



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares. Revisión sistemática de la literatura

Antonio José Jiménez Hernández

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología
Bogotá, Colombia
Año 2017

Plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares. Revisión sistemática de la literatura

Antonio José Jiménez Hernández

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al
título de:

Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Directora:

Beatriz Mejía Flórez

Cirujana Oral y Maxilofacial – Universidad Nacional de Colombia

Magister en Educación – Universidad Pedagógica

Línea de Investigación:

Cirugía Oral y Maxilofacial en Adultos

Grupo de Investigación:

GRUPO DE INVESTIGACION CIRUGIA ORAL Y MAXILOFACIAL

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Odontología

Bogotá, Colombia

Año 2017

Dedicatoria o lema

*“Me lo contaron y lo olvidé; lo vi y lo entendí;
lo hice y lo aprendí”*

Confucio

Agradecimientos

A Dios, por las constantes bendiciones y por guiar mi camino con su luz.

A mis padres, Francisco Jiménez y Josefina Hernández, por darme la oportunidad de alcanzar mis sueños, por creer en mí y por ser parte esencial en este proceso.

A María Fernanda Reyes por su amor, paciencia, comprensión y apoyo incondicional.

A Melissa Jiménez, porque cuando la necesité, siempre estuvo para apoyarme y aconsejarme.

A la doctora Beatriz Mejía por confiar en mi una y otra vez, por permitirme realizar este trabajo bajo su tutoría y por enseñarme a no rendirme ante la adversidad.

A los doctores Diego Esquivel, Guillermo Gracia, Edgar Mejía, Manuel Moreno y Claudia Peña por contribuir enormemente en mi formación académica y personal.

Resumen

Se realizó una revisión sistemática sobre el efecto del uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de desórdenes articulares. La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos Medline, Embase, PubMed y Cochrane. Este proceso identificó inicialmente un total de 284 estudios, que luego de confrontarlos con los criterios de inclusión y exclusión establecidos quedaron un total de 15 estudios (ocho corresponden a rodilla, dos a articulación temporomandibular, dos a tobillo, uno a cadera, uno a articulación facetaria lumbar y uno a hombro). Los textos completos de los 15 estudios fueron analizados y evaluados para obtener información sobre: autores, año de publicación y diseño de estudio; resultados del efecto en mejoría clínica del PRGF incluyendo variables, resultados y significancia estadística; variables sociodemográficas incluyendo número de participantes, género, edad promedio, criterios de inclusión y criterios de exclusión; tiempos de seguimiento en los estudios; técnicas utilizadas para la aplicación de PRGF en las articulaciones; protocolos de preparación del PRGF y; eventos adversos reportados en los estudios. El riesgo de sesgo en cada uno de los estudios seleccionados fue evaluado utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane. Se concluye que la mayoría de estudios respaldan la eficacia y seguridad del PRGF en el tratamiento de trastornos articulares, sin embargo, se requieren más estudios clínicos aleatorizados controlados, desarrollados con toda la rigurosidad científica para poder fundamentar y fortalecer las conclusiones sobre los tratamientos autólogos basados en el plasma rico en factores de crecimiento para los diferentes trastornos articulares.

Palabras clave: PRGF, desórdenes articulares, rodilla, articulación temporomandibular, tobillo, cadera, articulación facetaria, hombro

Abstract

A systematic review was conducted on the effect of the use of plasma rich in growth factors (PRGF) in the treatment of joint disorders. Literature search was performed in the Medline, Embase, PubMed and Cochrane databases. This process initially identified a total of 284 studies, which after comparing them with established inclusion and exclusion criteria a total of 15 studies were selected (eight correspond to knee, two to temporomandibular joint, two to ankle, one to hip, one to lumbar facet joint and one to shoulder). The full texts of the 15 studies were analyzed and evaluated to obtain information on: authors, year of publication and study design; results of the effect on clinical improvement of PRGF, including evaluated variables, results and statistical significance; sociodemographic variables, including number of participants, gender, average age, inclusion criteria and exclusion criteria; follow-up times in the studies; techniques used for the application of PRGF in the joints; PRGF preparation protocols and; adverse events reported in the studies. The risk of bias in each of the selected studies was assessed using the Cochrane Collaboration tool. It is concluded that the majority of studies support the efficacy and safety of PRGF in the treatment of joint disorders, however, more randomized controlled trials are required, developed with all scientific rigor to be able to base and strengthen the conclusions about autologous treatments based in plasma rich in growth factors for different joint diseases.

Keywords: PRGF, joint disorders, knee, temporomandibular joint, ankle, hip, facet joint, shoulder

Contenido

	Página
Resumen	IX
Abstract	X
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XV
Lista de símbolos y abreviaturas	XVI
1. Introducción	1
2. Problema de investigación	3
3. Pregunta de investigación	4
4. Justificación	6
5. Objetivos	7
5.1 Objetivo general	7
5.2 Objetivos específicos	7
6. Estado de la cuestión teórica	8
6.1 Generalidades de la cicatrización tisular	11
6.2 Plaquetas: activación y función	12
6.2.1 Activación plaquetaria	16
6.2.2 Función de las plaquetas	17
6.3 Factores de crecimiento	
6.3.1 Principales factores de crecimiento que participan en la regeneración tisular	18 22
6.3.2 Factores de crecimiento y su papel en la regeneración tisular.	26
6.4 Preparados plasmáticos en regeneración tisular	26
6.4.1 Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	33
6.4.2 Plasma rico en plaquetas (PRP)	33
6.4.3 Plasma rico en fibrina (PRF)	34
6.5 Usos del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en diferentes campos médicos	
7. Diseño metodológico	36

7.1 Tipo de estudio	36
7.2 Criterios de inclusión	36
7.3 Criterios de exclusión	36
7.4 Método de búsqueda de la literatura	37
7.5 Selección de los estudios	37
7.6 Recolección de datos	37
7.7 Calidad de los estudios seleccionados	37
7.8 Análisis de los datos	39
8. Resultados	40
8.1 Efectividad del plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares	40
8.2 Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión sistemática	51
8.3 Periodos de seguimiento de los tratamientos aplicados en los estudios seleccionados.....	55
8.4 Técnicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	56
8.5 Protocolos de preparación de plasma rico en factores de crecimiento utilizados en los estudios	58
8.6 Eventos adversos asociados a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en los diferentes estudios	61
9. Discusión	63
9.1 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática.	63
9.2 Efectividad del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de desórdenes articulares.....	64
9.3 Mecanismos mediante los cuales el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) contribuye al tratamiento de los desórdenes articulares	68
9.4 Limitaciones de los estudios incluidos en la revisión sistemática	75
9.5 Principales variables sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión sistemática	76
9.6 Tiempos promedio de seguimiento en los estudios seleccionados.	78
9.7 Técnicas quirúrgicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	78
9.8 Protocolos de preparación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	79
9.9 Efectos adversos de los estudios seleccionados	80
10. Conclusiones y recomendaciones	81
10.1 Conclusiones	81
10.2 Recomendaciones	82

11. Anexos	84
12. Referencias bibliográficas	92

Lista de figuras

	Página
Figura 6.1: Representación esquemática de las diferentes fases de la cicatrización	9
Figura 6.2: Esquema de los mecanismos de activación plaquetaria	15
Figura 6.3: Mecanismo de acción de los factores de crecimiento	24
Figura 6.4: Tecnología de PRGF	30
Figura 6.5: Proceso de preparación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) in vitro e in vivo	31
Figura 6.6: Formulaciones de la tecnología de PRGF	32
Figura 7.1: Diagrama de flujo de la selección de estudios, mostrando el proceso de identificación y selección de los mismos para la revisión sistemática de la literatura	38

Figura 8.1: Resumen de riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas en la revisión sistemática	42
Figura 8.2: Distribución de frecuencia de los estudios (n=15) de acuerdo a la significancia estadística del efecto de la aplicación de PRGF a nivel articular, con respecto al grupo control o la medición de base	43
Figura 8.3: Distribución de frecuencia de los estudios (n=15) de acuerdo a la significancia estadística del efecto de la aplicación de PRGF con respecto al grupo control o la medición de base, en las diferentes articulaciones	49
Figura 8.4: Periodos de seguimiento (PS) en los que hubo mejoría clínica (reducción del dolor, de la rigidez y mejoría en la función física), con diferencias estadísticamente significativas, entre la aplicación de PRGF y el grupo control o la medición de base, en la articulación de la rodilla	49
Figura 8.5: Disminución porcentual del dolor (escalas WOMAC o VAS) por efecto de la aplicación de PRGF, que presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control o la medición de base, en diferentes periodos de seguimiento, en la articulación de la rodilla	50
Figura 8.6: Disminución porcentual del dolor (escala VAS) por efecto de la aplicación de PRGF, que presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control o la medición de base, en diferentes periodos de seguimiento, en la articulación temporomandibular	50
Figura 8.7: Distribución de frecuencia del número de pacientes en los estudios seleccionados	53
Figura 8.8: Distribución de frecuencia de la edad promedio de los pacientes participantes en los estudios seleccionados	54
Figura 8.9: Porcentaje promedio de hombres y mujeres participantes en los	54

estudios	seleccionados	
.....		
Figura 8.10: Duración del periodo de seguimiento para cada articulación de los estudios seleccionados		56
.....		
Figura 8.11: Cantidad de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) infiltrado a los pacientes en los estudios seleccionados		56
.....		
Figura 8.12: Esquema del protocolo básico de preparación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) utilizado en los estudios seleccionados		61
.....		

Lista de tablas

	Página
Tabla 6.1: Factores de crecimiento y su uso en regeneración tisular	25
Tabla 8.1: Estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la revisión sistemática sobre uso del PRGF	41
Tabla 8.2: Resultados del efecto en mejoría clínica de la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en diferentes articulaciones ..	44
Tabla 8.3: Variables sociodemográficas de los pacientes en los estudios seleccionados sobre efecto del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones	51
Tabla 8.4: Tiempos de seguimiento de los pacientes en los estudios seleccionados sobre efecto del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones	55
Tabla 8.5: Técnicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones	57
Tabla 8.6: Protocolos de preparación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en los diferentes estudios	58
Tabla 8.7: Eventos adversos asociados a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)	62

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos

Ca²⁺: calcio
CaCl₂ : cloruro de calcio
L: litro
mL: mililitro
mM: milimol
rpm: revoluciones por minuto
 σ : desviación estándar
 μ L: microlitro
 μ m: micrómetro

Abreviaturas

a.C.: antes de Cristo
ACR: American College of Rheumatology
ADP: difosfato de adenosina
AH: Ácido hialurónico
AHFS: Ankle-Hindfoot Scale
AINES: Anti inflamatorio no esteroideo
ATM: articulación temporomandibular
ATP: trifosfato de adenosina
bFGF: factor de crecimiento de fibroblastos básico
BMP: proteína morfogenética ósea
BTI: Biotechnology Institute
EGF: factor de crecimiento epidérmico
ECGF: factor de crecimiento de células endoteliales
FGF: factor de crecimiento fibroblástico
GF: factores de crecimiento
HA: ácido hialurónico
Hb: hemoglobina
HBA1c: hemoglobina glicosilada
HGF: factor de crecimiento de hepatocitos
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IKDC: International Knee Documentation Committee
IL-4: interleuquina 4
IMC: Índice de masa corporal
KGF factor de crecimiento de queratinocitos
LCA: ligamento cruzado anterior
LCAR: ligamento cruzado anterior de la rodilla
MAO: máxima apertura oral
n: número de estudios
NF-kB: factor nuclear kappa B
OA: osteoartritis
PDAF: factor angiogénico derivado de plaquetas
PDEGF: factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas
PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas
PF4: factor plaquetario 4
PRP: plasma rico en plaquetas
PRF: plasma rico en fibrina
PRGF: plasma rico en factores de crecimiento
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS: periodo de seguimiento
RNM: resonancia nuclear magnética
Rx: radiografía
TGF: factor de crecimiento transformante
TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasa
TLCAR: tendón del ligamento cruzado anterior de la rodilla
TNF: factor de necrosis tumoral
TRA: Tiempo de retorno a la actividad
TSP: trombospondina
UCLA: University of California in Los Angeles
VAS: Visual Analogue Scale
VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial
WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1. Introducción

Cuando un tejido corporal sufre alguna lesión, se da inicio a una serie de eventos biológicos complejos denominados conjuntamente cicatrización. Este proceso es el resultado del movimiento, la división y la síntesis proteica a nivel celular, que finaliza con la formación de un tejido “no funcional”, denominado cicatriz. En esta serie de eventos se reconocen dos fenómenos importantes: la reparación y la regeneración tisular. Se define reparación tisular como la restauración de un tejido dañado en el cual no se conserva ni su arquitectura ni su función original, y sus propiedades y características no corresponden a las que previamente existían. Por otra parte, la regeneración tisular hace referencia a la restauración del tejido con características histológicas, anatómicas y funcionales indistinguibles a las del tejido original (1, 2).

Las investigaciones enfocadas en la regeneración tisular inician en el año 1965 con el trabajo del doctor Marshall Urist, reportando la formación ósea por autoinducción y, describiendo por primera vez la importancia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP's) en la regeneración de tejidos. En 1994, Tayapongsak y colaboradores introducen la aplicación de un adhesivo autólogo de fibrina, concentrando la atención de su estudio en los mecanismos intrínsecos de la repuesta celular para favorecer la regeneración ósea en reconstrucciones mandibulares (1, 2, 3). En 1990, Marx y colaboradores estudian los factores de crecimiento contenidos dentro de las plaquetas y los mecanismos involucrados en la regeneración ósea; esto mediante la obtención de un preparado plasmático (plasma rico en plaquetas – PRP) que amplifica el conteo de factores de crecimiento, mejorando la tasa de formación y la cantidad final de tejido óseo (3).

Durante las últimas décadas, el desarrollo científico de la biología celular y molecular, así como el mejor entendimiento de la cicatrización de heridas y procesos de regeneración

tisular, han estimulado el desarrollo de campos de investigación en medicina regenerativa e ingeniería tisular, basándose principalmente en el concepto de “soluciones biológicas a problemas biológicos”. La medicina actual ha avanzado rápidamente hacia el desarrollo de procedimientos menos invasivos que sean capaces de tener un impacto potencial, tanto en la reducción de costos económicos como en la mejora de la calidad del tratamiento. En los últimos años el desarrollo de las terapias ricas en plaquetas ha revolucionado el campo de la medicina regenerativa, basándose en las capacidades reparativas de los factores de crecimiento y las proteínas secretadas por las plaquetas (4).

En 1999, Anitua y colaboradores reportan por primera vez en la literatura el concepto de la tecnología de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF-Endoret). El término PRGF se identifica con una formulación 100% autóloga y biocompatible, elaborada siguiendo los protocolos estandarizados y diseñados por el doctor Eduardo Anitua y su grupo de trabajo, que fueron desarrollados por el laboratorio Biotechnology Institute (BTI) (1, 5).

Desde su publicación, el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) ha surgido como una opción terapéutica reportada y estudiada para la regeneración tisular, esto asociado a los procesos de migración celular dirigida (quimiotaxis), proliferación y diferenciación celular que promueven. Cabe destacar, también, la ausencia de leucocitos en esta preparación plasmática, por lo tanto, logrando una disminución en los efectos proinflamatorios de las proteasas e hidrolasas contenidas en los glóbulos blancos.

La aplicabilidad, versatilidad y potencial terapéutico del PRGF ha estimulado la investigación de esta tecnología autóloga en diferentes campos de la medicina entre los que se pueden citar: odontología, cirugía oral y maxilofacial, ortopedia y traumatología, neurología, cardiología, cirugía plástica y oftalmología (4).

Este trabajo tiene como finalidad evaluar mediante una revisión sistemática de la literatura, el efecto del uso de preparados plasmáticos, específicamente plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), en términos de mejoría clínica en pacientes con desórdenes articulares previamente diagnosticados. Con base en lo anterior se obtendrá la evidencia clínica, en cuanto a la eficacia, técnica de obtención y seguridad de la

utilización del PRGF; información que será útil para la realización de nuevos estudios clínicos que complementen o permitan ampliar los conocimientos en el campo de la medicina regenerativa articular.

2. Problema de investigación

Los desórdenes articulares son un grupo heterogéneo de patologías que afectan la estructura de las articulaciones corporales. Dentro de estos, la osteoartritis (OA) se ha convertido en una de las condiciones dolorosas más comunes que afectan a la población adulta y la causa actual más frecuente de restricción de la movilidad en Estados Unidos y Europa (6). La osteoartritis puede presentarse en cualquier articulación del cuerpo humano; a nivel de la articulación de la rodilla y cadera, esta patología puede tener un impacto devastador tanto en la calidad de vida del paciente como en el costo a la sociedad debido al ausentismo, retiro laboral temprano y procedimientos de artroplastia. La incidencia de esta enfermedad está influenciada por parámetros demográficos típicos de países desarrollados, entre los que se encuentran el envejecimiento poblacional y la epidemia de obesidad mundial (7).

A nivel articular del macizo maxilofacial, los desórdenes temporomandibulares consisten en un amplio conjunto de entidades clínicas que involucra los músculos de la masticación, la articulación temporomandibular (ATM), los componentes óseos y el tejido blando anexo (8). Los signos y síntomas asociados con este tipo de desórdenes son una causa común de dolor agudo y crónico a nivel de la cabeza y la región orofacial. El cuadro clínico presente puede asociarse con problemas músculo-esqueléticos generalizados, somatización, ansiedad y depresión (9).

Dentro de los desórdenes temporomandibulares, los desarreglos internos de la ATM se consideran la anomalía más común (10). Estos pueden definirse como cualquier interferencia en el movimiento normal de la ATM, por lo tanto, incluye todo tipo de interferencia intra-capsular (11). En 1989, Wilkes y colaboradores clasifican varios estadios de los desarreglos internos, progresando desde estadios tempranos asociados a mínima sintomatología hasta estadios avanzados donde hay sintomatología y disfunción

severa (12).

La etiología de los desarreglos internos se considera multifactorial y es asociada a una prevalencia del 6% al 12% en la población estadounidense (8). Factores de tipo hiperfunción o parafunción muscular, injurias traumáticas, factores hormonales y cambios articulares dentro de la ATM, se asocian a un incremento en la tasa de degeneración articular, llegando a ser necesario en muchos casos abandonar el tratamiento no quirúrgico para instaurar un tratamiento quirúrgico conservador (8, 13).

Técnicas quirúrgicas conservadoras como la artroscopia y la artrocentesis se han utilizado para el manejo de articulaciones temporomandibulares sintomáticas con desarreglos internos. Desde 1975, cuando Ohnishi describe el uso de la artroscopia en la ATM, numerosos estudios han probado la eficacia y validez de la lisis y el lavado articular en la mejoría de la sintomatología clínica (14).

Actualmente no existen agentes terapéuticos disponibles que permitan detener la progresión de la enfermedad y revertir cualquier daño existente a nivel articular (6). Varios estudios describen el uso de terapias biológicas como el plasma rico en plaquetas (PRP) como un método efectivo y seguro en el tratamiento del dolor y la disfunción articular causado por la osteoartritis. Existe además una creciente cantidad de evidencia que apoya el potencial del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). Este se caracteriza por la ausencia de leucocitos y citoquinas pro inflamatorias y la presencia de dosis específicas de plaquetas y factores de crecimiento. El uso de esta terapia biológica autóloga, se asocia con el potencial de mejorar la reparación y reducir la inflamación tisular (7). Por lo anterior, la medicina regenerativa con el desarrollo de preparados plasmáticos y el papel de los diferentes factores de crecimiento, ha generado grandes expectativas en el campo de la regeneración ósea y tisular, sin embargo, son pocos los estudios que reportan evidencia clínica de su uso en las diferentes articulaciones corporales (15).

Se considera importante realizar una revisión sistemática de la literatura que permita evaluar el efecto del uso de preparados plasmáticos, específicamente plasma rico en factores de crecimiento, en términos de mejoría clínica en pacientes con desórdenes articulares previamente diagnosticados.

3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto del uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de desórdenes articulares?

4. Justificación

Actualmente la medicina regenerativa ha representado una revolución para el área de la salud. El uso de derivados plasmáticos para el tratamiento de diferentes patologías articulares ha demostrado resultados satisfactorios. Esta investigación será llevada a cabo con el fin de evaluar y conocer el estado de la cuestión en cuanto al efecto asociado al uso de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares. Según los resultados obtenidos se podrá sentar la base teórica y de evidencia científica para el desarrollo de posibles estudios experimentales que permitan determinar un efecto neto del tratamiento en una población determinada, orientados hacia el uso de plasma rico en factores de crecimiento en el área de la Cirugía Oral y Maxilofacial, específicamente en el tratamiento de desórdenes temporomandibulares.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Determinar el efecto del uso de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares.

5.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la mejoría clínica de los pacientes con desórdenes articulares sometidos a tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento.
2. Describir las principales variables sociodemográficas incluidas en los estudios seleccionados.
3. Describir los tiempos promedio de seguimiento para los estudios seleccionados.
4. Conocer y comparar las técnicas quirúrgicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares.
5. Describir los protocolos para la preparación de plasma rico en factores de crecimiento.
6. Identificar los principales efectos adversos en los estudios evaluados.

6. Estado de la cuestión teórica

6.1 Generalidades de la cicatrización tisular

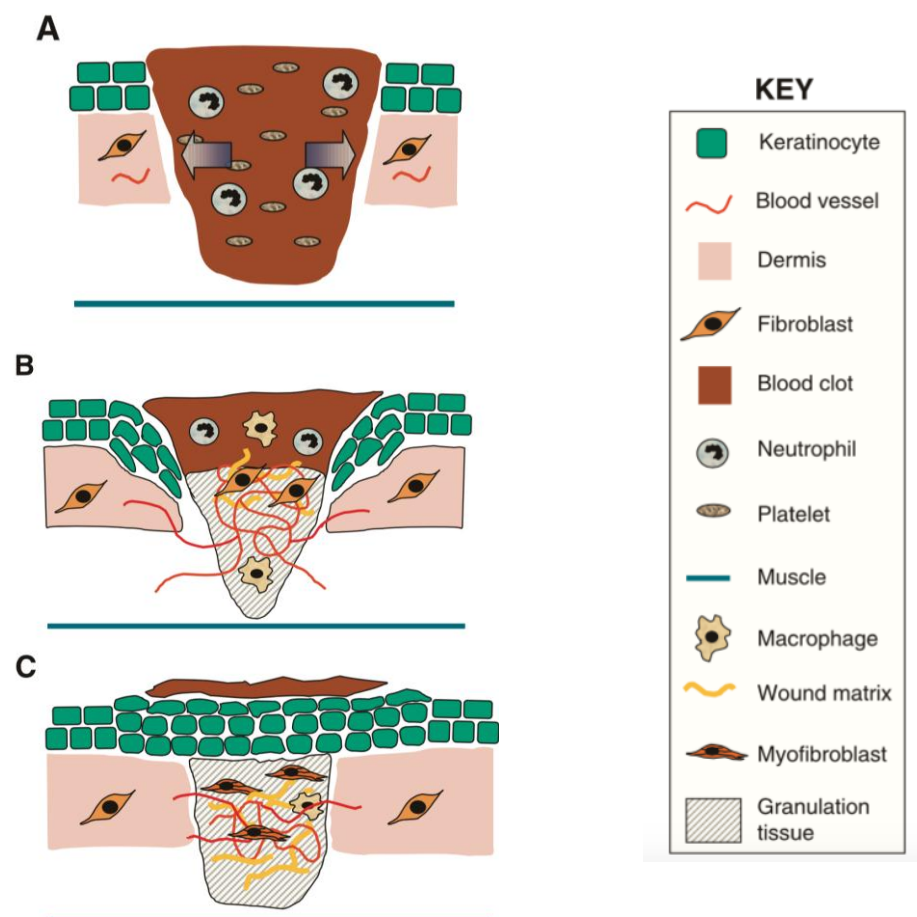
La observación, estudio y tratamiento en relación a la cicatrización tisular tienen su origen desde los médicos del antiguo Egipto; la utilización y aplicación de pasta de miel, grasa y residuos de tela (pelusas) dentro de heridas abiertas para favorecer la cicatrización ha sido documentado en papiros que datan desde el año 1400 a.C. La formación del coágulo sanguíneo para prevenir la exsanguinación fue reconocida también como el primer evento necesario en la cicatrización tisular. En el momento de la guerra civil de los Estados Unidos de América, el desarrollo de pus en las heridas se concebía como necesario, y su emergencia no se consideraba como un signo de infección, sino más bien, como un signo positivo en el proceso de cicatrización. Estudios posteriores enfocados en infección de heridas, llevaron al descubrimiento de que las células inflamatorias son los componentes primarios en el proceso de cicatrización (16, 17).

Actualmente el estudio de la cicatrización tisular engloba un proceso complejo que involucra muchos tipos de células, proteínas de matriz, factores de crecimiento y citoquinas que regulan y modulan el proceso de cicatrización (16).

La reacción natural del cuerpo humano al daño tisular es la activación inmediata de la cascada de cicatrización de la herida. El modelo clásico de cicatrización se divide en tres fases secuenciales, que se superponen y que ocurren de manera paralela a la hemostasia: 1) fase inflamatoria, donde posterior a las 12-24 horas de la lesión, el área lesionada es rellenada por el coágulo sanguíneo que contiene las plaquetas, que juegan un papel clave en la liberación de factores de crecimiento y citoquinas. Además, hay migración de neutrófilos hacia el coágulo 2) fase proliferativa, es la fase de cicatrización propiamente dicha, donde posterior a los 3-7 días de la lesión, la mayoría de neutrófilos

sufren apoptosis, aumenta el conteo de macrófagos, las células endoteliales migran al coágulo sanguíneo para proliferar y formar nuevos vasos sanguíneos, los fibroblastos migran a la herida donde proliferan y depositan matriz extracelular para formar un nuevo tejido denominado tejido de granulación, mientras que los queratinocitos migran bajo la dermis dañada y sobre la matriz provisional y 3) fase de remodelación, donde posterior a 1-2 semanas de la lesión, la herida es completamente ocupada de tejido de granulación, los fibroblastos se han transformado en miofibroblastos, conduciendo a la contracción de la herida, el depósito de colágeno y el cubrimiento completo de la misma por neoepidermis (Fig. 6.1). Tras la lesión, se produce un conjunto de eventos bioquímicos en una cascada finamente orquestada para reparar el daño. En los minutos posteriores a la lesión, las plaquetas o los trombocitos se agregan en el sitio de la lesión para formar un coágulo de fibrina. Este coágulo actúa para controlar el sangrado activo a través de la hemostasia (18, 19, 20, 21).

Figura 6.1: Representación esquemática de las diferentes fases de la cicatrización (19).



Posterior a la respuesta inflamatoria y los procesos iniciales previamente mencionados, se pueden desarrollar los procesos de reparación o regeneración tisular. La reparación tisular hace referencia al proceso que da como resultado la obtención de un tejido que no conserva las mismas características estructurales del tejido original, pero que permite la funcionalidad y la restauración de barreras tisulares, previene la pérdida de sangre y la infección. El depósito de colágeno o la formación de cicatriz (fibrosis) son los modelos predominantes de la reparación tisular. La regeneración tisular es la renovación de tejido dañado con características idénticas al tejido original, requiriendo una población de células madre o precursores, con el potencial de diferenciarse y replicarse (1, 16). Es necesario aclarar que, aunque muchos parámetros son responsables de la formación cicatrizal, como la cascada de cicatrización o el aumento de contracción tisular, el resultado en humanos es en la mayoría de los casos la deposición de tejido fibroso a expensas de la regeneración tisular, evento que es común en la cicatrización fetal (22).

Al nivel mundial, el concepto de medicina regenerativa e ingeniería tisular ha tomado y ejercido un papel activo y continuo en la búsqueda de inducir o crear tejido regenerado biológicamente funcional (23). La pobre capacidad de la mayoría de nuestro organismo en términos de correcta auto-regeneración, ha incrementado la demanda de tejidos y órganos. Tomando en cuenta la poca disponibilidad mundial de donadores de órganos y tejidos, la restauración natural de los diferentes componentes tisulares se ha convertido en tema de interés para la comunidad científica (24, 25, 26). Esta nueva área de investigación involucra el desarrollo y la aplicación de terapias médicas innovadoras enfocadas en la cicatrización y regeneración de órganos y tejidos. Un aspecto importante de la medicina regenerativa es la búsqueda de procedimientos mínimamente invasivos que reduzcan la morbilidad, mientras mejoran y aceleran la recuperación funcional. Algunas de las terapias regenerativas actuales para restaurar la función tisular incluyen: el uso de reemplazo de tejidos (autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos), factores de crecimiento, citoquinas y andamiajes basados en biomateriales o sus combinaciones (24).

Durante los últimos años, la comunidad científica ha aprendido que el cuerpo humano es una fuente potencial de proteínas terapéuticamente activas (mitogénicas, quimiotácticas,

adhesivas, angiogénicas y antiangiogénicas), factores neurotróficos y materiales de tipo andamiaje como la fibrina. Dentro de las ramas de la medicina regenerativa, la “medicina regenerativa endógena”, se caracteriza por la utilización del plasma propio del paciente junto con sus citoquinas y factores biológicamente activos derivados de plaquetas, estos utilizados para estimular la cicatrización de heridas y la regeneración tisular. La tecnología de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), la cual es pionera en el desarrollo de los preparados plasmáticos ricos en plaquetas, se basa en el uso de factores de crecimiento endógenos, proteínas y biomateriales para propósitos reparativos y regenerativos; con esta tecnología se ha abierto una nueva manera de llevar aplicabilidad y entendimiento a la medicina regenerativa (24, 27).

6.2 Plaquetas: activación y función

De todos los elementos que componen la sangre, las plaquetas fueron las últimas en ser descubiertas; este hallazgo se le atribuye al francés Alfied Donne (1801-1878) y al médico inglés George Gulliver (1804-1882). Fue hasta finales del siglo XIX, cuando Giulio Bizzozero (1841-1901) aisló las plaquetas e identificó los procesos de hemostasia y trombosis (28).

Las plaquetas son las células sanguíneas más pequeñas, (1-2 μm de tamaño); son generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos y se acumulan en sitios de disfuncionalidad o daño endotelial dentro de la pared arterial, iniciando la formación del trombo. Son células anucleadas y no pueden replicarse. El intervalo fisiológico de las plaquetas oscila entre 150-400 $\times 10^9/\text{L}$, produciéndose diariamente aproximadamente 1×10^{11} plaquetas en un adulto sano. La expectativa de vida de las plaquetas varía entre 5 a 10 días (28, 29, 30).

El desarrollo de megacariocitos y la producción de plaquetas son procesos únicos. La maduración de megacariocitos se asocia a duplicación nuclear sin división celular, dando como resultado células gigantes. Esta maduración es controlada principalmente por la hormona trombopoyetina, pero muchas otras hormonas y citoquinas están involucradas, incluyendo las interleuquinas 3, 6 y 11. Las organelas citoplasmáticas se agrupan en dominios limitados por una red de membranas plasmáticas invaginadas que darán origen

a las plaquetas; los megacariocitos dentro de la médula ósea se localizan al lado de las paredes sinusoidales, lo que facilita la salida de grandes segmentos citoplasmáticos a la circulación. La fragmentación del citoplasma de los megacariocitos en plaquetas individuales resulta principalmente por fuerzas de cizallamiento en la circulación sanguínea, principalmente en la circulación pulmonar (29).

En condiciones fisiológicas, las plaquetas circulan de manera inactiva, expresando en su superficie un número relativamente pequeño de muchas de las moléculas que, en forma activada, facilitarán la interacción con otras plaquetas y células. Las plaquetas contienen fundamentalmente tres tipos de gránulos: los gránulos densos, los gránulos α y los gránulos lisosomales, desde los que posterior a la activación, se liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta. En el 2009, Senzel y colaboradores en un estudio proteómico, describen que las plaquetas activadas por trombina liberan más de 300 proteínas diferentes (28, 31).

6.2.1 Activación plaquetaria

Al momento de la activación, las plaquetas cambian de una forma discoide a una forma de esfera compacta con largas extensiones dendríticas que facilitan la adhesión. El citoplasma es rico en actina y miosina que provocan el cambio de forma y la retracción del coágulo sanguíneo (29). Como se mencionó anteriormente existen tres tipos de gránulos secretores:

1. **Gránulos densos:** la liberación de estos gránulos en las plaquetas ocurre por exocitosis y desde ellos se liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), Ca^{2+} , polifosfatos, serotonina, histamina, dopamina y catecolaminas, entre otros (28).

La liberación de ADP es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria, actuando con receptores específicos localizados en la superficie de la plaqueta. Se conocen dos receptores que actúan de forma sinérgica para el ADP en la plaqueta, uno acoplado a la proteína Gq (el P2Y_1) y otro acoplado a la proteína Gi (el P2Y_{12}) que es importante para la hemostasia primaria. El receptor P2Y_1 se asocia a la activación inicial reversible,

mientras que el receptor P2Y₁₂ es necesario para la activación prolongada y la agregación plaquetaria. El ATP participa como coactivador plaquetario, en la respuesta al colágeno bajo flujo e influye en el tono vascular. El Ca²⁺ es un cofactor necesario para la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, además, es un regulador central potencial en la cicatrización. Los polifosfatos actúan como elementos reguladores en la coagulación y el sistema fibrinolítico, reaccionando con el factor XII de la coagulación, entre otros. La serotonina tiene receptores en células vasculares y su liberación conduce a vasoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar. Finalmente, la histamina puede tener efectos pro y anti inflamatorios (28, 32).

2. **Gránulos α :** son los más abundantes y existen entre 50-80 por plaqueta (33). Son reservorios de gran cantidad de proteínas que influyen ampliamente en la cicatrización de las heridas, entre ellas se encuentran las proteínas adhesivas como: fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y trombospondina-1, las cuales durante la hemostasia se adhieren a los receptores de plaquetas durante la secreción y participan directamente en el crecimiento del trombo. La fibronectina y la vitronectina también participan en la reparación de la herida. Entre las proteínas fibrinolíticas se encuentran el inhibidor de la activación de plasminógeno tipo I, el cual tiene como función regular la fibrinólisis y unirse con la vitronectina para la formación y mejora de las interacciones célula/matriz. La osteonectina es otra proteína fibrinolítica, también secretada por los osteoblastos, que puede formar complejos con el plasminógeno y anclarlo al colágeno.

Dentro de los factores de crecimiento mitogénicos esenciales para la cicatrización se encuentran: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con las isoformas $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ y $\alpha\beta$ predominantes, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), con los isómeros $\beta 1$ y $\beta 2$, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), el factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de células endoteliales (ECGF) y el factor plaquetario 4 (PF4). Todos los anteriores son potentes factores angiogénicos y mitógenos de células endoteliales. El PDGF es un poderoso quimiotáctico para macrófagos y estimulador de la proliferación celular. El TGF- β y el IGF-1 promueven la producción de proteínas de matriz y participan en la quimiotaxis y mitogénesis de las células madre y los osteoblastos, en la

angiogénesis de los nuevos capilares, en la formación de matriz ósea y en la síntesis del colágeno. El PF4 se relaciona con la regulación de la angiogénesis, el modelado vascular y las interacciones celulares.

Las glicoproteínas de membrana entre las que se encuentran la $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, la $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ y la GPIb α y la P-selectina, intervienen en la adhesión de la plaqueta a la pared vascular y también en la interacción entre plaquetas. Las proteínas secretas por los gránulos α también juegan un papel importante en la defensa celular ante agentes exógenos en el lugar de la herida, mediante la producción de proteínas de señal que atraen a macrófagos (21, 32).

3. Gránulos lisosomales: se encargan de la secreción de hidrolasas ácidas, catepsinas D y E, elastasas y otras enzimas degradativas y con actividad bactericida (32, 33).

- **Mecanismo de formación del trombo plaquetario**

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas:

1) Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja: la GPIb α actúa en esta fase inicial, expresándose de forma constitutiva en la superficie de la plaqueta e iniciando un proceso de adhesión plaquetaria al unirse con el colágeno y el factor de Von Willebrand (FvW). El FvW es esencial para reducir el flujo rápido de las plaquetas mediante la interacción del dominio A1 del FvW con la GPIb α (28).

2) Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso: la interacción transitoria del FvW con la GPIb α permite la “rodadura” de las plaquetas en la zona dañada del vaso. Como resultado, el colágeno contenido en la pared vascular inducirá la activación de las plaquetas y su adhesión firme a la pared. El colágeno y el FvW forman una unidad funcional para la fase inicial de formación del trombo, donde el FvW contribuye a la captura inicial de las plaquetas en la superficie del vaso y el colágeno permite una mayor estabilidad en la unión con las plaquetas (28).

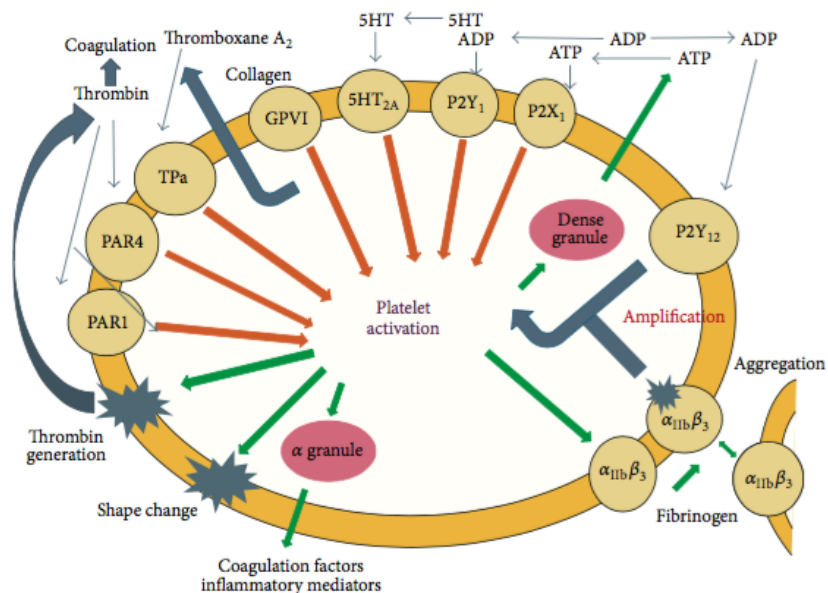
3) Unión de más plaquetas a las ya adheridas, iniciando la fase del crecimiento del

trombo: el proceso de agregación plaquetaria es posible gracias a la acumulación local de agonistas de la activación de las plaquetas, debido a su secreción desde las plaquetas ya adheridas al vaso. Entre los agonistas se incluyen: el ADP, el tromboxano A₂ (TxA₂), la epinefrina y la trombina (28).

4) *Fase de estabilización del trombo*: en esta fase final, la activación de los receptores α IIb β 3 (GPIIb/IIIa) posibilitarán la unión del fibrinógeno y el FvW, lo que permite el establecimiento de puentes estables entre las plaquetas (28).

Durante la activación, también conocida como degranulación, se producen una serie de eventos que provocan que los gránulos α se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas de las proteínas secretoras pasan al estado activo por medio de la adición de histonas y cadenas laterales de carbohidratos. Por lo tanto, las proteínas son secretadas permitiendo que se enlacen con los receptores de las células diana (células madre mesenquimales, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales o células epidérmicas). Posterior a la unión con los receptores transmembrana, las proteínas señalizadoras intracelulares son activadas, lo que conlleva a la expresión de una secuencia de genes (distintos en cada tipo celular) que dirigen la proliferación celular, la síntesis de colágeno, la formación de la matriz, la producción de osteoide, y otras acciones, en función del tipo de célula sobre las cuales actúen (21, Fig. 6.2).

Figura 6.2: Esquema de los mecanismos de activación plaquetaria (34).



Las plaquetas empiezan con la secreción activa de proteínas en los 10 minutos siguientes a la formación del coágulo, donde más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados son secretados en el plazo de 1 hora. Tras la liberación proteica inicial, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas adicionales mientras se mantienen vivas (entre 5 a 10 días). Cuando la influencia directa de las plaquetas empieza a disminuir, los macrófagos que llegan arrastrados por el torrente sanguíneo, asumen la función de la regulación de la cicatriz secretando sus propios factores. Por lo tanto, las plaquetas, en última instancia, establecen la pauta en el lugar de reparación de la herida (21, 35).

6.2.2 Función de las plaquetas

La función principal de las plaquetas se encuentra asociada con la iniciación de cascadas de coagulación. El daño a nivel de vasos sanguíneos hace que la superficie subendotelial se convierta en el sitio objetivo primario de la acción plaquetaria, donde establece la hemostasia, previniendo la pérdida masiva de sangre. Sin embargo, las plaquetas activadas también se agregan en el sitio de ruptura de placas ateroscleróticas o de erosión de células endoteliales, estimulando la formación de trombos y promoviendo la enfermedad aterosclerótica (33, 34).

Estudios recientes de Akinosoglou y colaboradores, en el 2014, reportan que la medicación antiplaquetaria afecta la inmunidad del huésped y modifica la respuesta plaquetaria a la inflamación, reduciendo la mortalidad por infecciones y sepsis (37). Por lo tanto, hay una creciente evidencia de que las plaquetas tienen un papel central en la inflamación del huésped y las respuestas inmunes (34).

Debido a la alta sensibilidad a diferentes estados de enfermedad las plaquetas son uno de los marcadores más accesibles. Estas mientras mantienen interacciones con leucocitos y células endoteliales, se comportan como un importante marcador inflamatorio (35).

La habilidad de las plaquetas de liberarse dentro de un coágulo en crecimiento hace que éste último sea una fuente natural de factores de crecimiento y citoquinas, que pueden influenciar el crecimiento, morfogénesis y diferenciación celular, y que pueden ser usados de manera terapéutica para acelerar los procesos naturales de cicatrización tisular (32).

6.3 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Son capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, ya que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, incluyendo la apoptosis. Los factores de crecimiento actúan de manera local. La estimulación celular se puede realizar por un sistema autocrino, donde las células producen y responden al mediador biológico; y por un sistema paracrino en el que la célula que produce el factor se encuentra en las proximidades de las células a las que afecta. Los mecanismos yuxtacrinos y endocrinos también han sido reportados. En general, los factores de crecimiento son sintetizados y secretados en forma de precursores y, para la liberación del factor en forma activa es necesario un proceso de proteólisis específico (20, 21, 38).

Entre los tipos celulares productores de factores de crecimiento se encuentran: fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, leucocitos, monocitos y macrófagos. Además, existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas (en los gránulos α) y el hueso, adheridos a la matriz ósea (21, 38).

El efecto de los factores de crecimiento en el comportamiento celular es consecuencia de la unión a receptores de membrana y proteínas de matriz extracelular. La unión a estos receptores dispara una cascada de eventos moleculares. Para cada tipo de factor de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos. Las células responden a un factor de crecimiento, solo si disponen de la proteína receptora adecuada. El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros en los que interviene una proteína tirosinquinasa. Debido a este mecanismo, la acción de los

factores en el lugar de la lesión continúa, aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros (20, 21, 38).

La función principal de los factores de crecimiento es el control externo del ciclo celular mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Los factores de crecimiento estimulan el aumento del tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan. Otra de las funciones importantes de los factores de crecimiento se asocia a la estimulación de la replicación celular (mitogénesis) de las células osteoprogenitoras que son también parte de la cicatrización tisular del tejido conectivo. También estimula la replicación de células endoteliales, permitiendo la formación de nuevos capilares en el tejido de cicatrización (angiogénesis), que es un componente fundamental en el proceso de cicatrización (21, 38).

En cuanto a su clasificación, los factores de crecimiento se pueden clasificar de acuerdo a su especificidad, en amplia y reducida. Los de especificidad amplia, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF), actúan sobre muchas clases de células, entre las cuales se tienen: fibroblastos, fibras musculares lisas y células neurogliales; por su parte, el EGF, actúa sobre células epiteliales y no epiteliales. Entre los factores de crecimiento de especificidad reducida se encuentra la eritropoyetina, que solo induce la proliferación de los precursores de los hematíes (21).

Los gránulos α de las plaquetas contienen gran cantidad de proteínas bioactivas, muchas de las cuales tienen un papel fundamental en la hemostasia y/o la cicatrización celular (20).

6.3.1 Principales factores de crecimiento que participan en la regeneración tisular

1. Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF): llamado así por encontrarse inicialmente en las plaquetas donde es almacenado en los gránulos α . El PDGF puede encontrarse además en otras células, como los macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, monocitos y queratinocitos. Es un polipéptido que permanece estable bajo estrés calórico de hasta 100 °C, tiene una naturaleza catiónica, su punto isoeléctrico es

de 10.2 y su peso molecular es de 30.000 daltons. Posee una estructura dimérica, formada por dos cadenas de aminoácidos denominadas A y B, que comparten un 60% de similitud en su estructura (3, 39).

El PDGF comprende una familia de factores de crecimiento homo o heterodiméricos incluyendo PDGF-AA, PDGF-BB y PDGF-AB; su actividad depende de la presencia de los receptores α para las tres isoformas y de receptores β para las formas BB y AB. El factor PDGF-BB se considera el estimulador más potente de la mitogénesis, seguido del PDGF-AA y del PDGF-AB (20, 39)

El PDGF juega un papel muy importante en cada fase de la cicatrización. Tras la lesión, es liberado de las plaquetas en degranulación y se encuentra presente en el fluido de la herida; esto estimula mitogenicidad y quimiotaxis de neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células de músculo liso al sitio de la herida. Además, estimula y activa a macrófagos para la producción y secreción de factor de crecimiento transformante β (TGF- β), aumentando también el desbridamiento tisular mediado por macrófagos y la formación de tejido de granulación. Al nivel de la angiogénesis, los efectos en la inducción de la misma son órgano dependientes (20), por ejemplo, la producción de PDGF en las células cardíacas microvasculares conduce a la inducción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el receptor-2 del VEGF, sugiriendo un importante papel en la angiogénesis cardíaca (40).

Entre otras funciones asociadas al factor de crecimiento derivado de plaquetas se encuentra el papel que juega en la reepitelización in vitro, regulando la producción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y trombospondina-1. Se ha demostrado también como el PDGF mejora la proliferación de fibroblastos y por lo tanto la producción de matriz extracelular; además estimula a los fibroblastos para contraer matrices de colágeno e inducir el fenotipo de miofibroblastos en estas células. Durante la remodelación tisular el PDGF contribuye también a eliminar colágeno antiguo regulando las metaloproteinasas de matriz. Otros estudios también reportan el papel del PDGF en la estimulación de la actividad mitogénica y quimiotaxis en los osteoblastos, estimulación de condrocitos, así como la mitogenicidad de células mesenquimales y la influencia en facilitar la formación de colágeno tipo I (3, 20, 21, 38).

2. Factor de crecimiento transformante β (TGF- β): recibió su designación porque se aisló primero en los tejidos transformados (sarcomas). Existen dos tipos α y β . Posee una estructura dimerica, formada por dos subunidades de 112 aminoácidos. Tiene un peso molecular total de 25.000 daltons, formado por dos subunidades de 12500 daltons cada una, unidas por puentes disulfuro. Un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 19 es el responsable de su síntesis (39).

La familia del TGF- β comprende los siguientes miembros: TGF- β 1-3, proteínas morfogenéticas de hueso (BMP's) y activinas. Los TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3 son las isoformas principales encontradas en mamíferos, pero el TGF- β 1, predomina en cicatrización cutánea (20) Estos actúan además, como factores de crecimiento paracrinós, afectando principalmente fibroblastos, células madre mesenquimales y preosteoblastos (3).

Los TGF- β son producidos por macrófagos, plaquetas, fibroblastos y queratinocitos y ejercen su función mediante la unión con un complejo de receptores heterodiméricos. En cicatrización tisular, el TGF- β 1 es importante en los procesos de quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células mesenquimales, inflamación, angiogénesis, mitogénesis de osteoblastos, reepitelización y regeneración de cartílago, mostrando una mayor expresión en el inicio de la lesión. Esta isoforma también facilita el reclutamiento de células inflamatorias adicionales y aumenta el desbridamiento tisular mediado por macrófagos. Otra de las funciones que ha sido demostrada en diferentes estudios, es la relación de esta isoforma con la síntesis de colágeno, particularmente tipo I y III (3, 20).

Las isoformas TGF- β 2 y TGF- β 3 también han demostrado tener un papel importante en la cicatrización, reclutamiento de células inflamatorias y en la migración de queratinocitos. En resumen, se podría decir que las funciones más importantes de las isoformas TGF - β 1 y - β 2 parecen ser la quimiotaxis y mitogénesis de precursores de osteoblastos y que, además, tienen la habilidad de estimular la deposición de osteoblastos de la matriz colágena en la herida y a nivel óseo. La inhibición de osteoclastos y de la reabsorción ósea es otra función ampliamente reportada (3, 20).

Otros integrantes de la familia de TGF- β son las BMP's y las activinas. Las BMP's, también trabajan por medio de un receptor heterodimérico de serina/treonina kinasa. Las

BMP-2, -4, -6 y -7 son todas expresadas en el tejido dañado; en particular la BMP-6 es altamente expresada en queratinocitos regenerados, así como en fibroblastos en las heridas agudas. Las activinas son producidas por fibroblastos y queratinocitos y juegan un papel en la reepitelización (20, 21).

3. Factor de crecimiento epidérmico (EGF): se reporta que los factores de crecimiento mejor caracterizados en la cicatrización tisular son aquellos de la familia de EGF. El EGF fue originalmente reportado por el Dr. Stanley Cohen y es secretado por plaquetas, macrófagos y fibroblastos. Los ligandos incluyen: EGF, factor de crecimiento transformante α (TGF- α), factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (EGF-HB), neuregulina-1 (NRG-1), NRG-2, NRG-3, NRG-4, NRG-5 y NRG-6. Los principales miembros involucrados en la cicatrización incluyen: EGF, TGF- α y EGF-HB; estos ligandos se unen al receptor de EGF (EGFR), una proteína transmembrana protein kinasa. En la epidermis de humanos sanos, el EGFR puede localizarse a lo largo de la epidermis, aunque su presencia membranosa es más prominente en la capa basal. Posteriormente, la vía de señalización conduce a la activación de un número de vías convergentes, promoviendo la migración y la proliferación celular (20, 21)

El EGF es un potente mitógeno de queratinocitos y participa en procesos de reepitelización, regulación de secreción de colagenasa y estimulación de quimiotaxis y angiogénesis endotelial (20).

Otro miembro de esta familia es el TGF- α , el cual es secretado por plaquetas, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos, linfocitos y trabaja de una forma autocrina en queratinocitos. Estudios in vivo, demuestran una participación en la estimulación y mantenimiento de la epitelización de la herida (20).

El EGF-HB es también regulado en las heridas agudas, el mismo es secretado por queratinocitos y trabaja de una manera autocrina promoviendo la reepitelización. Estudios recientes sugieren también un papel en la migración de queratinocitos y en la angiogénesis (20).

4. Factor de crecimiento fibroblástico (FGF): esta familia de factores está compuesta por 23 miembros; de estos, los tres más importantes involucrados en cicatrización

cutánea de heridas son: FGF-2, FGF-7, FGF-10. Son producidos por queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de músculo liso, condrocitos y mastocitos. Su papel en la cicatrización está mediado por un receptor de alta afinidad (FGFR), el cual es una proteína transmembrana tirosin quinasa (20).

El FGF-2 o FGF básico, se encuentra aumentado en heridas agudas y tiene un papel en la formación de tejido de granulación, reepitelización y remodelado de tejido. Estudios in vitro han demostrado que el FGF-2 regula la síntesis y deposición de varios componentes de la matriz extracelular, aumenta la motilidad de queratinocitos durante la reepitelización y promueve la migración de fibroblastos, estimulando por lo tanto la producción de colágeno (20).

Otras características y funciones del FGF son: inhibición de osteoclastos y pro angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales (21).

5. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF): entre los miembros de esta familia se incluyen: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PLGF). El VEGF-A es producido por células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células de músculo liso, plaquetas, neutrófilos y macrófagos. Entre sus funciones destaca la participación en la cicatrización de heridas, debido a que promueve de manera temprana eventos de angiogénesis, especialmente migración y proliferación de células endoteliales (20).

El VEGF-C también se encuentra regulado durante la cicatrización. Este factor es liberado principalmente por macrófagos y es importante durante la fase inflamatoria de la cicatrización. Estudios in vitro han demostrado también un papel de este factor en la linfoangiogénesis y la angiogénesis (20).

El PLGF es una molécula pro angiogénica que se encuentra regulada durante la cicatrización. En la piel es expresado por queratinocitos y células endoteliales. EL PLGF juega un papel importante durante la fase inflamatoria de la cicatrización. En estudios in vitro se ha demostrado que promueve la quimiotaxis de monocitos y movilización de células precursoras derivadas de la médula ósea. Otras funciones son: promover la formación de tejido de granulación, maduración y vascularización (20).

6. Factor de crecimiento tipo insulínico (IGF): entre las funciones de este factor se encuentran la inducción de la quimiotaxis y la proliferación de células endoteliales. Este factor provoca hiperpermeabilidad de vasos sanguíneos, es un potente mitógeno y proapoptótico, permitiendo la diferenciación de células endoteliales, renales, gliales y fibroblastos (21).

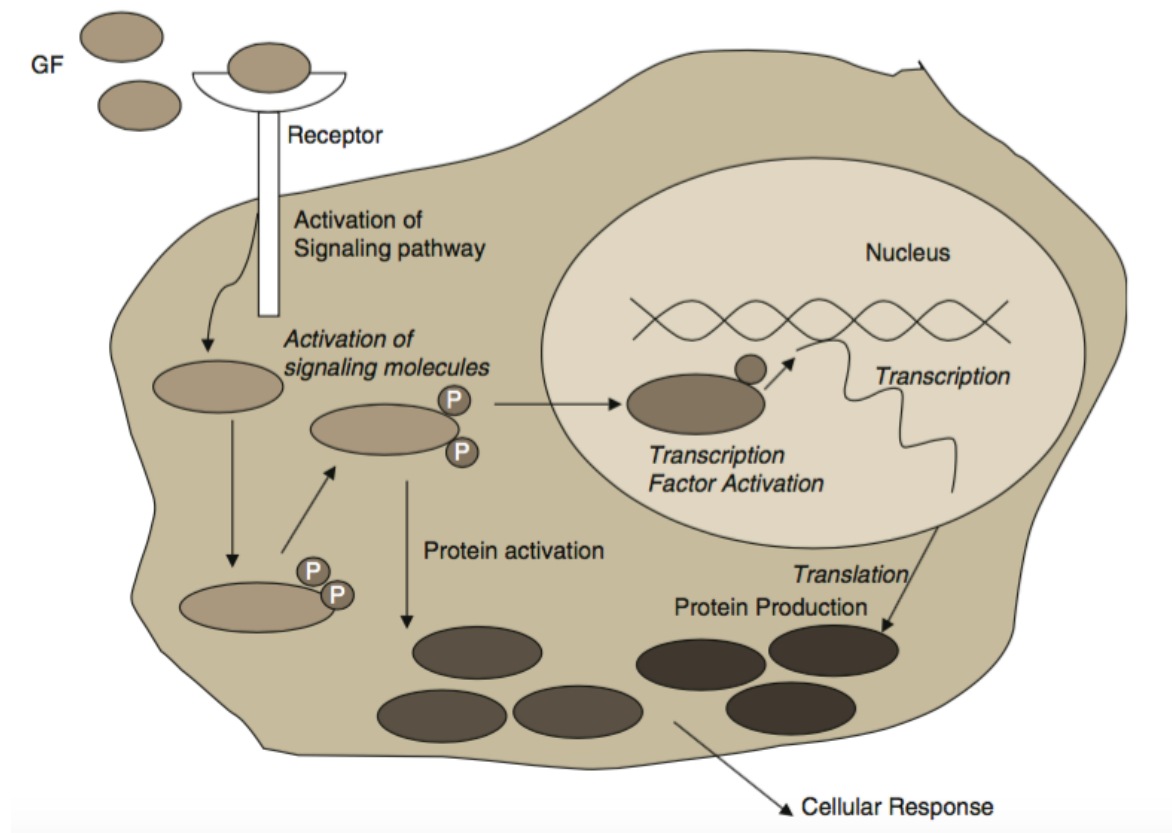
6.3.2 Factores de crecimiento y su papel en la regeneración tisular

Los factores de crecimiento son proteínas solubles secretadas que son capaces de afectar una gran cantidad de procesos celulares importantes para la regeneración tisular como: crecimiento, diferenciación, migración, quimiotaxis, apoptosis y metabolismo celular. Debido a lo anterior, la capacidad de cicatrización de los pacientes puede aumentarse mediante la aceleración artificial de uno o varios de estos procesos, a través de la aplicación y la liberación controlada de factores de crecimiento. Además, los factores de crecimiento sirven también como moléculas de señalización, permitiendo la transferencia de información entre poblaciones celulares y sus microambientes durante la regeneración tisular, resultando en una reparación funcional acelerada del tejido dañado. El papel de los diferentes factores en la angiogénesis conduce a la formación de un sistema vascular maduro en el tejido regenerado, evento que es crucial para asegurar una óptima regeneración tisular (41).

Los factores de crecimiento modulan la función celular a través de la unión con los correspondientes receptores transmembrana, que son expresados en la superficie de las células diana. Esta interacción es altamente específica, lo que asegura su habilidad de entregar mensajes específicos a las distintas poblaciones celulares. La unión del factor de crecimiento con su respectivo receptor, conduce a la transducción de señales secundarias por parte del receptor, activando vías intracelulares que controlan diversos aspectos de la función celular (41, Fig. 6.3). El mismo factor de crecimiento puede transmitir instrucciones diferentes, dependiendo del tipo de célula a la que se une. Además, el mismo receptor puede transmitir diferentes señales dependiendo de las vías de transducción intracelular que este active. Adicionalmente, las mismas células bajo diferentes condiciones pueden activar diferentes vías intracelulares y exhibir diferentes fenotipos celulares en respuesta al mismo tratamiento con factores de crecimiento, por lo que la liberación espacio-temporal de factores de crecimiento es esencial para su uso

exitoso como agente regenerador en cicatrización tisular. (41).

Figura 6.3: Mecanismo de acción de los factores de crecimiento. GF: factor de crecimiento, P: fosforilación (41).



Debido al papel que ejercen los factores de crecimiento en el control de muchos procesos biológicos, son usados en un amplio rango de opciones terapéuticas para la regeneración de muchos tipos de tejidos como se muestra en la tabla 6.3 (41).

Algunos ejemplos incluyen el uso de proteínas morfogenéticas de hueso (BMP-2, BMP-7) para regeneración ósea, factor de crecimiento fibroblástico (FGF-2) para regeneración periodontal, factor de crecimiento transformante (TGF- β 1) para regeneración de cartílago y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) para regeneración de defectos periodontales, heridas y hueso, entre otros (41).

Tabla 6.1: Factores de crecimiento y su uso en regeneración tisular (41).

Factor de crecimiento	Condición tratada	Papel
BMP-2	Regeneración ósea	Inductores fuertes de crecimiento de hueso y cartílago
EGF	Úlceras pie diabético, regeneración ocular	Proliferación de células epiteliales
FGF	Defectos periodontales, reconstrucciones orales, regeneración ligamentos, heridas en piel	Actividad mitogénica y angiogénica en células mesenquimales
KGF	Heridas en piel, lesión renal	Potente mitógeno de células epiteliales
PDGF	Defectos periodontales, cicatrización heridas, regeneración ósea	Agente quimiotáctico y mitogénico
TGF- β 1	Regeneración de cartílago	Regula procesos metabólicos en cartílago
	Úlceras pie diabético, regeneración ósea,	Angiogénesis y potente

VEGF	regeneración tejido cerebral, reparación miocárdica	mitógeno de células endoteliales
<p>BMP: Proteína morfogenética ósea; EGF: factor de crecimiento epidérmico; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; KGF factor de crecimiento de queratinocitos; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformante; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.</p>		

6.4 Preparados plasmáticos en regeneración tisular

El desarrollo de preparados plasmáticos ha generado grandes expectativas en la regeneración ósea y de tejidos blandos. La generación de concentrados plasmáticos de plaquetas tiene como objetivo la liberación sostenida de factores de crecimiento de forma autóloga. Actualmente existen diferentes protocolos de preparación ampliamente descritos en la literatura, entre los que se encuentran: plasma rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas (PRP) y plasma rico en fibrina (PRF), entre otros, cada uno con sus defensores y sus detractores (42).

En los últimos años la falta de una adecuada estandarización y definición de los productos de plasma rico en plaquetas, ha provocado la aparición de una amplia gama de preparaciones biológicas y un gran número de términos fácilmente confundidos por ser usados de manera intercambiable. En general, el término de “PRP” es usado para identificar todas estas preparaciones biológicas, incluso si se preparan utilizando diferentes protocolos, los cuales difieren desde un punto de vista cualitativo, cuantitativo y muestran diferentes efectos biológicos (43).

6.4.1 Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

En 1999, Anitua y colaboradores reportan por primera vez en la literatura el concepto de la tecnología de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). El término “PRGF” hace referencia a una formulación 100% autóloga y biocompatible, elaborada por un proceso de centrifugación de un solo paso, usando citrato sódico al 3.8% como anticoagulante y cloruro de calcio (CaCl_2 – 22.8 mM) como activador. El PRGF presenta una moderada concentración de plaquetas (1.2x a 2.4x) y no contiene leucocitos, con el objetivo de evitar los efectos pro inflamatorios de las proteasas y las hidrolasas ácidas contenidas en los glóbulos blancos. El PRGF combina las proteínas y citoquinas del plasma y las plaquetas, siendo la concentración de plaquetas tres veces más alta que la presente en sangre periférica. Existen reportes de que concentraciones plaquetarias bajas conducen a efectos sub óptimos y que concentraciones más altas pueden tener un efecto inhibitorio (43).

Diversos estudios han demostrado que se puede obtener un andamio de fibrina solamente siguiendo un protocolo definido de centrifugado sanguíneo que proveerá el

plasma rico en plaquetas. Posterior a la activación con cloruro de calcio o trombina autóloga, las plaquetas liberan su contenido de factores de crecimiento al medio local; además, el fibrinógeno presente en el plasma es escindido para formar fibrina y posteriormente se entrecruza con el factor XIIIa (fibrinolisina). Lo anterior crea un andamio tridimensional de fibrina que retiene parte del contenido de la proteína liberada, mantiene el espacio regenerativo y sirviendo como matriz para las células endógenas (24, 44).

Al nivel terapéutico, existen dos procesos principales relacionados con el potencial de la tecnología de PRGF. El primero es la liberación de gran cantidad de proteínas y factores de crecimiento desde las plaquetas que estimulan activamente la regeneración tisular. Este grupo de factores se adiciona a las moléculas biológicamente activas presentes en el plasma humano. El segundo proceso es la formación de una matriz tridimensional de fibrina que retiene y posteriormente libera parte de los factores de crecimiento, además actúa como un andamiaje de anidamiento temporal para las células. Esto último, reducirá el efecto de ráfaga, proporcionando una biodisponibilidad más fisiológica de proteínas terapéuticamente activas (24).

La tecnología de PRGF busca traducir el potencial de los diferentes factores de crecimiento presentes en el plasma y las plaquetas en diferentes formulaciones terapéutica que pueden obtenerse y utilizarse fácilmente. Por lo tanto, esta tecnología constituye un acercamiento bilógico hacia una eficiente medicina regenerativa traslacional (24).

Como se ha mencionado, posterior a la activación, las plaquetas liberan proteínas biológicamente activas capaces de influenciar el reclutamiento, crecimiento y morfogénesis celular. La mayoría de los factores de crecimiento se almacenan en los gránulos α de las plaquetas (PDGF, TGF- β , EGF, VEGF, entre otros), mientras que otros se encuentran presentes en el plasma (IGF y factor de crecimiento de hepatocitos) (20, 24).

Entre los factores de crecimiento esenciales presentes en el PRGF se encuentra el PDGF, el cual es mitogénico para células mesenquimales (fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, entre otras) y estimula la formación de colágeno tipo I. Además, promueve

indirectamente la angiogénesis por la activación de macrófagos. El TGF- β , estimula la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales y promueve también la síntesis de colágeno tipo I por los osteoblastos.

El EGF tiene un efecto quimiotáctico y mitogénico en fibroblastos y células epiteliales; además ha sido descrito como inductor de la migración celular y estimulador de la formación de tejido de granulación. El FGF estimula y coordina la mitogénesis de células madre mesenquimales durante el crecimiento, manteniendo la reparación tisular, además mejora el proceso de angiogénesis a través de la estimulación de células endoteliales. El IGF estimula la formación de matriz ósea, promoviendo la proliferación de pre osteoblastos y estimula la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I. El IGF también estimula la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales en condrogénesis, adipogénesis y miogénesis. El VEGF induce quimiotaxis y proliferación de células endoteliales para promover la angiogénesis y provocar la hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos (24, 44).

Otras moléculas presentes en el PRGF como el ATP y ADP son liberadas tras la activación plaquetaria, y actúan a manera de retroalimentación positiva (activando otras plaquetas), por lo tanto, amplificando la respuesta inicial. Estudios recientes han demostrado que los nucleótidos extracelulares toman parte en todas las fases de la cicatrización. La angiopoyetina-2 (Ang2) trabaja junto al VEGF promoviendo la neoangiogénesis. La fibronectina ayuda en el crecimiento y la migración celular hacia el coágulo y participa en la elaboración de la matriz extracelular que reemplazará al coágulo sanguíneo. La osteocalcina, que es la proteína no colágena principal en la matriz ósea, funciona como sitio de localización para los cristales de hidroxapatita durante la síntesis de matriz ósea. La serotonina es un potente mitógeno que regula la remodelación tisular. La trombospondina-1 (TSP-1) permite la formación de múltiples complejos proteicos en la superficie celular para modulación de su fenotipo (24, 44).

Estudios preliminares señalan las propiedades antimicrobianas del PRGF, las cuales puede ser mediadas por proteínas antibacteriales y antifúngicas almacenadas en las plaquetas (45). Otros estudios han revelado un efecto antiinflamatorio del plasma rico en factores de crecimiento que puede ser mediado por la inhibición de la transactivación del factor de transcripción (NF- κ B) y la expresión de COX-2, gracias al alto contenido

plasmático de HGF, interleuquina-4 (IL-4) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (46).

Además de la importancia de los diferentes factores de crecimiento, diversos estudios han enfatizado el papel de la fibrina como biomaterial autólogo obtenido en las preparaciones de plasma rico en factores de crecimiento (47). La red entrecruzada de fibrina es el resultado de la polimerización del fibrinógeno, una proteína elongada compuesta por dos dominios globulares externos conectados a un dominio central. La fibrina expresa propiedades plásticas y elásticas que están relacionadas con la estructura de las fibras y que pueden ser moduladas por condiciones fisiológicas (24).

La importancia biológica de la fibrina se encuentra basada en su capacidad de interactuar con los tejidos circundantes como la matriz extracelular y los componentes celulares. Su actividad biológica es promovida por la inclusión de proteínas y factores de crecimiento de preparaciones ricas en plaquetas dentro de la malla de fibrina. Como consecuencia y asumiendo que las diferentes preparaciones de plasma rico en plaquetas disponibles en el mercado muestran diferentes composiciones, en términos de plaquetas, leucocitos y eritrocitos, el andamio resultante de fibrina obtenido por cada una de las preparaciones, su potencial mecánico y sus propiedades biológicas pueden ser absolutamente diferentes. El PRGF no contiene leucocitos ni eritrocitos y presenta una moderada concentración de plaquetas (un aumento de dos tercios con respecto a la sangre periférica) (48), lo que resulta en un andamio de fibrina predecible y optimizado para propósitos regenerativos (24).

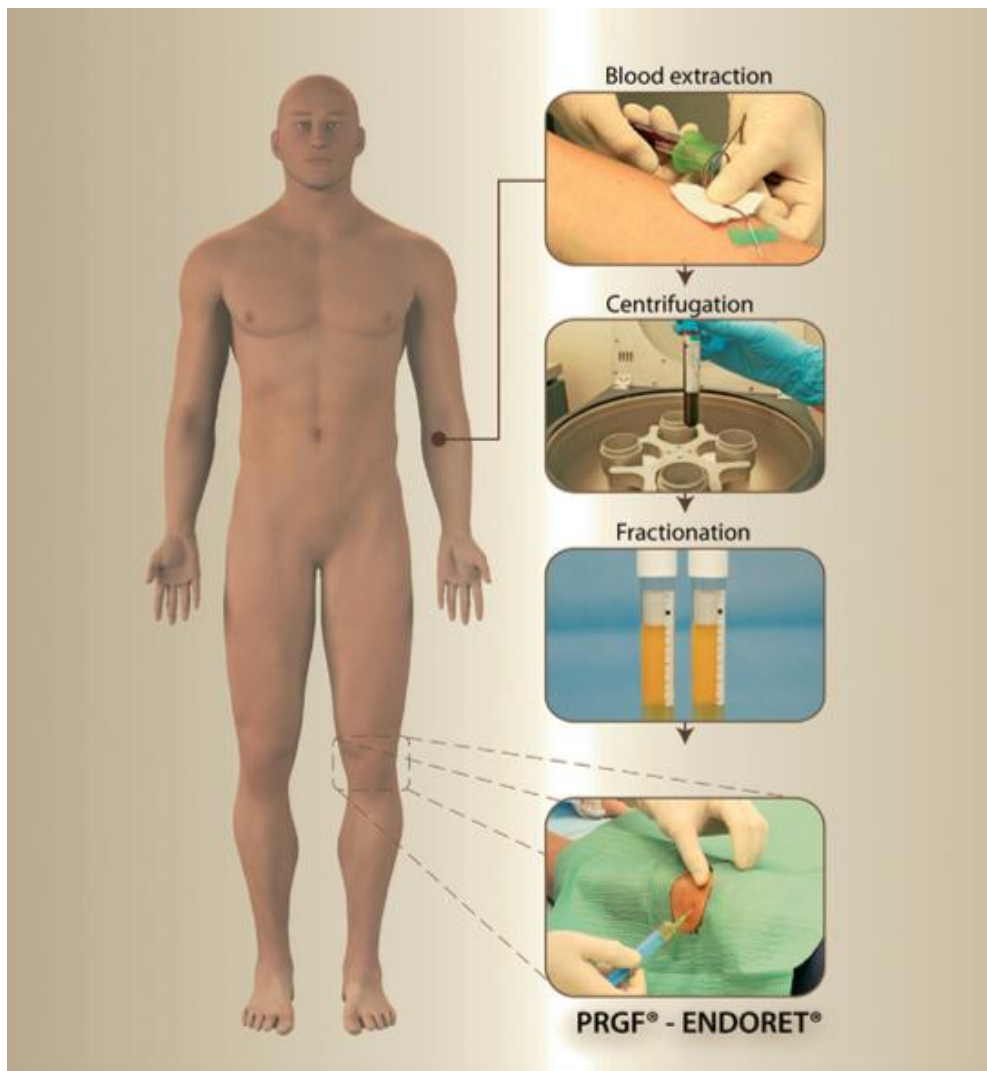
Actualmente, los beneficios biológicos y las aplicaciones terapéuticas del PRGF ha alcanzado resultados clínicos y quirúrgicos promisorios; en adición de muchos de los mediadores bioactivos presentes en los gránulos α de las plaquetas (PDGF, TGF- β , EGF, FGF, VEGF, BMP's) y gránulos densos (histamina, serotonina, calcio, ADP y ATP), existen otros constituyentes del plasma como el IGF-1, HGF, protrombina, fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y otras proteínas que son ingredientes activos del PRGF (49).

- **Protocolo de preparación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)**

El proceso para la producción de plasma rico en factores de crecimiento es fácil, rápido y

reproducibile como se muestra en la figura 6.4 (48).

Figura 6.4: Tecnología de PRGF (48).



La técnica de obtención del plasma rico en factores de crecimiento está compuesta por los siguientes procesos, según el protocolo Endoret del Biotechnology Institute (BTI), como se muestra en la figura 6.5:

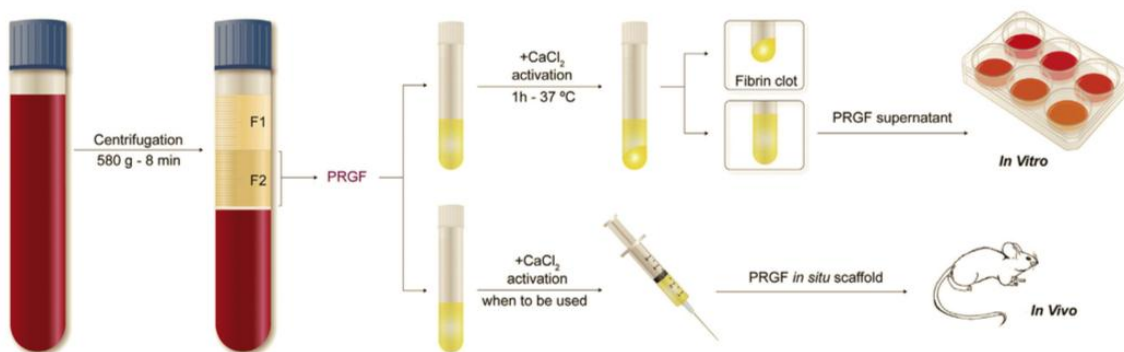
1. Venopunción (vena basílica) para obtención de 18 a 36 mL de sangre periférica.
2. Colocación de sangre obtenida en tubos estériles de 9 mL, que contienen citrato

de sodio al 3.8% como anticoagulante.

3. Centrifugación de la sangre a 580 g durante 8 minutos a temperatura ambiente.
4. Posterior a la centrifugación, se obtienen tres capas bien definidas: una capa superior de color amarillento, el plasma, que contiene un gradiente de plaquetas, con la máxima concentración de esas plaquetas justo por encima de la capa leucocitaria; la capa leucocitaria (“buffy coat”) que se localiza por debajo de la capa plasmática; y la capa más inferior de color rojizo, que es la que contiene los eritrocitos. Luego, se realiza un pipeteado meticuloso de las diferentes fracciones obtenidas posterior a la centrifugación. Así, el volumen superior de plasma (F1), correspondiente al plasma pobre en factores de crecimiento se extrae y se deposita en un tubo de colección, mientras que los 2 mL de fracción de plasma (F2), localizados justo por encima de la capa leucocitaria, correspondiente al plasma rico en factores de crecimiento, se recolectan en otro tubo.
5. Activación del PRGF con 50 μL de CaCl_2 /mL de PRGF, justo antes de la aplicación (48, 49).

Figura 6.5: Proceso de preparación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) in vitro e in vivo (49).

A. HUMAN PRGF PREPARATION

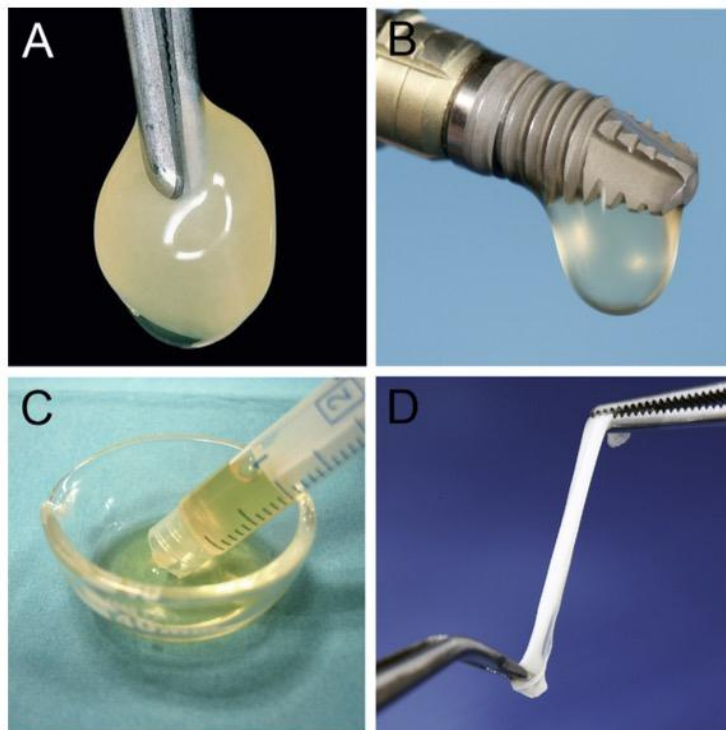


▪ Formulaciones del PRGF

Un punto clave que distingue a la tecnología del PRGF de otros productos basados en plasma rico en plaquetas (PRP) es su versatilidad. Se pueden obtener cuatro diferentes formulaciones (Fig. 6.6) con potencial terapéutico, dependiendo del grado de coagulación y activación de las muestras:

1. Andamio PRGF: es una matriz tridimensional que contiene los factores de crecimiento autólogos, tanto de plasma como de plaquetas. La estructura tridimensional de la malla de fibrina permite la proliferación celular y puede combinarse con otros biomateriales como hueso autólogo o matriz ósea desmineralizada.
2. PRGF líquido: activado al momento del uso, principalmente para infiltraciones intraarticulares, cirugía, tratamiento de desórdenes de la piel y bioactivación de superficie de implantes.
3. PRGF flotante: contiene las proteínas plasmáticas y plaquetarias y puede ser usado como gotas oculares para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.
4. Membrana de fibrina autóloga: al final del proceso de coagulación se produce la retracción del andamio de fibrina. En esta etapa, la membrana de fibrina puede ser moldeada para obtener una membrana elástica, densa y suturable. Puede ser utilizada en alveolos post exodoncia y para promover la epitelización completa de tejidos blandos (48).

Figura 6.6: Formulaciones de la tecnología de PRGF(48).



6.4.2 Plasma rico en plaquetas (PRP)

De acuerdo con Marx y colaboradores en 1998, el PRP se define como una concentración autóloga de plaquetas humanas por encima de la línea de base en un pequeño volumen de plasma (3). El conteo plaquetario normal en la sangre humana varía entre 150000/ μ L y 350000/ μ L, con un promedio de aproximadamente 200000/ μ L. Una concentración de 1.000.000/ μ L en 5 mL de volumen de plasma, es la definición de trabajo del PRP (50, 51).

Al igual que otros preparados plasmáticos ricos en plaquetas, el PRP se basa en la producción y liberación de múltiples factores de crecimiento tras la activación plaquetaria. Estos factores son críticos en la regulación y estimulación del proceso de cicatrización y juegan un papel muy importante en la regulación de procesos celulares como la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación y metabolismo. La acción combinada de todos estos factores es compleja, y cada factor de crecimiento podría tener diferentes efectos en diferentes tejidos (3, 50).

El PRP puede ser preparado en el laboratorio o en una sala operativa mediante la técnica de doble centrifugación, donde la primera centrifugación (fuerte) producirá la separación de los eritrocitos, plasma y leucocitos, y la segunda (suave) finalmente separará el PRP del plasma pobre en plaquetas (PPP). Diversos autores consideran que el PRP óptimo se puede conseguir mediante una sola centrifugación, en cambio, Marx, en el 2001, asegura que el PRP obtenido con una sola centrifugación no es PRP, sino una mezcla de PRP y PPP. El citrato trisódico es recomendado como agente anticoagulante.(42, 50, 51).

6.4.3 Plasma rico en fibrina (PRF)

El plasma rico en fibrina es un concentrado plaquetario moderno que se alcanza con una preparación simplificada, sin manipulación bioquímica de la sangre. Esta técnica no requiere anticoagulantes lo que facilita su uso con una baja tasa de errores durante la

fase de preparación (52).

La sangre obtenida, aproximadamente 10 mL en tubos sin anticoagulante, es centrifugada inmediatamente a 3000 rpm por 12 minutos. La ausencia de anticoagulante permite la activación de las plaquetas en contacto con el tubo, disparando el proceso de coagulación. El fibrinógeno se concentra inicialmente en la parte superior del tubo, pero, tras el contacto con la trombina normalmente presente en la sangre, es convertido a fibrina. Un periodo muy corto de tiempo entre la recolección de la sangre y su centrifugación es esencial para la obtención de un producto clínicamente válido (52).

6.5 Usos del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en diferentes campos médicos

El plasma rico en factores de crecimiento ha sido estudiado y aplicado con diferentes propósitos científicos y terapéuticos en diferentes campos médicos (4, 24).

En oftalmología, el uso de PRGF en pacientes que sufren de síndrome de ojo seco, ha resultado ser efectivo, mejorando tanto la sintomatología reportada por el paciente como los signos clínicos. En ortopedia, el PRGF se ha utilizado con el fin de acelerar la reconstrucción y reparación de tejido músculo esquelético dañado. Por ejemplo, el PRGF activado puede ser inyectado entre las fibras del tendón rotas, antes de que este sea suturado. Adicionalmente se han reportado resultados satisfactorios en el manejo de la sintomatología y mejora de la funcionalidad en pacientes con osteoartritis de rodilla (4, 24).

Otro campo importante de investigación involucra el tratamiento de úlceras diabéticas. Estudios recientes han mostrado una mejoría notable en la cicatrización de este tipo de úlceras posterior a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento. En regeneración neural, el PRGF se ha utilizado para promover la regeneración de nervios periféricos dañados. Al nivel de enfermedades del sistema nervioso central, las citoquinas presentes en el PRGF podrían estar involucradas en la protección de neuronas y glía de la apoptosis, así como en la promoción del crecimiento axonal y la remielinización (4, 24).

En dermatología, el PRGF ha demostrado tener el potencial para acelerar la cicatrización en pacientes quemados y en pacientes que sufren de úlceras crónicas. En cirugía plástica se ha utilizado para técnicas de rejuvenecimiento facial, aumento de dermis y en la mejora de la supervivencia de colgajos libres grasos (4, 24).

Finalmente, en el campo de la endodoncia, el PRGF se ha utilizado para mejorar la regeneración del tejido periapical en dientes con pulpa necrótica y lesiones periapicales. En cirugía maxilofacial y periodoncia se ha utilizado en el tratamiento de defectos post extracción cuando la regeneración completa del hueso alveolar y de los tejidos blandos circundantes es totalmente necesaria para asegurar el éxito futuro de implantes dentales. También, se ha utilizado en procedimientos de regeneración ósea, elevación de piso de seno maxilar y en la activación biológica de implantes dentales, mejorando la oseointegración y la estabilidad de los mismos (24).

7. Diseño metodológico

7.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura basada en determinar el efecto del uso de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares

7.2 Criterios de inclusión

1. Artículos (no resúmenes) cuyo idioma es inglés o español.
2. Artículos que especifiquen los tratamientos aplicados y los periodos de seguimiento.
3. Estudios que reporten eficacia o efecto del tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares.
4. Estudios en humanos.

7.3 Criterios de exclusión

1. Reportes de casos clínicos, series de casos y artículos no publicados.
2. Estudios basados en revisión de expertos o que hayan sido financiados por alguna industria farmacéutica.
3. Estudios publicados antes del año 2000.
4. Estudios experimentales que tomen como base el estudio en modelo animal.
5. Estudios de tipo transversal y ecológicos.

7.4 Método de búsqueda de la literatura

Revisión sistemática de la literatura con una búsqueda basada en las bases de datos: Medline, Embase, PubMed y Cochrane. La búsqueda fue realizada utilizando una combinación de encabezados o términos MeSH como: plasma rich growth factors, PRGF, Endoret, osteoarthritis y temporomandibular joint disorders; estos términos fueron utilizados de manera individual o en combinación con las claves AND/OR. Adicionalmente, se realizó una búsqueda inversa de la bibliografía de los artículos localizados de interés.

7.5 Selección de los estudios

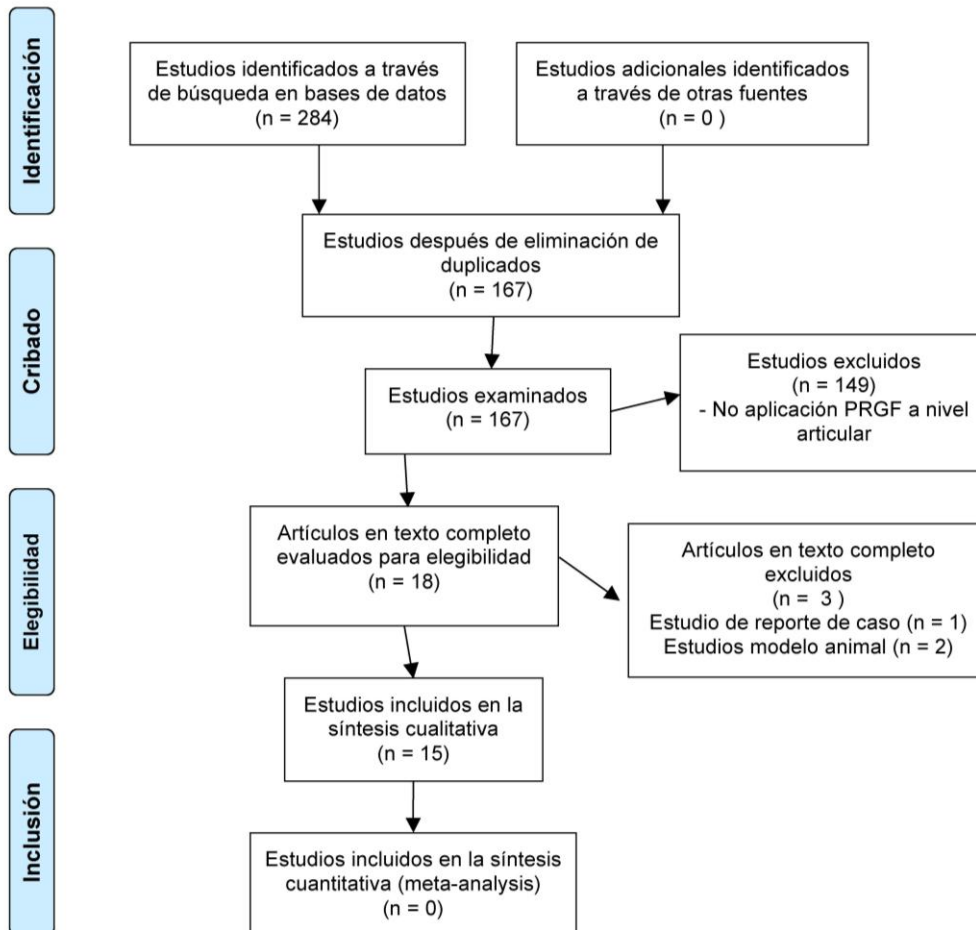
En este estudio, el proceso de selección fue realizado por un solo investigador que revisó inicialmente los resúmenes de los artículos potencialmente elegibles; posteriormente el texto completo de los artículos seleccionados fue revisado nuevamente por el mismo investigador. Este proceso identificó inicialmente un total de 284 artículos a través de la búsqueda en bases de datos. Posterior a la eliminación de duplicados, se obtuvo un total de 167 estudios para la revisión detallada. De estos 167 estudios revisados, fueron excluidos un total de 149 artículos que no evaluaban el PRGF a nivel articular. De los 18 artículos restantes, con texto completo evaluados para elegibilidad, fueron excluidos tres artículos, uno por ser un estudio de reporte de caso y dos por ser estudios en modelo animal; por lo tanto, un total de 15 estudios (55-69) fueron elegidos para la síntesis cualitativa final. Un diagrama completo para indicar el flujo de la información durante la selección de estudios fue creado siguiendo las directrices PRISMA (53, Fig. 7.1).

7.6 Recolección de datos

Los textos completos de los 15 estudios (6, 7, 55-67) incluidos en la revisión final fueron evaluados y los siguientes datos extraídos: 1) detalles del estudio incluyendo autores, año de publicación y diseño de estudio; 2) resultados del efecto en mejoría clínica del PRGF en los diferentes estudios, incluyendo variables, resultados y significancia estadística; 3) variables sociodemográficas, incluyendo número de participantes, género, edad promedio, criterios de inclusión y criterios de exclusión; 4) tiempos de seguimiento

en los estudios seleccionados; 5) técnicas utilizadas para la aplicación de PRGF en las diferentes articulaciones; 6) protocolos de preparación del PRGF en los estudios seleccionados; y 7) eventos adversos reportados en los diferentes estudios.

Figura 7.1: Diagrama de flujo de la selección de estudios, mostrando el proceso de identificación y selección de los mismos para la revisión sistemática de la literatura (53).



7.7 Calidad de los estudios seleccionados

El riesgo de sesgo en cada uno de los estudios seleccionados (6, 7, 55-67) fue evaluado utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane reportada por Higgins y colaboradores en el 2011 (54). La misma considera los siguientes tipos de sesgo: de selección, de realización, de detección, de desgaste, de notificación y de otros sesgos, y

siete criterios: a) generación aleatoria de la secuencia (sesgo de selección); b) ocultación de la asignación (sesgo de selección); c) cegamiento de los participantes y el personal del estudio (sesgo de realización); d) cegamiento de los evaluadores de los resultados (sesgo de detección); e) datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste); f) notificación selectiva de los resultados (sesgo de notificación); g) otros sesgos debidos a problemas no abordados en los anteriores (otros sesgos).

La valoración para cada criterio incluye la respuesta a una pregunta en la que las respuestas “Sí” indican un bajo riesgo de sesgo, “No” indica un alto riesgo de sesgo y “Poco Claro” indica falta de información o incertidumbre acerca del posible sesgo. Para facilitar la interpretación se utilizan colores asociados a estas valoraciones: verde para bajo riesgo de sesgo, rojo para alto riesgo de sesgo y amarillo para riesgo de sesgo poco claro.

7.8 Análisis de los datos

El número limitado de estudios, así como la heterogeneidad de los mismos, en términos de tipo de estudio, diseño, diagnóstico, articulación tratada, número de pacientes, periodos de seguimiento, entre otros factores, no permitió realizar análisis estadísticos de tipo cuantitativo sino solamente análisis descriptivos. Para llegar a esta determinación estadística se realizó una consulta con un equipo de biometría que tiene amplia experiencia en estudios tipo metaanálisis.

8. Resultados

8.1 Efectividad del plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de desórdenes articulares

En la tabla 8.1 se presenta información general sobre los estudios seleccionados (un total de 15) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para esta revisión sistemática sobre el efecto del uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de desórdenes articulares. De ellos, ocho corresponden a rodilla, dos a articulación temporomandibular, dos a tobillo, uno a cadera, uno a articulación facetaria lumbar y uno a hombro. Dichos estudios fueron publicados entre el 2008 y el 2016, en diferentes revistas internacionales. Todos ellos tienen múltiples autores.

De los estudios seleccionados siete fueron clasificados como ensayos clínicos aleatorizados controlados (6, 7, 58, 60, 63, 64, 67), tres fueron estudios retrospectivos observacionales (55, 57, 66), dos fueron estudios prospectivos no aleatorizados (56, 65), dos fueron estudios observacionales prospectivos (61, 62) y uno un estudio aleatorizado no controlado (59).

Tabla 8.1: Estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la revisión sistemática sobre uso del PRGF.

Estudio No.	Articulación tratada	Autores	Año de publicación	Revista
1	Rodilla	Mikel Sánchez, Eduardo Anitua, Juan Azofra, José Javier Aguirre, Isabel Andía	2008	Clinical and Experimental Rheumatology
2	Rodilla	Ana Wang-Saegusa, Ramón Cugat, Oscar Ares, Roberto Seijas, Xavier Cuscó, Montserrat Garcia	2011	Archives of Orthopaedics Trauma Surgery
3	Rodilla	Mikel Sánchez, Nicolás Fiz, Juan Azofra, Jaime Usabiaga, Enmanuel Aduriz Recalde, Antonio Garcia Gutierrez, Javier Albillos, Ramón Gárate, José Javier Aguirre, Sabino Padilla, Gorka Orive, Eduardo Anitua	2012	The Journal of Arthroscopic and Related Surgery
4	Rodilla	Giuseppe Filardo, Elizaveta Kon, Maria Teresa Pereira Ruiz, Franca Vaccaro, Rita Guitaldi, Alessandro Di Martino, Annarita Cenacchi, Pier Maria Fornasari, Maurilio Marcacci	2012	Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy
5	Rodilla	Víctor Vaquerizo, Miguel Ángel Plasencia, Ignacio Arribas, Roberto Seijas, Sabino Padilla, Gorka Orive Eduardo Anitua	2013	The Journal of Arthroscopic and Related Surgery
6	Rodilla	Roberto Seijas, Marta Rius, Oscar Ares, Monserrat García, Iván Serra, Ramón Cugat	2013	Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy
7	Rodilla	Andrés Valentí, José Lamo-Espinosa, Jesús Dámaso Aquerreta, Milagros Hernandez, Gonzalo Mora, Juan Ramón Valentí	2014	Injury - International Journal of the Care of the Injured
8	Rodilla	Roberto Seijas, Xavier Cusco, Andrea Sallent, Iván Serra, Oscar Ares, Ramón Cugat	2016	Archives of Orthopaedics Trauma Surgery
9	Articulación temporomandibular (ATM)	Maurizio Giacomello, Alberto Giacomello, Carmen Mortellaro, Giorgia Gallesio, Marco Mozzati	2015	The Journal of Craniofacial Surgery
10	Articulación temporomandibular (ATM)	J. Fernández, M. Sanromán, M. Fernández Ferro, A. Costas López, J. Arenaz Bua, A. López	2016	International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery
11	Tobillo	Omer Mei-Dan, Michael R. Carmontz , Lior Laver, Gideon Mann, Nicola Maffulli, Meir Nyska	2012	The American Journal of Sports Medicine
12	Tobillo	Lior Laver, Michael R. Carmontz, Mark O. McConkey, Ezequiel Palmanovich, Eyal Yaacobi, Gideon Mann, Meir Nyska, Eugene Kots, Omer Mei-Dan	2014	Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy
13	Cadera	Mikel Sánchez, Jorge Guadilla, Nicolás Fiz, Isabel Andía	2012	Rheumatology
14	Articulación facetaria lumbar	Fernando Kirchner, Eduardo Anitua	2016	Journal of Craniovertebral Junction and Spine
15	Hombro	Pedro Ruiz-Moneo, Jorge Molano-Muñoz, Estrella Prieto, Jaime Algorta	2013	Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery

La figura 8.1 presenta un resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática, mientras que en el anexo 1 se detalla la evaluación utilizando los criterios dados por la herramienta de la Colaboración Cochrane para cada uno de ellos. De los 15 estudios seleccionados, solamente tres no presentaban riesgo de sesgo para ninguno de los siete criterios que considera la metodología del análisis, seis de los estudios presentaban al menos tres criterios con riesgo poco claro y cuatro estudios presentaron dos criterios con riesgo alto de sesgo.

Figura 8.1: Resumen de riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas en la revisión sistemática.

Publicación	Secuencia generación aleatoria	Ocultación asignación	Cegamiento participantes y personal	Cegamiento evaluadores	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva resultados	Otros riesgos
Sánchez et al., 2008	■	+	+	+	+	?	■
Wang-Saegusa et al., 2011	■	?	?	?	+	+	?
Sánchez et al., 2012	+	+	+	+	+	+	+
Filardo et al., 2012	■	?	?	?	+	+	+
Vaquerizo et al., 2013	+	+	■	+	■	?	+
Seijas et al., 2013	+	+	+	+	+	?	■
Valentí et al., 2014	■	?	+	+	+	+	+
Seijas et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+
Giacomello et al., 2015	■	■	?	?	+	?	?
Fernández et al., 2016	+	+	+	■	+	+	+
Mei-Dan et al., 2012	+	+	■	?	+	+	+
Laver et al., 2014	+	?	■	?	+	+	?
Sánchez et al., 2012	■	?	?	■	+	+	?
Kirchner et al., 2016	■	?	?	?	+	+	?
Ruiz-Moneo et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+

+: Riesgo bajo de sesgo ■: Riesgo alto de sesgo ? : Riesgo de sesgo poco claro

La tabla 8.2 presenta los resultados generales correspondientes al efecto en mejoría clínica del uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones (rodilla, articulación temporomandibular, tobillo, cadera, articulación facetaria lumbar y hombro). Para cada estudio se muestran las variables evaluadas, los resultados obtenidos para los diferentes periodos de seguimiento y la significancia estadística. En el 60% de los estudios se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el PRGF con respecto al grupo control o la medición de base (Figura 8.2).

Figura 8.2: Distribución de frecuencia de los estudios (n=15) de acuerdo a la significancia estadística del efecto de la aplicación de PRGF a nivel articular, con respecto al grupo control o la medición de base (PS: periodo de seguimiento).

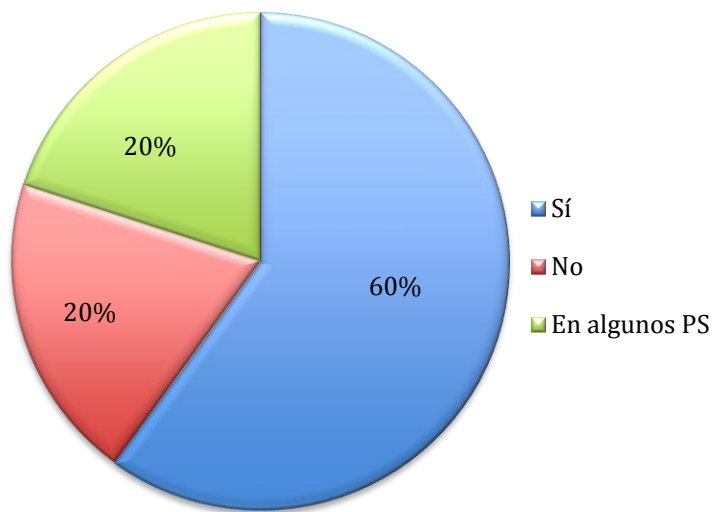


Tabla 8.2: Resultados del efecto en mejoría clínica de la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en diferentes articulaciones.

Estudio No.	Autores	Variable	Resultados	Significancia estadística vs tratamiento control / otros
1	Sánchez et al., 2008	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de disminución en las subescalas de WOMAC (dolor, rigidez y función física) y en el WOMAC total, con respecto a la medición de base, en pacientes con osteoartritis (OA) sintomática de rodilla.	Periodo de seguimiento: a) 5 semanas: - Dolor: 20% - Rigidez: 18% - Función física: 10% - WOMAC total: 10%	En todos los resultados las diferencias entre el PRGF y el ácido hialurónico (grupo control) fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$).
2	Wang-Saegusa et al., 2011	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción en las subescalas de WOMAC (dolor, rigidez y función física), así como el porcentaje de reducción del dolor, utilizando la escala de VAS, con respecto a la medición de base, en pacientes con osteoartritis (OA) de rodilla.	Periodo de seguimiento WOMAC: a) 6 meses: - Dolor: 65.5% - Rigidez: 48.2% - Función física: 67.4%	Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) cuando se comparó el tratamiento de PRGF con respecto a la medición de base, tanto para WOMAC como para VAS.
			Periodo de seguimiento VAS: a) 6 meses: 15.4%	
3	Sánchez et al., 2012	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de disminución en las subescalas de WOMAC (dolor, rigidez y función física) y en el WOMAC total, con respecto a la medición de base, en pacientes con osteoartritis (OA) sintomática de rodilla.	Periodo de seguimiento: a) 24 semanas: - Dolor: $35.0\% \pm 41.6$ - Rigidez: $37.2\% \pm 40.6$ - Función física: $33.9\% \pm 39.0$ - WOMAC total: $35.1\% \pm 38.4$	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el PRGF y el ácido hialurónico (grupo control), aunque los valores de efectividad del fueron mayores para el grupo de PRGF.
4	Filardo et al., 2012	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de mejora en el estado de salud con respecto a la medición de base, utilizando la escala IKDC, en pacientes con osteoartritis (OA) sintomática de rodilla.	Periodo de seguimiento: a) 2 meses: 15% b) 6 meses: 17% c) 12 meses: 18%	En todos los resultados las diferencias entre el PRGF y el PRP (grupo control) fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0005$).

5	Vaquerizo et al., 2013	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de disminución en las subescalas de WOMAC (dolor, rigidez y función física) y en el WOMAC total, con respecto a la medición de base, en pacientes con osteoartritis (OA) sintomática de rodilla.	<p>Periodos de seguimiento:</p> <p>a) 24 semanas: - Dolor: 48.8% ± 26.3 - Rigidez: 25.7% ± 46.3 - Función física: 40.5% ± 29.3 - WOMAC total: 42% ± 26.9</p> <p>b) 48 semanas: - Dolor: 33.5% ± 30.9 - Rigidez: 24.6% ± 40.4 - Función física: 33.7% ± 28.7 - WOMAC total: 34.0% ± 27.6</p>	En todos los resultados las diferencias entre el PRGF y el ácido hialurónico (grupo control) fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$).
6	Seijas et al., 2013	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de mejora en el proceso de regeneración del tendón de ligamento cruzado de la rodilla (TLCAR), con respecto al grupo control, en pacientes que requirieron reconstrucción de este ligamento.	<p>Regeneración del TLCAR, según el periodo de seguimiento:</p> <p>a) 1 mes: 0% b) 2 meses: 0% c) 4 meses: 52.2% d) 6 meses: 78.3% e) 9 meses: 95.7% f) 12 meses: 100%</p>	Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el PRGF y el grupo control (sin PRGF) solamente en el cuarto mes de seguimiento ($p = 0.0037$), sin embargo, la regeneración del TLCAR fue más rápida en el grupo de PRGF con respecto al grupo control en los otros periodos de seguimiento.
7	Valentí et al., 2014	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, con respecto al grupo control, utilizando la escala de VAS, posterior a la cirugía de reconstrucción del LCAR.	<p>Periodo de seguimiento:</p> <p>a) 24 horas: 5.8%</p>	No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre el grupo de PRGF y el grupo control.
8	Seijas et al., 2016	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, con respecto al grupo control, utilizando la escala de VAS, en pacientes que requirieron reconstrucción del LCAR.	<p>Periodo de seguimiento:</p> <p>a) 1 mes: 19.5% b) 2 meses: 16.7% c) 4 meses: 14.9% d) 6 meses: 12.7% e) 9 meses: 5.4% f) 12 meses: 2.9% g) 24 meses: 1.4%</p>	Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el PRGF y el grupo control (sin PRGF) solamente en el 1er y 2do mes de seguimiento ($p < 0.01$), aunque también se presentó una mayor disminución del dolor en los meses 4, 6, 9, 12 y 24 para el grupo de PRGF con respecto al grupo control.

9	Giacomello et al., 2015	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, utilizando la escala de VAS así como la mejoría en la máxima apertura oral (MAO) medida en mm, con respecto a la medición de base, en pacientes con osteoartritis (OA) de la articulación temporomandibular (ATM)	Periodo de seguimiento VAS: a) 1 mes: 61.5% b) 6 meses: 74.6%	Para la escala de VAS hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) entre la medición de base y los periodos de seguimiento de 1 mes y 6 meses; así mismo hubo diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los periodos de seguimiento de 1 mes y 6 meses.
			Periodo de seguimiento MAO: a) 1 mes: 7.39 mm b) 6 meses: 9.39 mm	Para la medición de MAO hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) entre la medición de base y los periodos de seguimiento de 1 mes y 6 meses; así mismo hubo diferencias significativas ($p < 0.01$) entre los periodos de seguimiento de 1 mes y 6 meses.
10	Fernández et al., 2016	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, utilizando la escala de VAS así como la mejoría en la máxima apertura oral (MAO) medida en mm, con respecto al grupo control, en pacientes con desarreglos internos (Wilkes IV) de la articulación temporomandibular (ATM)	Periodo de seguimiento VAS: a) Basal: 4% b) 3 meses: 7% c) 6 meses: 29% d) 12 meses: 35% e) 18 meses: 2% f) 24 meses: 3%	Para la escala de VAS hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PRGF y el grupo control solamente en los meses 6 y 12 ($p < 0.05$), aunque en los meses 3, 18 y 24 se evidenció una mayor disminución del dolor con el grupo de PRGF con respecto al grupo control.
			Periodo de seguimiento MAO: a) Basal: -0.8 mm b) 3 meses: 3 mm c) 6 meses: 1.4 mm d) 12 meses: 0.7 mm e) 18 meses: 1.1 mm f) 24 meses: 1.1 mm	Para la medición de MAO no hubo diferencias estadísticamente significativas para ningún periodo de seguimiento. Sin embargo, se notó una tendencia a tener valores de MAO ligeramente más altos con el grupo de PRGF con respecto al grupo control.

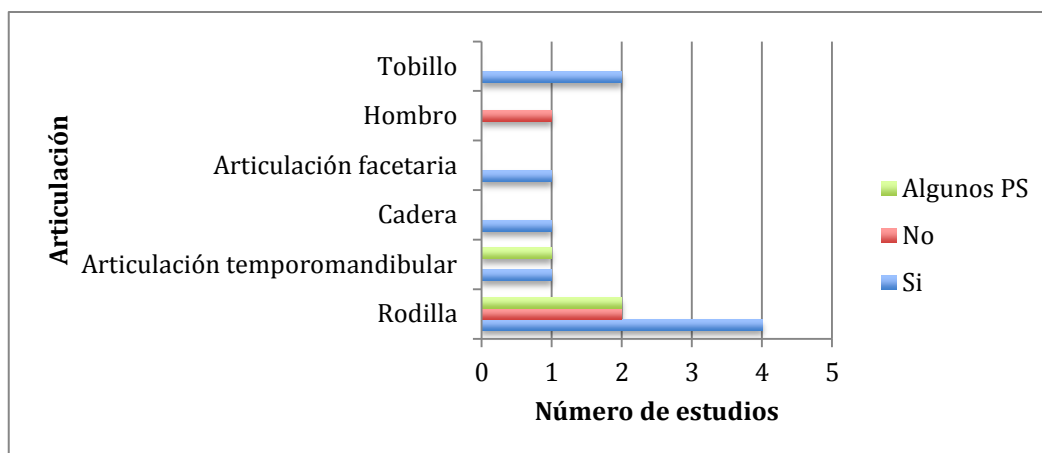
11	Mei-Dan et al., 2012	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor y de la discapacidad con respecto al grupo control, utilizando las escalas de AHFS y VAS (dolor, rigidez y función), en pacientes con lesiones osteocondrales del tobillo	Periodo de seguimiento AHFS: a) Basal: 1.6% b) 4 semanas: 6.1% c) 12 semanas: 8.5% d) 28 semanas: 14.2%	Para la escala de AHFS hubo diferencias estadísticamente significativas a las 4, 12 y 28 semanas, del grupo de PRGF con respecto al grupo control ($p < 0.05$). Para la escala de VAS (dolor, rigidez y función) hubo diferencias estadísticamente significativas a las 4, 12 y 28 semanas del grupo de PRGF para los criterios de rigidez ($p < 0.05$) y función ($p < 0.01$) con respecto al grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas para el criterio de VAS-dolor con respecto al grupo control.
			Periodo de seguimiento VAS : Dolor: a) Basal: 15% b) 4 semanas: 21% c) 12 semanas: 21% d) 28 semanas: 22% Rigidez: a) Basal: 1% b) 4 semanas: 7% c) 12 semanas: 16% d) 28 semanas: 21% Función: a) Basal: 11% b) 4 semanas: 18% c) 12 semanas: 24% d) 28 semanas: 27%	
12	Laver et al., 2014	Efectividad del PRGF en términos de diferencia de tiempo requerido para la recuperación y el retorno a la actividad física, con respecto al grupo control, en pacientes con esguince alto de tobillo.	Tiempo de retorno a la actividad (TRA): a) 18.8 días	Hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratado con PRGF ($p = 0.006$).
13	Sánchez et al., 2012	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, con respecto a la medición de base, utilizando la escala de VAS, en pacientes con osteoartritis (OA) severa de cadera monolateral .	Periodo de seguimiento VAS: a) 7 semanas: 12% b) 6 meses: 12%	Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) cuando se comparó el tratamiento de PRGF con respecto a la medición de base a las 7 semanas y a los 6 meses.

14	Kirchner et al., 2016	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de reducción del dolor, con respecto a la medición de base, utilizando la escala de VAS, en pacientes con dolor crónico de espalda baja.	Periodo de seguimiento VAS: a) 1 mes: 44% b) 3 meses: 67% c) 6 meses: 76%	Hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) cuando se comparó el tratamiento de PRGF con respecto a la medición de base a 1, 3, y 6 meses.
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	Efectividad del PRGF medida en términos del porcentaje de mejora de la capacidad funcional, con respecto al grupo control, utilizando la escala de UCLA, en pacientes con desgarro del manguito rotador del hombro.	Periodo de seguimiento UCLA: a) 12 meses: 8.3%	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de PRGF y el grupo control a 12 meses de seguimiento, aunque los valores de funcionalidad fueron más altos en los pacientes del grupo de PRGF.

OA: Osteoartritis; PRGF: plasma rico en factores de crecimiento; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; VAS: Visual Analogue Scale; IKDC: International Knee Documentation Committee; LCAR: Ligamento Cruzado Anterior de la rodilla; TLCAR: tendón del ligamento cruzado anterior de la rodilla; ATM: Articulación Temporomandibular; MAO: Máxima Apertura Oral; UCLA: University of California in Los Angeles; AHFS: Ankle-Hindfoot Scale; TRA: Tiempo de retorno a la actividad

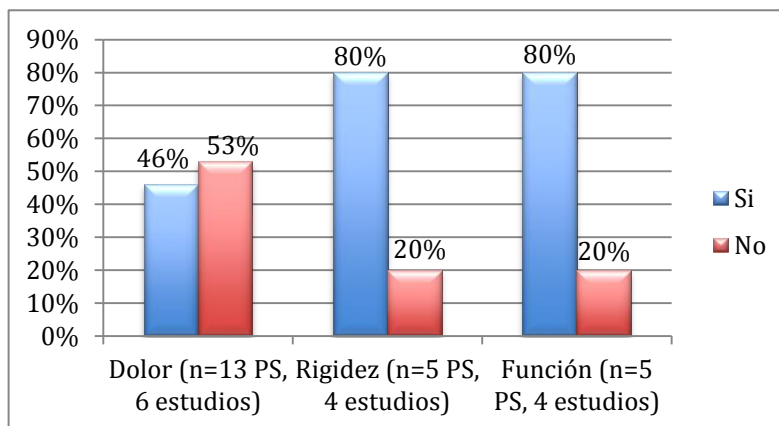
En la figura 8.3 se presenta la distribución de frecuencia de acuerdo a la significancia estadística de la aplicación de PRGF, para las diferentes articulaciones.

Figura 8.3: Distribución de frecuencia de los estudios (n=15) de acuerdo a la significancia estadística del efecto de la aplicación de PRGF con respecto al grupo control o la medición de base, en las diferentes articulaciones (PS: periodos de seguimiento).



Para la variable de reducción del dolor, el porcentaje de periodos de seguimiento del tratamiento (46%) en que las diferencias estadísticas fueron significativas, fue menor con respecto al grupo control o la medición de base en la articulación de la rodilla (Figura 8.4).

Figura 8.4: Periodos de seguimiento (PS) en los que hubo mejoría clínica (reducción del dolor, de la rigidez y mejoría en la función física), con diferencias estadísticamente significativas, entre la aplicación de PRGF y el grupo control o la medición de base, en la articulación de la rodilla.



La mayor reducción porcentual del dolor (65.5%) en la articulación de la rodilla, por efecto de la aplicación de PRGF, se obtuvo en el estudio de Wang-Saegusa y colaboradores en el 2011 (Figura 8.5); mientras que, para la articulación temporomandibular, la mayor reducción porcentual del dolor (74.6%) se reportó en el estudio de Giacomello y colaboradores en el 2015 (Figura 8.6).

Figura 8.5: Disminución porcentual del dolor (escalas WOMAC o VAS) por efecto de la aplicación de PRGF, que presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control o la medición de base, en diferentes periodos de seguimiento, en la articulación de la rodilla.

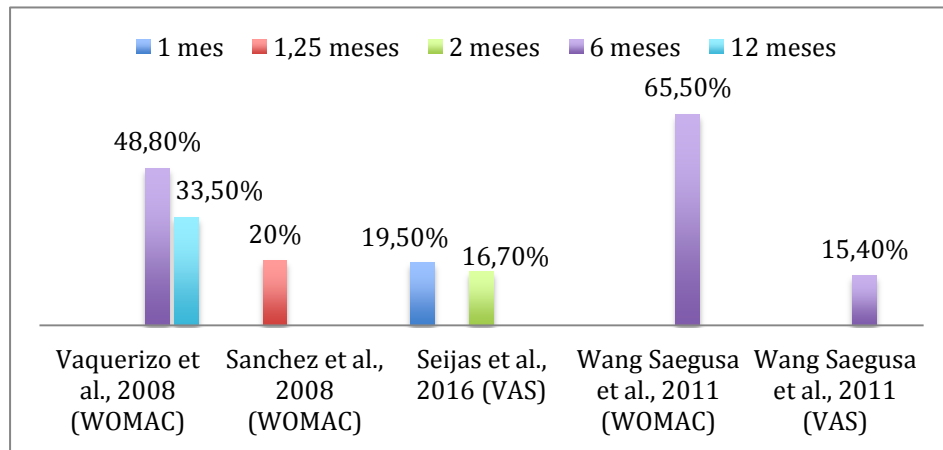
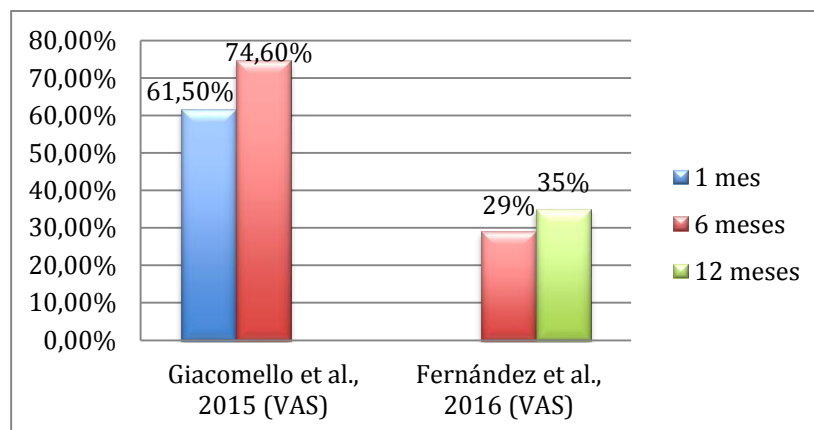


Figura 8.6: Disminución porcentual del dolor (escala VAS) por efecto de la aplicación de PRGF, que presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control o la medición de base, en diferentes periodos de seguimiento, en la articulación temporomandibular.



8.2 Características sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión sistemática

La tabla 8.3 presenta las características sociodemográficas principales de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, incluyendo el número total de participantes, la edad promedio, el género, los criterios de inclusión y exclusión utilizados. Los 15 estudios incluyeron una población total de 812 pacientes, cuya distribución de frecuencia se muestra en la figura 8.7. La distribución de frecuencia de la edad promedio de los pacientes se presenta en la figura 8.8. El porcentaje total de hombres fue superior al de mujeres en los estudios seleccionados (Figura 8.9).

Tabla 8.3: Variables sociodemográficas de los pacientes en los estudios seleccionados sobre efecto del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones.

Estudio No.	Autores	Participantes PRGF	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1	Sánchez et al., 2008	Total: 30 pacientes Edad promedio: 63.53 ± 8.91 años Mujeres: 66% Hombres: 34%	Pacientes con OA de rodilla de acuerdo al criterio de ACR	OA secundaria a enfermedad inflamatoria articular, otras enfermedades que afecten la rodilla, AO generalizada, lavado artroscópico en el año antes del tratamiento, tratamiento intraarticular en los últimos 3 meses
2	Wang-Saegusa et al., 2011	Total: 261 pacientes Edad: 48.39 ± 16.65 años Mujeres: 42 % Hombres: 58%	Tres inyecciones intra articulares de PRGF, Diagnóstico radiológico de OA, severidad OA grados Outerbridge I-IV por RNM, condropatía patelo-femoral y/o tibio-femoral, síntomas clínicos >3 meses, ambos sexos, IMC 18-35	Cuestionario no completado, ciclo inyecciones no completado, dificultad leer y escribir, impedimento físico para responder el cuestionario, no consentimiento informado, IMC <18 o >35, enfermedad poliarticular, pseudogota, hiperuricemia, inyección intra articular de AH en los últimos 6 meses, tratamiento esteroides en los últimos 3 meses, enfermedad reumática sistémica autoinmune, discracia sanguínea, tratamiento inmunosupresor o anticoagulante, enfermedad inmunosupresora, enfermedad infecciosa, lesiones malignas
3	Sánchez et al., 2012	Total: 89 pacientes Edad promedio 60.5 ± 7.9 años Mujeres: 52% Hombres: 48%	Edad 40-72 años, Diagnóstico OA tibio femoral por Rx, dolor articular >35mm según VAS (0-100 mm), severidad radiológica Ahlbäck <4, IMC 20-32, posibilidad de seguimiento	OA bilateral de rodilla que requiera infiltración en ambas rodillas, IMC ≥33, enfermedad poliarticular, deformidad mecánica severa, artroscopia en el último año, infiltración intraarticular de AH en los últimos 6 meses, enfermedad reumatoidea sistémica autoinmune, HBA1c > 7%, desórdenes sanguíneos, terapia inmunosupresora, uso de warfarina, tratamiento con esteroides en los últimos 3 meses, tratamiento con AINES 15 días antes del estudio

4	Filardo et al., 2012	Total: 72 pacientes Edad promedio 53.8 ± 14.9 años Mujeres: 28% Hombres: 72%	Pacientes con dolor crónico (>4 meses) o inflamación de la rodilla y hallazgos imagenológicos (Rx, RNM) de cambios degenerativos en la articulación	Desórdenes sistémicos (diabetes, enfermedades reumáticas, coagulopatías, enfermedad cardiovascular severa, infecciones, inmunodepresión, terapia antiagregante/anticoagulante, uso de AINES en los 5 días anteriores a la donación de sangre, Hb <11g/dL, plaquetas <150000
5	Vaquerizo et al., 2008	Total: 48 pacientes Edad promedio: 62.4 ± 6.6 años Mujeres: 66.7% Hombres: 33.3%	Edad > 50 años, síntomas clínicos > 6 meses, Kellgren-Lawrence II-IV, no AINES u esteroides en los últimos 3 meses	Inyección intraarticular de AH en los últimos 6 meses, deformidad mecánica severa, alergia a AH, tratamiento anticoagulante que no puede ser revertido temporalmente, enfermedad infecciosa o poliarticular, enfermedad reumática sistémica autoinmune, discrasia sanguínea, enfermedad inmunosupresora, IMC > 40, lesiones malignas
6	Seijas et al., 2013	Total: 23 pacientes Edad: entre 18-65 años	Edad 18-65 años, ruptura completa LCA, primer procedimiento quirúrgico en rodilla evaluada	Ruptura parcial LCA, cirugía revisión (ruptura del injerto), enfermedades concomitantes (infección, oncológicas, colágeno, tejido blando, hematológicas), incapacidad para toma de RNM, incapacidad de cumplir seguimiento
7	Valentí et al., 2014	Total: 50 pacientes Edad promedio 27.4 años Mujeres: 16% Hombres: 84%	Diagnóstico: disrupción de LCA por un ortopedista, evaluación laxitud por test de Lachman y RNM, sin cirugía previa, rodilla contralateral sana	Patología de rodilla previa, síntomas antes de la ruptura del LCA
8	Seijas et al., 2016	Total: 23 pacientes Edad: entre 18-65 años Mujeres: 13% Hombres: 87%	Edad 18-65 años, ruptura completa LCA, primer procedimiento quirúrgico en rodilla evaluada	Ruptura parcial LCA, cirugía revisión (ruptura del injerto), enfermedades concomitantes (infección, oncológicas, colágeno, tejido blando, hematológicas), incapacidad para toma de RNM, incapacidad de cumplir seguimiento
9	Giacomello et al., 2015	Total: 13 pacientes Edad promedio 47.64 años ± 7.51 Mujeres: 84% Hombres: 16%	Desplazamiento discal anterior sin reducción de ATM asociado a dolor crónico en reposo y durante movimientos funcionales, no uso de terapias farmacológicas antiinflamatorias	Desplazamiento discal anterior con reducción, uso de terapias farmacológicas antiinflamatorias
10	Fernández et al., 2016	Total: 42 pacientes Edad promedio 36.7 ± 6.3 años Mujeres: 95% Hombres: 5%	Evidencia en RNM de desplazamiento discal anterior sin reducción, signos y síntomas unilaterales, alteraciones degenerativas del componente óseo articular	Afectación articular bilateral, cirugía ATM previa (incluyendo infiltraciones y artrocentesis), historia de fractura mandibular, enfermedad autoinmune o de tejido conectivo, uso concomitante de esteroides, relajantes musculares o narcóticos, enfermedad psiquiátrica severa, imposibilidad de toma de imágenes, contraindicación médica al tratamiento
11	Mei-Dan et al., 2012	Total: 15 pacientes. Edad promedio 42.8 ± 18.1 años Mujeres: 20% Hombres: 80%	Terapia previa no operatoria de inmovilización temporal, uso de AINES, uso de muletas	No deambulación, cambios osteoartroticos e imágenes, infección articular previa, hipersensibilidad/alergia a AH, mujeres en embarazo/lactancia, enfermedad sistémica concomitante, heridas abiertas o úlceras en piel, terapia anticoagulante o tiempo sangrado excesivo, inyección intra articular miembro inferior, cirugía en los últimos 6 meses

12	Laver et al., 2014	Total: 8 pacientes Edad promedio 22.6 ± 4.2 años Mujeres: 12.5 % Hombres: 87.5%	Esguince alto tobillo con dolor y sensibilidad sobre los ligamentos antero-inferior tibio-fibular, ensanchamiento de sindesmosis en ultrasonido	Inestabilidad sindesmótica severa (diastasis franca en radiografías planas), cirugía previa, síntomas pre existentes de inestabilidad de tobillo
13	Sánchez et al., 2012	Total: 40 pacientes Edad promedio 56 ± 11.9 años. Mujeres: 27% Hombres: 73%	OA severa cadera unilateral	Edad <30 años, protrusión acetabular, migración concéntrica de cabeza femoral, cirugía extensa en articulación a tratar, deformidad excesiva, OA de cadera bilateral, enfermedad reumática concomitante, inyección de AH en los últimos 3 meses,
14	Kirchner et al., 2016	Total: 86 pacientes Edad promedio 56.63 años Mujeres: 54% Hombres: 46%	Pacientes con dolor de espalda baja y síntomas de lumbago y/o ciática por al menos 3 meses, no respuesta a manejo con AINES o drogas miorelajantes, síndrome cirugía espalda fallida, edad > 18 años	Enfermedad aguda, alcoholismo, enfermedad mental o condiciones psicológicas relacionadas con el dolor
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	Total: 32 pacientes Edad promedio 56 años Mujeres: 56% Hombres: 44%	Diagnóstico: desgarro manguito rotador basados en examen clínico e imagenológico, cooperación con seguimiento	Desgarros masivos, anemia, trombocitopenia, diabetes mellitus

OA: Osteoartritis; PRGF: Plasma rich growth factors; AH: Ácido hialurónico; AINES: Anti inflamatorios no esteroideos; IMC: Índice de masa corporal; ACR: American College of Rheumatology; VAS: Visual Analogue Scale; Rx: Radiografía; RNM: Resonancia Nuclear Magnética; Hb: Hemoglobina; HBA1c: Hemoglobina glicosilada; LCA: Ligamento Cruzado Anterior; ATM: Articulación temporomandibular.

Figura 8.7: Distribución de frecuencia del número de pacientes en los estudios seleccionados (n=15).

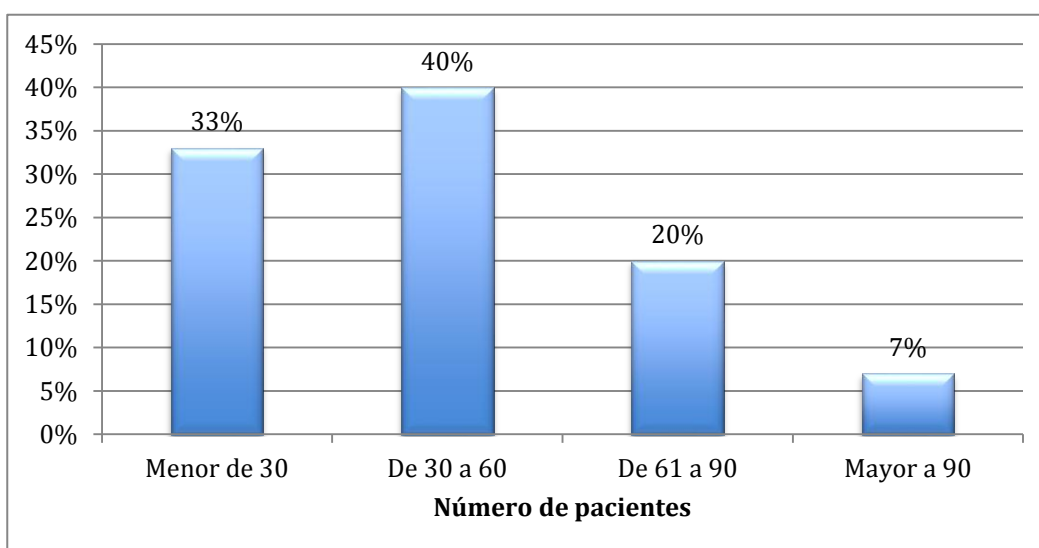


Figura 8.8: Distribución de frecuencia de la edad promedio de los pacientes participantes en los estudios seleccionados (n=13, 2 estudios no indican edad promedio).

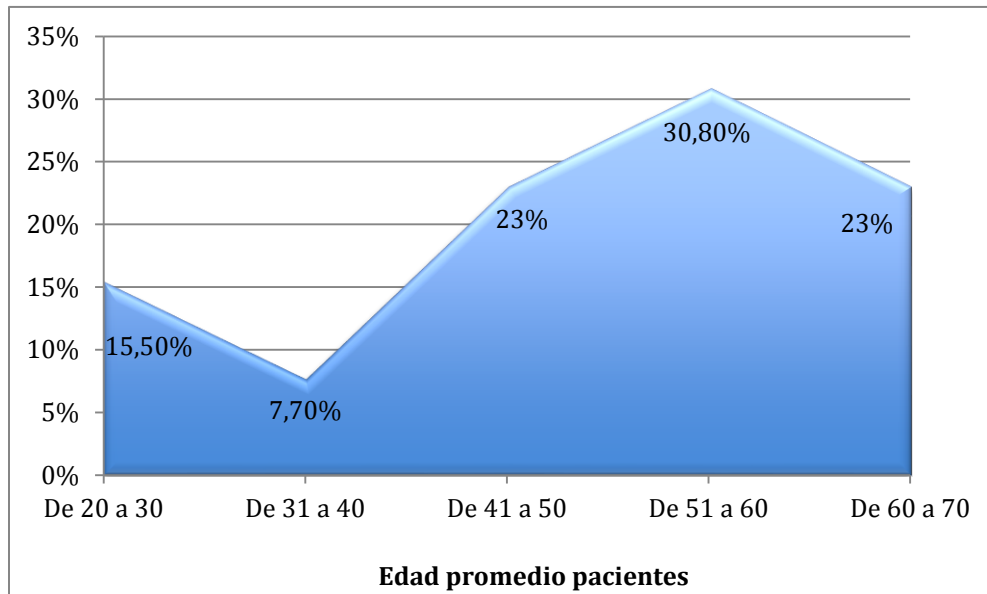
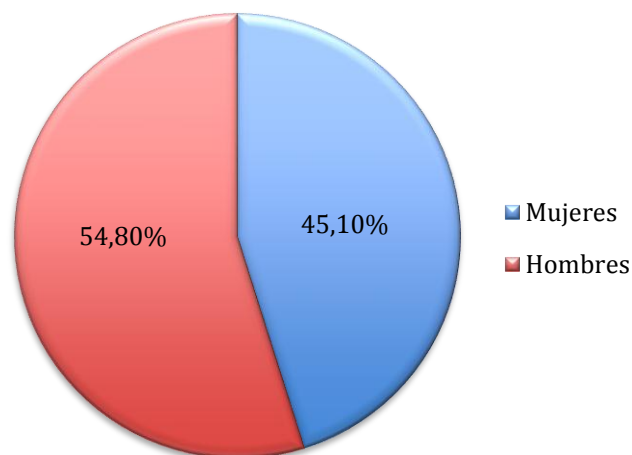


Figura 8.9: Porcentaje promedio de hombres y mujeres participantes en los estudios seleccionados (n=14, $\sigma=26,8$).



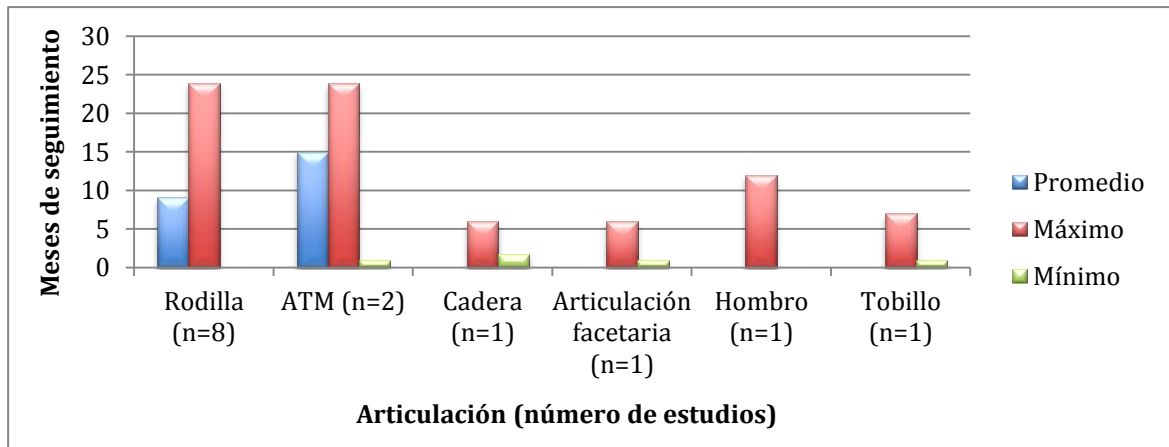
8.3 Periodos de seguimiento de los tratamientos aplicados en los estudios seleccionados

El periodo de seguimiento de los pacientes varió desde 24 horas hasta 24 meses. En cinco estudios se tuvo una evaluación única (6, 55, 56,59, 67), mientras que en tres estudios hubo cinco o más periodos de seguimiento (58, 60, 62), como se muestra en la tabla 8.4. La duración de seguimiento de acuerdo a la articulación en los estudios seleccionados se muestra en la figura 8.10.

Tabla 8.4: Tiempos de seguimiento de los pacientes en los estudios seleccionados sobre efecto del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones.

Estudio No.	Autores	Periodo de seguimiento / Evaluación	Articulación tratada
1	Sánchez et al., 2008	1.25 meses	Rodilla
2	Wang-Saegusa et al., 2011	6 meses	Rodilla
3	Sánchez et al., 2012	6 meses	Rodilla
4	Filardo et al., 2012	2, 6 y 12 meses	Rodilla
5	Vaquerizo et al., 2008	6 y 12 meses	Rodilla
6	Seijas et al., 2013	1, 2, 4, 6, 9, 12 meses	Rodilla
7	Valentí et al., 2014	24 horas	Rodilla
8	Seijas et al., 2016	1, 2, 4, 6, 9, 12, 24 meses	Rodilla
9	Giacomello et al., 2015	1 y 6 meses	Articulación temporomandibular
10	Fernández et al., 2016	3, 6, 12, 18 y 24 meses	Articulación temporomandibular
11	Mei-Dan et al., 2013	1, 3 y 7 meses	Tobillo
12	Laver et al., 2014	Tiempo hasta el retorno a la actividad deportiva	Tobillo
13	Sánchez et al., 2012	1.75 y 6 meses	Cadera
14	Kirchner et al., 2016	1, 3 y 6 meses	Articulación facetaria lumbar
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	12 meses	Hombro

Figura 8.10: Duración del periodo de seguimiento para cada articulación de los estudios seleccionados (n=14, 1 estudio no indicó periodo de seguimiento final).



8.4 Técnicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

En todos los estudios y para todas las articulaciones tratadas (rodilla, articulación temporomandibular, tobillo, cadera, articulación facetaria lumbar y hombro) la técnica de aplicación del plasma rico en factores de crecimiento fue mediante infiltración (Tabla 8.5). La única variación fue en la cantidad (mL) de PRGF infiltrado (Figura 8.11).

Figura 8.11: Cantidad de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) infiltrado a los pacientes en los estudios seleccionados (n=13, 2 estudios no indican dosis).

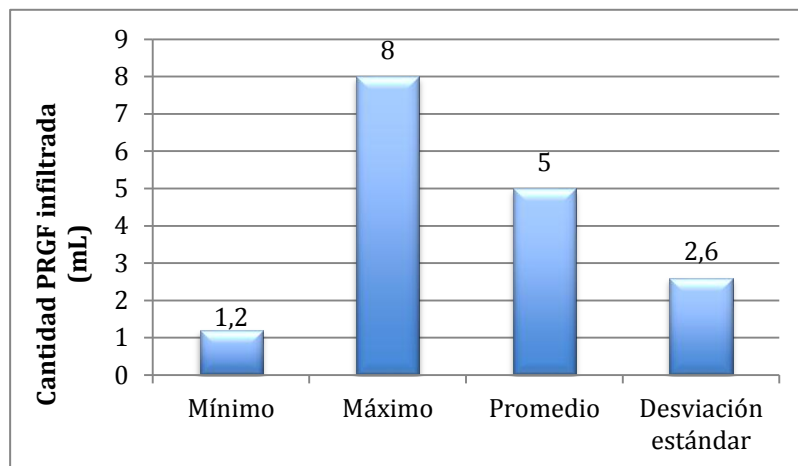


Tabla 8.5: Técnicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en las diferentes articulaciones.

Estudio No.	Autores	Técnicas de aplicación	Articulación tratada
1	Sánchez et al., 2008	Infiltración PRGF en rodilla afectada (6-8 mL)	Rodilla
2	Wang-Saegusa et al., 2011	Infiltración PRGF rodilla afectada (1.2 mL)	Rodilla
3	Sánchez et al., 2012	Infiltración PRGF en rodilla afectada (8 mL)	Rodilla
4	Filardo et al., 2012	Infiltración PRGF en rodilla afectada (5 mL)	Rodilla
5	Vaquerizo et al., 2013	Infiltración PRGF en rodilla afectada (8 mL)	Rodilla
6	Seijas et al., 2013	Infiltración PRGF en rodilla afectada (2 mL)	Rodilla
7	Valentí et al., 2014	Infiltración PRGF en rodilla afectada (2 mL)	Rodilla
8	Seijas et., 2016	Infiltración PRGF en rodilla afectada (3 mL)	Rodilla
9	Giacomello et al., 2015	Infiltración PRGF en rodilla afectada (3 mL)	Articulación Temporomandibular
10	Fernández et al., 2016	Infiltración PRGF ATM afectada (8 mL)	Articulación Temporomandibular
11	Mei-Dan et al., 2012	Infiltración intraarticular PRGF (2 mL)	Tobillo
12	Laver et tal., 2014	Infiltración intraarticular PRGF (no indican cantidad)	Tobillo
13	Sánchez et al., 2012	Infiltración PRGF cadera afectada (8 mL)	Cadera
14	Kirchner et al., 2016	Infiltración PRGF (6.5 mL) intraarticular, intradiscal y peridural	Articulación facetaria lumbar
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	Infiltración PRGF intratendinal (2 mL)	Hombro

8.5 Protocolos de preparación de plasma rico en factores de crecimiento utilizados en los estudios

En la tabla 8.6 se resumen los protocolos utilizados para la obtención de plasma rico en factores de crecimiento. En general hubo muy poca variación entre las diferentes técnicas utilizadas y la mayoría siguen el protocolo propuesto por Anitua y colaboradores (48). El protocolo de preparación se esquematiza en la figura 8.12.

Tabla 8.6: Protocolos de preparación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en los diferentes estudios.

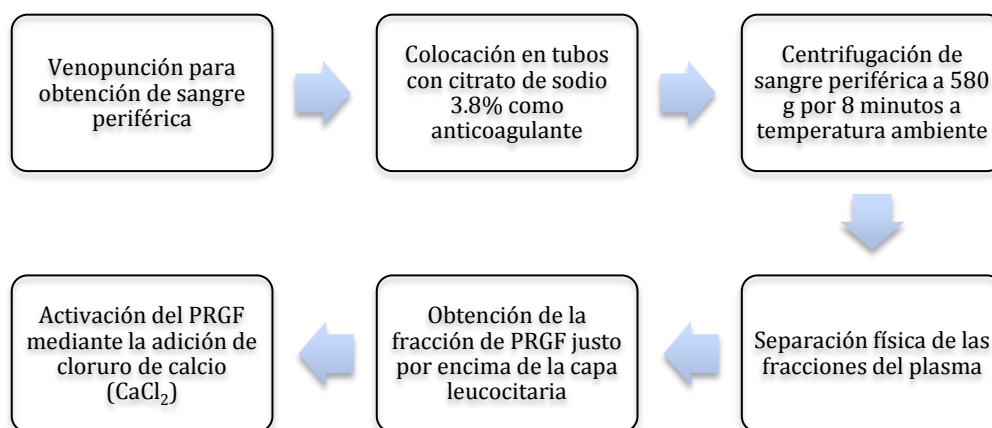
Estudio No.	Autores	Protocolo de preparación	Articulación tratada
1	Sánchez et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 34 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 9 cc con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 640 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria y se colocó en tubos vacíos f) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio hasta alcanzar una concentración de 28.8 mM 	Rodilla
2	Wang-Saegusa et al., 2011	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 20 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 5 mL con citrato de sodio como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 1800 rpm por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomó el PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio 10% 	Rodilla
3	Sánchez et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 36 mL de sangre periférica. b) Colocación en 4 tubos con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Colocación de todas las fracciones de 2 mL en un solo tubo (total 8 mL) antes de la infiltración. g) Activación del PRGF mediante adición de 400 µL de cloruro de calcio 	Rodilla

4	Filardo et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 36 mL de sangre periférica. b) Colocación en 4 tubos de 9 mL. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomó la fracción de PRGF que quedó por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio al 10% a la fracción de PRGF 	Rodilla
5	Vaquerizo et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 36 mL de sangre periférica. b) Colocación en 4 tubos con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Colocación de todas las fracciones de 2 mL en un solo tubo (total 8 mL) antes de la infiltración. g) Activación del PRGF mediante adición de 400 µL de cloruro de calcio 	Rodilla
6	Seijas et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 10-20 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 5 mL con citrato de sodio 10% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 160 g por 6 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron 1.2 mL de PRGF f) Activación del PRGF mediante adición de 50 µL de cloruro de calcio al 10% 	Rodilla
7	Valentí et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 40 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 9 cc con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g y 1800 rpm por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio 10% 	Rodilla
8	Seijas et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 34 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 9 cc con citrato de sodio como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 1800 rpm por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio 10% hasta alcanzar una concentración de 28,8 mM. 	Rodilla

9	Giacomello et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 36 mL de sangre periférica. b) Colocación en 4 tubos con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Colocación de todas las fracciones de 2 mL en un solo tubo (total 8 mL) antes de la infiltración. g) Activación del PRGF mediante adición de 400 µL de cloruro de calcio 	Articulación Temporomandibular
10	Fernández et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 36 mL de sangre periférica. b) Colocación en 4 tubos con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Colocación de todas las fracciones de 2 mL en un solo tubo (total 8 mL) antes de la infiltración. g) Activación del PRGF mediante adición de 400 µL de cloruro de calcio 	Articulación Temporomandibular
11	Mei-Dan et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 18 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 9 mL con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 640 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomó 1 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición cloruro de calcio hasta alcanzar una concentración final de 22.8 mM. 	Tobillo
12	Laver et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 20 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 5 mL con citrato de sodio como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 460 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomó 1.5 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición cloruro de calcio hasta alcanzar una concentración final de 22.8 mM. 	Tobillo
13	Sánchez et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 40 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Colocación de todas las fracciones de 2 mL en un solo tubo (total 8 mL) antes de la infiltración. g) Activación del PRGF mediante adición de cloruro de calcio 10% hasta lograr una concentración de 22.8 mM. 	Cadera

14	Kirchner et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 20-36 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 9 mL con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 580 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomaron los 2 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición de 20 µL cloruro de calcio 10% 	Articulación facetaria lumbar
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> a) Venopunción para obtención de 18-27 mL de sangre periférica. b) Colocación en tubos de 4.5 mL con citrato de sodio 3.8% como anticoagulante. c) Centrifugación de la sangre extraída a 460 g por 8 minutos a temperatura ambiente d) Separación física de las fracciones de plasma. e) Se tomó 1 mL de PRGF que quedaron por encima de la serie roja y la capa leucocitaria, evitando la toma de leucocitos. f) Activación del PRGF mediante adición cloruro de calcio 10% (50 µL/ mL de PRGF) 	Hombro

Figura 8.12: Esquema del protocolo básico de preparación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) utilizado en los estudios seleccionados



8.6 Eventos adversos asociados a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en los diferentes estudios

La tabla 8.7 muestra los eventos adversos reportados en los diferentes estudios. En ocho de ellos (56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 67) no se reportan eventos adversos; en los siete

estudios restantes (6, 7, 55, 62, 63, 65, 66) solo se informa de eventos adversos leves.

Tabla 8.7: Eventos adversos asociados a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).

Estudio No.	Autores	Pacientes PRGF	Eventos adversos	Articulación tratada
1	Sánchez et al., 2008	Total: 30 pacientes	Dolor moderado a la inyección, inflamación corta duración, re-acumulación de efusión en algunos pacientes	Rodilla
2	Wang-Saegusa et al., 2011	Total: 261 pacientes	No se reporta ningún evento adverso	Rodilla
3	Sánchez et al., 2012	Total: 89 pacientes	Un paciente presentó dolor post inyección; este evento adverso fue resuelto y no tuvo efectos importantes para el paciente	Rodilla
4	Filardo et al., 2012	Total: 72 pacientes	No hubo eventos adversos severos durante el tratamiento o periodo de seguimiento	Rodilla
5	Vaquerizo et al., 2013	Total: 48 pacientes	Un total de 7 pacientes con reacción dolorosa post inyección; estos eventos adversos fueron resueltos	Rodilla
6	Seijas et al., 2013	Total: 23 pacientes	No se reportaron eventos adversos	Rodilla
7	Valentí et al., 2014	Total: 50 pacientes	No hubo eventos adversos severos durante el tratamiento o periodo de seguimiento	Rodilla
8	Seijas et al., 2016	Total: 23 pacientes	No se reportaron eventos adversos	Rodilla
9	Giacomello et al., 2015	Total: 13 pacientes	No se reportaron eventos adversos	Articulación Temporomandibular
10	Fernández et al., 2016	Total: 42 pacientes	No hubo eventos adversos mayores; solamente dos pacientes sufrieron extravasación de suero y se reportó sangrado en espacio articular superior durante la realización de seis artroscopias	Articulación Temporomandibular
11	Mei-Dan et al., 2012	Total: 15 pacientes	Hubo dolor agudo moderado en un paciente y la mayoría presentaron molestia y presión mecánica en el sitio de la inyección	Tobillo
12	Laver et al., 2014	Total: 8 pacientes	No hubo ningún evento adverso	Tobillo
13	Sánchez et al., 2012	Total: 40 pacientes	Un paciente presentó una erupción cutánea moderada y la mayoría de los pacientes reportó sensación de pesadez en la articulación tratada	Cadera
14	Kirchner et al., 2016	Total: 86 pacientes	No hubo eventos adversos mayores; un total de cinco pacientes presentaron dolor de cabeza y un total de 7 paciente presentaron hematomas en la piel	Articulación facetaria lumbar
15	Ruiz-Moneo et al., 2013	Total: 32 pacientes	No hubo ningún evento adverso	Hombro

9. Discusión

9.1 Riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática

Los problemas con el diseño y la implementación de los estudios de investigación en salud hacen surgir interrogantes acerca de la validez de sus resultados, ya que la evidencia empírica apoya esta inquietud (54).

La Colaboración Cochrane recomienda una herramienta específica para evaluar el riesgo en cada estudio incluido, a partir de siete criterios. La valoración para cada criterio incluye la respuesta a una pregunta, en la que las respuestas “Sí” indican un bajo riesgo de sesgo, “No” indican un alto riesgo de sesgo, y “Poco claro” indican falta de información o incertidumbre acerca del posible sesgo (54).

La evaluación de la validez de los estudios incluidos en una revisión, siguiendo la metodología Cochrane, hace énfasis en el riesgo de sesgo de sus resultados, es decir, el riesgo de que los mismos sobrestimen o subestimen el verdadero efecto de la intervención (54).

Los resultados presentados en la figura 8.1 muestran que, de los 15 estudios seleccionados, solamente tres no presentaban riesgo de sesgo para ninguno de los siete criterios que considera la metodología de análisis. Seis de los estudios presentaban al menos tres criterios con riesgo poco claro. Los resultados de este análisis sugieren que es necesario afinar el diseño, la conducción, el análisis y reporte de las investigaciones. Para ello es necesario que los ensayos clínicos sean bien planificados y desarrollados, siguiendo los criterios de la investigación científica. Factores como la aleatorización de los tratamientos y pacientes, la determinación del tamaño de la muestra o de la población

de pacientes participando en el estudio con base en los procedimientos estadísticos establecidos es indispensable. Otros factores como el cegamiento de pacientes y de los investigadores a los tratamientos aplicados también deben ser cuidadosamente planificados, antes de iniciar las investigaciones.

Como se indica en varios de los estudios, una limitación importante para evaluar el efecto del PRGF en diferentes articulaciones, es la dificultad real de encontrar en un momento determinado, el número suficiente de pacientes con afectación de la articulación correspondiente, por ejemplo, rodilla, cadera, tobillo, articulación temporomandibular, hombro, entre otros, y que además la muestra o la población de pacientes cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio.

Llama la atención que en los estudios con menos riesgo de sesgo (57, 60, 62, 64, 69) los resultados sobre la efectividad del PRGF en el tratamiento de lesiones articulares es menos convincente, ya que solo Sánchez y colaboradores en el 2012 y Seijas y colaboradores en el 2013, obtuvieron resultados que respaldan la conclusión que el PRGF es efectivo para el tratamiento de desórdenes articulares.

9.2 Efectividad del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) en el tratamiento de desórdenes articulares

La mayoría de los estudios (80%) incluidos en esta revisión sistemática muestran que el uso de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) fue eficaz y seguro como tratamiento para desórdenes articulares, ya sea en la rodilla, en la articulación temporomandibular, en el tobillo, en la cadera, en la articulación facetaria lumbar o en el hombro.

De los estudios relacionados con la articulación de la rodilla, siete de las ocho investigaciones obtuvieron resultados que respaldan la efectividad del PRGF en el tratamiento de afectaciones de esta articulación, como se indica a continuación:

Sánchez y colaboradores en el 2008, concluyen que, aunque los resultados obtenidos son preliminares y deben ser evaluados en un ensayo clínico aleatorizado, los mismos

proporcionan información útil sobre la seguridad y efectividad del PRGF en el tratamiento de la OA de rodilla y abre nuevas perspectivas sobre los tratamientos autólogos para las enfermedades articulares (55).

Por su parte, Wang–Saegusa y colaboradores en el 2011, concluyen que la infiltración intraarticular de PRGF en pacientes con OA de rodilla tiene efectos locales efectivos y temporales que reducen el dolor y restauran la función física de la articulación, sin provocar eventos adversos locales o sistémicos, mejorando así su calidad de vida. Con base en esos resultados favorables, los autores consideran el PRGF como una terapia efectiva para el tratamiento de la OA de rodilla (56).

Sánchez y colaboradores en el 2012, también concluyen que el PRGF mostró resultados superiores a corto plazo en comparación con el ácido hialurónico en un estudio aleatorizado controlado, en el alivio de los síntomas de OA leve a moderada de rodilla (6).

También, Filardo y colaboradores en el 2012 obtuvieron una mejora clínica significativa, con respecto al nivel basal, con la aplicación de PRGF en el tratamiento de lesiones degenerativas de cartílago de rodilla y OA, y concluyen que el procedimiento es útil para el tratamiento de la patología articular de rodilla (57).

Vaquerizo y colaboradores en el 2013, concluyen que el PRGF es seguro y significativamente superior al ácido hialurónico en el análisis de eficacia primaria y secundaria a las 24 y 48 semanas, proporcionando una mejora clínica significativa, reduciendo el dolor, mejorando la rigidez articular y la función física, con respecto a los niveles basales, en pacientes con OA de rodilla. Con base en esos resultados, sugieren que el tratamiento con PRGF debe considerarse en el manejo de pacientes con OA de rodilla (7).

Seijas y colaboradores en el 2013, al evaluar la velocidad de cicatrización del sitio donante en reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla con injerto patelar, obtuvieron que el grupo de pacientes en los que se utilizó PRGF mostró una regeneración más temprana del sitio donante con respecto al grupo control en los primeros dos y cuatro meses de seguimiento (58).

También Seijas y colaboradores en el 2016, al evaluar la aplicación de PRGF en la reducción del dolor en la rodilla posterior a la reconstrucción del ligamento cruzado anterior de esta articulación, obtuvieron resultados significativos de reducción del dolor durante los dos primeros meses postoperatorios, aunque esos resultados no se mantuvieron a largo plazo (60).

A diferencia de los estudios anteriores, Valenti y colaboradores en el 2014, concluyen que el PRGF utilizado en la reconstrucción con aloinjerto del ligamento cruzado anterior de la rodilla, se asoció con una reducción del edema y los parámetros inflamatorios, pero no se pudo demostrar ningún tipo de beneficio en la maduración del injerto con base en los análisis de resonancia magnética, ni tampoco una recuperación más rápida o regreso temprano a la actividad deportiva de los pacientes. No se evidenció además mejoría del dolor con respecto al grupo control (59).

Para el caso de la articulación temporomandibular (ATM), se tuvieron dos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Giacomello y colaboradores en el 2015, evaluaron la efectividad del PRGF en el tratamiento de la OA de ATM, teniendo como resultado, que todos los pacientes tuvieron una desaparición completa o parcial de la sintomatología dolorosa después de la primera inyección de PRGF, mientras que con la segunda infiltración, se garantizó una mejora posterior, en términos de desaparición del dolor y rango de apertura oral, mejorando la flexibilidad de sistema articular (61). Resultados menos prometedores obtuvieron Fernández y colaboradores en el 2015 al evaluar la eficacia de la aplicación de PRGF posterior a la artroscopia de ATM, en pacientes con desarreglos internos estadio Wilkes IV, ya que aunque en todos los tiempos de seguimiento se obtuvieron mejores resultados en términos de reducción del dolor y mejora en la apertura oral, con respecto al grupo control, los resultados fueron estadísticamente significativos sólo para la reducción del dolor a los 6 y 12 meses de seguimiento, no así a los 18 ni a los 24 meses posterior a la intervención quirúrgica (62).

Para la articulación del tobillo también se tuvieron dos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y en ambos, los resultados indican efectos beneficiosos del uso de PRGF. Así Mei-Dan y colaboradores en el 2012, obtuvieron que el tratamiento de lesiones osteocondrales del tobillo con inyecciones intraarticulares de PRGF resultó en

una disminución del dolor, la rigidez y en un aumento de la función articular durante al menos seis meses, con mínimos efectos adversos. Por ello consideran al PRGF como una opción de primera línea para el tratamiento de lesiones osteocondrales del tobillo (63). Por su parte, Laver y colaboradores en el 2014, obtuvieron que los atletas que sufren de esguince alto de tobillo se benefician de inyecciones de PRGF, ya que deben esperar un tiempo más corto para reintegrarse al deporte y tienen una rápida estabilización de la sindesmosis, con disminución del dolor residual a largo plazo (64).

La revisión de literatura realizada identificó un artículo, que reunía los criterios de inclusión, para cada una de las articulaciones siguientes: cadera, articulación facetaria lumbar y hombro, sobre el uso de PRGF, con las conclusiones que se discuten a continuación:

Sánchez y colaboradores en el 2012, en un estudio prospectivo no controlado, respaldan la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de las inyecciones de PRGF para el alivio del dolor y la mejora de la función de la articulación en pacientes con OA de la cadera, aunque el número de pacientes fue muy limitado (65).

Kirchner y colaboradores en el 2016, concluyen que las infiltraciones de PRGF, guiadas por fluoroscopia, de discos intervertebrales y articulaciones facetarias, en pacientes con dolor crónico de espalda baja, resultaron en una reducción significativa del dolor y pueden ser una terapia alternativa para esta dolencia (66).

Resultados diferentes obtuvieron Ruiz-Moneo y colaboradores en el 2013, en el estudio clínico sobre el uso de PRGF en la reparación artroscópica de los desgarros del manguito rotador del hombro, ya que no se observaron diferencias en la curación o mejoría en la función de esta articulación durante las evaluaciones postquirúrgicas de un año de seguimiento clínico y radiológico (67).

9.3 Mecanismos mediante los cuales el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) contribuye al tratamiento de los desórdenes articulares

En la mayoría de estudios analizados en esta revisión sistemática, se discuten los mecanismos a través de los cuales, el plasma rico en factores de crecimiento, actúa para contribuir al tratamiento de lesiones y enfermedades articulares.

En el estudio de Sánchez y colaboradores en el 2008, sobre uso de PRGF para el tratamiento de OA de rodilla, se indica que la comprensión actual del TGF- β 1 sugiere que es esencial para la integridad del cartílago y una herramienta poderosa para prevenir o reparar el cartílago dañado. Por lo tanto, la administración intraarticular del PRGF podría retardar o prevenir la progresión de la degeneración articular. A nivel catabólico, el PRGF también proporciona una fuente exógena de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) y α 2-macroglobulina, esta última es un inhibidor natural de la actividad de la endoproteinasa, que pueden inhibir también la actividad de la metaloproteinas, además de prevenir la descomposición o desdoble del cartílago (20, 41, 55). También indican que la naturaleza autóloga de esta terapia es muy relevante en el manejo de la OA, que principalmente afecta a personas mayores de 60 años, que son más propensos a la toxicidad de los fármacos (55)

Wang–Saegusa y colaboradores en el 2011, en su estudio sobre el efecto de PRGF para el tratamiento de OA de rodilla, mencionan que el PDGF obtenido de sangre autóloga es una proteína con la capacidad de estimular los condrocitos para regenerar el cartílago y que los condrocitos tratados con PRGF mostraron evidentes incrementos de la síntesis de proteoglicanos y colágeno (56, 68). También mencionan que el plasma rico en plaquetas aumenta la proliferación de células madre mesenquimales y su diferenciación condrogénica (41, 56, 69). Estos investigadores también indican que muchos de los tratamientos aplicados en OA tienen repercusiones sistémicas, pero que la infiltración intraarticular de PRGF autólogo fue bien tolerada durante todo el período de estudio y no hubo complicaciones, lo cual también ha sido reportado en múltiples estudios (56, 58, 59, 60). La seguridad de PRGF es dada por la secreción antibacterial de las proteínas liberadas por las plaquetas que participan directamente en la eliminación de bacterias durante la sepsis. La capacidad de las plaquetas para reducir el dolor se debe a una supresión de la fase inflamatoria y a un nivel relativamente bajo de interleuquinas.

Además, se ha informado que las células permanecen fenotípicamente estables en presencia de PRGF (41, 46, 56).

En el estudio de Sánchez y colaboradores en el 2012, para evaluar la eficacia y seguridad del PRGF como tratamiento para la OA de rodilla, se indica que el estrés mecánico y los factores de crecimiento juegan un papel central en la modulación de la expresión fenotípica de los condrocitos. El conjunto de factores de crecimiento obtenidos de plasma rico en plaquetas disminuye la activación del factor nuclear kB, una vía principal implicada en la patogénesis de la OA, que se caracteriza por un ambiente articular catabólico e inflamatorio (6, 70). Además, las proteínas autólogas flotantes, también inhiben la producción de metaloproteínasa de matriz por interleuquina 1 β y NTF- α , estimulando a los condrocitos articulares (6).

Filardo y colaboradores en el 2012, en su estudio sobre la eficacia de PRGF para el tratamiento de lesiones degenerativas de cartílago de rodilla y osteoartritis (OA), mencionan, citando a Anitua y colaboradores, que los factores de crecimiento autólogos secretados por las plaquetas, pueden tener efectos terapéuticos en la OA, modulando la biología de las células sinoviales, y reportan un aumento de la concentración de ácido hialurónico (HA) y estabilización de la angiogénesis después de la exposición al concentrado plaquetario (57, 71). También se menciona que el plasma rico en plaquetas favorece una expansión celular acelerada y una mejora en la proliferación de células madre mesenquimales y en la diferenciación condrogénica in vitro (57, 69).

El estudio de Vaquerizo y colaboradores en el 2013, también evaluó la eficacia del PRGF en el tratamiento de la OA de rodilla. Ellos indican que además del estrés mecánico, muchos de los factores de crecimiento y proteínas liberadas del andamio de fibrina del PRGF pueden desempeñar un papel fundamental en la reparación o regeneración del cartílago dañado. Por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas promueve la proliferación de los condrocitos. El IGF-I estimula la síntesis de proteoglicanos, mientras que el TGF- β , ejerce un papel crítico sobre la diferenciación de células madre mesenquimales y la deposición de la matriz. El sobrenadante de proteínas autólogas también reduce los efectos supresores de la interleuquina-1 sobre la síntesis de proteoglicanos en el cartílago (7, 20, 41, 72).

El estudio de Seijas y colaboradores en el 2013, al evaluar la velocidad de cicatrización del sitio donante en reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla con injerto patelar, reportan que el uso de PRGF ha demostrado un aumento celular en tejidos tendinosos, dado principalmente por un aumento en los niveles de colágeno. Estudios en modelo animal, realizados en perros, sugieren un papel del PRGF en promover la síntesis de matriz extracelular, posterior a la reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla (58).

En el estudio sobre la efectividad del tratamiento de la osteoartritis de la articulación temporomandibular mediante PRGF, Giacomello y colaboradores en el 2015, explican que los resultados exitosos del tratamiento se deben probablemente a la liberación, tanto en las áreas intraarticulares como periarticulares y de las moléculas presentes en los gránulos de las plaquetas, muchas de ellas conocidas como factores de crecimiento. Su efecto consiste en una neovangiogénesis rápida, que es necesaria para reparar los tejidos dañados, además de la quimiotaxis para los macrófagos y para los fibroblastos, los cuales favorecen la diferenciación y la maduración para curar los tejidos inflamados y dañados (20, 41, 61). Ellos destacan, particularmente, que el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) parece estar muy implicado en la eliminación del dolor y su acción resulta fundamental en la neoangiogénesis inducida por la presencia de la heparina liberada por los mastocitos presentes en los tejidos dañados. Además, que muchas sustancias liberadas por las plaquetas están implicadas en la cicatrización y regeneración del cartílago, en la síntesis de matriz y en la proliferación de condrocitos (41, 61). Los autores consideran que las inyecciones articulares de PRGF representan un método muy eficiente para controlar el dolor y mejorar la movilidad de la ATM (61).

Mei-Dan y colaboradores en el 2012, evaluaron la eficacia del PRGF en la reducción del dolor y la discapacidad causada por lesiones osteocondrales del tobillo y dan una amplia argumentación de los mecanismos a través de los cuales este tratamiento actúa de manera exitosa. Ellos destacan varios papeles cruciales de los factores de crecimiento en la reparación de articulaciones. Por ejemplo, el TGF- β 1 es esencial para la integridad del cartílago y es una herramienta poderosa para prevenir o reparar el cartílago dañado (63, 73). Este factor de crecimiento está en su forma latente mientras está en las plaquetas y es activado por TSP-1 (trombospondina), que también es liberado de los gránulos α de las plaquetas que se encuentran en el PRGF. Como resultado, la administración intra

articular de PRGF podría retardar o prevenir la progresión de la degeneración del cartílago articular (63).

Estos mismos autores también argumentan que el PRGF es una fuente exógena de TIMPs, que son inhibidores naturales de la endoproteinasa que pueden inhibir la actividad de las metaloproteinasas que degradan el colágeno, además de prevenir la degradación del cartílago. El plasma rico en plaquetas también mejora la calidad del líquido sinovial, induciendo la secreción endógena de ácido hialurónico por parte de las células sinoviales, teniendo como resultado una acción antiinflamatoria y aumento del flujo del líquido sinovial, normalizando su síntesis, inhibiendo la degradación del ácido hialurónico endógeno y aliviando el dolor articular. Los resultados favorables obtenidos en el estudio y todos estos elementos los lleva a recomendar el PRGF como tratamiento de primera línea para tratamiento de lesiones osteocondrales del tobillo (63).

Laver y colaboradores en el 2014, evaluaron el efecto del PRGF como tratamiento para el esguince alto de tobillo en atletas de élite, con resultados favorables y significativos y discuten los mecanismos de acción de este tratamiento. Indican que las plaquetas liberan factores biológicamente activos (factores de crecimiento) en la zona de la lesión, que promueven la curación, la velocidad de recuperación y la función de la articulación (64).

Los autores indican que el PRGF, que es libre de leucocitos, resulta eficaz para transferir múltiples citoquinas y factores de crecimiento, incluyendo PDGF, TGF- β 1 y VEGF, de manera simultánea al ligamento lesionado. Una mayor disponibilidad del VEGF y del factor de crecimiento de hepatocitos en el sitio de la lesión, puede potencialmente promover la rápida formación de suministro sanguíneo al ligamento lesionado y mejorar la migración celular, contribuyendo así a la rápida remodelación. También se ha evidenciado que el plasma rico en plaquetas inyectado localmente sirve como activador de células madre circulantes y que las células del tendón tratadas con PRGF tienen el potencial para la proliferación, preservación del colágeno y la remodelación (64, 74).

Sánchez y colaboradores en el 2012, también obtuvieron resultados favorables del uso de PRGF en el alivio del dolor y la mejora funcional de la osteoartritis, en este caso de la cadera. Ellos discuten que varias vías biológicas diferentes pueden mediar en la eficacia clínica del tratamiento. Indican que el plasma rico en plaquetas modula la angiogénesis y

la inflamación, apunta a procesos regenerativos múltiples, alcanzando diferentes fenotipos celulares y diluye y sustituye las citoquinas pro inflamatorias con factores de crecimiento anabólicos en el entorno de la articulación. Entre los factores de crecimiento y citoquinas contenidas en el PRGF, que son relevantes para el tratamiento de la OA, están: PDGF-AB, TGF- β 1, VEGF, factor de crecimiento de hepatocitos y factor de crecimiento similar a insulina. Además, contiene inhibidores de tejidos de metaloproteasas (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4) y β -tromboglobulina, que neutraliza la acción destructiva de las metaloproteasas. También se sugiere que el plasma rico en plaquetas puede interferir con la activación inflamatoria de los macrófagos o la apoptosis condrocítica y mediar en otros mecanismos celulares, como la migración celular, la proliferación o las acciones anabólicas de los condrocitos (65).

Entre los estudios incluidos en esta revisión sistemática, posiblemente el que presenta una discusión más amplia sobre los mecanismos de acción del PRGF es el de Kirchner y colaboradores en el 2016. Estos autores obtuvieron que las infiltraciones de PRGF, guiadas por fluoroscopia a nivel de discos intervertebrales y articulaciones facetarias en pacientes con dolor crónico de espalda baja, resultaron en una reducción significativa del dolor y pueden ser una terapia alternativa para esta dolencia (66).

Ellos argumentan que existen varios mecanismos potenciales por los cuales las infiltraciones de PRGF podrían suprimir o retrasar el progreso de degeneración de discos intervertebrales y la degeneración facetaria. Indican que el PRGF es un producto autólogo que transmite un biomaterial mimético, llamado fibrina, que está embebido con un grupo de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a insulina, factor de crecimiento vascular endotelial, el factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento del hepatocito, el factor de crecimiento del tejido conectivo y el factor de crecimiento nervioso) que provienen de plaquetas activadas y del plasma y que actúan como un andamiaje biológico del cual se liberan de forma gradual y sostenida factores de crecimiento en los sitios disfuncionales y degenerados (66).

También indican que la matriz de fibrina del PRGF tiene una significativa representación de las proteínas de fase aguda y una fuerte red de proteínas interconectadas vinculadas a la vía NF- κ B; esta vía es en parte responsable de la respuesta inflamatoria de las células estresadas, mediante condrocitos, tenocitos, fibroblastos y macrófagos Además

la NF- κ B juega un papel importante en la mediación de la expresión génica de citoquinas pro-inflamatorias como TNF α , IL-1 β , PGE2, COX-1 y COX-2 (46, 66).

Estos autores mencionan además que varios estudios in vitro han demostrado que varios factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas como TGF- β , IGF-1 y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), ejercen un poderoso efecto sobre la síntesis y proliferación de la matriz extracelular en el disco intervertebral. Además, se ha demostrado que el PDGF y el IGF-1 ejercen una acción de supervivencia celular en células de los discos intervertebrales. También, el TGF- β promueve la síntesis de componentes de la matriz extracelular, tales como proteoglicanos y colágeno. Como consecuencia de los argumentos anteriores, es razonable considerar que el PRGF podría ejercer un efecto antiapoptótico, protector de la matriz extracelular, anti-inflamatorio y de reducción del dolor (6, 7, 66).

Como se indicó antes, algunos investigadores obtuvieron resultados parcialmente favorables y otros desfavorables en el uso del tratamiento de PRGF para algunos desórdenes articulares; sus principales reflexiones sobre los estudios se detallan a continuación.

Seijas y colaboradores en el 2016 obtuvieron resultados favorables de alivio del dolor a corto plazo con la aplicación de PRGF en el tratamiento de reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla, sin embargo, esos resultados no se mantuvieron a largo plazo. Por otra parte, este grupo de investigadores y otros, han evidenciado que el PRGF acelera la maduración del tendón de la rótula, por lo que recomiendan realizar más estudios multicéntricos aleatorizados, con un mayor número de pacientes para extraer más conclusiones (60).

Por su parte, Fernández y colaboradores en el 2016, tampoco obtuvieron resultados tan convincentes al evaluar la efectividad del PRGF en el tratamiento post artroscopia de los desarreglos internos de la articulación temporomandibular. Los resultados de este estudio indican que el uso de PRGF después del reposicionamiento quirúrgico del disco, conducen a mejores resultados clínicos en comparación con la inyección de solución salina, en términos de dolor y apertura de la boca, sin embargo, los resultados fueron estadísticamente significativos sólo para el dolor en los 6 y 12 meses de seguimiento, no

así a más largo plazo (18 o 24 meses) después de la intervención quirúrgica. Por ello concluyen que el PRGF no añade ninguna mejora significativa a los resultados clínicos a los dos años después de la cirugía en pacientes con desarreglos internos avanzados de la ATM (62). Sin embargo, resaltan la importancia de las plaquetas en el proceso de cicatrización, refiriendo que la liberación por parte de las mismas de factores de crecimiento, metabolitos de ácido araquidónico, proteínas de matriz extracelular, nucleótidos y otras moléculas activas en sinergia con células locales como fibroblastos, osteoblastos, condrocitos y células madre mesenquimales, podrían mejorar la cicatrización tisular y la regeneración ósea y de cartílago en desórdenes temporomandibulares asociados con osteoartritis (6, 56, 62).

Valentí y colaboradores en el 2014, no tuvieron resultados satisfactorios con el uso de PRGF en la reconstrucción con aloinjerto del ligamiento cruzado anterior de la rodilla. Ellos opinan que, aunque el uso de estos elementos autólogos no expone a los pacientes a un riesgo mayor, el PRGF sólo puede considerarse como una terapia potencial durante la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior de la rodilla. Se requiere más evidencia de estudios bien ejecutados para apoyar los prometedores resultados en el campo de la medicina deportiva. Investigación adicional en la aplicación de plasma rico en plaquetas también es necesaria para especificar la dosificación, ubicación y momento de la inyección (59).

Ruiz-Moneo y colaboradores en el 2013, tampoco obtuvieron resultados favorables con el uso de PRGF en lograr mejoras funcionales y estructurales después de la reparación artroscópica de roturas del manguito rotador del hombro. Ellos argumentan que aunque el estudio tuvo las fortalezas de un diseño robusto (aleatorizado, controlado, doblemente ciego, así como involucrando varios enfoques para la evaluación de la eficacia) y el resultado principal fue evaluado por varios investigadores y después de un seguimiento suficientemente largo (1 año), los resultados no respaldan el uso de este tratamiento en la reparación artroscópica de los desgarros del manguito rotador de hombro y recomiendan que para obtener evidencia definitiva es necesario realizar nuevos estudios para investigar más a fondo el uso de factores de crecimiento (67).

9.4 Limitaciones de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Un aspecto importante de discutir son las limitaciones que se tuvieron en estos estudios, ya que 12 de las 15 investigaciones mencionan algún tipo de limitación, lo cual podría afectar la confiabilidad total de los resultados y la necesidad de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, con diseños y metodologías incuestionables.

Las limitaciones informadas son de diferente tipo; en los estudios sobre la articulación de la rodilla se indican las siguientes: registros y documentación incompleta de los pacientes (55), falta de grupo control lo que es un obstáculo para llegar a conclusiones definitivas (56), falta de medición de los niveles de actividad física en los pacientes después de la aplicación de los tratamientos, la diferente experiencia de los médicos en la implementación del tratamiento con PRGF, el corto periodo de seguimiento (24 semanas), la ausencia de un grupo placebo y la exclusión de los pacientes que tuvieron el mayor grado de severidad de la lesión a nivel radiográfico (6), falta de aleatorización y de grupo control o placebo, así como de imágenes y resultados biológicos (57), falta de un grupo placebo, falta de medición de los niveles de actividad física en los pacientes después de aplicar los tratamientos, población final de pacientes menor que la estimada previamente, imposibilidad de cegamiento de los pacientes (7), estudio unicéntrico con un número limitado de pacientes, escala de evaluación ultrasonográfica no validada, escala de evaluación subjetiva, no se pudo utilizar evaluación por resonancia magnética y, ecografía tendinosa realizada por un solo examinador (58), falta de aleatorización de los pacientes, tamaño pequeño de la muestra y dificultad de interpretación de las imágenes del ligamento cruzado anterior de la rodilla en la resonancia magnética (59).

En los dos estudios referidos a la articulación del tobillo, los autores mencionan las siguientes limitaciones: el periodo de seguimiento de los pacientes fue relativamente corto (6 meses), cinco pacientes en el grupo 1 y 4 pacientes del grupo 2 ya se habían sometido previamente a artroscopia para tratar las lesiones osteocondrales sintomáticas, falta de documentación precisa del uso de analgésicos por los pacientes y la necesidad de simplificar y reducir los costos de la aplicación del tratamiento que indujo a utilizar un diseño cuasialeatorizado (63), el número pequeño de pacientes en cada grupo y la falta de cegamiento de los atletas al tratamiento, que podría potencialmente sesgar la recuperación y el retorno al deporte (64).

En la investigación sobre la aplicación de PRGF en la cadera, los autores mencionan las siguientes limitaciones: ausencia de un grupo control y el tamaño limitado de la muestra (65). Para el estudio de la articulación facetaria lumbar: ausencia de un grupo control, falta de medición de los niveles de actividad física antes y después del tratamiento y falta de complementar el estudio con cuestionarios de información complementaria (66). Para el estudio referente a la articulación del hombro: número reducido de pacientes incluidos en el análisis que afecta la posibilidad de detectar diferencias clínicamente relevantes y falta de estandarización, tanto en la preparación como en la aplicación del PRGF (67).

En los dos estudios referidos a la ATM, los autores no mencionan limitaciones (61, 62).

Para todo el conjunto de estudios se evidencia, que al menos en el 33% de ellos, la limitación principal es la ausencia de un grupo control o placebo. Una posible causa de ello es la baja ocurrencia relativa de lesiones en este tipo de articulaciones, lo que dificulta tener el número de pacientes suficientes para aplicar los tratamientos deseados e incluso puede afectar otra limitación frecuente que es el tamaño pequeño de la muestra o de población de pacientes en los estudios. Este tipo de limitación afecta la posibilidad de tener conclusiones contundentes, con sustento estadístico y mayor rigurosidad científica. Esto supone la necesidad de lograr una mayor coordinación y acuerdos entre diferentes centros médicos y de investigación para juntar esfuerzos y recursos para este tipo de investigación, de manera que se puedan realizar investigaciones clínicas controladas, con diseños estadísticamente adecuados.

9.5 Principales variables sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios de la revisión sistemática

En la tabla 8.3 del capítulo de resultados, se presentó un resumen de las principales variables sociodemográficas de los pacientes que participaron en los estudios incluidos en esta revisión sistemática. Un aspecto destacable es que en el 73% de los estudios el número de pacientes fue de 50 o menos y solo un estudio, del total, tuvo más de 100 participantes. Este número relativamente bajo de pacientes podría deberse a varias causas: la dificultad de encontrar más pacientes en un momento determinado con afectaciones articulares de un mismo órgano (ejemplo rodilla, tobillo, ATM, entre otros), la

rigurosidad de los criterios de inclusión y exclusión establecidos, los costos económicos de los estudios, tomando en cuenta que en la mayoría de los casos se requieren periodos de seguimiento largos, la dificultad de convencer a los pacientes de someterse a un tratamiento que no está totalmente comprobado a través de investigación científica abundante.

La edad de los pacientes también fue muy variable y heterogénea, tanto entre estudios como dentro de un mismo estudio, en el 67% de los mismos, la edad promedio estuvo entre 45 y 65 años. Solo en un estudio (64) fueron pacientes muy jóvenes (edad promedio de 22,6 años), pero asociado a que el criterio de inclusión establecía que fueran deportistas de alto rendimiento que sufrían del problema articular. En algunos casos los límites de edad fueron establecidos en los criterios de inclusión, pero en otros se debió posiblemente a la disponibilidad de pacientes. Esta heterogeneidad posiblemente podría afectar los resultados de los estudios, puesto que se espera que la edad sea un factor importante en la reacción del organismo a determinados tratamientos, en este caso el PRGF.

El 53% de los estudios incluidos en esta revisión corresponden a la articulación de la rodilla, lo que hace suponer que los problemas de osteoartritis de rodilla, son más frecuentes en los grupos de población con edades maduras, como se indicó en el párrafo anterior.

Los estudios analizados no muestran ninguna tendencia clara en cuanto a la proporción de hombres y mujeres, puesto que por ejemplo el número de mujeres varió desde 12.5% (64) hasta 95% (62). Esto puede deberse tanto a que el género no fue un criterio de inclusión o exclusión y al insuficiente número de pacientes en el momento de seleccionar los participantes en cada estudio.

Tanto los criterios de inclusión como de exclusión son muy variables entre los estudios y aún para una misma articulación; ni siquiera se pueden determinar algunos elementos comunes en dichos criterios. Esto posiblemente está asociado a los objetivos propios de cada estudio, así como del grupo de investigación, el tiempo disponible para seguimientos y los recursos económicos, entre otros factores.

9.6 Tiempos promedio de seguimiento en los estudios seleccionados

El periodo de seguimiento de los pacientes varió desde 24 horas hasta 24 meses. En cinco estudios se tuvo una evaluación única (6, 55, 56,59, 67), mientras que en tres estudios hubo cinco o más periodos de seguimiento (58, 60, 62). Esta gran heterogeneidad y variabilidad se debe posiblemente a que no parece estar claramente definido para cada tipo de lesión articular cual sería el periodo ideal de seguimiento para obtener resultados concluyentes, evidencia de ello es que en tres estudios (58, 60, 62) se tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento y el grupo control o la medición de base a corto plazo (hasta 6 meses), pero no así a plazos mayores. Incluso hubo un estudio (59) cuyo periodo de evaluación fue solo de 24 horas, periodo en el cual es muy poco probable obtener resultados concluyentes para recomendar el uso de plasma rico en factores de crecimiento para el tratamiento de un trastorno articular determinado.

9.7 Técnicas quirúrgicas utilizadas para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

Como se mostró en los resultados (Tabla 8.5), la técnica quirúrgica utilizada para la aplicación PRGF fue la misma (infiltración) en todos los estudios. Tomando en cuenta las diferentes formulaciones con potencial terapéutico del PRGF, la formulación de PRGF líquida es la ideal para el tratamiento a nivel articular. Esto ha sido demostrado por múltiples estudios a través de los años.

Como se muestra en la figura 8.11 del capítulo de resultados, la cantidad de plasma rico en factores de crecimiento que fue aplicada a los pacientes varió enormemente, desde 1.2 (56) hasta 8 mL (6, 7, 62, 65). Estas variaciones se pueden deber a la falta de un protocolo estandarizado para cada tratamiento articular, experiencia del grupo de investigadores, a la evidencia existente en la literatura, al tamaño de la articulación, al tipo y localización de la lesión, entre otros factores.

9.8 Protocolos de preparación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF)

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática presentaron muy pocas diferencias en los protocolos de preparación del PRGF; tal como se mostró en la tabla 8.6 y en la figura 8.12 del capítulo de resultados. Estas pequeñas diferencias se notan principalmente en la fuerza de centrifugación de la sangre extraída aplicada en cada caso, que varió desde 160 (58) a 640 g (55, 63).

La técnica de obtención de PRGF permite obtener el plasma rico en plaquetas sin leucocitos, pero que retiene todas las proteínas y factores de coagulación plasmática. La técnica se realiza con volúmenes muy pequeños de sangre, y la activación se consigue añadiendo cloruro de calcio sin usar trombina, evitando así las enfermedades que pueden ser causadas por el uso de esta sustancia. La técnica de PRGF utiliza plaquetas como portadoras de factores de crecimiento y otras proteínas que son importantes para la biología ósea y el tratamiento de desórdenes articulares (56).

La naturaleza autóloga del PRGF elimina los riesgos de transmisión de enfermedades y reacciones antigénicas, ya que la sangre autóloga no se mezcla con trombinas exógenas o cualquier otro componente de origen animal o humano (55).

La mayoría de los protocolos optan por un PRGF preparado mediante un proceso completamente endógeno que contiene un enriquecimiento moderado de plaquetas con la técnica para eliminación de leucocitos, ya que con ello se evita la liberación de neutrófilos, de citoquinas pro-inflamatorias y de elastasas, que degradan los diferentes factores de crecimiento (6) y evita los efectos pro inflamatorios de las proteasas y las hidroxilasas ácidas contenidas en los neutrófilos (61). Las plaquetas también almacenan proteínas antibacteriales y fungicidas que podrían prevenir los procesos infecciosos (55).

Filardo y colaboradores en el 2012 indican que la diferencia principal de la obtención de PRGF con respecto al plasma rico en plaquetas (PRP) puede considerarse la exigencia de una unidad de hematología para el PRP, mientras que el PRGF puede obtenerse y aplicarse en el entorno clínico, por lo tanto, sugieren que la elección del procedimiento se debe hacer más por los aspectos prácticos y por la preferencia médica, ya que los resultados clínicos de su estudio sugieren que ambos procedimientos pueden ser útiles

para el tratamiento de la patología articular degenerativa de la rodilla. Wang-Saegusa y colaboradores en el 2011, indican que además deben tomarse en cuenta un análisis de costo beneficio en cada caso.

Laver y colaboradores en el 2014 indican que el método de preparación del PRP debe ser considerado, en los tratamientos de articulaciones. El plasma rico en factores de crecimiento es un concentrado relativamente barato, preparado manualmente, con 2 a 3 veces el recuento de plaquetas sanguíneas y sin glóbulos blancos, en contraste con el PRP producido por muchos sistemas de preparación comercialmente disponibles. La frecuencia de inyecciones, volúmenes y métodos de activación también debe ser considerada, ya que puede afectar los resultados de los estudios (64).

9.9 Efectos adversos de los estudios seleccionados

Un aspecto importante a destacar, ya que en los objetivos específicos de esta revisión sistemática se planteó, fue la identificación de efectos adversos asociados a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento. En ninguno de los estudios se reportaron eventos adversos severos; en siete de ellos se informa de complicaciones leves, principalmente asociadas a dolor leve post inyección, pero que no tuvieron efectos en los resultados ni en las conclusiones finales de los estudios. Estos resultados coinciden con lo reportado en otros estudios (34, 49) sobre la seguridad del plasma rico en factores de crecimiento.

10. Conclusiones y recomendaciones

10.1 Conclusiones

La mayoría de estudios respaldan la eficacia y seguridad del PRGF en el tratamiento de trastornos articulares, sin embargo, se requieren más estudios clínicos aleatorizados, controlados y desarrollados con toda la rigurosidad científica para poder fundamentar y fortalecer las conclusiones sobre los tratamientos autólogos basados en el plasma rico en factores de crecimiento para las diferentes enfermedades articulares.

De acuerdo con esta revisión sistemática se concluye que los factores de crecimiento son proteínas solubles que son capaces de afectar una gran cantidad de procesos celulares importantes para la regeneración tisular como el crecimiento, diferenciación, migración, quimiotaxis, apoptosis y metabolismo celular. Debido a lo anterior, la capacidad de cicatrización de los pacientes puede aumentarse mediante la aceleración artificial de uno o varios de estos procesos, a través de la aplicación y la liberación controlada de factores de crecimiento.

Según se deriva de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, y de la literatura en general, sobre el plasma rico en factores de crecimiento, el mecanismo de acción principal de este preparado plasmático consiste en que posterior a su activación, las plaquetas liberan proteínas biológicamente activas capaces de influenciar el reclutamiento, crecimiento y morfogénesis celular. La mayoría de los factores de crecimiento se almacenan en los gránulos α de las plaquetas (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante β , factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento vascular endotelial, entre otros), mientras que otros se encuentran presentes en el plasma (factor de crecimiento insulínico y factor de crecimiento de hepatocitos).

Para el caso particular de la articulación temporomandibular, que es de especial interés en este trabajo de investigación, no hay suficientes estudios (solamente dos) que permitan plantear conclusiones definitivas; aunque la tendencia mostrada es que el uso de PRGF es una tecnología con potencial y útil para disminuir el dolor y mejorar la función articular.

Los análisis de las variables sociodemográficas de los estudios incluidos en la revisión sistemática presentaron una alta variabilidad y heterogeneidad, en cuanto al número total de pacientes, la edad, el género y los criterios de inclusión y de exclusión.

En los estudios analizados no se observó ninguna tendencia clara ni la existencia de un protocolo específico para determinar la frecuencia y duración de las evaluaciones posterior a la aplicación del tratamiento correspondiente de PRGF a nivel articular.

La técnica estandarizada para la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de trastornos articulares es mediante infiltración.

El protocolo de preparación del plasma rico en factores de crecimiento está ampliamente documentado en la literatura, de manera que no constituye un obstáculo para el desarrollo de estudios, además es un método simple y de bajo costo.

La seguridad y simplicidad del uso del PRGF y la baja incidencia de efectos adversos lo convierten en un tratamiento adecuado para los pacientes con trastornos articulares

10.2 Recomendaciones

Se debe continuar desarrollando ensayos clínicos aleatorizados, controlados que cumplan rigurosamente con todos los requerimientos metodológicos, para sustentar de manera más convincente las conclusiones para el uso del plasma rico en factores de crecimiento a nivel articular.

Se debería de promover que estos estudios clínicos sean desarrollados a nivel

multicéntrico o incluso con colaboración internacional para favorecer que se tenga el número de pacientes necesarios para los mismos.

Se debe seguir estrictamente el protocolo de preparación del plasma rico en factores de crecimiento a fin de asegurar la obtención de un producto que permita potenciar los beneficios de los diferentes factores de crecimiento.

11. Anexos

Anexo A. Evaluación de riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor: Sánchez et al., 2008 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No fue un experimento clínico con aleatorización de los participantes.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	El estudio siguió la "ICH GPC guidelines" (diseño, conducción, evaluación, registro, análisis y reporte de experimentos clínicos proveen seguridad que los datos y resultados son creíbles y exactos).
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Estudio siguió la "ICH GPC guidelines".
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	La evaluación fue realizada por un observador enmascarado.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".
Otros sesgos	Riesgo alto	El estudio utilizó una muestra subjetiva de participantes; los resultados son preliminares y requieren comprobación en experimentos clínicos aleatorizados.

Autor: Wang-Saegusa et al., 2011 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación, tampoco había grupo control.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que los participantes y el personal desconocieran las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que la evaluación fue realizada de forma ciega, por una persona diferentes a los investigadores.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	La falta de grupo control y no ser un experimento clínico puede agregar otros sesgos.

Autor: Sánchez et al., 2012 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión fueron aleatorizados
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	El estudio se realizó siguiendo estándares internacionales de experimentos clínicos; los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Los participantes o pacientes permanecieron ciegos a los tratamientos.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	La evaluación fue realizada de forma ciega.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Filardo et al., 2012 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No hubo aleatorización de los participantes en el estudio.
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio el cegamiento de los participantes y del personal, faltó grupo placebo.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica ni se deduce en el estudio el cegamiento de los evaluadores de los resultados.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Vaquerizo et al., 2013 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión fueron aleatorizados.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo alto	Fue imposible el cegamiento de los pacientes.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	Estatus y progreso de la enfermedad fue evaluada de forma ciega.
Datos de resultados incompletos	Riesgo alto	Población final de estudio fue más pequeña que la estimada; ausencia de un grupo placebo.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Seijas et al., 2013 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión fueron aleatorizados.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Hubo los participantes y del personal a los tratamientos.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	La evaluación fue realizada de forma ciega
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio. Se incluyeron pacientes adicionales para reponer pérdidas de ellos en el proceso
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	El número limitado de pacientes (43 en total para ambos grupos) y solo un experto en ultrasonido podría agregar algún sesgo en los resultados.

Autor: Valentí et al., 2014 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No hubo aleatorización de los participantes en el estudio.
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Los participantes o pacientes permanecieron ciegos a los tratamientos.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	La evaluación fue realizada de forma ciega, por una persona ajena a los investigadores
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo; aunque la muestra fue bastante pequeña, los análisis tuvieron suficiente poder estadístico.

Autor: Seijas et al., 2016 (rodilla)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión fueron aleatorizados.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	El estudio se realizó siguiendo estándares internacionales de experimentos clínicos; los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Los participantes o pacientes permanecieron ciegos a los tratamientos.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	La evaluación fue realizada de forma ciega.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Giacomello et al., 2015 (Articulación temporomandibular)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No hubo aleatorización de los participantes en el estudio.
Ocultación de la asignación	Riesgo alto	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes sabían la asignación o tratamiento.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que los participantes y el personal desconocieran las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que la evaluación fue realizada de forma ciega, por una persona diferentes a los investigadores.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	La falta de grupo control, la muestra de solo 13 pacientes o participantes puede agregar otros sesgos.

Autor: Fernández et al., 2016 (Articulación temporomandibular)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplían con criterios de inclusión fueron aleatorizados.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no sabían la asignación (tratamiento o grupo control).
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Los participantes o pacientes permanecieron ciegos a los tratamientos; se deduce que también el personal clave del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo alto	Los diferentes parámetros clínicos fueron registrados por el mismo observador (cirujano maxilofacial del personal no cegado al procedimiento quirúrgico) antes de la cirugía.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Mei-Dan et al., 2012 (tobillo)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Experimento controlado, con cuasi aleatorización de los participantes en el estudio que cumplían los criterios de inclusión.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación de tratamientos.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo alto	No hubo cegamiento de los tratamientos para los pacientes ni el personal clave del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce el cegamiento de los evaluadores de los resultados.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

Autor: Laver et al., 2014 (tobillo)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Experimento controlado, con aleatorización de los participantes en el estudio que cumplían los criterios de inclusión.
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo alto	No hubo cegamiento de los pacientes al tratamiento; se deduce que tampoco de personal clave del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce el cegamiento de los evaluadores de los resultados, aunque todos los ultrasonidos fueron realizados por el mismo especialista.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	La población de pacientes tan pequeña (16 en total: ocho que recibieron el tratamiento ocho de grupo control pueden agregar otros sesgos en los resultados del estudio.

Autor: Sánchez et al., 2012 (cadera)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No hubo aleatorización de los participantes en el estudio que cumplían los criterios de inclusión.
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación, tampoco había grupo control.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que los participantes y el personal clave del estudio desconocieran las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo alto	La evaluación fue realizada bajo las condiciones y práctica de rutina de los doctores de una clínica privada.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	La falta de grupo control, el tamaño limitado de la muestra (40 pacientes o participantes) puede agregar otros sesgos.

Autor: Kirchner et al., 2016 (articulación facetaria lumbar)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo alto	No hubo aleatorización de los participantes en el estudio que cumplieran los criterios de inclusión.
Ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio ni se deduce que los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no podían prever la asignación, tampoco había grupo control o placebo; es un estudio piloto.
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce que los participantes y el personal desconocieran las intervenciones asignadas.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo poco claro	No se indica en el estudio, ni se deduce el cegamiento de los evaluadores de los resultados.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo poco claro	La falta de grupo control y otras varias limitaciones mencionadas en el estudio, pueden agregar otros sesgos.

Autor: Ruiz-Moneo et al., 2013 (hombro)		
Riesgo de sesgo	Evaluación	Apoyo para la valoración
Secuencia de generación aleatoria	Riesgo bajo	Los pacientes que cumplieran con criterios de inclusión fueron aleatorizados.
Ocultación de la asignación	Riesgo bajo	Los participantes y los investigadores que reclutaron a los participantes no sabían la asignación (tratamiento o grupo control).
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo bajo	Los participantes o pacientes permanecieron ciegos a los tratamientos; se deduce que también el personal clave del estudio.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo bajo	El seguimiento y evaluación fue realizada por investigadores independientes.
Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	No hay datos faltantes; todos los participantes finalizaron el estudio.
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera previamente indicada.
Otros sesgos	Riesgo bajo	El estudio parece estar libre de otro tipo de sesgo.

12. Referencias bibliográficas

1. Fernández R, López M, Ruiz E. Plasma rico en factores de crecimiento en cirugía bucal. Presentación de un caso clínico. *Rev Odont Mex* 2005; 9(3): 141-46.
2. García V, Corral I, Bascones A. Plasma rico en plaquetas y su utilización en implantología dental. *Avances en Periodoncia* 2004; 16(2): 81-92.
3. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, Schimmele S, Strauss J, Georgeff K. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6): 638-46.
4. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potencial impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007; 28(31): 4551-60.
5. Gómez B, Becerro R, Losa M, Sánchez R. Plasma rich in growth factors. *Revista Internacional de Ciencias Podológicas* 2007; 1(1): 7-10.
6. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz E, García A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2012; 28(8): 1070-78.
7. Vaquerizo V, Plasencia M, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis. A randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2013; 29(10): 1635-43.
8. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin N Am* 2013; 57: 465-79.
9. Okeson J, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. *Dent Clin N Am* 2011; 55: 105-20.
10. Aiken A, Bouloux G, Hudgins P. MR imaging of the temporomandibular joint. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2012; 20: 397-412.
11. De Leeuw R. Internal derangements of the temporomandibular joint. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am* 2008; 20: 159-68.

12. Wilkes C. Internal derangements of the temporomandibular joint. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 469-77.
13. LeResche L. Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation of etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 1997; 8(3): 291–305.
14. Carvajal W, Laskin D. Long term evaluation of arthrocentesis for the treatment of internal derangements of the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 852-55.
15. Carrasco J, Bonete D, Gomar F. Plasma rico en plaquetas vs Plasmas rico en factores de crecimiento. *Rev Esp Cir Oseoart* 2009; 44(239): 127-140.
16. Sephel GC, Davidson JM. Repair, regeneration and fibrosis. In: Rubin R, Strayer DS, editors. *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 83-114
17. Broughton G, Janis J, Attinger C. A brief history of wound care. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(Suppl.): 6s-11s.
18. Atala A, Irvine D, Moses M, Shaunak S. Wound healing versus regeneration: role of the tissue environment in regenerative medicine. *MRS Bull* 2010; 35(8): 1-22.
19. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003; 83: 835-70.
20. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko M, Brem H, Tomic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Rep Reg* 2008; 16: 585-601.
21. Rodríguez J, Palomar M, Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012; 34(1): 8-17.
22. Valencia C. Cicatrización: proceso de reparación tisular. Aproximaciones terapéuticas. *Investigaciones Andina* 2010; 12(20): 85-98.
23. Instituto Nacional de Bioingeniería e Imágenes Biomédicas. Ingeniería de tejidos y medicina regenerativa. *NIH* 2013; 1: 1-3.
24. Anitua E, Alkhraisat M, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. *Journal of controlled release* 2012; 157: 29-38.
25. Williams D. To engineer is to create: the link between engineering and regeneration. *Trends Biotechnol* 2006; 24(1): 4-8.
26. Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. *Science* 1993; 260(5110): 920-6.
27. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. Delivering growth factors for therapeutics.

Trends Pharmacol Sci 2008; 29(1): 37-41.

28. López A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Rev Esp Cardiol Supl 2013; 13(B): 2-7.

29. George J. Platelets. The Lancet 2000; 355: 1531-39.

30. Mehta S, Watson T. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. J Orthop Trauma 2008; 22: 433-38.

31. Senzel L, Gnatenko D, Bahou W. The platelet proteome. Curr Opin Hematol 2009; 16(5): 329-33.

32. Anitua E, Andía I, Ardanza B, Nurden P, Nurden A. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. Thromb Haemost 2004; 91: 4-15.

33. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. The Scientific World Journal 2014; 2014: 1-16.

34. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 489-96.

35. Johnson S, van Horn D, Pederson H, Marr J. The function of platelets. Transfusion 1966; 6(1): 3-17.

36. Yun S, Sim E, Goh R, Park J, Han J. Platelet activation: the mechanisms and potential biomarkers. BioMed Research International 2016; 1:1-5.

37. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future. Tromb Res 2014; 133(2): 131-8.

38. Peñarrocha M, Sanchis J, Martínez J. Factores de crecimiento y proteínas que influyen en el crecimiento óseo: aplicaciones en implantología oral. Periodoncia 2001; 11(3): 205-16.

39. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. Int J Oral Maxillofac Implants 1999; 14: 529-35.

40. Edelberg J, Aird W, Wu W, Rayburn H, Mamuya W, Mercola M, et al. PDGF mediates cardiac microvascular communication. J Clin Invest 1998; 102: 837-43.

41. Koria P. Delivery of growth factors for tissue regeneration and wound healing. Biodrugs 2012; 26(3): 163-75.

42. Carrasco J, Bonete D, Gomar F. Plasma rico en plaquetas vs Plasmas rico en factores de crecimiento. Rev Esp Cir Oseoart 2009; 44(239): 127-140.

43. Anitua E. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. J Shoulder Elbow Surg 2011; 20: e23-e24.

44. Nurden A, Nurden P, Sánchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers of Bioscience* 2008; 13: 3525-48.
45. Tang Y, Yeaman M, Selsted M. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect. Immun.* 2002; 70: 6524–33.
46. Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi M, Banfi G, Maroni P, et al. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol* 2010; 225: 757–66.
47. Kawase T, Okuda K, Saito Y, Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J. Periodontol* 2005; 76: 760–67.
48. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich plasma: preparation and formulation. *Oper Tech Orthop* 2012; 22: 25-32.
49. Anitua E, Pelacho B, Prado R, Aguirre J, Sánchez M, Padilla S, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *Journal of Controlled Release* 2015; 202: 31-39.
50. Nikolidakis D, Jansen J. The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Engineering* 2008; 14(3): 249-58.
51. Marx R. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry* 2001; 10(4): 225-28.
52. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, et al. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 927-30.
53. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009; 339: b2700.
54. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Jüni P, Moher D, Oxman A. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928
55. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre J, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 910-13.
56. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, García M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function

and quality of life. *Arch OrthopTrauma Surg* 2011; 131: 311-17.

57. Filardo G, Kon E, Pereira M, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single versus double spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 2082-91.

58. Seijas R, Rius M, Ares O, García M, Serra I, Cugat R. Healing of donor site in bone-tendon-bone ACL reconstruction accelerated with plasma rich in growth factors: a randomized clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 23(4): 991-7.

59. Valentí A, Lamo J, Aquerreta J, Hernández M, Mora G, Valentí J. Comparison between two different platelet-rich plasma preparations and control applied during anterior cruciate ligament reconstruction. Is there any evidence to support their use? *Injury Int J Care Injured* 2014; 45(s4): s36-s41.

60. Seijas R, Cuscó X, Sallent A, Serra I, Ares O, Cugat R. Pain in donor site after BTB-ACL reconstruction with PRGF: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2016; 136(6): 829-35.

61. Giacomello M, Giacomello A, Mortellaro C, Gallesio G, Mozzati M. Temporomandibular joint disorders treated with articular injection: the effectiveness of plasma rich in growth factors-Endoret. *J Craniofac Surg* 2015; 26: 709-13.

62. Fernández J, Fernández M, Costas A, Arenaz J, López A. Does injection of plasma rich in growth factors after temporomandibular joint arthroscopy improve outcomes in patients with Wilkes stage IV internal derangement? A randomized prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016; 45(7): 828-35.

63. Mei-Dan O, Carmont M, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med* 2012; 40(3): 534-41.

64. Laver L, Carmont M, McConkey M, Palmanovich E, Yaacobi E, Mann G, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) as a treatment for high ankle sprain in elite athletes: a randomized control trial. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc* 2014; 23(11): 3383-92.

65. Sánchez M, Guadilla J, Fiz N, Andía I. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology* 2012; 51: 144-50.

66. Kirchner F, Anitua E. Intradiscal and intra-articular facet infiltrations with plasma rich in growth factors reduce pain in patients with chronic low back pain. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine* 2016; 7(4): 250-56.

67. Ruiz-Moneo P, Molano J, Prieto E, Algorta J. Plasma rich in growth factors in arthroscopic rotator cuff repair: a randomized, double-blind, controlled clinical trial.

Arthroscopy 2013; 29(1): 2-9.

68. Cugat R, Carrillo J, Serra I, Soler C. Articular cartilage defects reconstruction by plasma rich growth factors. In: Anonymous. Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects. Timeo 2006; pp 801–807.

69. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, Jacobs C. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. Tissue Eng Part C Methods 2009;15(3): 431–35.

70. Van Buul G, Koevoet W, Kops N, Bos P, Verhaar J, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. Am J Sports Med 2011; 39: 2362-70.

71. Anitua E, Sánchez M, Nurden A, Zaldueño M, de la Fuente M, Azofra J, et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. Rheumatology 2007; 46(12): 1769–72.

72. Schmidt M, Chen E, Lynch S. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14: 403-12.

73. Blaney E, van der Kraan P, van den Berg W. Review: TGF- β and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007; 15(6): 597-604.

74. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, Nagae M, Arai Y, Kawata M, Kubo T. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. J Cell Physiol 2008; 215(3): 837–45.

75. Anitua E, Prado R, Azkargorta M, Rodriguez E, Lloro I, Casado J, et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) - derived fibrin clot interactome. J Tissue Eng Regen Med 2015; 9: E1-12.