presentaron mejoría significativa con promedios de 4, 2 y 10 puntos en cada score en el grupo A y 6, 4 y 12 en el grupo B, respectivamente, postratamiento. Sin embargo, la mejoría clínica del grupo Control fue disminuyendo luego del día 90, mientras que en el grupo Tratamiento se mantuvieron los resultados hasta los 12 meses del seguimiento; este resultado es significativo desde el punto de vista estadístico ($p < 0,05$). Nivel de evidencia I. (Gráfico 1)

Tabla 2. Distribución de los casos.

| Número de pacientes | Sexo | Edad | Articulaciones estudiadas |
|---------------------------|-----------------------|---------------|---|
| Grupo A (Tratamiento) 162 | Femenino 262 (81%) | X = 59 años | Bilateral = 237 casos (73%) (474 articulaciones) |
| Grupo B (Control) 162 | Masculino 62 (19%) | Rango = 41-86 | Derecha = 45 casos (14%) |
| Total de pacientes 324 | 324 | | Izquierda = 42 casos (13%) |
| Efectos adversos A 0 | | | Total de articulaciones = 561 |
| Efectos adversos B 40 | | | |

Gráfico 1. Controles escala WOMAC: Serie 1 dolor; Serie 2 rigidez; Serie 3 capacidad funcional.



Discusión

En nuestro estudio el tratamiento con factores de crecimiento derivados de plaquetas mostró mejor resultado sostenido en el tiempo en la escala WOMAC que el tratamiento convencional con fisiokinesioterapia y glucosamina. Estos resultados no son compartidos por todos los autores en la bibliografía mundial; muchos estudios no han llegado a estas conclusiones mientras que otros autores han presentado estudios con resultados concordantes con los que hemos obtenido, como los trabajos presentados por los Dres. Mikel Sánchez y Eduardo Anitua.^{12, 13} Estos resultados tan discordantes, por los que realizamos este trabajo, tienen que ver con los distintos protocolos de obtención del plasma rico en plaquetas. Existen varios, y no hay acuerdo absoluto entre los distintos autores sobre cuál es el mejor. El protocolo que nosotros utilizamos se basa en la lógica del proceso de cicatrización⁸ y en las conversaciones que nuestro grupo tuvo con el Dr. Gerardo Speroni, quien junto a su padre, el Dr. Roberto Speroni, y el Dr. Eduardo Bobrovsky, han sido los propulsores del uso de esta terapéutica. Encontramos resultados favorables con el uso de esta terapéutica, con muy buenos resultados en la evolución del dolor y la función articular. No hubo efectos colaterales dado que deriva de un producto autólogo.

Conclusiones

En nuestro estudio el tratamiento con factores de crecimiento derivados de plaquetas mostró mayor efectividad en cuanto a la duración del efecto clínico que el tratamiento habitual con condroprotector y fisiokinesioterapia. Este resultado tiene diferencias y concordancias con los de otros autores. Con este estudio, pese a las limitaciones, queremos aportar nuevos elementos para el uso de este procedimiento terapéutico con la técnica y el protocolo que detallamos. A pesar de que existe una gran cantidad de estudios y publicaciones sobre este tema, y de que los resultados de dichos estudios son diferentes, aún persiste la incertidumbre sobre los mecanismos implicados, los resultados que pueden esperarse y las indicaciones precisas de esta terapéutica.

Conflicto de intereses. El autor declara no tener conflicto de intereses en la preparación de este artículo.

Bibliografía

- Dijkgraaf LC, De Bont LGM, Boering G, Liem RSB. The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(10):1182-92. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(95\)90632-0](https://doi.org/10.1016/0278-2391(95)90632-0)
- Poole AR, Kojima T, Yasuda T, Mwale F, Kobayashi M, Laverty S. Composition and structure of articular cartilage: a template tissue repair. *Clin Orthop.* 2001;(Supl 391):S26-S33. <https://doi.org/10.1097/00003086-200110001-00004>
- Muir H. The chondrocyte, architect of cartilage. Biomechanics, structure, function and molecular biology of cartilage matrix macromolecules. *Bioessays.* 1995;17(12):1039-48. <http://dx.doi.org/10.1002/bies.950171208>
- Poole CA. Articular cartilage chondrons: form, function and failure. *J Anat.* 1997;191(Pt 1):1-13. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1997.19110001.x>
- Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect.* 1998;47:477-86. PMID: 9571449.
- Steinert AF, Ghivizzani SC, Rethwilm A, Tuan RS, Evans CH, Nöth U. Major biological obstacles for persistent cell-based regeneration of articular cartilage. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(3):213. <https://doi.org/10.1186/ar2195>
- Anitua E, Andía I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15. <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>
- Articular cartilage: Biomechanics. En: Woo SL, Buckwalter JA, eds. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues.* Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1988; p. 427-63.
- Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials.* 2007;28(31):4551-60. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.06.037>
- Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop.* 2010;20(2):98-105. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2009.10.006>
- Geoffrey D, Frank RA, Fortier LA, Cole BJ. Platelet-rich Plasma for Articular Cartilage Repair. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2013;21(4):213-219. <https://doi.org/10.1097/JSA.0b013e3182999740>
- Sanchez M, Azofra J, Santisteban J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Use of autologous plasma rich in growth factors in the treatment of a large, non-traumatic avulsion of articular cartilage: a case report. *Med Sci Sport Exer.* 2003;35(10):1648-52. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000089344.44434.50>
- Anitua E. Factores de crecimiento derivados de las plaquetas: su utilización en la preparación de áreas futuras para implantes. *31 Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia, SEPA;* Noviembre 1997; Alicante, España, p.52.