**Portada**

1.Yesid Leonardo Cuadros Corredor

2.Juan Carlos Siabato Moreno

3.Anita Roque Rodriguez

1.Médico veterinario de la universidad pedagógica y tecnológica de Colombia, perteneciente a la clínica de pequeños animales Fauna Animal de la ciudad de Sogamoso, Colombia. Patrocinado por la universidad pedagógica y tecnológica de Colombia Leonardocuadros14@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0003-0361-9004

2.Médico veterinario de la universidad pedagógica y tecnológica de Colombia, Trabaja con animales de laboratorio – Bioterio, Zona de Barrera del Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia; patrocinado por la universidad pedagógica y tecnológica de Colombia juan.siabato@uptc.edu.co; <https://orcid.org/0000-0002-6112-810X>; ciudad de Tunja Boyacá en Colombia.

3. Médica Veterinaria MsC Cirugía. Docente de la Universidad de los Llanos en la ciudad de Villavicencio, Colombia, Grupo Experimental en Farmacología Experimental y Medicina Interna -ELITE aroque@unillanos.edu.co, <https://orcid.org/0000-0002-7257-974X>

**Revisión sistemática del uso de plasma rico en plaquetas en animales de laboratorio**

***Review of the use of plaque-rich plasma in laboratory animals.***

Yesid L Cuadros-Corredor [[1]](#footnote-1)

Juan C Siabato-Moreno2

Anita Roque Rodríguez 3

1 MVZ, Esp

2MV

3 MV, MsC

Email: leonardocuadros14@hotmail.com

Email: juan.siabato@uptc.edu.co

Email: aroque@unillanos.edu.co

***RESUMEN***

*Se realizó una revisión sistemática del uso de plasma rico en plaquetas (PRP) en BioModelos animales, tomando 70 artículos recientes de los últimos 7 años (2012 a 2019), publicados en las revistas pubmed, Web of Science, sciencedirect y Scielo, de los cuales solo cumplieron los criterios de selección 21 artículos. Teniendo en cuenta el uso de PRP como coadyuvante óseo y utilizado biomodelos animales con fin investigativo, en desarrollo métodos terapéuticos en una rápida cicatrización ósea. Comparando y analizando el uso y el no uso de PRP por parte de la clínica ortopédica, siendo este un método autólogo y estéril de generar una buena remodelación ósea. Aunque se ha detectado que al no generar una estandarización de la preparación, almacenamiento, forma de administración y cantidad de administración de uso de Plasma rico en plaquetas, ha generado confusión ya que nos arroja resultados estadísticamente significativos y no significativos. De igual forma se tomaron los mejores métodos de diagnóstico que arrojaron la efectividad del tratamiento, mediciones macroscópicas, exámenes biomecánicos, examen con micro-CT, imágenes de rayos X (dos caras).*

***Palabras Clave:*** *animales de laboratorio, plasma rico en plaquetas, cicatrización ósea, factores de crecimiento.*

**ABSTRACT**

A systematic review of the use of platelet-rich plasma (PRP) in animal BioModels was performed, taking 70 recent articles from the last 7 years (2012 to 2019) published in the pubmed, Web of Science, sciencedirect and Scielo magazines, of which Only 21 articles met the selection criteria. Taking into account the use of PRP as a bone adjuvant and used animal biomodels for research purposes, developing therapeutic methods in rapid bone healing. Comparing and analyzing the use and non-use of PRP by the orthopedic clinic, this being an autologous and sterile method of generating a good bone remodeling. Although it has been detected that by not generating a standardization of the preparation, storage, method of administration and amount of administration of use of platelet-rich Plasma, it has generated confusion since it gives us statistically significant and non-significant results. Similarly, the best diagnostic methods were taken that showed the effectiveness of the treatment, macroscopic measurements, biomechanical examinations, micro-CT exam, X-ray images (two sides).

***Keywords:*** *laboratory animals, platelet rich plasma, bone healing, growth factors****.***

**INTRODUCCION**

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un método utilizado actualmente por parte de la medicina humana y veterinaria. El uso anteriormente ha sido documentado varias veces por diferentes autores en el mundo. Tomando como elemento importante el proceso dinámico realizado por los factores de crecimiento, los cuales se ven presentes en las plaquetas. Como resultado obtenemos efectos beneficiosos percibidos en la cual se optimizan durante la fase de cicatrización del tejido conectivo, mejorando también el proceso de reparación tisular e influyendo en la disminución de la morbilidad (Bonilla-Gutiérrez, Aragón-Urrego, & Aristizábal-Páez, 2017). De igual forma el uso del plasma rico en plaquetas, no solo se ha limitado a la cirugía articular si no también, a otros instrumentos terapéuticos y de reparación. En los cuales podemos nombrar el uso en algunos experimentos de reparación de daño tisular y defectos del cartílago. El plasma rico en plaquetas ha sido usado en diferentes ramas de la medicina, entre las cuales tenemos la cirugía dentó-maxilofacial, ortopedia y otorrinolaringología.

Teniendo en cuenta que el proceso de reparación de un tejido pasa por tres fases: inflamación, proliferación y remodelado. El plasma rico en plaquetas (PRP), es usado en terapias de [reparación del tejido](https://www-sciencedirect-com.ezproxy.javeriana.edu.co/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/tissue-repair) óseo y se articula con el proceso liberación de grandes cantidades de [factores de crecimiento,](https://www-sciencedirect-com.ezproxy.javeriana.edu.co/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/growth-factor)los cuales están relacionados directamente con la osteogénesis de las plaquetas concentradas. Sin embargo, su uso clínico es limitado debido a los factores de crecimiento liberados temporalmente, los cuales se degradan rápidamente (Cheng et al., 2018). El proceso interno de reparación de los tejidos pasa por tres fases (remodelado, proliferación e inflamación), estás son mediadas por citocinas y factores de crecimiento. En los cuales se observa los diferentes factores de crecimiento: derivados de plaquetas, derivados de fibroblastos, de transformación y el factor parecido a la insulina. En algunos tejidos, como los ligamentos o tendones, el proceso reparativo es muy lento, por lo limitado del aporte sanguíneo que presenta y por el bajo recambio celular (Martínez-Martínez, Ruiz-Santiago, & García-Espinosa, 2018). Como fuente de plaquetas de alto nivel; PRP contiene factores de crecimiento y coagulación, al igual muestra actividad mitogénica y quimiotáctica (Cetinkaya et al., 2018).

La regeneración de heridas es un proceso fisiológico y dinámico de recuperar tejidos dañados. Puede verse alterada la cicatrización de la herida debido a varios factores; como primero, tenemos factores locales (cuerpos extraños en el sitio de la herida isquemia, infección y maceración tisular) o factores intrínsecos (enfermedades inflamatorias, medicamentos, desnutrición y edad). Que van a provocar varias complicaciones clínicas entre las cuales ocasionaran: cicatrización anormal, prurito, dolor, malformación, ulcera maligna (ulcera de Marjolin), infección, amputación y hemorragia (Etulain et al., 2018).

La restauración de grandes segmentos óseos en consecuencia de procesos patológicos, como inflamación, tratamiento quirúrgico de tumores y trauma, sigue siendo un problema clínico importante. El tejido óseo lesionado tiene el alcance de volver a su estructura original, pero si la pérdida ósea es demasiado grande, la regeneración se vuelve condicionada. Algunas alternativas terapéuticas más utilizadas para reconstruir lesiones grandes óseas, son la implantación de biomateriales (diferentes sustratos) y el trasplante de injertos óseos. Los cuales pueden ser autólogos, homólogos o heterólogos(Sebben et al., 2012). Siendo también de gran importancia el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ya que está inmerso en el proceso de curación, articulado con PRP. Juega también un papel importante en la maduración de nuevos vasos sanguíneos en áreas de lesión y de formación ósea. En el proceso se involucra VEGF, el cual actúa uniéndose a sus receptores VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1 / KDR) y VEGFR-3 (Flt-4), lo que lleva a la activación de cascadas de señalización que promueven la proliferación, La migración y la conservación de las células endoteliales(Denapoli, Stilhano, Ingham, Han, & Abdalla, 2016). Resaltando la importancia que juega en la cicatrización de heridas, función hemostática, niveles concentrados de citocinas naturales y factores de crecimiento. Como significativo también el papel de los gránulos α de las plaquetas, ya que ellos contienen numerosos factores de crecimiento. Abarcando también los gránulos α, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF), los cuales ya habíamos mencionado con anterioridad (Jee et al., 2016).

El preparado del plasma rico en plaquetas de forma pura o sin agregar ningún activador o coadyuvante, según los estudios, no son del todo adecuado para la regeneración ósea. Ya que generalmente se administra coadyuvador o sustrato para activar o proteger de efectos adversos de la concentración de plasma, donde el sustrato puede tener diferente aspecto (líquido o gel). Conllevando que el PRP de forma pura no proporciona suficiente apoyo mecánico o espacial para la restauración del tejido óseo y para superar este problema, las investigaciones realizadas respecto al uso PRP, aconsejan encapsularse en andamios o coadyuvantes apropiados antes de la aplicación (Cheng et al., 2018).

***¿Qué es plasma rico en plaquetas?***

Es una preparación que concentra un número de plaquetas mayor que los que se encuentran en sangre normal. En la mayoría de los casos define únicamente por la cantidad absoluta de plaquetas y no por los otros componentes de la sangre. La cantidad de plaquetas en la sangre van desde 150.000 a 350.000 plaquetas/µ, mientras en PRP la concentración estaría de 2 a 4 veces más de lo normal. Se obtiene y se prepara a partir de sangre venosa del sujeto mediante uno o dos pasos de centrifugación y uso de equipo y material básico de laboratorio. Representa una fuente natural de factores de crecimiento de origen autólogo(Simental, Mario. Vilchez, 2015)

***Producción y preparación de PRP***

En la actualidad se conoce diferentes formas de preparar plasma rico en plaquetas, esto ha generado confusión, ya que en las diferentes revisiones literarias consultadas, se tienen diferentes formas de preparar y usar el plasma rico en plaquetas. Por ello aun en la actualidad en la clínica ortopédica veterinaria, se tiene desconfianza en el momento de usar el plasma rico en plaquetas, siendo este un procedimiento que promueve el mejoramiento de la velocidad de cicatrización ósea y la consolidación. Por ello la importancia de plasmar métodos sistematizados o estandarizados de preparación PRP y protocolos de administración(Skwarcz et al., 2019). Como igualmente lo trascribe otras revisiones sistemáticas hechas en otros países del mundo, en donde discuten los diferentes protocolos de preparación y administración del PRP. Evaluando también las posibles causas o razones que pueden llegar a explicar la variabilidad de resultados obtenidos en los distintos ensayos clínicos y experimentales (Martínez-Martínez et al., 2018).

Se coloca a continuación procedimientos actuales de preparación de PRP con resultados óptimos en la cirugía ortopédica. Como primer episodio, se toma el sujeto al cual se realizara la administración del plasma rico en plaquetas, siendo que ya momentos antes se ha determinado el biomodelo animal a usar en el experimento. El cual 2 horas antes se extrae la sangre del biomodelo y esta sangre es recolectada en tubos de citrato de sodio 3.8% con anticoagulante. Como segundo episodio, la sangre tomada se centrifuga a 3200 rpm durante 15 minutos, luego se transfiere nuevamente a un nuevo tubo de ensayo, en donde se tomara con una pipeta y se extraerá el plasma de arriba hacia abajo, tomando tres fracciones cada una de 500 micro litros, siendo la más importante la tercera fracción en donde encontraremos el plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento. La cual podría identificarse al momento de la toma, ya que esta sobre la línea blanca identificada en el tubo de ensayo centrifugado. Después de esto nuevamente, se centrifuga a una velocidad 1800 rpm durante 5 minutos, luego se realiza mismo procedimiento anterior con la pipeta de abajo hacia arriba obteniendo solo la tercera fracción, la cual será un plasma más concentrado, encontrando altas concentraciones de plaquetas y glóbulos blancos (WBC) (Skwarcz et al., 2019). Se ha reportado que las plaquetas no se activan eficientemente con cloruro de calcio o trombina, ya que estos sustratos posiblemente influyen negativamente en los efectos biológicos del PRP (LaPrade et al., 2018).

Cabe colocar los resultados obtenidos en los diferentes estudios de revisiones sistemáticas del uso de PRP como coadyuvante en la mejora de la cicatrización ósea. Se describe centrifugación a 3200 rpm durante 15 minutos. Cuando se realizó una segunda centrifugación, la mediana fue de 3300 rpm durante 10 minutos. En otros se comparaba diferentes métodos de centrifugación a temperatura ambiente, con lo cual pueden diferir que no afectaba la muestra de plasma, aunque las muestras que fueron centrifugadas dos veces consecutivas a 160 Xg (fuerza g o centrífuga) durante 10 minutos y 250 Xg durante 15 minutos, con resección de la capa leucocitaria, las plaquetas y factores de crecimiento mostraron una mejor preservación de sus funciones y condiciones (Martínez-Martínez et al., 2018).

En otra revisión bibliográfica muestra un protocolo muy parecido en la preparación, con la diferencia que usan coadyuvante para activación. Se transcribe a continuación: preparación del plasma rico en plaquetas, se obtuvo con la centrifugación a 3200 rpm durante 15 minutos, la sangre extraída se separa en tres niveles. Tras desechar el nivel superior hasta llegar el cercano a la línea blanca se extrae ese, una segunda centrifugación obtendrá un plasma más concentrado en una cantidad de aproximadamente el 10% de la extracción inicial (2-3 ml). Después de obtenido el plasma, puede activar con sustancias como el cloruro cálcico o trombina, según su utilidad futura. Pero esto realmente es debatido por otros autores que consideran innecesaria la activación, debido a que esta se produce in situ al contacto con el colágeno tendinoso o con el propio coágulo de la rotura fibrilar. Se prefiere la forma activada cuando se administra intraarticular o como osteointegrador (Martínez-Martínez et al., 2018).

Otro método de recolección y preparación PRP para curación de heridas de piel, realizada en un biomodelo animal ovino, se toma un volumen de 20 ml de sangre completa de cada oveja por punción séptica de la vena yugular, se usan dos tubos de ensayo de 15 ml con ácido citrato dextrosa (2.25ml). Luego se toma un tubo 10 ml y se transfiere a tubos de ensayo de 5 ml, usando pipeta de 1 ml, usando 5 tubos con un contenido por tubo de 4 ml. Se realiza centrifugación primero a 1800 rpm durante 8 minutos dando como resultado dos sustratos componentes de células sanguíneas y suero, tomando los glóbulos rojos y transfiriendo a nuevo tubo de ensayo de 5 ml de capacidad y sin anticoagulante. Si se centrifugan por 1000 rpm durante 8 minutos, nuevamente pipeteando el resultado del centrifugado se recolecta el Plasma rico en plaquetas el cual es la fracción de glóbulos rojos del tubo de ensayo, realizando todo el procedimiento a temperatura ambiente 22° C (Badis & Omar, 2018)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ARTICULO** | **AUTOR** | **INDICACIÓN** | **CONCLUSIÓN** |
| 1: la efectividad del plasma rico en plaquetas en la cicatrización de heridas en la piel.proceso: un estudio experimental comparativo en ovejas | Badis, d., & omar, b. (2018). | Evaluar la actividad curativa de prp por su aplicación tópica en la piel lesionada experimentalmente en un modelo animal. | La administración tópica de PRP por doble centrifugación ayuda potencialmente a mejorar el proceso de curación de la piel. |
| 2: protocolo para la obtención de concentrado autólogo de plaquetas en conejos: estudio piloto | bonilla-gutiérrez, a. f., aragón-urrego, c., y aristizábal-páez. (2017) | Evaluar la técnica de colecta y procesamiento de la sangre para obtener cap en un modelo experimental lagomorfo.  | Es factible la elaboración de un cap para la especie leporina.  |
| 3: la eficacia del gel de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la infección de la herida quirúrgica relacionada con mrsa: Estudio experimental en un modelo animal | cetinkaya, r. a., yilmaz, s., ünlü, a., petrone, p., marini, c., karabulut, e., y gunal, a. (2018). | Investigamos la actividad antibacteriana y la efectividad de la cicatrización de heridas de prp en un modelo animal de staphylococcus aureus subsp resistente a la meticilina. | Los tratamientos fueron efectivos en la cicatrización de heridas y disminuyeron los recuentos de mrsa. mrsa + prp combinados crearon puntajes de inflamación idénticos para el grupo prp.  |
| 4: incorporando plasma rico en plaquetas en nano fibras electrohiladas coaxiales para la ingeniería de tejido óseo | cheng, g., ma, x., li, j., cheng, y., cao, y., wang, z., y li, z. (2018). | *objetivo* incorporar factores de crecimiento derivados de prp en nanofibras sf / pcl / pva mediante electrohilado coaxial para determinar los perfiles de liberación de factores de crecimiento, | La incorporación de prp tuvo efectos positivos sobre la bioactividad y la capacidad osteogénica de las esterillas nanofibrosas coaxiales.  |
| 5: el ejercicio posterior a la lesión y las terapias con plasma rico en plaquetas mejoran la cicatrización del músculo esquelético en ratas, pero no son sinérgicas cuando se combinan. | contreras-muñoz, p., torrella, j. r., serres, x., rizo-roca, d., de la varga, m., viscor, g., y marotta, m. (2017) | Evaluar los efectos de una inyección intramuscular de prp guiada por ultrasonido, administrada 24 horas después de la lesión, y / o entrenamiento diario postraumático durante 2 semanas sobre la curación del músculo.  | La inyección intramuscular de prp y el ejercicio en cinta rodante mejoran el resultado histológico y fuerzan la recuperación del músculo esquelético lesionado en un modelo de lesión en ratas que imita las lesiones musculares relacionadas con el deporte. |
| 6: plasma rico en plaquetas en un modelo murino: leucocitos, factores de crecimiento, flt-1 y cicatrización muscular. | denapoli, p. m. a., stilhano, r. s., ingham, s. j. m. n., han, s. w., y abdalla, r. j. (2016). | Evaluar la influencia de los leucocitos en diferentes preparaciones de prp con un énfasis especial en las concentraciones de factores de crecimiento y el objetivo secundario fue evaluar la influencia de prp en la curación muscular. | Vegf solo está presente en la capa leucocitaria de prp, mientras que flt-1 está presente en ppp. Una inyección de prp 7 días después de una lesión resultó en un mejor rendimiento del ejercicio. |
| 7: Protocolo optimizado para la preparación de plasma rico en plaquetas para mejorar sus propiedades angiogénicas y regenerativas. | etulain, j., mena, h. a., meiss, r. p., frechtel, g., gutt, s., negrotto, s., y schattner, m. (2018) | Optimizar el protocolo mediante el análisis de las propiedades angiogénicas y regenerativas de prp. Se evaluaron tres estrategias de optimización: dilución, pre-incubación a 4 ° c y suplementación con crioprecipitado en plasma. | El prpr optimizado indujo una reparación de heridas en la piel del ratón más rápida y eficiente en comparación con la inducida por prpr no optimizado.  |
| 8: Células madre mesenquimales derivadas de adiposos humanos para la rehabilitación ósea de osteorradionecrosis inducida: un modelo de roedor | janus, j. r., jackson, r. s., lees, k. a., voss, s. g., wilson, z. c., remmes, n. b.,y san marina, s. (2017). | Se utilizaron células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo humano (adsc) para rehabilitar el hueso dañado por osteorradionecrosis (orn) en un modelo animal establecido. | La aplicación de adsc humanos a un modelo de osteorradionecrosis mandibular inducida en ratas atímicas da como resultado una mayor deposición o preservación del hueso, demostrado tanto histológica  |
| 9: Efecto de la aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo en la cicatrización de heridas cutáneas en perros. | jee, c. h., eom, n. y., jang, h. m., jung, h. w., choi, e. s., won, j. h., y jung, d. i. (2016). | Identificar la efectividad del plasma rico en plaquetas (prp) y la eficacia de la inyección intralesional como método de aplicación en heridas cutáneas agudas en perros. | La aplicación de prp mostró efectos beneficiosos en la cicatrización de heridas, y la inyección intralesional fue útil para la aplicación de prp. |
| 10: El efecto del plasma rico en plaquetas alogénicas intraarticulares en el modelo de osteoartritis de rodilla de conejillo de indias dunkin-hartley. | kanwat, h., mandeep singh, d., devendra kumar, c., alka, b., biman, s., y aman, h. (2019). | Investigar la vía del efecto modificador de la enfermedad del prp en la osteoartritis de rodilla. | Evidencia positiva de prp en la artrosis de rodilla, debido al efecto antiinflamatorio y modificador de la enfermedad. |
| 11: Inyecciones intraauriculares de liberador de plasma rico en plaquetas reducen el dolor y la inflamación sinovial en un modelo de osteoartritis en ratones. | khatab, s., van buul, g. m., kops, n., bastiaansen-jenniskens, y. m., bos, p. k., verhaar, j. a., y van osch, g. j. (2018). | Examinar los efectos del prp liberado (prpr) sobre el dolor, el daño del cartílago y la inflamación sinovial en un modelo de oa de ratón. | Las inyecciones de prpr en la oa temprana o poco después de un traumatismo articular pueden reducir el dolor y la inflamación sinovial e inhibir el desarrollo de oa en los pacientes. |
| 12: El uso de plasma rico en plaquetas inmediatamente después de una lesión no mejoró la cicatrización del ligamento, y el aumento de las concentraciones de plaquetas siendo perjudicial en un modelo animal in vivo | Laprade, r. f., goodrich, l. r., phillips, j., dornan, g. j., turnbull, t. l., hawes, m. l., y chahla, j. (2018). | Determinar si una dosis única de prp podría acelerar la curación del ligamento y, en consecuencia, mejorar las características histológicas y las propiedades biomecánicas. | La práctica actual de tratar las lesiones del ligamento de la rodilla con prp puede no mejorar la curación a dosis bajas de prp. La disminución de las propiedades mecánicas y la apariencia histológica del desgarro de mcl sugieren que altas dosis de prp disminuyen la calidad del tejido de reparación. |
| 13: Plasma rico en plaquetas fotocrosslinkable in situ: pegamento de hidrogel complejo con capacidad de liberación controlada del factor de crecimiento para promover la reparación del defecto del cartílago | liu, x., yang, y., niu, x., lin, q., zhao, b., wang, y., y zhu, l. (2017). | Desarrollo de pegamento de hidrogel prp fotocrosslinkable in situ (hnprp) mediante la adición de un ácido hialurónico fotorrespuesta (ha-nb) que probablemente genera aldehídogrupos tras la irradiación de luz y posteriormente reaccionan con grupos amino, en prp autólogo. | Se mostró que el pegamento de hidrogel hnprp era citocompatible y podía prepararse de manera conveniente y rápida in situ, formando un andamio de hidrogel robusto. Además, se evidencio que el hidrogel hnprp logró la liberación controlada de los factores de crecimiento y una fuerte capacidad adhesiva de los tejidos. |
| 14: plasma rico en plaquetas: ¿mito o realidad? | Martínez-martínez, a., ruiz-santiago, f., y garcía-espinosa, j. (2018). | Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados que investigan la capacidad del prp para la reparación de tendones, ligamentos, músculos y cartílago. | Al ser sus efectos secundarios menores que los de los grupos controles hacen que sea un tratamiento considerado como prácticamente inocuo y cada vez más usado.  |
| 15: Comparación de los efectos del trasplante de autoinjerto osteocondral con plasma rico en plaquetas o fibrina rica en plaquetas sobre defectos osteocondrales en un modelo de conejo. | maruyama, m., satake, h., suzuki, t., honma, r., naganuma, y., takakubo, y., y takagi, m. (2017). | Comparar los efectos de autoinjerto osteocondral oat con plasma rico en plaquetas (prp) y prf sobre defectos osteocondrales en un modelo de conejo. | prf tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos de oat utilizado para tratar lesiones osteocondrales. |
| 16: Regeneración ósea de defectos del cuerpo vertebral osteoporótico utilizando plasma rico en plaquetas y esponjas de gelatina β-fosfato tricálcico. | sakata, m., tonomura, h., itsuji, t., ishibashi, h., takatori, r., mikami, y., y kubo, t. (2018). | Investigar el efecto del plasma rico en plaquetas (prp) combinado con una esponja de gelatina β-fosfato tricálcico (β-tcp) en la generación de hueso en un defecto del cuerpo vertebral lumbar de una rata ovariectomizada. | Indican que la esponja β-tcp de gelatina impregnada de prp es efectiva para facilitar la regeneración ósea en el defecto óseo vertebral lumbar en condiciones osteoporóticas.  |
| 17: Estudio comparativo sobre el uso de plasma rico en plaquetas solo y en combinación con cemento de fosfato de alfa tricalcio para la reparación de huesos en ratas | sebben, a. d., hoff, g., klein, c. p., freitas, t. a. de, assad, c., santos, l. a. dos, y silva, j. b. (2012). | Evaluar el efecto del cemento de fosfato alfa-tricálcico (α-tcp) combinado con plasma rico en plaquetas (prp) en la osteogénesis, y comparar los resultados con el uso de prp solo. | Sugieren que el tratamiento con cemento α-tcp combinado con prp no muestra ninguna diferencia significativa en comparación con prp solo. Sin embargo, existe un posible efecto temprano en la regeneración ósea.  |
| 18: Cirugía y cirujanos una alternativa de tratamiento. Artículo de revisión. | simental, mario. vilchez, j. (2015). | Describe una proteína de fusión de factor de coagulación humana recombinada fvii-fc, así como un método de preparación y de aplicación. | La proteína de fusión tiene una actividad biológica similar o superior a la del fvii humano y una vida media en plasma muy prolongada, por lo que se mejora la farmacodinámica y el efecto del fármaco. |
| 19: Plasma autólogo rico en plaquetas activado(prp) en la cicatrización del tejido óseo: ¿funciona? | skwarcz, s., bryzek, i., gregosiewicz, a., warda, e., gawęda, k., tarczyńska, m., y sanford, j. (2019). | Evaluación del efecto de prp sobre defecto óseo, curación en modelos animales | El plasma rico en plaquetas (prp) estimula la formación de hueso en el área del defecto, y ayudan acelerar la regeneración ósea. |
| 20: Células madre derivadas de líquido amniótico mezcladas con plasma rico en plaquetas para la restauración del defecto óseo alveolar de rata. | wang, m., li, h., si, j., dai, j., shi, j., wang, x., y shen, g. (2017). | Células madre derivadas de líquido amniótico mezcladas con plasma rico en plaquetas para la restauración del defecto óseo alveolar de rata. | Los celulas madres derivadas de líquido amniotico afsc implantados pueden sobrevivir en el sitio del defecto y participar directamente en la regeneración del tejido óseo.  |
| 21: Efecto de la fibrina rica en plaquetas de choukroun combinada con hueso micro-morselizado autólogo en la reparación de defectos mandibulares en conejos. | zhou, t., yang, h. w., tian, z. w., wang, y., tang, x. s., y hu, j. z. (2018). | Explorar el efecto de la fibrina rica en plaquetas de choukroun (prf) combinada con hueso micro-morselizado autólogo en la reparación de defectos mandibulares en conejos. | Hallazgos positivos que indican al prf choukroun combinado con hueso micro-morselizado autólogo puede mejorar sustancialmente la reparación de defectos mandibulares en conejos. |
| **Tabla 1.** Relación de los artículos tomados para revisión sistemática del uso de plasma rico en plaquetas en animales de laboratorio e identificando su importancia |

**Diagnósticos**

Los métodos de diagnósticos, que mejor resultados arrojaron en la evaluación de la efectividad del plasma rico en plaquetas después de su uso fueron, imágenes utilizando micro-CT (Skyscan, Kontich, Bélgica) con una resolución de 20 mm. Donde se toma la región de interés para el análisis del tejido óseo observando a lo largo de todo el defecto. Luego se realiza estudio morfológico de las muestras, se tiñen las secciones coronales de 5 mm con hematoxilina y eosina (HE) y se realiza sesión de fotografía, en donde observamos la cantidad de hueso en formación (Wang et al., 2017). Se toman medidas macroscópicas después de la necropsia para observar el aumento de hueso en los defectos o como se generó la remodelación ósea en sujetos de prueba mirando la efectividad del PRP en la cicatrización ósea. Como otro método de diagnóstico toma radiológica (rayos X) tomada en dos caras, donde es ideal realizar, una toma antes y postoperatoria, luego durante 3 o más tomas a las 2, 8 y 12 semanas después de la operación, según el tiempo requerido para el experimento comparando la evolución del defecto implantado en los sujetos de prueba (Zhou et al., 2018).

La optimización de PRP mejora la regeneración de tejidos y la angiogénesis in vivo. Para el estudio in vitro que se realizó, se toma la optimización PRP en un modelo de angiogénesis in vivo. Donde se utiliza filtros de papel que absorba el PRPr (plaquetas activadas libres de plasma) u O-PRPr (PRP optimizado) incubando sobre membrana corioalantoidea (CAM) en embriones de codorniz durante 24 horas. La angiogénesis se determinó como el número de nuevos vasos delgados que se ramifican a partir de vasos sanguíneos grandes preexistentes (Etulain et al., 2018)

**Discusión**

En la actualidad se ha investigado en gran cantidad sobre el tratamiento con PRP. En el presente artículo evaluamos 43 artículos recientes de los últimos 7 años de los cuales incluyen revisiones sistemáticas y estudios experimentales en diferentes biomodelos donde hacían uso del plasma rico en plaquetas como tratamiento en la consolidación ósea, periodontitis, tejidos blandos y músculos. El PRP es un coadyuvante muy utilizado en la clínica, ya que en su composición tiene una gran variedad de factores de crecimiento, en el cual generan efectos positivos para reparación de heridas y puede extraerse como autólogo, evitando el rechazo. En la actualidad se administra el PRP para relación de lesiones de cartílago y su modo de aplicación se realiza como inyección local o formación de gel a través de activación de trombina (Liu et al., 2017).

También se pudo establecer que hay mucha diversificación en la preparación del plasma rico en plaquetas, ya que se plantea diferentes formas de tomarlo (toma de pipeteado, de uno a dos veces) y del uso de las revoluciones por minuto de la centrifuga (uno a tres veces y en los diferentes estadios del sustrato), de igual manera el uso del PRP puro sin agregar otros ayudantes o sin generar activación en momento de hacer uso del mismo. Como se puede observar en este artículo el PRP activado por colágeno promueve la regeneración ósea. Se sabe que los niveles bajos de osteoclastos o de osteoblastos altos afectan el volumen óseo, respectivamente, al limitar la reabsorción de la matriz o mejorar la deposición. Encontramos una disminución profunda en los osteoclastos de hasta un 85% menos que el control en todos los grupos experimentales (Janus et al., 2017). Otro ejemplo es el sustrato o pegamento de [hidrogel](https://www-sciencedirect-com.ezproxy.javeriana.edu.co/topics/materials-science/hydrogel) PRP **fotorreticulación in situ** (HNPRP) para la reparación de defectos de cartílago, mediante la introducción de un [ácido hialurónico](https://www-sciencedirect-com.ezproxy.javeriana.edu.co/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/hyaluronic-acid) foto respuesta (HA-NB), que podría generar grupos aldehído tras la irradiación de luz y posteriormente reaccionar con grupos amino, en PRP autólogo formando un andamio de hidrogel robusto (Liu et al., 2017).

Es importante mencionar que se encontró en un artículo de revisión por (Maruyama et al., 2017) (Comparison of the Effects of Osteochondral Autograft Transplantation With Platelet-Rich Plasma or Platelet-Rich Fibrin on Osteochondral Defects in a Rabbit Mode), que hay efectos secundarios por los condrocitos al momento del uso del plasma rico en plaquetas 15 de 21 (71%) publicados en estudios in vitro e in vivo, los cuales fomentan respuestas inflamatorias agudas y aumento de muerte de sinoviocitos; en cambio el PRP pobre en leucocitos estimuló los condrocitos para reflejar el agrecano tipo II y colágeno. Estos estudios se realizaron in vitro (Maruyama et al., 2017). De igual forma en otros estudios, se demostró que tratamientos basados en PRP y en ejercicio físico, mostraron estimulación en el crecimiento fibras musculares y mejoras en la fuerza muscular. Asimismo mostro un efecto antifibrótico, indicando disminución de colágeno I en áreas lesionadas musculares y mostro contenido de factor de crecimiento tumoral β1 (TGF-β1), siendo este un factor importante en el formación de la fibrosis (Contreras-Muñoz et al., 2017). También los estudios han evidenciado resultados negativos en donde no se generó curación de los ligamentos, tampoco un efecto positivo en la fuerza de ligamento, posiblemente debido una exacerbada cantidad dosis administrada de plasma rico en plaquetas o dosis única en la administración. Este estudio asume una percepción negativa del tratamiento con PRP en la práctica ortopédica actual, ya que en el tratamiento realizado para lesiones de ligamento de rodilla, se cita que en el estudio (Use of Platelet-Rich Plasma Immediately After an Injury Did Not Improve Ligament Healing, and Increasing Platelet Concentrations Was Detrimental in an In Vivo Animal Model). Donde Se usó 80 conejos blancos de Nueva Zelanda esqueléticamente maduros (160 rodillas). En el ligamento medial colateral (LMC), se rasgó en la mitad del cuerpo para simular una rotura de grado 3. Después de una lesión aguda del LMC, la administración de PRP autólogo a 3 concentraciones de plaquetas diferentes (0 millones / uL, plasma pobre en plaquetas [PPP]; 0.6 millones / uL, 2 veces la línea de base [2 × PRP]; y 1.2 millones / uL, se realizó 4 veces la línea de base [4 × PRP]) y se comparó con un control de inyección de solución salina en la rodilla contralateral 4 veces la línea de base (4 × PRP), con el resultado de disminución significativa en la carga máxima en comparación con los controles salinos. Además, en comparación con la cirugía simulada, 4 veces la línea de base 4 × PRP tenía subpuntos de colágeno significativamente más bajos. La eficacia de la concentración de plaquetas es un debate constante en la literatura (LaPrade et al., 2018). Partiendo de esto nuestro estudio lleva a la conclusión, que la falta de estandarización de la preparación del andamio o coadyuvante del plasma rico en plaquetas, no deja ser un estudio al cual, se pueda generar repetibilidad y reproducibilidad a nivel mundial. Es posible generar efectividad y limitar los efectos adversos con ayuda de otros coadyuvantes que potencialicen PRP. También se establece que no tienen un biomodelo animal que genere resultados más óptimos, siendo que estos mismos llevan una secuencia experimental. Realizando en primera medida, el estudio de diferentes biomodelos animales que tengan características morfológicas, fisiológicas e histológicas que ayuden a mitigar o generen sesgos en los estudios experimentales.

Los trabajos experimentales donde se logró, el equilibrio óptimo entre los efectos mitogénicos opuestos de las plaquetas y el plasma. Se logró obtener diluyendo, PRPr con cantidades crecientes de solución salina, y se determinó la proliferación de HMEC-1 (células endoteliales microvasculares humanas) 24 horas más tarde. Como también se pudo evidenciar, que la dilución mejoró la capacidad de PRPr para inducir el crecimiento de HMEC-1, con un pico máximo al 25% de PRPr, y a las diluciones más altas, con ello disminuyendo el efecto, hasta que se redujo por completo a un 6% de PRPr. También obtuvieron resultados positivos para la formación de túbulos y migración de HMEC-1, por lo cual utilizaron en el experimento concentraciones de PRPr al 25% (Etulain et al., 2018). Se han obtenido resultados positivos arrojados por los estudios con múltiples inyecciones intraarticulares de PRPr en un modelo de ratón con osteoartritis inducida por colagenasa (CIOA). (Khatab et al., 2018) evidenció que PRPr reducen la inflamación sinovial y tiene efecto protector sobre el cartílago y al mismo tiempo reduce el dolor. Normalmente se observa que el efecto reductor sobre el dolor es más fuerte, en el período postoperatorio y comienzo del tratamiento con PRPr

En un estudio posterior utilizaron como biomodelo ratas, para investigar la utilidad de la esponja de fosfato β-tricálcico de gelatina (β-TCP), las cuales se encontraban impregnadas de Plasma rico en plaquetas para tratar una fractura vertebral osteoporótica (OVF), siendo este un defecto crítico que no se puede reparar por sí solo. En el estudio experimental se utilizó el PRP, aprovechando la ventaja inmunológica por ser un aislado de sangre autólogo y por tener efectos positivos sobre la regeneración ósea. Ya demostrados en huesos largos y cráneos de varios modelos animales, donde se integran diversos factores, como son los factores de crecimiento contenidos en PRP. Los cuales promueven la osteogénesis, al mismo tiempo inducen la proliferación, la migración y la diferenciación de las células mesenquimales derivadas de la médula ósea en los osteoblastos. El uso del plasma rico en plaquetas resulta tan beneficioso en la velocidad de la reparación ósea y se usa solo o con coadyuvante o andamios adecuados capaces de generar una liberación sostenida, que es con lo que cuenta el estudio experimental de esponja de fosfato β-tricálcico, el cual integra la esponja de gelatina β-TCP como andamio para la administración de PRP. Teniendo en cuenta que es una estructura porosa similar a una esponja, es muy apropiado para generar condiciones adecuadas para una migración, proliferación y diferenciación celular (Sakata et al., 2018).

# Siempre se debe tener en cuenta la selección de animales para estudio experimental. los conejillos de indias Dunkin-Hartley, fueron elegidos como modelo debido a ciertas peculiaridades como la osteoartritis (OA) espontánea que se genera, reduciendo los costos y las intervenciones en la investigación realizada (Kanwat et al., 2019). Ya que estas lesiones espontáneas están bien correlacionadas con el aumento de peso y la edad del animal, de modo que se pueden encontrar lesiones específicas en cobayos siendo un buen biomodelo a usar (Kanwat et al., 2019).

**Conclusión**

En el estudio se logró determinar, que hay varios factores por los cuales el plasma rico en plaquetas, no es tan usado por los médicos veterinarios ortopedistas y genera desconfianza a la hora de utilizarlo como un tratamiento clínico alternativo. Ya que hay muchos vacíos en la investigación desarrollada actualmente, por lo cual aún no se ha generado una estandarización de procedimiento, si es o no necesario utilizar un andamio biológico como coadyuvante en el momento de su uso PRP. De igual forma establecer la cantidad de dosis a administrar según el lugar en donde se vaya a implantar (hueso, cartílago, tendón, músculo). Es de tener en cuenta esta observación, ya que en los estudios esto ha carecido de importancia y la han pasado por alto, pudiendo generar efectos negativos adversos (aumento de callo óseo, mala consolidación, aumento de células cancerígenas). De igual manera establecer un biomodelo animal para que sea reproducible el experimento en cualquier parte del mundo y anexar la razón de la toma del mismo biomodelo para futuras investigaciones. Según los estudios revisados se puede afirmar que el PRP como inyección intraarticular produce una reducción de la vascularización sinovial y de inflamación, de lo cual, se puede relacionar con la disminución de dolor después de la inyección de PRP, además del efecto condroprotector a corto plazo. Con ello evitando la preocupaciónactual por parte de médicos veterinarios ortopedista y clínicos del uso eficiente y eficaz del plasma rico en plaquetas.

**Bibliografía**

1. Badis, D., & Omar, B. (2018). The effectiveness of platelet-rich plasma on the skin wound healing process: A comparative experimental study in sheep. *Veterinary World*, *11*(6), 800–808. https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.800-808
2. Bonilla-Gutiérrez, A. F., Aragón-Urrego, C., & Aristizábal-Páez, O. L. (2017). Protocolo para la obtención de un Concentrado Autólogo de Plaquetas en conejos: estudio piloto. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, *64*(1), 24–31. https://doi.org/10.15446/rfmvz.v64n1.65813
3. Cetinkaya, R. A., Yilmaz, S., Ünlü, A., Petrone, P., Marini, C., Karabulut, E., … Gunal, A. (2018). The efficacy of platelet-rich plasma gel in MRSA-related surgical wound infection treatment: an experimental study in an animal model. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, *44*(6), 859–867. https://doi.org/10.1007/s00068-017-0852-0
4. Cheng, G., Ma, X., Li, J., Cheng, Y., Cao, Y., Wang, Z., … Li, Z. (2018). Incorporating platelet-rich plasma into coaxial electrospun nanofibers for bone tissue engineering. *International Journal of Pharmaceutics*, *547*(1–2), 656–666. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.020
5. Contreras-Muñoz, P., Torrella, J. R., Serres, X., Rizo-Roca, D., De La Varga, M., Viscor, G., … Marotta, M. (2017). Postinjury Exercise and Platelet-Rich Plasma Therapies Improve Skeletal Muscle Healing in Rats but Are Not Synergistic When Combined. *American Journal of Sports Medicine*, *45*(9), 2131–2141. https://doi.org/10.1177/0363546517702864
6. Denapoli, P. M. A., Stilhano, R. S., Ingham, S. J. M. N., Han, S. W., & Abdalla, R. J. (2016). Platelet-Rich Plasma in a Murine Model. *American Journal of Sports Medicine*, *44*(8), 1962–1971. https://doi.org/10.1177/0363546516646100
7. Etulain, J., Mena, H. A., Meiss, R. P., Frechtel, G., Gutt, S., Negrotto, S., & Schattner, M. (2018). An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Scientific Reports*, *8*(1), 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-018-19419-6
8. Janus, J. R., Jackson, R. S., Lees, K. A., Voss, S. G., Wilson, Z. C., Remmes, N. B., … San Marina, S. (2017). Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for Osseous Rehabilitation of Induced Osteoradionecrosis: A Rodent Model. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, *156*(4), 616–621. https://doi.org/10.1177/0194599816688647
9. Jee, C. H., Eom, N. Y., Jang, H. M., Jung, H. W., Choi, E. S., Won, J. H., … Jung, D. I. (2016). Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *Journal of veterinary science*, *17*(1), 79–87. https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.79
10. Kanwat, H., Mandeep Singh, D., Devendra Kumar, C., Alka, B., Biman, S., & Aman, H. (2019). The effect of intra-articular allogenic platelet rich plasma in Dunkin-Hartley guinea pig model of knee osteoarthritis. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*, *07*(03), 426. https://doi.org/10.32098/mltj.03.2017.04
11. Khatab, S., van Buul, G. M., Kops, N., Bastiaansen-Jenniskens, Y. M., Bos, P. K., Verhaar, J. A., & van Osch, G. J. (2018). Intra-articular Injections of Platelet-Rich Plasma Releasate Reduce Pain and Synovial Inflammation in a Mouse Model of Osteoarthritis. *American Journal of Sports Medicine*, *46*(4), 977–986. https://doi.org/10.1177/0363546517750635
12. LaPrade, R. F., Goodrich, L. R., Phillips, J., Dornan, G. J., Turnbull, T. L., Hawes, M. L., … Chahla, J. (2018). Use of Platelet-Rich Plasma Immediately After an Injury Did Not Improve Ligament Healing, and Increasing Platelet Concentrations Was Detrimental in an In Vivo Animal Model. *American Journal of Sports Medicine*, *46*(3), 702–712. https://doi.org/10.1177/0363546517741135
13. Liu, X., Yang, Y., Niu, X., Lin, Q., Zhao, B., Wang, Y., & Zhu, L. (2017). An in situ photocrosslinkable platelet rich plasma – Complexed hydrogel glue with growth factor controlled release ability to promote cartilage defect repair. *Acta Biomaterialia*, *62*, 179–187. https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.05.023
14. Martínez-Martínez, A., Ruiz-Santiago, F., & García-Espinosa, J. (2018). Platelet-rich plasma: myth or reality? *Radiologia*, *60*(6), 465–475. https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.08.006
15. Maruyama, M., Satake, H., Suzuki, T., Honma, R., Naganuma, Y., Takakubo, Y., & Takagi, M. (2017). Comparison of the Effects of Osteochondral Autograft Transplantation With Platelet-Rich Plasma or Platelet-Rich Fibrin on Osteochondral Defects in a Rabbit Model. *American Journal of Sports Medicine*, *45*(14), 3280–3288. https://doi.org/10.1177/0363546517721188
16. Sakata, M., Tonomura, H., Itsuji, T., Ishibashi, H., Takatori, R., Mikami, Y., … Kubo, T. (2018). Bone Regeneration of Osteoporotic Vertebral Body Defects Using Platelet-Rich Plasma and Gelatin β-Tricalcium Phosphate Sponges. *Tissue Engineering - Part A*, *24*(11–12), 1001–1010. https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0358
17. Sebben, A. D., Hoff, G., Klein, C. P., Freitas, T. A. de, Assad, C., Santos, L. A. dos, & Silva, J. B. (2012). Comparative Study on Use of Platelet-Rich Plasma Alone and in Combination With Alpha-Tricalcium Phosphate Cement for Bone Repair in Rats. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, *47*(4), 505–512. https://doi.org/10.1016/s2255-4971(15)30137-3
18. Simental, Mario. Vilchez, J. (2015). CIRUGÍA y CIRUJANOS una alternativa de tratamiento . Artículo de revisión. *Elsevier*, *83*(4), 352–358. Recuperado de https://www.mendeley.com/catalogue/cirugía-y-cirujanos-una-alternativa-tratamiento-artículo-revisión/
19. Skwarcz, S., Bryzek, I., Gregosiewicz, A., Warda, E., Gawęda, K., Tarczyńska, M., … Sanford, J. (2019). Autologous activated platelet-rich plasma (PRP) in bone tissue healing – does it work? Assessment of PRP effect on bone defect healing in animal models. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, *22*(1), 109–115. https://doi.org/10.24425/pjvs.2019.127077
20. Wang, M., Li, H., Si, J., Dai, J., Shi, J., Wang, X., … Shen, G. (2017). Amniotic fluid-derived stem cells mixed with platelet rich plasma for restoration of rat alveolar bone defect. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, *49*(3), 197–207. https://doi.org/10.1093/abbs/gmw133
21. Zhou, T., Yang, H. W., Tian, Z. W., Wang, Y., Tang, X. S., & Hu, J. Z. (2018). Effect of Choukroun Platelet-Rich Fibrin Combined With Autologous Micro-Morselized Bone on the Repair of Mandibular Defects in Rabbits. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *76*(1), 221–228. https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.031
1. [↑](#footnote-ref-1)