



La actualidad del plasma rico en plaquetas en traumatología del deporte

Dr. Ezequiel Santa Coloma¹, Dr. Alejandro U. Rolon², Dr. Miguel Angel Khoury³

RESUMEN: El uso del plasma rico en plaquetas (PRP) ha captado en los últimos años el interés no solo de ortopedistas que tratan a deportistas de elite, sino de toda la ortopedia en general. Las plaquetas, células anucleadas de la sangre, contienen en su interior gránulos con proteínas de gran potencial biológico para la reparación de los tejidos. La obtención y concentración de éstas y su vehiculización hasta los sitios lesionados del aparato locomotor son motivo de gran cantidad de trabajos científicos y líneas de investigación. En el presente artículo haremos una revisión de la bibliografía mundial referida al uso del PRP en la traumatología del deporte.

Palabras Clave: Plasma rico en plaqueta (ERP)

ABSTRACT: The use of platelet-rich plasma (PRP) has attracted in past years the interest not only orthopedists involve in sport medicine, but the entire orthopedic surgeon. Platelets, anucleate blood cells, present within granules that contain proteins high biological potential to repair tissues. The collection and concentration of these proteins and the vehiculization to musculoskeletal sites of injuries, are a major amount of scientific papers and research areas. In this article we will review the world literature with regard to use of PRP in sports medicine.

Key Words: Platelet-rich-plasma

INTRODUCCION

El Plasma rico en plaquetas (PRP) ha sido utilizado en cirugía ortopédica durante más de dos décadas. Durante los últimos años ha habido un creciente interés en el uso de PRP y otras terapias biológicas no solo en el tratamiento de las lesiones deportivas, sino también en patologías degenerativas como la osteoartritis. Las plaquetas, células anucleadas sanguíneas que intervienen en la coagulación, contienen los gránulos, ricos en factores de crecimiento y otras proteínas bioactivas, estas influyen en la curación de tendones, ligamentos, músculo, hueso y cartílago. El potencial curativo de estas proteínas, luego de haber sido concentradas y aplicadas al lugar lesionado, está siendo actualmente usado no solo para el tratamiento de lesiones en deportistas de elite sino de la población general.

En el presente artículo nos proponemos a revisar el uso del PRP en diferentes lesiones del deportista de acuerdo con la literatura y nuestra experiencia.

CIENCIAS BASICAS

Las investigaciones sobre el tratamiento de lesiones óseas, ligamentarias y tendinosas basado en el uso de productos autólogos y recombinantes, es un campo de rápido crecimiento dentro de la ortopedia. Se han desarrollado una variedad de productos diseñados a fin estimular la capacidad de curación del propio organismo, basados en la manipulación de factores de crecimiento y otras proteínas. El Plasma rico en plaquetas (PRP) es un ejemplo de un producto autólogo que se ha utilizado y estudiado desde la década de '70. Sus propiedades curativas, atribuidas al aumento de la concentración de factores de crecimiento autólogos, pueden mejorar el proceso de curación mediante el aumento del reclutamiento, la proliferación y diferenciación de las células involucradas en la regeneración de tejidos.

¿Qué es el PRP?

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas presentes en la sangre periféricas cuyo principal papel

¹- Traumatología del Deporte, Cleveland Orthopaedics (011) 4815-0246 - Centro Diagnóstico Rossi (011) 40118080 - ezequielsantacoloma@gmail.com

²- Especialista en Diagnóstico por Imágenes - Centro Diagnóstico Rossi - urolon@yahoo.com.ar

³- Traumatología del Deporte, Cleveland Orthopaedics miguelkhoury@yahoo.com.ar

Factor	Células / Tejido Blanco	Función
PD-EGF	Células de los vasos sanguíneos, células externas de la piel, fibroblastos, y muchos otros tipos de células	El crecimiento y reclutamiento celular, diferenciación, cierre de las heridas Secreción de citoquinas
PDGF A + B	Fibroblastos, células del músculo liso, condrocitos, los osteoblastos, las células madre mesenquimales	Crecimiento de las células pluripotenciales y su reclutamiento Crecimiento de vasos sanguíneos, la secreción de otros factor de crecimiento, formación de matriz junto con BMPs (Colágeno y hueso)
TGF-₁	Tejido de los vasos sanguíneos, las células externas de la piel, fibroblastos, monocitos y osteoblastos con altos niveles de TGF- _r	Los vasos sanguíneos (±), la síntesis de colágeno. La inhibición del crecimiento, la apoptosis (muerte celular), Familia de genes TGF incluye el BMP Diferenciación, activación
IGF-I, II	Los huesos, los vasos sanguíneos, la piel, otros tejidos, fibroblastos	El crecimiento celular, la diferenciación, la contracción, la síntesis de colágeno con PDGF
VEGF, ECGF	Las células de los vasos sanguíneos	El crecimiento celular, la migración, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, anti-apoptosis
b-FGF	Los vasos sanguíneos, músculo liso, la piel, fibroblastos, otros tipos de células	Crecimiento celular, la migración celular, el crecimiento de los vasos sanguíneos

Tabla 1



Figura 1: Microscopia electrónica de las plaquetas sanguíneas.

es la hemostasis (Fig. 1). Las plaquetas contienen una serie de proteínas, las citoquinas y otros factores bioactivos que inician y regulan los aspectos de la cicatrización de heridas. Normalmente el contenido de plaquetas en sangre periférica es de 150 a 400.000 por ml. El plasma es la parte líquida de la sangre y contiene factores de coagulación y otras proteínas e iones. El Plasma rico en plaquetas, contiene una concentración de al menos 1.000.000 plaquetas por ml, 3 a 5 veces más de la concentra-

ción fisiológica. Mayores concentraciones no se han asociado a mayor potencial curativo, a pesar de lo que proponen las diferentes empresas que comercializan los diferentes sets de concentración plaquetaria.

Las proteínas bioactivas más importantes que se identificaron en el interior de las plaquetas y que potencian la curación de las diferentes patologías son: factor de crecimiento transformante-₁ (TGF-₁), crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento insulino similar I y II (IGF-I, IGF-II), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras citoquinas. Estas juegan un papel importante en la proliferación celular, la quimiotaxis, la diferenciación celular y la angiogénesis (Tabla 1).

Junto con estas proteínas, dentro de los gránulos, se encuentran otros factores bioactivos como la serotonina, histamina, dopamina, calcio y adenosina. Estas moléculas no tienen efectos fundamentales en los aspectos biológicos de la cicatrización de heridas, sino que están relacionadas con las fases iniciales del proceso de curación.

Un valor particular de PRP es que estas proteínas/citoquinas están presentes normalmente en los diferentes tejidos, funcionando y regulándose en conjunto a

fin de lograr la reparación de los tejidos, por el contrario, las citoquinas exógenas, como la proteína morfogenética (BMP) son producidos por tecnología recombinante y se entregan en dosis altas con un vehículo de transporte. La curación es un proceso muy complejo y se han observado grandes limitaciones en terapias que incluyan una sola proteína bioactiva (es decir, la entrega de un factor de crecimiento exógeno) para mejorar la cicatrización de los tejidos, surgiendo muchas veces de estos efectos indeseados.

¿Cómo intervienen las plaquetas en la curación de los tejidos?

Las 3 etapas de la curación son la inflamación, la proliferación y la remodelación. La fase inflamatoria comienza con la lesión de los tejidos y en consecuencia las plaquetas son estimuladas a agregarse y secretar sus gránulos que contienen citoquinas, factores de crecimiento y factores hemostáticos, críticos en las primeras etapas de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. La histamina y serotonina liberadas, tienen la función de aumentar la permeabilidad capilar, permitiendo a las células inflamatorias mayor acceso a la zona de la herida, activando los macrófagos. Leucocitos polimorfonucleares migran hacia el área de la inflamación se activan y comienzan a proliferar, mientras que los fibroblastos ayudan a formar un sustrato. La activación de los receptores de adenosina modulan la inflamación en la herida.

Las plaquetas entregan las proteínas en su interior y comienzan a formar un coágulo, que contiene varias moléculas de adhesión celular como la fibronectina, fibrina y vitronectina. Estas moléculas de adhesión celular desempeñan un papel importante en la migración celular y por lo tanto también aumentan la potencia biológica de los factores de crecimiento. El propio coágulo también desempeña

un papel en la cicatrización de heridas, actuando como matriz o "andamiaje" sobre la cual las células se pueden adherir y comenzar el proceso de reparación (Fig. 2).

¿Cómo se obtiene elPRP?

El PRP sólo puede obtenerse de sangre anticoagulada, ya que en la sangre donde la cascada de coagulación se halla activada las plaquetas van a quedar incorporadas al coágulo. La preparación del PRP se inicia mediante la adición de citrato de calcio a la sangre entera, así con la liberación del calcio iónico se inhibe la cascada de la coagulación.

Luego se realizan una o dos centrifugaciones, de acuerdo al protocolo o el dispositivo comercial que estemos utilizando. La centrifugación separan los glóbulos rojos, los glóbulos blancos, el plasma y las plaquetas (Fig. 3).

El PRP, una vez separado, puede ser coagulado mediante la adición de trombina bovina, cloruro de calcio o colágeno tipo I. Esto conduce a la activación de las plaquetas, lo que resulta en la liberación de los factores de crecimiento de los gránulos (degranulación). Aproximadamente el 70% de los factores de crecimiento almacenados se libera en los primeros 10 minutos y casi el 100% dentro de la primer hora. Posteriormente pequeñas cantidades de factores siguen siendo producidos por las plaquetas durante el resto de su vida útil (8 a 10 días). El uso de trombina bovina para activar la coagulación e inducir la degranulación de las plaquetas puede llevar a complicaciones asociadas con la formación de anticuerpos anti-trombina bovina. Si bien es rara, esto puede resultar en una coagulopatía intravascular diseminada (CID).

El cloruro de calcio no presente esta complicación, aunque se han descrito irritación y dolor en el sitio de aplicación debido a los cambios de Ph. Por

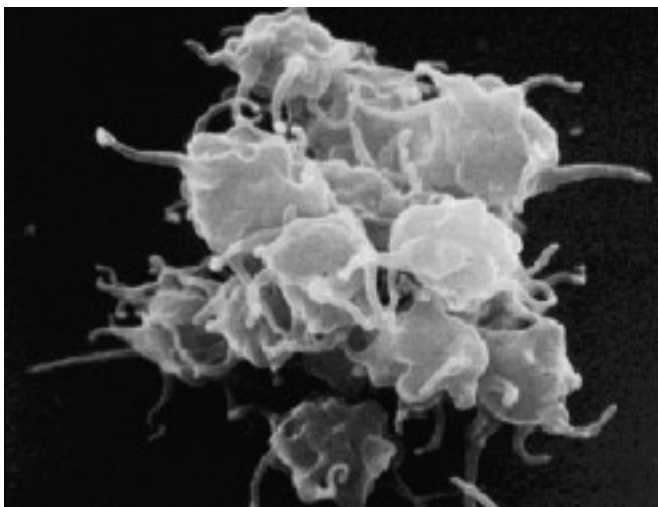


Figura 2: Microscopia electrónica de las plaquetas sanguíneas activadas.



Figura 3: Sedimentación luego de la centrifugación de la sangre.

otro lado la activación mediante esta molécula resultada en una degranulación lenta y sostenida durante un período de 7 a 10 días. A su vez se forma una matriz de fibrina, que podría contribuir a la curación mediante la formación de un andamio que facilita la migración celular.

Otra alternativa, muy utilizada, es no activar las plaquetas. Así estas van cumpliendo su ciclo vital de aproximadamente diez días y cuando estas mueren entregan los gránulos en su interior, logrando así una concentración de factores mantenida por diez días, aunque no se logra ningún pico de concentración de los factores ya que no todas mueren al mismo tiempo debido a que pertenecen a diferentes generaciones celulares.

Existe otra variante a la hora de tener en cuenta la formulación del PRP y es la concentración de leucocitos. Si bien es poco lo que se sabe de la interacción de estos, se ha demostrado que a mayor cantidad de glóbulos blancos la respuesta celular de los tejidos frente al PRP disminuye. Por lo que la presencia de leucocitos deben ser considerado como contaminante. Esta variable debe ser tenida en cuenta a la hora de utilizar sistemas que concentran cantidades significativas de estas células.

¿Cómo actúa el PRP en los tejidos?

Los tejidos conectivos, como tendones, ligamentos y músculos, sanan al igual que la mayoría de los tejidos a través de 3 fases: la inflamación, la proliferación y la remodelación. Diversas citoquinas están activas en cada una de estas fases afectando el metabolismo básico de todos los tejidos del sistema musculoesquelético, mediante la unión a receptores transmembrana de las células locales y circulantes, lo que provoca un aumento en la expresión genética. Las proteínas resultantes a su vez regulan la proliferación celular, la quimiotaxis, la angiogénesis, la diferenciación celular y la producción de matriz extracelular. Lo que juega un rol fundamental en la curación.

Al considerar el papel de PRP en la cicatrización del tendón, es importante tratar de distinguir una lesión aguda del tendón de la tendinosis. Los aspectos biológicos de la cicatrización del tendón y la remodelación pueden ser muy diferentes entre estas dos entidades. Varios estudios recientes han demostrado claramente que el PRP afecta la expresión genética y la síntesis de matriz en el tendón. Aumentando la cantidad de colágeno así como el número de tenocitos y su producción de enzimas que degradan matriz (metaloproteasas).

Kajikawa y colaboradores recientemente, estudiaron los efectos de la inyección de PRP en el tendón rotuliano de ratas y concluyeron de que este es un

tratamiento seguro y potencialmente eficaz para la curación del tendón, ya que en el análisis histológico, después de la inyección, se demostró un mayor nivel de colágeno tipo I y III y de macrófagos, lo que indicaría un proceso de reparación y remodelación de este. En lesiones agudas la aplicación de PRP ha demostrado, también en modelos animales, obtener cicatrices en menor tiempo y de mayor resistencia. En ambos casos no se observaron efectos adversos locales.

Los efectos del PRP en el músculo esquelético también parecen bien definidos, desde los estudios iniciales de Menetrey y Col. en el 2000, se han inyectado en modelos vivos varias citoquinas contenidas dentro de los gránulos de las plaquetas que han demostrado tener un efecto positivo en la recuperación del músculo. Por ejemplo, FGF básico (bFGF) y el IGF-I mejora la cicatrización del músculo lacerado. La IGF-I y bFGF mostró mejor curación y aumento significativamente la fuerza de contracción rápida y la resistencia contra el tétanos. Suero autólogo acondicionado e inyectado a las 2, 24 y 48 horas después de una lesión contusiva en el gastrocnemio de un roedor resultó en la activación acelerada de células satélites y aumento de diámetro de fibras musculares en regeneración.

Sin embargo a pesar de la gran cantidad de estudios todavía existen muchos interrogantes que las ciencias básicas deben responder. Por ejemplo: ¿Cómo difiere su efecto en las tendinitis agudas y en las crónicas (tendinosis)? Siendo estas dos entidades tan diferentes. ¿Cuál es el mejor momento de aplicación en lesiones agudas tendinosas y musculares? ¿Cuál es el momento ideal de aplicaciones a fin de no exacerbar aun más la inflamación en lesiones agudas y en consecuencia el dolor? Estos interrogantes aun permanecen sin fundamento desde las ciencias básicas.

APLICACIONES CLINICAS

Actualmente se cuenta con gran cantidad de estudios en la literatura que documentan los beneficios del uso del PRP en diversas afecciones músculo-esqueléticas. Sin embargo existen una serie de cuestiones inherentes a estas publicaciones.

La mayoría de los trabajos científicos están basados en estudios sobre animales y reportes de series de casos limitados, en variados entornos clínicos. La inmensa mayoría apoya el uso de PRP sugiriendo una mejora general en la cicatrización de los tejidos blandos. Por otro lado los términos concentrado de plaquetas autólogo, plasma acondicionado, gel de plaquetas y cola de fibrina se utilizan como sinónimos de PRP, sin embargo existen diferencias. Aún más existen diferencias entre las concentraciones

nes y las formas de preparación de los diferentes métodos de concentración del PRP. Por lo cual no se pueden comparar los resultados de los diferentes estudios sin definir una preparación estandarizada. Todo esto hace que sea difícil interpretar muchos resultados. Afortunadamente a partir del 2010 comenzaron los estudios comparativos de buen diseño.

En la actualidad, la mayoría de las aplicaciones en traumatología del deporte se pueden agrupar en 4 categorías: tendinopatías crónicas, lesiones musculares, lesiones ligamentarias agudas, uso intraoperatorio.

Si bien el enfoque de los factores de crecimiento plaquetario históricamente ha hecho hincapié en el uso intraoperatorio de estos a fin de acelerar la consolidación ósea o contribuir en la unión de los retardos de consolidación estas líneas han sido relegadas por aquellas que estudian el potencial curativo sobre todo en tendinopatías/entesopatías crónicas. Sobre todo en patologías muy prevalentes tales como la epicondilitis lateral, fascitis plantares y tendinitis de Aquiles. Más recientemente, los cirujanos ortopédicos dedicados a deportistas de elite han aplicado esta tecnología para el tratamiento de las lesiones agudas de ligamentos capsulares, esguinces del ligamento colateral medial de rodilla y complejo lateral externo del tobillo, en un esfuerzo para acelerar la curación y la vuelta al deporte.

Tendinopatías/Entesopatías Crónicas

Las tendinopatías crónicas o también llamadas tendinosis hacen referencia a una afección crónica del tendón, donde no solo existen áreas de inflamación sino que existen cambios anatomopatológicos donde se puede observar angiodisplasia, invasión de fibroblastos hiperplásicos, que producen colágeno desorganizado y los depósitos de calcio, entre otras (Fig. 4). Bajo esta

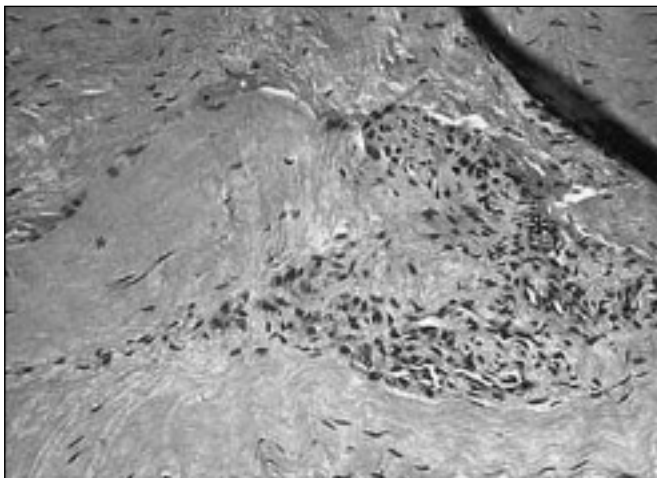


Figura 4: Aspecto microscópico de la entesopatía crónica.

denominación podemos agrupar diferentes padecimientos frecuentes del deportista, como ser la epicondilitis lateral y medial, la tendinitis de Aquiles, la fascitis plantar, tendinopatía rotuliana, la tendinosis del supraespinoso, la entesitis del aductor y otras. Haremos referencia a las más frecuentes y de las cuales contamos con algunos estudios de validez estadística.

Tendinitis del codo / epicondilitis lateral

Es no solo una de las patologías más frecuentes que involucran a deportistas y población general sino que también es una de las patologías donde más se ha estudiado el uso del PRP. La indicación para el uso del PRP en esta patología para estar bastante definida. Pacientes con dolor moderado a severo (más de 50/100 en la escala visual analógica), con estudios de imágenes donde se observe la cronicidad de la lesión (ecografía o resonancia magnética), refractarios al tratamiento convencional (Fig. 5 y 6).

La técnica consiste en aplicar el PRP bajo guía eco-



Figura 5: Imagen de RM T1, corte coronal de codo con epicondilitis moderada.



Figura 6: Imagen ecográfica de epicondilitis moderada.

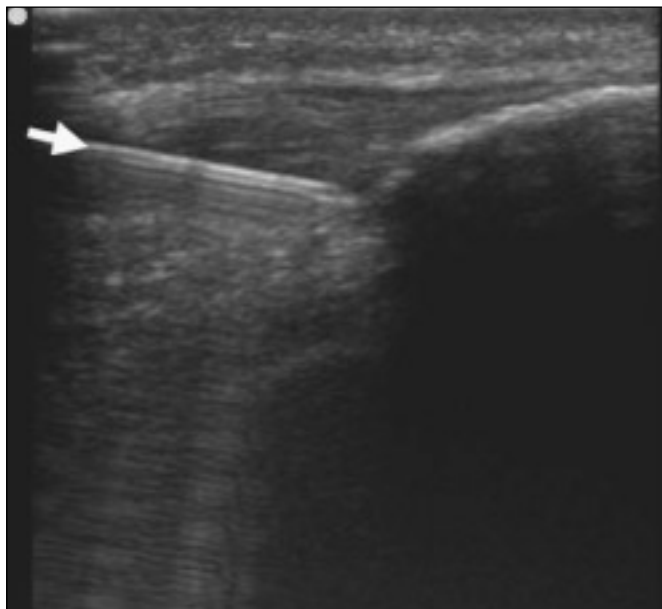


Figura 7: Introducción de PRP bajo guía ecográfica en epicondilitis

gráfica (Fig. 7) en el sitio de tendinosis realizando múltiples perforaciones de la lesión (micro-tenotomía). Seguido de reposo y crioterapia por 48 hs sin necesidad inmovilizar el codo y luego retomar la fisioterapia tradicional con fortalecimiento en excéntrico progresivo, estiramiento y la vuelta gradual a las actividades en 6 a 8 semanas. Los criterios para volver a los deportes son el dolor y el rango completo de movilidad. El procedimiento puede repetirse en 2 a 4 semanas si se obtuvieron resultados sub-óptimos.

En 2003, Edwards y Calandruccio reportaron una tasa de éxito del 79% en el tratamiento de un grupo de pacientes refractarios con epicondilitis crónica tratados mediante la inyección de sangre autóloga. Con una muestra de 28 pacientes.

Mishra y Pavelko en 2006, evaluaron una serie de 140 pacientes con dolor crónico en el epicóndilo lateral. De los pacientes, 20 cumplieron los criterios de inclusión y se ofrecieron a la PRP inyección como una alternativa a la cirugía. Quince pacientes se sometieron a la inyección de PRP y 5 pacientes sirvieron como control sometiéndose a una inyección de anestésico local solamente. En los pacientes donde se aplicó el PRP se observó un 60% de mejora a las 8 semanas, 81% a los 6 meses, y 93% a los 12 meses. Mientras que a las 8 semanas, 3 de los 5 pacientes del grupo control solicitaron tratamiento fuera del estudio o se retiraron, con lo cual no se pudo establecer comparación. Pero el 93% de los pacientes tratados con PRP estuvieron completamente satisfechos y pudieron volver al trabajo y al deporte mientras que el 99% fueron capaces de volver a sus actividades de la vida diaria. No hubo efectos secundarios o

complicaciones. Si bien este estudio presenta defectos de diseño significativos, es uno de los pocos estudios realizados en forma prospectiva e incluye un grupo de control.

Goosen y Perboons en 2010 y 2011 presentaron un estudio randomizado a doble ciego multicéntrico (nivel I de evidencia) comparando inyecciones de PRP vs. Corticoesteroides con seguimiento a un año y a dos con un n=100. Con un 79 % de buenos resultados en el grupo de PRP contra un 51% de buenos resultados en el grupo de corticoides.

La tendinopatía del Aquiles

La explicación teórica de las lesiones del tendón sugiere una conjunción de factores concurrentes que incluyen la hipovascularización y microtraumatismos repetitivos, lo que resulta en la degeneración del tendón y la debilidad localizada. En algunos casos resultando en la ruptura, si se excede la capacidad fisiológica del tendón. Con base en este modelo, la introducción de PRP se realiza bajo la hipótesis de revertir la tendinopatía crónica mediante la estimulación de la revascularización y el reordenamiento del colágeno. Es importante reconocer que la patología del tendón de Aquiles puede tener diferentes manifestaciones clínicas y anatomó-patológica que pueden requerir diferentes tratamientos. Podemos establecer 3 categorías diferentes: paratendinitis, paratendinitis con tendinosis, tendinosis pura. La paratendinitis consiste en la inflamación sólo del paratendón, independientemente de si está recubierta por membrana tenosinovial y pueden formar adherencias entre paratendón y el tendón. El uso del PRP no se ha descrito en esta etapa en particular, sin embargo los pacientes rara vez se presentan con paratendinitis aisladas y algunos autores consideran que este es el proceso inicial de la tendinosis. La Paratendinitis con tendinosis implica no sólo la inflamación del paratendón, sino también un cambio degenerativo dentro de la sustancia de este. Kvist y Puddu han descrito las características básicas de esta condición como un engrosamiento, ablandamiento, decoloración del tendón, encontrado al momento de la cirugía. Al igual que en la paratendinitis el dolor notorio y la tendinosis a menudo se presenta como un nódulo en el tendón y presentan cambios histopatológicos tales como degeneración mixoide, infiltración grasa y se calcificación.

El uso del PRP se indica en las tendinopatías del Aquiles que no responden al tratamiento conservador y a las correcciones del apoyo y el despegue. Se debe confirmar la tendinosis mediante estudios imagenológicos y la aplicación del PRP debe reali-

zarse mediante guía ecográfica. Se debe mantener reposo y crioterapia y luego comenzar con rehabilitación basada en la recuperación de la movilidad inicialmente y luego el fortalecimiento gradual en excéntrico y la vuelta a la actividad deportiva se realizara entre la sexta y la décima semana dependiendo del dolor y el tamaño de la lesión.

Sin embargo de Jounge y Col. Publicaron en 2011 una serie comparativa de 54 sujetos con tendinitis crónica refractaria, documentada con imágenes de resonancia magnética en los cuales compararon los resultados de inyecciones de PRP vs. solución salina bajo guía ecográfica, seguidos de rehabilitación en excéntrico del tendón. No hallando diferencias significativas entre los dos grupos al año post tratamiento con un índice de éxito del 59% en ambos grupos.

Fascitis plantar

El uso de PRP en el pie sólo ha sido estudiado para el tratamiento de la fascitis plantar crónica refractaria al tratamiento. Barrett y Erredge informaron una pequeña serie de pacientes con fascitis plantar crónica. El diagnóstico fue confirmado por ecografía. Se sometió a los pacientes a un período de 90 días, antes de la inyección con PRP, donde los AINES y las inyecciones de corticosteroides estaban prohibidas. La inyección de PRP se administró en la fascia plantar medial con la guía ecográfica. Seis de nueve pacientes lograron alivio sintomático completo después de 8 semanas, al grupo con mejora insuficiente se le ofreció la una segunda inyección de PRP. Uno de los tres sin éxito inicial logro una resolución completa de síntomas. Por lo que el estudio reveló un 77,9% de resolución completa de los síntomas al año. Los pacientes con fascitis plantar refractaria con un estudio por imágenes confiable que confirme el diagnóstico y que no hallan respondido a las múltiples modalidades conservadoras incluyendo terapia física, magnetoterapia, ortesis, AINE, pueden ser candidatos a las inyecciones de PRP. El protocolo debe incluir después de la inyección un programa de rehabilitación tradicional y un retorno gradual a la actividad de 6 a 8 semanas.

Tendinopatía rotuliana

La tendinopatía rotuliana presenta cambios intrasustancia, demostrados mediante métodos por imágenes que afectan generalmente la porción proximal de la unión hueso-tendón, en los que se observa hiperplasia angiofibroblastica. Se piensa que el origen de la tendinosis patelar se debe a factores extrínsecos tales como la intensidad y la duración del trabajo muscular, el gesto deportivo, el calzado

y las superficies y factores intrínsecos tales como el impacto rotuliano, la mala alineación y trofismo muscular; todas estas variables, o la conjunción de estas, puede predisponer a un atleta a la tendinosis rotuliana.

La tendinitis rotuliana crónica o rodilla de saltador, representa un problema significativo en muchos deportistas. Pocos métodos fisioterapéuticos han demostrado acelerar el tiempo de recuperación y están basados en la rehabilitación en excéntrico del aparato extensor y el reposo relativo. El PRP podría ser una solución complementaria a fin de acelerar la curación.

En nuestra experiencia, la tendinosis rotuliana a menudo se resuelve con tratamiento conservador prolongado centrado en el fortalecimiento y estiramiento del cuádriceps, el balance muscular con la cadena posterior, hielo, masaje profundo y la fisioterapia local. Sin embargo sí a pesar del prolongado tratamiento conservador el atleta no puede entrenar y / o jugar en el nivel deseado, antes de considerar la intervención quirúrgica (debridamiento), que se asocia a varios meses de rehabilitación, se debe tener en cuenta la alternativa del PRP seguida de un programa de rehabilitación.

Lesiones Musculares

Un desgarro muscular puede originarse por un golpe directo o debido al desgarro de las fibras musculares sometidas a una carga excéntrica mientras el músculo se contrae. Estos mecanismos pueden causar un amplio espectro de lesiones que van desde la ruptura fibrilar (desgarros grado I) hasta la ruptura del fascículo muscular (grado IV). Estas pueden tomar varias semanas para sanar y no es raro que el deportista pierda parte de la temporada en función de la gravedad de la lesión. La recuperación del músculo sigue las etapas de inflamación, proliferación y remodelación coordinadas por las interacciones celulares. Al igual que en otras partes del cuerpo, la curación depende de la vascularización de los tejidos. En los desgarros musculares la velocidad de la recuperación depende de la gravedad de la lesión, el tratamiento y la capacidad inherente del paciente curar.

Varias técnicas han sido empleados para acortar los intervalos de la vuelta al deporte, sobre todo en atletas profesional. El PRP ha surgido como un posible catalizador para el retorno de atletas con graves lesiones musculares. Gran cantidad de estudios sugieren que los factores de crecimiento plaquetario influyen significativamente en la regeneración muscular. Mediante el incremento de la invasión celular y la angiogénesis; en consecuencia no solo

acortarían el tiempo de reparación, sino que se lograrían cicatrices más resistentes y con menor índice de rerupturas. Sin embargo, no contamos con estudios randomizados comparativos en seres humanos con respecto al uso del PRP para las lesiones musculares.

En 2004 Wright-Carpenter publicó una serie de 11 deportistas profesionales con desgarros musculares en miembros inferiores y los comparó con series retrospectivas, observando un retorno a la competencia más rápido en el 100% de los casos. Acortando el tiempo de retorno en un 30% (de 22 a 15 días).

Sánchez y colaboradores publicaron en 2005 una serie de 20 deportistas profesionales con similares resultados. Cugat y otros, también en 2005 en la 6ta bienal de ISAKOS, presentaron una serie de 14 casos de atletas profesionales con 16 lesiones musculares agudas, incluyeron ocho jugadores de fútbol americano y 6 basquetbolistas. Todas las lesiones fueron clasificadas según en 4 grados según Rodineau y Durey. Se inyectó PRP directamente en la ruptura bajo guía ecográfica previa aspiración del hematoma. Se observó que el intervalo de regreso al juego fue menor en cada grupo de acuerdo a la

gravedad. Siendo en los menos graves (grados 1 y 2), la reducción superior al 50%.

A pesar de los éxitos registrados en acelerar la vuelta al deporte, algunos investigadores han sugerido algunas posibles complicaciones como la excesiva fibrosis y las calcificaciones heterotópicas.

En nuestra experiencia hemos comprobado la disminución en el tiempo de recuperación, aunque creemos que no deben usarse en todos los desgarros agudos ni en cualquier momento de la competencia en la que el deportista cuente con el tiempo de necesario para la recuperación.(Fig.8). En contrapartida pueden ser de gran utilidad en momentos críticos de la vida del deportista, así como en rerupturas. Siempre seguido de una rehabilitación tradicional con seguimiento personalizado a diario, determinando el momento de vuelta a la competencia de acuerdo a la clínica del paciente.

Lesiones ligamentarias agudas

Recientemente, el uso de PRP en el tratamiento de esguinces agudos ha ganado popularidad entre los especialistas en medicina deportiva. Después de una lesión ligamentaria, de las más frecuentes, con ser el colateral medial de la rodilla o el complejo colateral externo del tobillo. La inyección de PRP bajo guía ecográfica en el sitio de la lesión dentro de las 72 horas de la misma acortaría la vuelta a la actividad un 27% antes en comparación con un grupo control retrospectivo. De acuerdo a la serie de 22 deportistas profesionales, comunicada por Mandelbaun y Gerhardt en 2009.

Uso intraoperatorio del PRP

Reparación aguda del tendón de Aquiles

Sánchez y colaboradores examinaron el uso intraoperatorio de PRP en los deportistas sometidos a la plástica del tendón de Aquiles. El PRP se utilizó para aumentar la reparación primaria del tendón y los pacientes fueron comparados con controles pareados por edad. Un sobrenadante PRP se extrajo de cada paciente y se utilizó de 2 maneras diferentes. Un aditivo Cloruro de Calcio fue agregado a 4 ml de PRP y se dejó reposar durante 30 minutos, permitiendo la formación de un andamio de fibrina. Esta estructura fue directamente incorporada en la reparación de Aquiles. Los restantes 4 ml del PRP fueron también tratados con Cloruro de Calcio e inmediatamente después rociados en el lugar de reparación antes del cierre. El seguimiento incluyó examen físico e imágenes ecográficas a intervalos regulares hasta un año. Los resultados



Figura 8: Imagen de RM DP, corte coronal, muestra desgarro agudo del tendón conjunto de los isquiotibiales. Introducción del PRP en el mismo desgarro bajo guía ecográfica.

mostraron que el grupo de PRP obtuvo antes el rango de movilidad, no tuvo complicaciones en la herida y los pacientes fueron capaces de reanudar la marcha y correr más rápido que el grupo control.

Reparación del manguito rotador

La literatura revela que, a pesar de la experiencia técnica del cirujano, una importante tasa de ruptura es esperable luego de la reparación del manguito rotador. La pobre vascularización en la inserción del manguito y el bajo potencial de curación del tendón, crean un medio subóptimo para la unión del tendón al hueso. La aumentación en las reparaciones del manguito con PRP, podría optimizar este entorno biológico permitiendo una mejor y más resistente cicatrización de la interfaz hueso-tendón, de acuerdo a lo que proponen los trabajos de investigación básica. El uso intraoperatorio de PRP en la reparación del manguito rotador ha ido ganando en popularidad entre los cirujanos de hombro, sobre todo en reparaciones masivas y en rupturas. A pesar de esto, en el último trabajo publicado al respecto en 2011, Castricini, Denaro y colaboradores publicaron un estudio comparativo randomizado de 88 individuos con ruptura de manguito rotador a los que se le realizó una reparación artroscópica, con y sin aumentación con PRP durante la reparación. No encontrando diferencias significativas en ambos grupos a los 16 meses.

Reparación aguda del cartílago articular

Las lesiones del cartílago articular y las enfermedades articulares degenerativas representan uno de los más difíciles y activos temas de investigación. Bennett y Schultz mostraron buenos resultados con PRP en el tratamiento de lesiones articulares de cartílago. El PRP aumentó los proteoglicanos y la síntesis de colágeno tipo II, con disminución de la degradación del cartílago. El PRP también indujo la condrogénesis de las células madre mesenquimales y la proliferación de condrocitos promoviendo la diferenciación y la adhesión. Esta evidencia apoya que estas citoquinas estimulan la condrogénesis, Barry y colaboradores demostraron que células madre mesenquimales cultivadas con TGF- β produjeron significativamente más proteoglicanos y colágeno tipo II. Del mismo modo, Fukumoto y colaboradores encontraron que el IGF-I tiene una sinergia de efecto con el TGF- β en la promoción de la condrogénesis a partir de las células madres.

Cugat y colaboradores describieron el uso de

PRP para el tratamiento de defectos cóntrales en atletas con buenos resultados, concluyendo que era seguro y eficaz para el tratamiento de estos problemas. Anitua y colaboradores demostraron que las proteínas liberadas por las plaquetas inducían la secreción de ácido hialurónico, proporcionando un medio homeostático para la reparación de los tejidos dentro de la articulación. Estos estudios sugieren que PRP puede desempeñar un papel importante en la regeneración del cartílago regulando las células de reparación mesenquimal y la síntesis de proteínas.

El uso de PRP y el doping

El uso de PRP en atletas aficionados y profesionales es objeto de controversia en las normas vigentes de las agencias antidoping. Por ejemplo, el Comité Olímpico Internacional se declaró a favor de la investigación en el área del PRP para comprender su terapéutica y efectos basados en la seguridad del deportista. Un artículo de 2008 del *Br. Journal Sp. Med.* puso en duda los efectos de dopaje del PRP haciendo hincapié en que ciertas citoquinas autólogas que se encuentran en el PRP están prohibidas por la WADA (Agencia Mundial Antidopaje) como ser la hormona de crecimiento insulino similar (IGF-I) y el factor de crecimiento mecánico (MGF). Finalmente en septiembre de 2009, el comité ejecutivo de la WADA decidió que los preparados derivados de plaquetas están prohibidos cuando se administran por vía intramuscular y que otras vías de administración requieren una declaración de uso (TUEs). La agencia Americana antidopaje (USADA) los considera equivalente a la inyección de hormonas de crecimiento.

Se sabe que los niveles séricos de IGF-I varían mucho entre los individuos y los cambios son en función de la genética del paciente, el estado nutricional, y cuánto ejercicio realiza. La ciencia básica apoya la creencia de que es poco probable que el PRP otorgue una ventaja deportiva ya que la IGF-I tiene una vida media muy corta (10 minutos a 16 horas) para proporcionar una ventaja en el rendimiento. La isoforma de IGF-1 presente en el PRP es la IGF-AIE y no la IGF-IEC/MGF responsable de la hipertrofia del músculo esquelético, sumado a que la dosis de IGF-I presente en el PRP es subterapéutica para lograr ese efecto.

CONCLUSIONES

El entusiasmo en el uso del plasma rico en plaquetas dentro de la traumatología, supera hoy las indicaciones validadas por los estudios clínicos. A pe-

sar de esto su potencial teórico de aplicación, su fácil obtención y la ínfima cantidad de efectos adversos, hacen que aquellos que estamos en contacto con esta herramienta la utilicemos cada vez más y con más confianza, motivados por los buenos resultados clínicos.

Debemos esperar estudios controlados y bien diseñados que validen esta terapéutica. Ya que la mayoría de los estudios con los que contamos son reportes de pequeñas series y aún existen pocos estudios de peso estadístico (nivel I de evidencia).

Las ciencias básicas, en futuro cercano, deberán otorgarnos protocolos precisos de obtención y estandarización del PRP, que nos permitan comparar diferentes estudios. Así como el tiempo y número de aplicaciones en los distintos tejidos y patologías. Como en toda tecnología en desarrollo aún debemos ser precavidos con su utilización, aunque el plasma rico en plaquetas parece ser el escalón inicial en el tratamiento de lesiones del sistema musculoesquelético con células aportadas por el propio paciente.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Adler SC, Kent KJ. Enhancing healing with growth factors. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2002;10(2):129-146.
2. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone in rabbit cranium: a pilot study. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16(2):250-257.
3. Akeda K, An HS, Okuma M, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(12):1272-1280.
4. Alfredson H, Lorentzon R. Chronic Achilles tendinosis: recommendations for treatment and prevention. *Sports Med.* 2000;29(2): 135-146.
5. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willet K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009; 91(8):987-996.
6. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, 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 (Oxford).* 2007;46(12):1769-1772.
7. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(1):93-99.
8. Assendelft WJ, Hay EM, Adshear R, Bouter LM. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis: a systematic overview. *Br J Gen Pract.* 1996;46:209-216.
9. Barrett S, Erredge S. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today.* 2004;17:37-42.
10. Barry F, Boynton RE, Liu B, Murphy JM. Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res.* 2001;268(2):189-200.
11. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* 1993;165(6):728-737.
12. Berg U, Bang P. Exercise and circulating insulin-like growth factor-1. *Horm Res.* 2004;62(Suppl 1):50-58.
13. Berghoff W, Pietrzak W, Rhodes R. Platelet-rich plasma application during closure following total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2006;29(7):590-598.
14. Bhanot S, Alex JC. Current application of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2002;18(1):27-33.
15. Blazina ME, Kerlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper's knee. *Orthop Clin North Am.* 1973;4(3):665-678.
16. Bolander ME. Regulation of fracture repair by growth factors. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200:165-170.
17. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodont Res.* 2002;37(4):300-306.
18. Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(9):E243-E247.
19. Carroll RJ, Arnoczky SP, Graham S, O'Connell SM. Characterization of Autologous Growth Factors. *Cascade® Platelet-Rich Fibrin Matrix (PRFM).* Edison, NJ: Musculoskeletal Transplant Foundation; 2005.
20. Chan YS, Li Y, Foster W, Fu FH, Huard J. The use of suramin, an antifibrotic agent to improve muscle recovery after strain injury. *Am J Sports Med.* 2005;33:43-51.
21. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: state of play. *Br J Sports Med.* 2008;42(5):314-320.
22. Cugat R, Carrillo JM, Serra I, Soler C. Articular cartilage defects reconstruction by plasma rich in growth factors. In: Brittberg M, Marcacci M, Zanasi S, eds. *Basic Science, Clinical Repair and Reconstruction of Articular Cartilage Defects: Current Status and*
23. Dallari D, Savarino L, Stagni C, et al. Enhanced tibial osteotomy healing with use of bone grafts supplemented with platelet gel or platelet gel

- and bone marrow stromal cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(11):2413-2420.
24. Danesh-Meyer MJ, Filstein MR, Shanaman R. Histological evaluation of sinus augmentation using platelet rich plasma (PRP): a case series. *J Int Acad Periodontol.* 2001;3(2):48-56.
 25. de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HTM, Bierma-Zeinstra SMA, Verhaar JNA, Weinans H, Tol JL. One-year Follow-up of Platelet-Rich Plasma Treatment in Chronic Achilles Tendinopathy: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial *Am J Sports Med* May 21, 2011.
 26. de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, van Osch GJ. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008;36(6):1171-1178.
 27. Delrossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, et al. Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;100(2):281-286.
 28. Edwards SG, Calandruccio JH. Autologous blood injection for refractory lateral epicondylitis. *J Hand Surg [Am].* 2003;28(2):272-278.
 29. El-Khoury GY, Wira RL, Berbaum KS, Pope TL Jr, Monu JU. MR imaging of patellar tendinitis. *Radiology.* 1992;184(3):849-854.
 30. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118 (6):147e-159e.
 31. Espregueira-Mendes J, Arce C. Referee lesions. In: Volpi P, ed. *Football Traumatology: Current Concepts: From Prevention to Treatment.* Milan, Italy: Springer 2006:92.
 32. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, et al. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(5):593-599.
 33. Everts PA, Hoffmann G, Wiebrich G, et al. Differences in platelet growth factor release and leucocyte kinetics during autologous platelet gel formation. *Transfus Med.* 2006;16:363-368.
 34. Everts PA, Overdeest EP, Jakimowicz JJ, et al. The use of autologous platelet-leukocyte gels in enhancing the healing process in surgery: a review. *Surg Endosc.* 2007;21:2063-2068.
 35. Ferretti A, Ippolito E, Mariani P, Puddu G. Jumper's knee. *Am J Sports Med.* 1983;11(2):58-62.
 36. Fritschy D, de Gautard R. Jumper's knee and ultrasonography. *Am J Sports Med.* 1988;16(6):637-640.
 37. Fourn SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodont Restor Dent.* 2002;22(1):45-53.
 38. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66 (4):684-690.
 39. Fukumoto T, Sperling JW, Sanyal A, et al. Combined effects of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1 on periosteal mesenchymal cells during chondrogenesis in vitro. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(1):55-64.
 40. Gamradt SC, Rodeo SA, Warren RF. Platelet rich plasma in rotator cuff repair. *Techniques in Orthopaedics.* 2007;22:26-33.
 41. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. *Bone.* 2006;38:540-546.
 42. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick P, Mooar P. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in TKR: an analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007;31:309-313.
 43. Garg AK. The use of platelet rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update.* 2000;11(3):17-21.
 44. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Ouden BL. Ongoing Positive Effect of Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial With 2-year Follow-up *Am J Sports Med* June 2011 39 1200-1208.
 45. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant Dent.* 2004;13:301-309.
 46. Gruber R, Karreth F, Fischer MB, Watzek G. Platelet released supernatants stimulate formation of osteoclast-like cells through a prostaglandin/RANKL dependent mechanism. *Bone.* 2002;30:726-732.
 47. Han B, Woodell-May J, Ponticello M, Yang Z, Nimni M. The effect of thrombin activation of platelet-rich plasma on demineralized bone matrix osteoconductivity. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(6): 1459-1470.
 48. Hay EM, Paterson SM, Lewis M, Hosie G, Croft P. Pragmatic randomized controlled trial of local corticosteroid injection and naproxen for treatment of lateral epicondylitis of elbow in primary care. *BMJ.* 1999;319:964-968.
 49. Hiramatsu T, Okamura T, Imai Y, et al. Effects of autologous platelet concentrate reinfusion after open heart surgery in patients with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2002;73 (4):1282-1285.
 50. Hong QN, Durand MJ, Loisel P. Treatment of lateral epicondylitis: where is the evidence? *Joint Bone Spine.* 2004;71:369-373.
 51. Jobe FW, Ciccotti MG. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. *J Am Acad Orthop Surg.* 1994;2:1-8.
 52. Junge A, Dvorak J, Graf-Baumann T. Football

- injuries during World Cup 2002. *Am J Sports Med.* 2004;32 (1 Suppl):23S-27S.
53. Kasemkijwattana C, Menetrey J, Bosch P, et al. Use of growth factors to improve muscle healing after strain injury. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;370:272-285.
 54. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol.* 2000;71(10): 1654-1661.
 55. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Ora Maxillofac Implant.* 2002;17(1):86-94.
 56. Kitoh H, Kitakoji T, Tsuchiya H, Katoh M, Ishiguro N. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. *Bone.* 2007;40(2): 522-528.
 57. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds: successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986;204(3):322-330.
 58. Krijgsveld, J, Zaat SA, Meeldijk J, et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J Biol Chem.* 2000;275(27):20374-20381.
 59. Krivickas LS. Anatomical factors associated with overuse sports injuries. *Sports Med.* 1997;24 (2):132-146.
 60. Kvist M, Józsa L, Järvinen MJ, Kvist H. Chronic Achilles paratenonitis: a histological and histochemical study. *Pathology.* 1987;19(1):1-11.
 61. Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen.* 2002;10(5):336-340.
 62. Ljungqvist A, Schweltnus MP, Bachl N, et al. International Olympic Committee consensus statement: Molecular basis of connective tissue and muscle injuries in sport. *Clin Sports Med.* 2008;27(1):231-239, x-xi.
 63. Los G, De Weger RA, Van den Berg DT, Sackers R, Den Otter W. Macrophage infiltration in tumors and tumor-surrounding tissue: influence of serotonin and sensitized lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 1988;26(2):145-152.
 64. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials.* 2003;24(18):3095-3100.
 65. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet rich plasma (platelet gel) and autologous platelet poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(1): 229-239.
 66. Mandel MA. Minimal suture blepharoplasty: closure of incisions with autologous fibrin glue. *Aesthetic Plast Surg.* 1992;16:269-272.
 67. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85(6):638-646.
 68. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10(4):225-228.
 69. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-496.
 70. Medlar RC, Lyne ED. Sinding-Larsen-Johansson disease: its etiology and natural history. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(8): 1113-1116.
 71. Mehta S, Watson JT. Platelet-rich concentrate: basic science and clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008;22(6):432-438.
 72. Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS, et al. Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg Br.* 2000;82(1): 131-137.
 73. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11): 1774-1778.
 74. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med.* 2003;33:381-394.
 75. Murray MM, Spindler KP, Abreu E, et al. Collagen-platelet rich plasma hydrogel enhances primary repair of the porcine anterior cruciate ligament. *J Orthop Res.* 2007;25(1):81-91.
 76. Negishi S, Li Y, Usas A, Fu FH, Huard J. The effect of relaxin treatment on skeletal muscle injuries. *Am J Sports Med.* 2005;33: 1816-1824.
 77. Nirschl R. Elbow tendinosis/tennis elbow. *Clin Sports Med.* 1992;11:851-870.
 78. Nirschl RP, Pettrone FA. Tennis elbow: the surgical treatment of lateral epicondylitis. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:832-839.
 79. Nozaki M, Li Y, Zhu J, et al. Improved muscle healing after contusion injury by the inhibitory effect of suramin on myostatin, a negative regulator of muscle growth. *Am J Sports Med.* 2008;36:2354-2362.
 80. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive Effect of an Autologous Platelet Concentrate in Lateral Epicondylitis in a Double-Blind Randomized Controlled Trial: Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection With a 1-Year Follow-up *Am J Sports Med* February 2010 38 255-26.
 81. Popp JE, Yu JS, Kaeding CC. Recalcitrant patellar tendinitis: magnetic resonance imaging, histologic evaluation, and surgical treatment. *Am J Sports Med.* 1997;25(2):218-222.
 82. Puddu G, Ippolito E, Postacchini F. A classification of Achilles tendon disease. *Am J Sports*

- Med. 1976;4(4):145-150.
83. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:349-356.
 84. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskeletal Med.* 2008;1(3-4):165-174.
 85. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, 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(5):910-913.
 86. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245-251.
 87. Sánchez M, Anitua E, Cugat R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma.* 2009;23(1):52-59.
 88. Savarino L, Cenni E, Tarabusi C, et al. Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: a standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2006;76(2):364-372.
 89. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2007;25(2):230-240.
 90. Schwartz A. A promising treatment for athletes, in blood. *The New York Times.* February 17, 2009.
 91. Sclafani AP, Romo T III, Ukrainsky G, et al. Modulation of wound response and soft tissue ingrowth in synthetic and allogeneic implants with platelet concentrate. *Arch Facial Plast Surg.* 2005;7: 163-169.
 92. Shen W, Li Y, Tang Y, Cummins J, Huard J. NS-398, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, delays skeletal muscle healing by decreasing regeneration and promoting fibrosis. *Am J Pathol.* 2005;167(4): 1105-1117.
 93. Smidt N, Assendelft W, Arola H, et al. Effectiveness of physiotherapy for lateral epicondylitis: a systematic review. *Ann Med.* 2003;35:51-62.
 94. Smidt N, Assendelft WJ, van der Windt DA, Hay EM, Buchbinder R, Bouter LM. Corticosteroid injections for lateral epicondylitis; a systematic review. *Pain.* 2002;96:23-40.
 95. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Deville WL, Korthals-de Bos IB, Bouter LM. Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;359:657-662.
 96. Smith RW, Papadopoulos E, Mani R, Cawley MI. Abnormal microvascular responses in lateral epicondylitis. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:1166-1168. Vol. 38.
 97. Spindler KP, Murray MM, Carey JL, Zurakowski D, Fleming BC. The use of platelets to affect functional healing of an anterior cruciate ligament (ACL) autograft in a caprine ACL reconstruction model. *J Orthop Res.* 2009;27(5):631-638.
 98. Struijs PA, Kerkhoffs GM, Assendelft WJ, Van Dijk CN. Conservative treatment of lateral epicondylitis: brace versus physical therapy or a combination of both. A randomized clinical trial. *Am J Sports Med.* 2004;32:462-469.
 99. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994;52:161-165.
 100. Taylor MA, Norman TL, Clovis NB, Blaha JD. The response of rabbit patellar tendons after autologous blood injection. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34(1):70-73.
 101. Thomas S, Broome G. Patient satisfaction after open release of common extensor origin in treating resistant tennis elbow. *Acta Orthop Belg.* 2007;73:443-445.
 102. Tiffany N, Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Drago J. Comparison of Growth Factor and Platelet Concentration From Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems. *Am J Sports Med* February 2011 39 266-271.
 103. Timothy E. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med* November 2009 37 2259-2272.
 104. Veehof MM, Slegers EJ, van Veldhoven NH, Schuurman AH, van Meeteren NL. Psychometric qualities of the Dutch language version of the Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire (DASH-DLV). *J Hand Ther.* 2002;15:347-354.
 105. Verhaar J, Walenkamp G, Kester A, Van Mameren H, Van der Linden T. Lateral extensor release for tennis elbow: a prospective long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:1034-1043.
 106. Wang JH, Iosifidis MI, Fu FH. Biomechanical basis for tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:320-332.
 107. Wilke MM, Nydam DV, Nixon AJ. Enhanced early chondrogenesis in articular defects following arthroscopic mesenchymal stem cell implantation in an equine model. *J Orthop Res.* 2007;25(7):913-925.
 108. Wong SM, Hui AC, Tong PY, Poon DW, Yu E, Wong LK. Treatment of lateral epicondylitis

- with botulinum toxin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:793-797.
108. Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell HJ, Meijer H, Wehling P, Mir LM. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. *Int J Sports Med.* 2004;25(8):582-587.
109. Wrotniak M, Bielecki T, Gazdzik T. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007;9:227-238.
110. Wu W, Zhang J, Dong Q, Liu Y, Mao T, Chen F. Platelet-rich plasma: a promising cell carrier for micro-invasive articular cartilage repair. *Med Hypotheses.* 2009;72(4):455-457.
111. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, Takahashi M, Hata K, Nagasaka T. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng.* 2004;10:955-964.
112. Yokota K, Ishida O, Sunagawa T, Suzuki O, Nakamae A, Ochi M. Platelet-rich plasma accelerated surgical angiogenesis in vascularimplanted necrotic bone: an experimental study in rabbits. *Acta Orthop.* 2008;79(1):106-110.