

Factores de crecimiento



Una revisión de su uso en
clínica

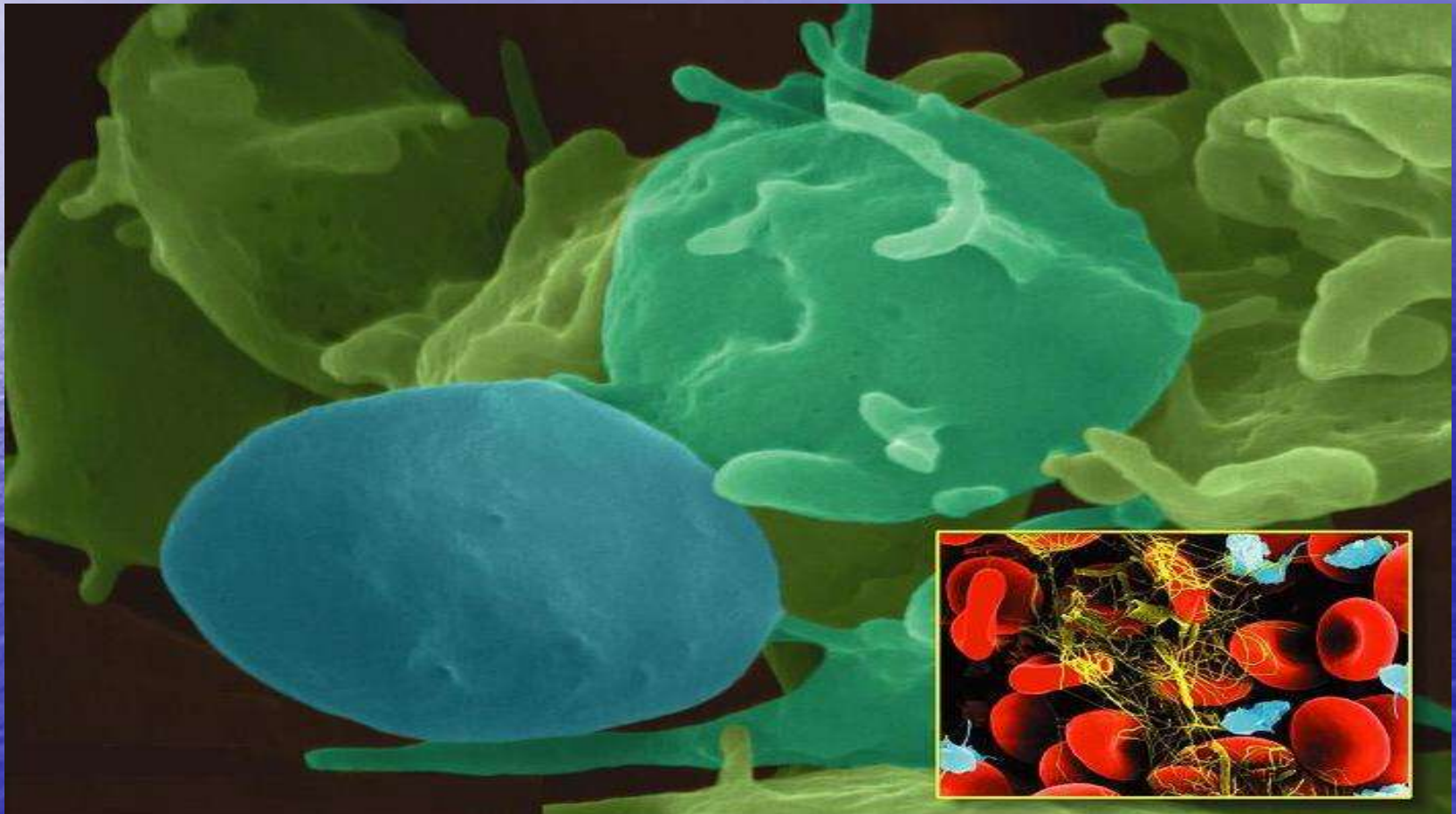


- Toda lesion conlleva un proceso de reparación tisular que denominamos **cicatrización**

Ante una lesión...

- Las plaquetas activan la coagulación y liberan proteínas que estimulan procesos cruciales en la reparación y regeneración tisular :
 - migración celular dirigida (quimiotaxis)
 - diferenciación y proliferación celular
 - Angiogénesis
 - Liberación de proteínas por otras células

- Estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas reciben el nombre de **Factores de Crecimiento (FC)**



FCs ctenidos en las plaquetas

- Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF).
- Factor de Crecimiento Transformador (TGF).
- Factor de Crecimiento Epidermico (EGF).
- Factor de Crecimiento Fibroblastico (FGF).

- Factor de Crecimiento semejante a la insulina (IGF).
- Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VGF).
- Factor Plaquetario 4 (FP-4)

Cómo trabajan los FC



TGF-BETA (Transformador)

- Quimiotaxis.
- Proliferación y diferenciación de las células mesenquimales.
- Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
- Pro-angiogénesis.
- Inhibe la formación de osteoclastos
- En presencia de otros factores inhibe la proliferación de células epiteliales

FGF (Fibroblástico)

- Proliferación y diferenciación de los osteoblastos.
- Inhiben los osteoclastos.
- Proliferación de fibroblastos e inducción de la secreción de fibronectina por estos.
- Pro-angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

IGF (semejante a Insulina)

- Proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- Síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno por los osteoblastos.

VEGF (vascular)

- Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales
- Hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.

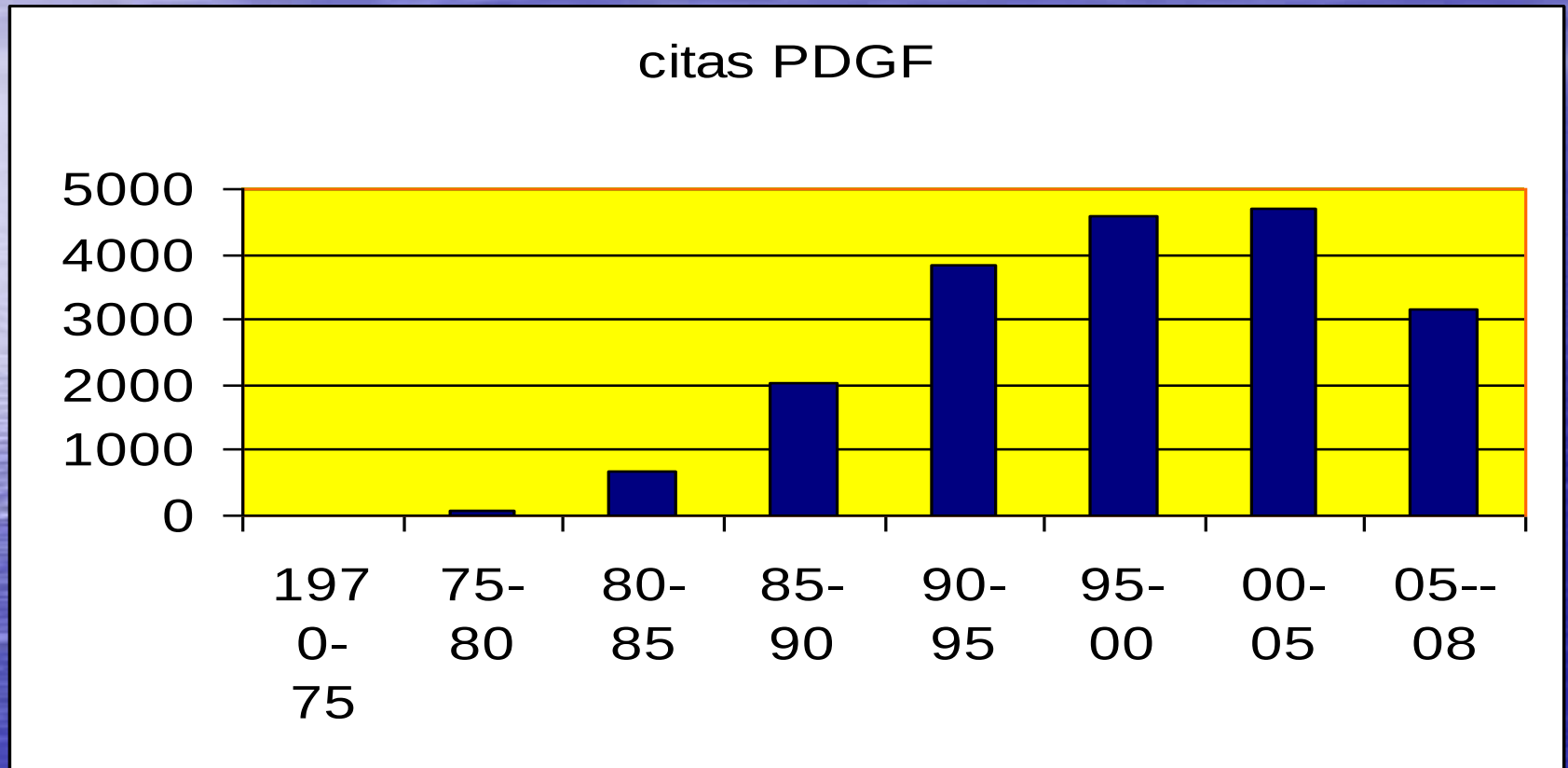
EGF (epidérmico)

- Mitógeno, proapoptótico, quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.
- Está presente en saliva, lagrimas y orina

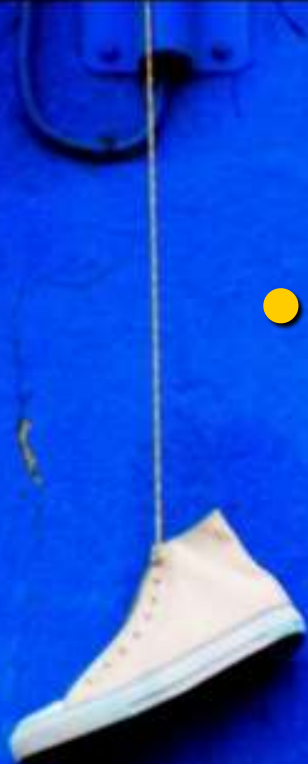
PDGF (derivado de plaquetas)

- Activador de macrófagos.
- Mitógeno de células mesenquimales.
- Facilita la formación de colágeno I.

Interés creciente



Platelet Derived Growth Factor

- 
- A white sneaker with a light blue sole is hanging from a thin white cord against a vibrant blue background. The shoe is positioned on the left side of the frame. In the bottom right corner, there is a yellow rectangular shape with a dark red interior, resembling a stylized corner or a piece of furniture.
- ¿ Sería viable una preparación **autóloga** de estos factores para su aplicación terapéutica ?

Evolución de los preparados

- El precursor histórico fue el adhesivo de fibrina animal utilizado como hemostático y adhesivo quirúrgico. (años 80)
- Gel de fibrina autóloga procedente de autotransfusión. AFA. Se descubre que este adhesivo contiene altas dosis de FC's
- 1986. KNIGHTON et al "platelet-derived wound healing factors (PDWHF)", precursor directo del **Plasma Rico en Plaquetas**

Classification and Treatment of Chronic Nonhealing Wounds

Successful Treatment with Autologous Platelet-derived Wound Healing Factors (PDWHF)

DAVID R. KNIGHTON, M.D. VANCE D. FIEGEL, B.S. LORINDA L. AUSTIN, R.N., B.S.N.
KEVIN F. CIRESI, M.D. ELLEN L. BUTLER, R.N., B.S.N.

Previous animal data showed that platelets contain growth factors that stimulate capillary endothelial migration (angiogenesis), fibroblast proliferation and migration, and collagen synthesis. This study utilized autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) to treat 40 patients with chronic nonhealing cutaneous

From the Department of Surgery, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Utilizing the circulating platelet as a source of autolo-

gation. Superficially infected wounds were treated with

Parameters
Marked
4
4
6
4
6
0

were recorded
red to deter-
the extent of
s determined
nification us-
Corporation,
ch clinic visit.
a computer-
etermined to
rements were
n of the three
id was deter-
ned to these
Table 3.
were recorded
clinical and
cialists. These
the principal

complete his-
tology behind
and recorded
er at presen-

wounds were inspected and were debrided of any necrotic material or fibrin that may have developed.

Standard clinical and surgical care was taken to improve skin perfusion in the devitalized area. For example, patients with venous stasis ulcers were treated with compression dressings and leg elevation. Patients with arterial insufficiency due to atherosclerosis or diabetes mellitus were studied by noninvasive vascular assessment, evaluated with arteriography, if indicated, and revascularized if possible.

Wounds were treated with PDWHF when all superficial purulence and necrotic tissue were eliminated and the extremity was revascularized.

Patients were generally treated as outpatients and were examined in the clinic every other week.

Definition of Successful Healing

A wound was classified as healed when the ulcer was completely covered with new epithelium. This was determined visually during the wound evaluation performed in the course of the routine follow-up schedule.

Preparation of PDWHF

PDWHF was prepared from each patient's blood according to previously described methods.² Briefly, 60 ml of blood was drawn into a syringe containing 6 ml of anticoagulant citrate dextrose. The blood was immediately put on ice for transport from the clinic to the laboratory. The red and white blood cells were removed by centrifugation (135 × g, 20 minutes at 4 C) to leave a platelet-rich plasma. The remainder of the serum and cells was discarded. A platelet count was done, the platelets were removed from the platelet-rich plasma by centrifugation (750 × g, 10 minutes at 4 C), and the plasma was discarded. The platelets were washed with a buffer solution and subsequently resuspended in buffer at a concentration

platelets were then released with Armour Pharmaceutical Co., to create a supernatant that contained remaining spent platelets were n (950 × g, 5 minutes at 4 C)

was then added to a 1 gram jar n (Avitene, Alcon Laboratories, produce a sterile topical salve.

Preparation of PDWHF

PDWHF was prepared from each patient's blood according to previously described methods.² Briefly, 60 ml of blood was drawn into a syringe containing 6 ml of

Posterior Tibial Pulse	Score
0-1+	5
2+	2
3-4+	0

- Se descubre por experimentación el potencial de los factores de crecimiento como estimuladores de la curación de lesiones y heridas.
- Años 90 estudios clínicos sobre "*plasmas ricos en plaquetas*" **PRP**
- 1999. Plasma Rico en Factores de Crecimiento **PRGF** diseñado por V. Anítua **con pequeños volúmenes de sangre**

NCBI MeSH A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health

Database PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals

Search MeSH for "Platelet Rich Plasma" Go Clear Save Search

Limits Preview/Index History Clipboard Details

About Entrez Text Version Entrez PubMed Overview Help | FAQ Tutorials New/Noteworthy E-Utilities PubMed Services Journals Database MeSH Database Single Citation Matcher Batch Citation Matcher Clinical Queries Special Queries LinkOut My NCBI Related Resources Order Documents

Suggestions: [Platelet rich plasma](#), [Plasma](#), [platelet rich](#), [Activation](#), [platelet](#), [Activations](#), [platelet](#), [Platelet activations](#), [Platelet activation](#), [Inhibitors](#), [platelet](#), [Factor 3](#), [platelet](#), [Transfusion](#), [platelet](#), [Platelet transfusion](#), [More...](#)

Display Summary Show 20 Send to

All: 4

Items 1 - 4 of 4

☐ 1: [Platelet-Rich Plasma](#) ✓
A preparation consisting of PLATELETS concentrated in a limited volume of PLASMA. This is in various surgical tissue regeneration procedures where the GROWTH FACTORS in the platelet enhance wound healing and regeneration.
Year introduced: 2007

☐ 2: [RPAI-1 protein, Rhodnius prolixus](#) [Substance Name]
RPAI-1 inhibits human platelet-rich plasma aggregation triggered by low concentrations of ADP, collagen, arachidonic acid, thromboxane A(2) mimetics (U46619), and very low doses of thrombin and convulxin; amino acid sequence in first source
Date introduced: May 30, 2000

☐ 3: [4N1K peptide](#) [Substance Name] Links
CD47 agonist peptide derived from the CBD synergizes with soluble collagen in aggregating platelet-

Internet 100%

Definición (Mesh en PubMed)

- *Un preparado de plaquetas concentradas en un volumen limitado de plasma. Se utiliza en diversos procedimientos quirúrgicos donde los Factores de Crecimiento en las plaquetas mejoran la cicatrización y la regeneración.*
- Year introduced in PubMed: 2007

Preparación del PRP



Requisitos de un sist^a para PRP

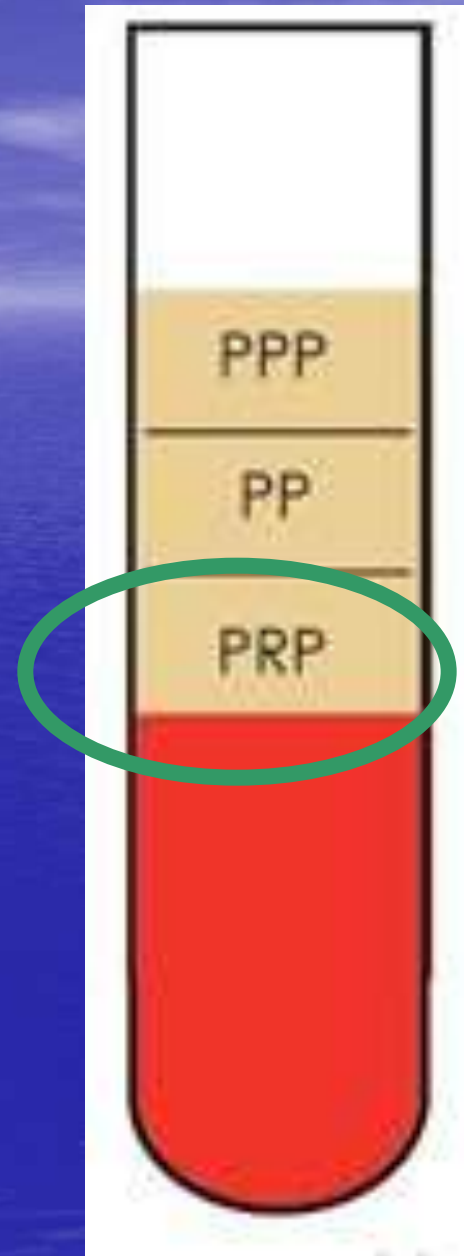
1. Realizarse con pequeños volúmenes de sangre (20-30 cm³)
 - **Por ser menos lesivo al paciente**
 - **Por ser menos costoso en material y personal**
2. Aumentar las concentraciones de plaquetas al menos 3 ó 4 veces y que este incremento sea sistemático y reproducible
 - **Concentraciones menores son poco efectivas**
 - **Concentraciones mayores pueden ser inhibidoras**
3. Asegurar la viabilidad plaquetaria
 - **Las plaquetas se degradan rápidamente**
 - **Los FC deben ser liberados en el momento de su aplicación**

Obtención del PRP

- Antes de la cirugía se realiza la extracción de sangre por PVp en condiciones de rigurosa asepsia y mínimo traumatismo
- Se obtienen de 20 a 80 ml de sangre
- La sangre se almacena en tubos (o sistemas espec.) con citrato sódico.
- Se procede al centrifugado

- El tiempo de centrifugación será de 8 minutos a 1800 rpm. (la velocidad de centrifugación excesiva reduce la cantidad de FC).
- se obtendrá una separación en función a la densidad de sus tres componentes básicos

- Fracción 1. plasma pobre en plaquetas **PPP**
- Fracción 2 plasma con numero de plaquetas similar a la sangre periférica
- Fracción 3 plasma rico en plaquetas **PRP**



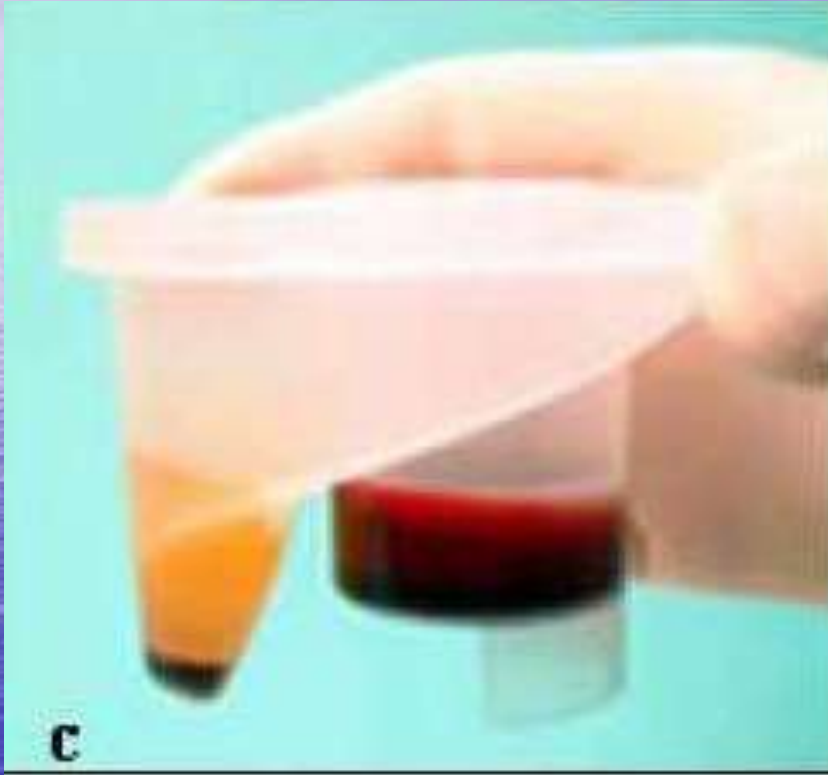
Sistemas comerciales



PReP_system



Smart_PReP_system



Gravitational Platelet System (GPSTM)



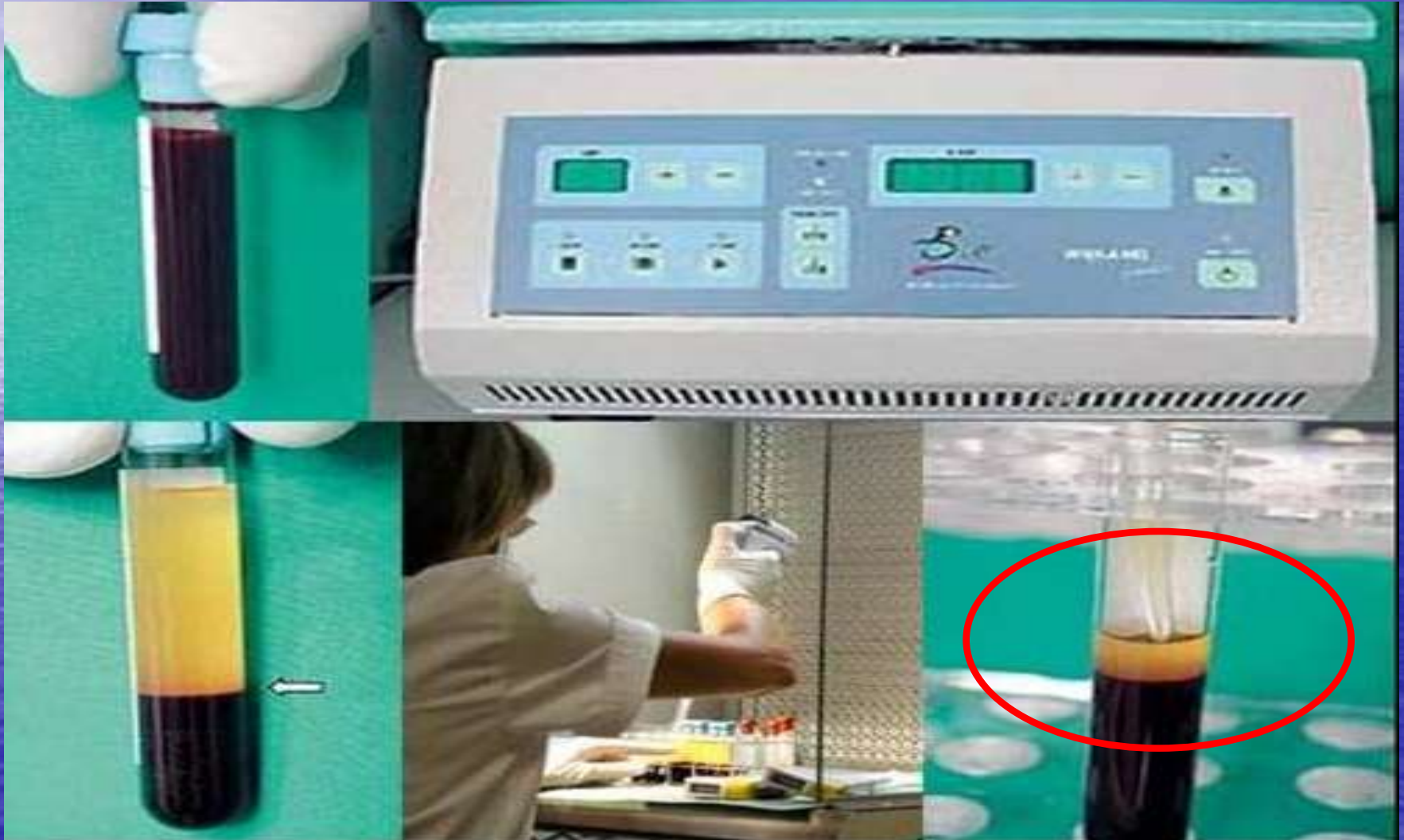
Secquire PRP system



Platelet Concentrate Collection System (PCCS®)



SIN FUNGIBLE ESPECIAL





- Por cada 10 cm³ de sangre , se obtiene aprox. 1 cm³ de **PRP** y 1 cm³ de PPP.

PRFC PRGF PRP PC's gel.....

- producto autógeno, atóxico, no inmunorreactivo, viene siendo usado con éxitos clínicos en las áreas de cirugía reconstructiva, reparadora y en curación de heridas



Aplicación del producto:

Activando
las plaquetas



Dos formas

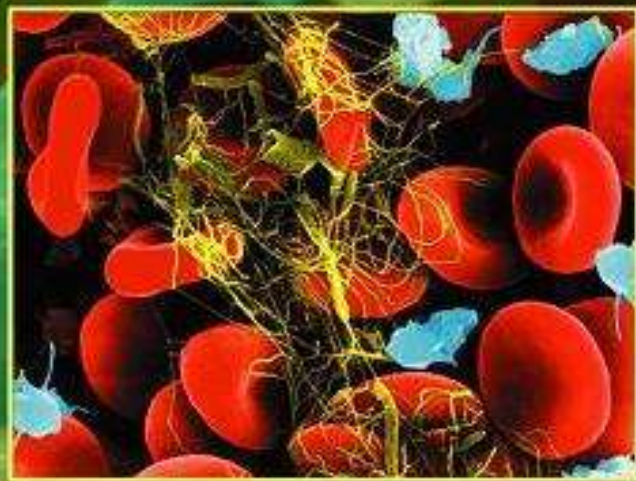
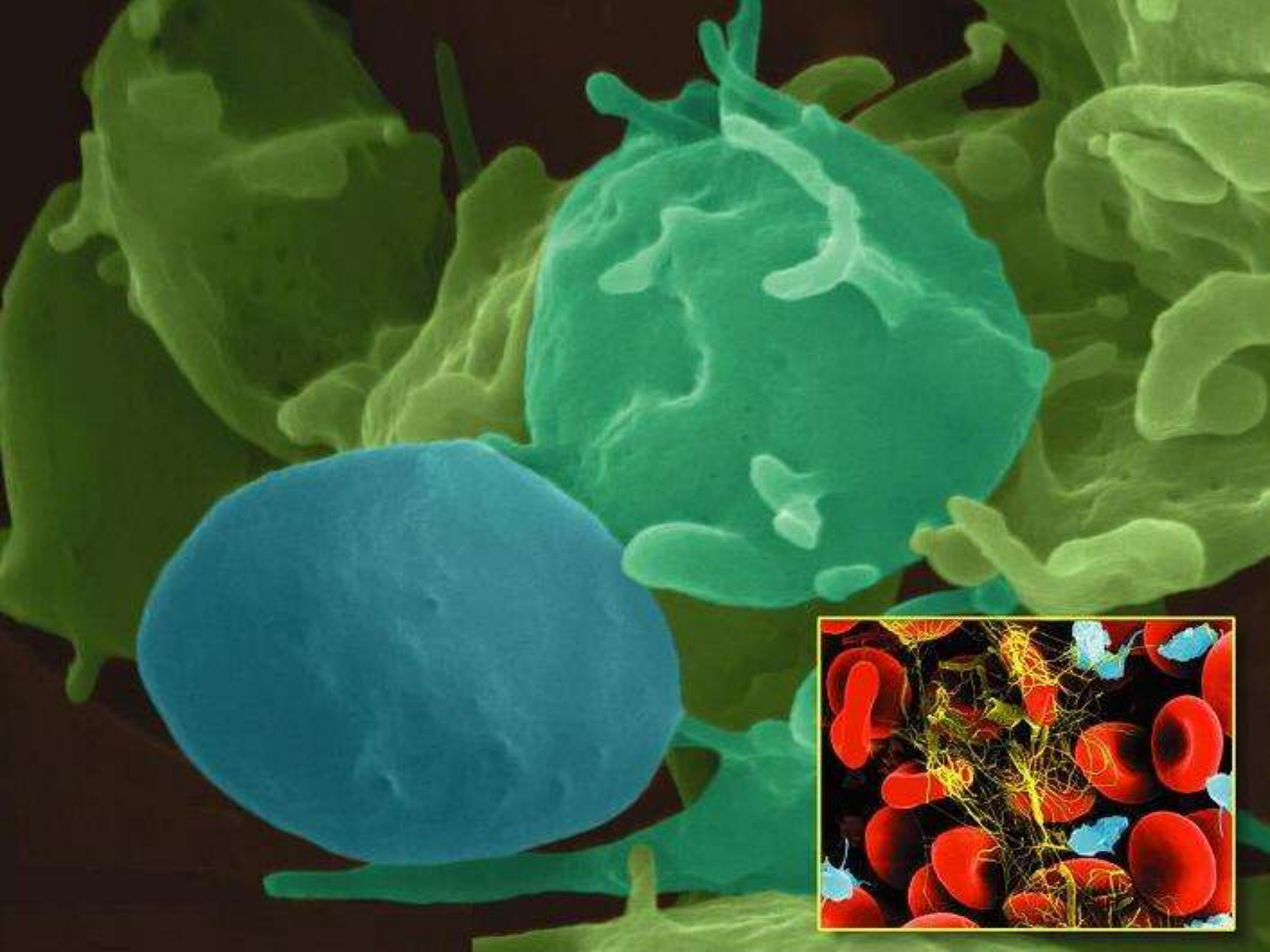
- Al aplicar el PRP sobre el lecho de la herida, o bien...
- Previamente para producir la degranulación de las plaquetas y obtener un Plasma Rico en Factores de Crecimiento, **PRFC = PRGF**

Forma segura

- Se añade el **cloruro de calcio** al 10 % para activar el proceso de coagulación de las plaquetas. Logrando que las plaquetas liberen todo el contenido de sus gránulos alfa
- Luego de 5 a 8 minutos se obtendrá el **coágulo blanco** rico en FC, el **PRFC**
- Además contendrá leucocitos en diferente n°

Con la activación

- Las plaquetas cambian de forma
- Se movilizan y agrupan en torno a la malla de fibrina
- Liberan el contenido de sus granulos (FC's)
- Se degradan rápidamente





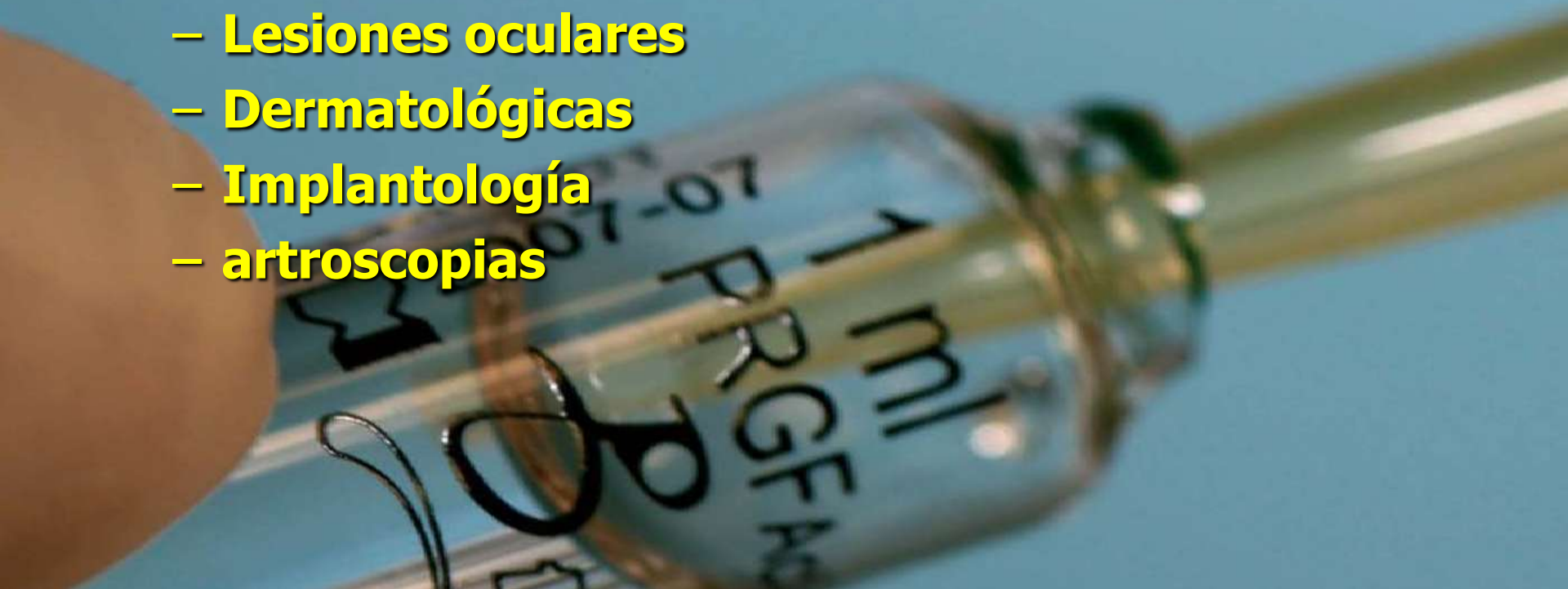
Por lo tanto...

- su estrategia de acción se fundamenta en la **modulación y aceleración de los procesos de cicatrización** a través de los factores de crecimiento **contenidos en las plaquetas**, que son los iniciadores universales de casi todo el proceso de reparación.

- 
- Además se le atribuyen propiedades **antiinflamatorias, bactericidas y hemostáticas**

preparaciones

- **Formulación líquida:**
 - Lesiones oculares
 - Dermatológicas
 - Implantología
 - artroscopias





Coágulo de fibrina rico en FC “coágulo blanco”

- **Favorece la
permanencia y crea una
malla para el desarrollo
celular**
- **Idóneo en:**
 - **Cirugia oral**
 - **Maxilo facial**
 - **Traumatológica**
 - **Úlceras por presión**

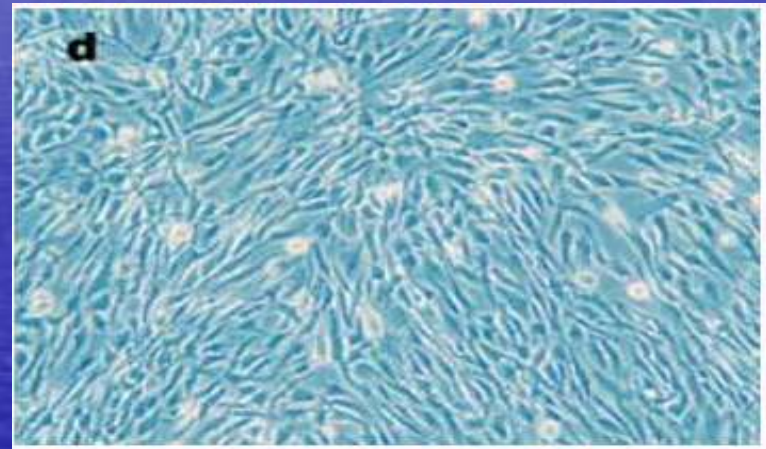
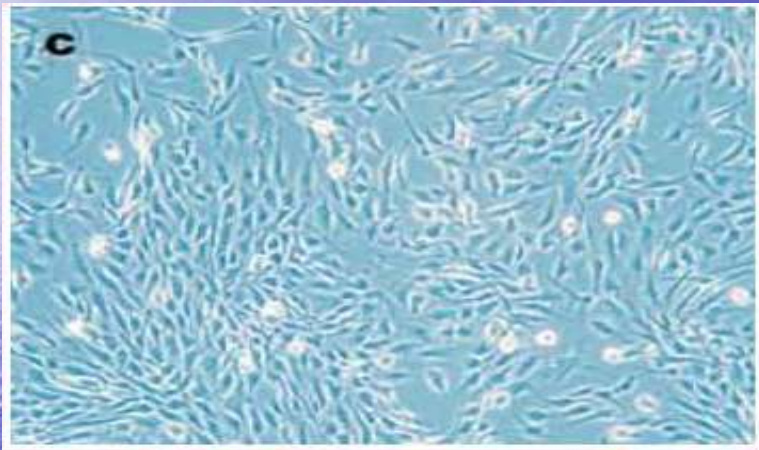
Aplicaciones terapéuticas



Acción in vitro



- Proliferación celular en placa de cultivo control de tendocitos



- **Proliferacion celular en placa de cultivo con PRFC**

Cirugia maxilo facial



La humectación de los implantes con PRGF estimula la migración, proliferación y diferenciación de las células osteoprogenitoras y su adhesión a la superficie de titanio.

deporte



- Lesiones musculares
Las infiltraciones de PRGF guiadas por control ecográfico en el músculo dañado promueven la cicatrización y por tanto la recuperación funcional.

- **Lesiones articulares**

La combinación de PRGF con procedimientos quirúrgicos, permite acelerar la reconstrucción de cartílagos y ligamentos, reduciendo los tiempos de recuperación



Cirugia traumatológica

Una vez que el PRP se combina con hueso particulado y se activa da lugar a una estructura de fibrina tridimensional que aglutina las partículas del injerto, traducándose en un producto fácilmente manipulable durante la cirugía y de gran adaptación al lugar de la lesión.

Úlceras por presión

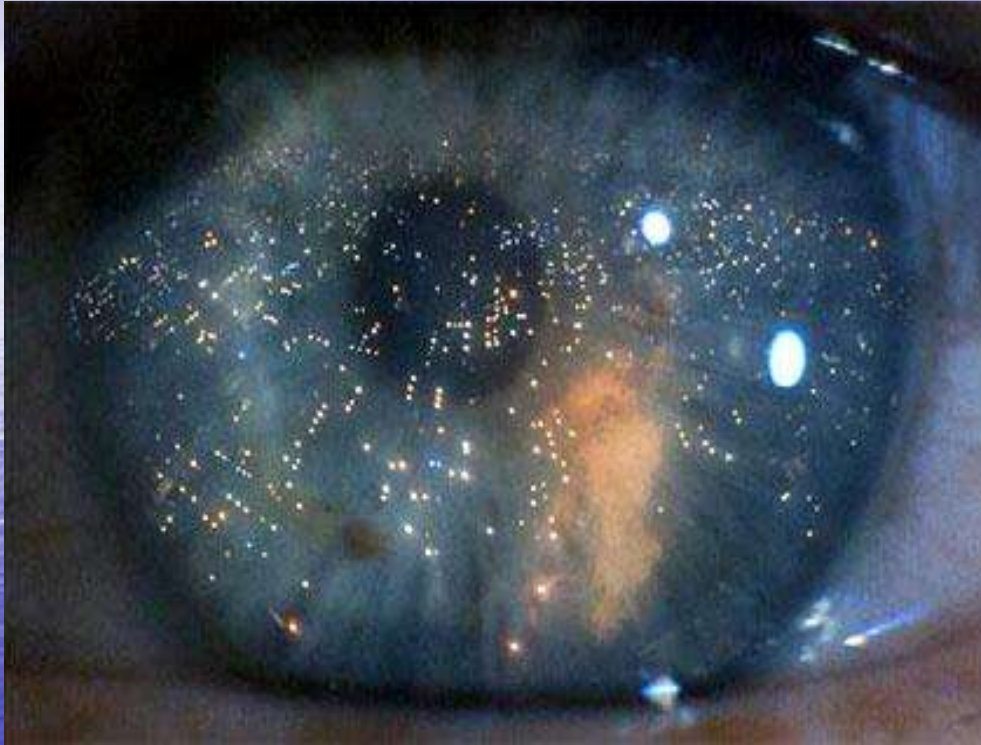


E.C. (n=15)

- 8 semanas
- área cicatrizada
 - 73% PRGF
 - 21,5% grupo control



oftalmologia



El colirio de suero autologo mejora la hiperemia conjuntival y promueve la rápida cicatrización en el caso de úlceras corneales.

Estética



- Infiltraciones de grasa autóloga
- Estimulación de fibroblastos
- Mesoterapia

VENTAJAS de la técnica PRGF

- Seguridad por tratarse de un producto totalmente autólogo, eliminando cualquier riesgo de transmisión de enfermedades.
- Facilidad de uso: es una técnica sencilla que solo requiere la activación del plasma.
- Fácil manipulación debido a su consistencia, permite un buen manejo del producto.
- Costo accesible considerando la seguridad y efectividad que brinda

LIMITACIONES Y RIESGOS



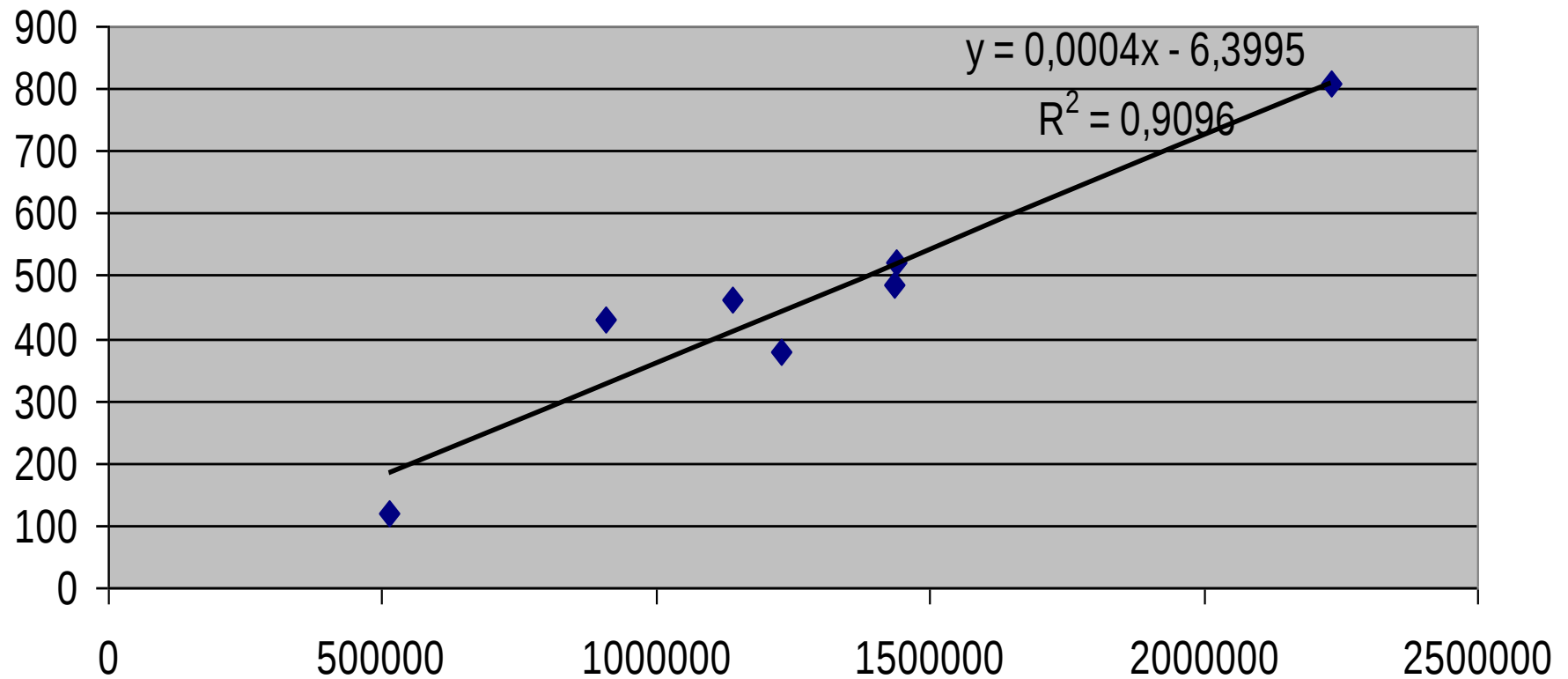
REQUISITOS DEL PACIENTE

- El paciente deberá abstenerse de ingerir fármacos con actividad antiplaquetaria como salicilatos y otros AINE desde 7 días previos al procedimiento.

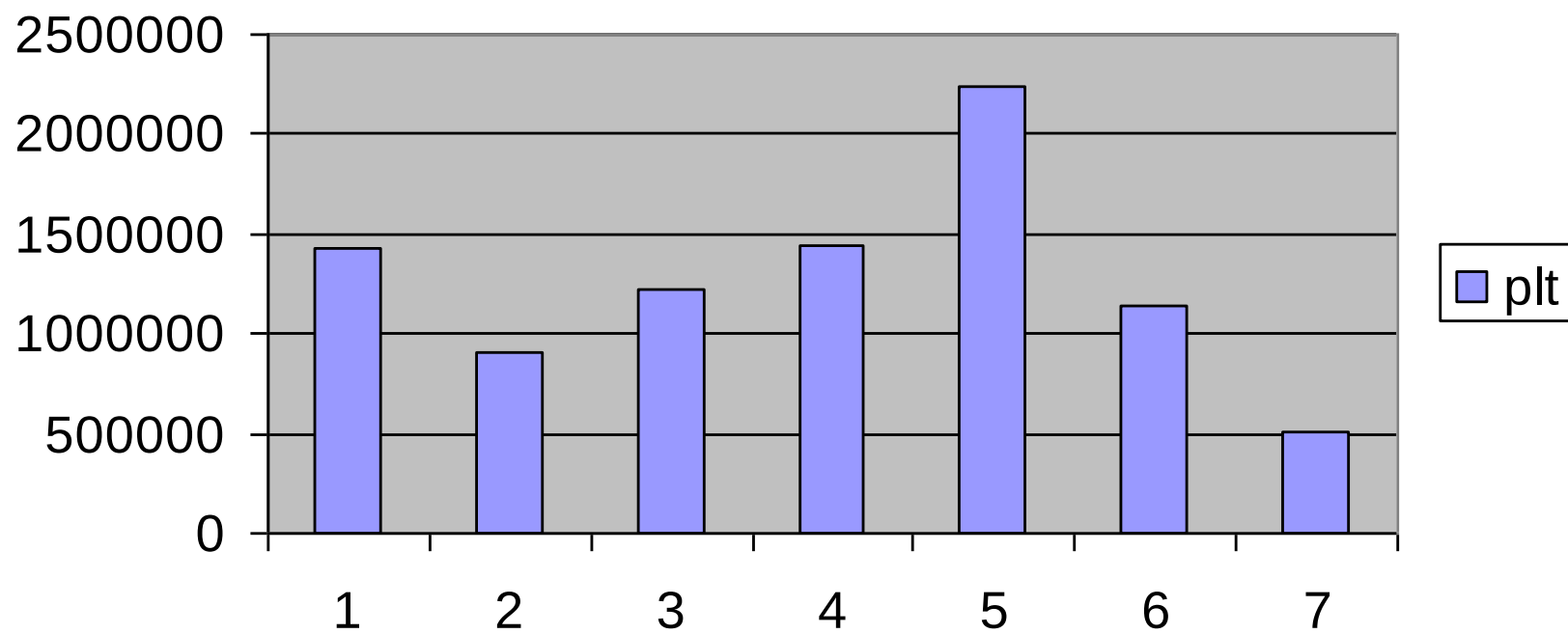
Comp. PRP (5 va) vs 7 métodos

plt	leuc	pdgf	tgf	igf
1434300	160	133,59	268	85
908500	30130	233,7	95	101
1227890	19261	208,85	77	91
1440500	21691	251,6	198	72
2232500	15300	251,8	467	91
1140500	33150	314,1	80	69
513630	65	47	73	0

Relac. N° plaq. FC's



plt



- Por lo tanto existe una amplia **variabilidad** en las concentraciones obtenidas de factores de crecimiento, en función del sistema elegido

- Peligro teórico NO DEMOSTRADO, la carcinogénesis:
 - Se precisaría exposición continua y de muy alta concentración
 - Los FC extracelulares se degradan muy pronto
- Transmision de patógenos
 - Preparacion incorrecta

Revisión estudios con FC

- 22 estudios
- 15 autores
- 1998 a 2007
- 17 prueban diferencias
- 5 no existen diferencias

*Influencia del plasma rico en Plaquetas en la regeneración Ósea: estudio densitométrico y Morfométrico en calota de Conejas osteoporóticas.
TESIS DOCTORAL 2006 Jesús Torres García-Denche*

¿Por qué?

- Se necesitan mas estudios clínicos controlados de potencia suficiente
- por la confusión que induce la **variabilidad** en los sistemas de obtención y las diferentes formas de su aplicación
- las complicaciones debidas a mala praxis pero atribuidas a la terapia

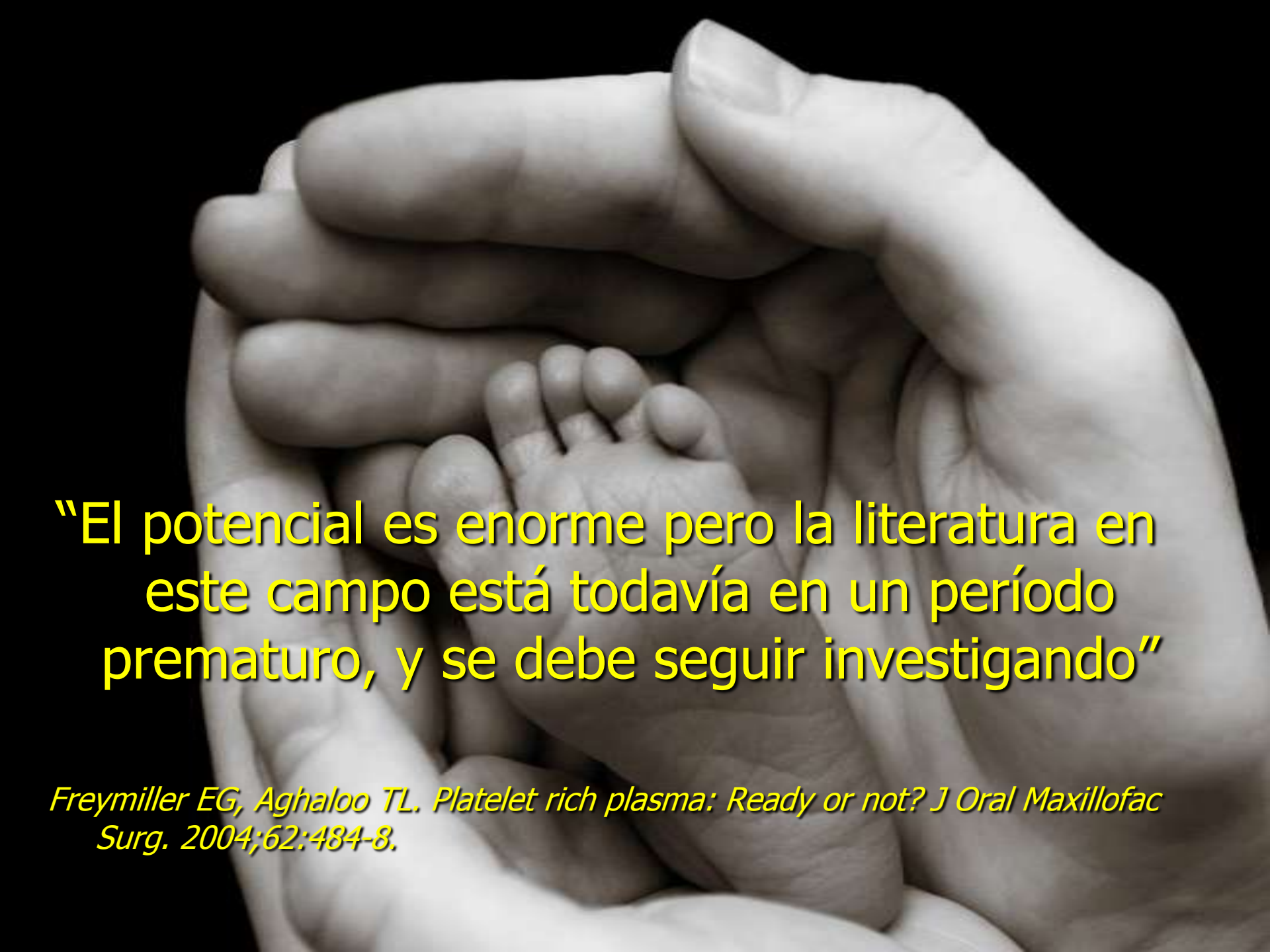
Retos

- ¿Qué método es más idóneo para la obtención del producto?
- ¿Cuál es la influencia del paciente en la obtención de su PRP?
- ¿Cómo influye el paciente en la regeneración de la lesión?
- ¿Cuál es la concentración idónea de FC in vivo?
- ¿Cómo establecer la calidad del producto de forma inmediata?
-

- Sí yo también traigo frase.....

.....pero el que la dice está vivo





“El potencial es enorme pero la literatura en este campo está todavía en un período prematuro, y se debe seguir investigando”

Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet rich plasma: Ready or not? J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:484-8.