



“Evaluación del uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas en Uruguay”

Área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa - Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Ciclo de Metodología científica II - 2021

Grupo 28

**Autores: Br. Cardona, Isabella¹; Lic. da Rocha, Flavia¹;
Br. del Castillo, Angela¹; Br. Godoy, Florencia¹; Br. González, Lucia¹;
Br. Machín, Sofía¹; Prof. Agda, Touriño, Cristina²;
Asistente Echarte, Lourdes²; Asistente Posada, Marianela²**

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

² Área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	<i>Página</i>
<i>Listado de acrónimos y/o símbolos</i>	<i>2</i>
<i>Resumen</i>	<i>3</i>
<i>Introducción</i>	<i>5</i>
<i>Objetivos</i>	<i>12</i>
<i>Metodología</i>	<i>12</i>
<i>Resultados</i>	<i>14</i>
<i>Discusión</i>	<i>21</i>
<i>Conclusiones</i>	<i>25</i>
<i>Referencias Bibliográficas</i>	<i>26</i>
<i>Agradecimientos</i>	<i>29</i>
ANEXOS	
– <i>Anexo I: Aprobación del Comité de Ética</i>	
– <i>Anexo II: Registro de autorización de proyectos de investigación en seres humanos en MSP</i>	
– <i>Anexo III: Diseño de entrevista</i>	
– <i>Anexo IV: Diseño de encuesta</i>	

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

	<i>Página</i>
<i>Tabla 1</i>	<i>6</i>
<i>Tabla 2</i>	<i>9</i>
<i>Tabla 3</i>	<i>10</i>
<i>Figura 1</i>	<i>14</i>
<i>Figura 2</i>	<i>15</i>
<i>Figura 3</i>	<i>16</i>
<i>Figura 4</i>	<i>17</i>
<i>Figura 5</i>	<i>18</i>
<i>Figura 6</i>	<i>19</i>
<i>Figura 7</i>	<i>20</i>

LISTADO DE ACRÓNIMOS Y/O SÍMBOLOS

PDP Productos derivados de plaquetas

PRP Plasma rico en plaquetas

P-PRP Plasma rico en plaquetas puro

L-PRP Plasma rico en plaquetas y leucocitos

P-PRF Fibrina rica en plaquetas pura

L-PRF Fibrina rica en plaquetas y leucocitos

Resumen

El uso de productos derivados de las plaquetas (PDP) empleado en terapias regenerativas cuyo mecanismo de acción se basa en la liberación de factores de crecimiento ha crecido exponencialmente en los últimos años. A pesar de su uso generalizado se carece de protocolos estandarizados para su producción e indicaciones terapéuticas. Por lo que nos propusimos como objetivo evaluar el conocimiento sobre el uso terapéutico no sustitutivo de PDP en Uruguay.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y transversal mediante una encuesta online a profesionales sanitarios. **RESULTADOS:** En la encuesta se obtuvieron 94 respuestas, de las cuales la mayoría eran médicos o técnicos en hemoterapia. El 75,5% refirieron conocer los PDP, de los cuales 33,8% lo producen. Un 15,9% lo indican, de estos 47,1% lo hacen con fines terapéuticos, 29,4% con fines estéticos, y 23,5% para investigación. Las patologías en las que más se utiliza son alopecia, artrosis e insuficiencia venosa. El 19,7% refirió aplicarlo en diferentes áreas, entre las que destacan cirugía, dermatología y medicina del deporte. En dichas áreas, la aplicación ocurre mayoritariamente en clínicas privadas. El 32,4% evaluó pacientes que recibieron PDP no constatando efectos adversos, 87% observó efectos beneficiosos, 69,6% consideran que son seguros, y 60,9% los considera eficaces. El 45,1% de los que conocen el PDP también refieren conocer la normativa vigente para su uso en Uruguay y la mayoría no sabe si es adecuada. Un 49,3% considera que la aplicación está validada para uso no transfusional. El 57,7% no está de acuerdo con que sean ofrecidos con fines comerciales. **CONCLUSIONES:** Existe cierto desconocimiento sobre el tema, evidenciándose una confusión sobre los PDP de uso sustitutivo y no sustitutivo, como también una gran falta de información sobre la existencia de la normativa.

Palabras clave: productos derivados de plaquetas, plasma rico en plaquetas, uso no sustitutivo, normativa en Uruguay

Abstract

The use of platelet-derived products (PDP) employed in regenerative therapies, whose mechanism of action is based on the releasing of growth factors has grown exponentially in recent years. Despite its generalized use, there is a lack of standardized protocols for its production and therapeutical indications. This is why we set the evaluation of the awareness of non-replacement therapy's use in Uruguay as an objective. **METHODS:** An observational, descriptive, cross-sectional study was performed through an online polls aimed at healthcare professionals. **RESULTS:** 94 answers were obtained from the polls, most of them submitted by doctors or hemotherapists. 75.5% of them claimed being aware of PDP, 33.8% of which produce it. 15.9% prescribe it, 47.1% of whom do it therapeutically, 29.4% do it esthetically and 23.5% do it for research. The pathologies in which it is most commonly used are alopecia, arthrosis and venous insufficiency. 19.7% claimed applying it in different areas, among which we highlight surgery, dermatology and sport medicine. In these areas, the application occurs mostly in private clinics. 32.4% evaluated patients that received PDP not finding side effects, 87% observed beneficial effects, 69.6% consider it to be safe and 60.9% believe they are effective. 45.1% aware of PDP also state to know the current legislation on its use in Uruguay, and the majority of them do not know whether it is appropriate. A 49.3% consider that the application is validated for non transfusional usage. 57.7% do not agree with them being offered for commercial ends. **CONCLUSIONS:** It exists certain unawareness of the subject, showing confusion about replacement and non-replacement PDP's use, as well as a huge lack of information about the legislation.

Keywords: platelets-derived products, platelet-rich plasma, non-substitute use, regulations in Uruguay.

Introducción

El empleo de productos derivados de las plaquetas (PDP) con fines terapéuticos no sustitutivos, ha crecido exponencialmente en los últimos años a nivel mundial, no quedando exento de ello Uruguay. A pesar de su uso generalizado, tanto a nivel nacional como internacional se carece de protocolos estandarizados para su obtención, elaboración, almacenamiento e indicaciones terapéuticas. Además, existe controversia sobre su aplicación en ciertas áreas, ya que no se ha hallado evidencia científica clara que demuestre su efectividad, puesto que hay heterogeneidad en los ensayos clínicos en cuanto a la variabilidad en las diversas técnicas disponibles para la elaboración de estos productos lo cual genera dificultades en la interpretación de los resultados obtenidos⁽¹⁾.

Los PDP son productos obtenidos de la sangre, la cual se compone de elementos formes (celulares) y plasma. Los elementos formes constituyen aproximadamente un 45% de la sangre, representados en su gran mayoría por eritrocitos (99%) y en un porcentaje menor al 1% por leucocitos y plaquetas. El plasma sanguíneo corresponde a un 55% de la sangre, el cual además de transportar las células de la sangre, lleva los nutrientes y las sustancias de desecho recogidas de las células, transporta gases sanguíneos, participa en los procesos de hemostasis, regulación de la temperatura y del medio interno. Se compone de un 90% agua y un 10% de proteínas (fibrinógeno, globulinas, albúmina, lipoproteínas) y otros elementos (aminoácidos, lípidos, glúcidos, hormonas, enzimas, anticuerpos, etc.)⁽²⁾.

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados que proceden del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea⁽³⁾. Es ampliamente conocido su papel en la hemostasia, pero en el último tiempo se ha profundizado acerca de su rol en la reparación y regeneración de distintos tejidos. Esta función es llevada a cabo gracias a la liberación de los factores de crecimiento y citoquinas que se encuentran almacenados dentro de los gránulos alfa contenidos en las plaquetas. Entre los factores de crecimiento más importantes se destacan: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento fibroblástico (b-FGF), factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGFBB), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epidermal (EGF) y factor de crecimiento hepático (HGF). En la tabla 1 se detallan las propiedades biológicas relacionadas con la regeneración tisular de las principales moléculas encontradas en los gránulos α de las plaquetas⁽¹⁾.

Tabla 1. Principales moléculas contenidas en los gránulos α de las plaquetas y su rol en la regeneración tisular.

Molécula	Funciones
PDGF	Estimula la síntesis de proteínas, induce la quimiotaxis, estimula la producción de IGF-1, y factores pro-angiogénicos.
VEGF	Induce la angiogénesis.
FGF	Estimula la reepitelización, angiogénesis, formación del tejido de granulación, acelera la regeneración.
HGF	Regula el ciclo celular, estimula la reparación epitelial, la formación de tejido de granulación y angiogénico.
IGF-1	Estimula la proliferación y diferenciación celular y síntesis de colágeno.
EGF	Estimula el crecimiento, migración y diferenciación de queratinocitos.
TGF- β	Induce la quimiotaxis, promueve la diferenciación de fibroblastos, formación de la MEC, contracción de la herida, aumenta proliferación de células epiteliales.
PF4	Estimula la inflamación, interviene en la hemostasis.
PDAF, PDEGF y ECGF	Promueven la angiogénesis.
IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 y TNF- α	Proinflamatorios / Antiinflamatorios.
Fibrinógeno, vitronectina, fibronectina, Factor von Willebran y trombospondina	Participan en la formación del trombo, estimulan la adhesión de células y promueven la mitosis.

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; MEC: matriz extracelular; PF4: factor de plaquetas 4; PDAF: factor angiogénico derivado de plaquetas; PDEFG: factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas; ECGF: factor de crecimiento de células epiteliales derivado de plaquetas; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

Adaptado de: Castro-Piedra Silvia E., Arias-Varela Karla A.. Actualización en plasma rico en plaquetas. Acta méd. costarric [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Nov 10] ; 61(4): 142-151. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142&lng=en.

Existen numerosos tipos de PDP como Plasma rico en Plaquetas (PRP), Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), Fibrina Rica en Plaquetas (PRF), gel de plaquetas (GP), entre otros. Estos se diferencian en la forma de recolección y procesamiento de la sangre: volumen de sangre extraído, la fuerza y modo de centrifugación, equipamiento necesario para su preparación, así como en las diferentes sustancias utilizadas para activar la agregación y

degranulación plaquetaria. Sin embargo, todos ellos tienen en común que concentran una gran cantidad de plaquetas en un pequeño volumen de plasma ⁽⁴⁾. Dichos productos tienen un uso terapéutico no sustitutivo, ya que su objetivo no es la reposición de un componente sanguíneo (transfusión) debido a una carencia cuanti o cualitativa, sino hacer uso de los efectos que otorgan los factores de crecimiento y las citoquinas contenidos en las plaquetas para la reparación y regeneración de los tejidos ⁽⁵⁾.

Entre los PDP para el uso terapéutico no sustitutivo, el producto más utilizado es el PRP. El PRP es un volumen de plasma obtenido por centrifugación de sangre que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/ μ L) ⁽⁶⁾. En cuanto al uso terapéutico no sustitutivo, mayoritariamente se han utilizado productos autólogos, evitando posibles reacciones inmunológicas y la transmisión de agentes infecciosos ya que se utiliza la sangre del propio paciente. El PRP autólogo es empleado en distintas áreas de la salud, como odontología, ortopedia, dermatología, medicina reconstructiva, oftalmología, medicina deportiva, medicina vascular, entre otros ⁽¹⁾.

Al consultar la bibliografía disponible sobre PRP, existen discrepancias sobre cómo catalogar al mismo, ya que algunos autores se refieren al PRP como un hemocomponente, mientras que otros lo denominan un hemoderivado. De acuerdo a la definición, un hemocomponente es la fracción celular o acelular de la sangre, separado de una unidad de sangre entera por métodos físicos como la gravedad, la centrifugación o la hemaféresis; que incluye hematíes, leucocitos, plaquetas y plasma, utilizados con fines terapéuticos transfusionales ⁽⁷⁾. En cambio, los hemoderivados son obtenidos a partir del fraccionamiento del plasma humano mediante un proceso farmacéutico industrial y son utilizados con fines terapéuticos, siendo algunos de ellos la albúmina, los factores de la coagulación, inmunoglobulinas, selladores de fibrina y soluciones de proteínas plasmáticas ⁽⁸⁾.

El PRP puede ser producido mediante varias centrifugaciones sucesivas de sangre (y de forma menos frecuente a través de aféresis), obtenida mediante extracción venosa en volúmenes variables, y con presencia de anticoagulante ⁽⁹⁾. Posteriormente, las plaquetas pueden ser activadas mediante la utilización de trombina, cloruro de calcio o gluconato de calcio, para que las mismas liberen su contenido. Sin embargo, no existe consenso sobre si deben ser activadas previamente o no antes de su aplicación, y con cuál agonista ⁽¹⁰⁾.

Se puede obtener de forma manual mediante “técnica abierta” o mediante kits desechables con “técnica cerrada” ⁽³⁾. Se denomina técnica abierta al proceso en el cual el producto queda expuesto al ambiente durante su manipulación, entrando en contacto con los diferentes

materiales utilizados para su obtención. Con el fin de evitar la contaminación de la muestra, se debe procesar una única muestra en el mismo espacio y al mismo tiempo, a través de medidas asépticas ⁽¹¹⁾. En cambio, la técnica cerrada es aquella en la que se utiliza un sistema cerrado en todas las fases de la obtención del PRP, evitando la contaminación. El método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial ⁽¹²⁾. En España para establecer garantías mínimas de calidad en la producción, se estableció que el facultativo prescriptor es el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el procesado y la obtención sean realizados por un tercero). En caso de emplear la forma manual con “técnica abierta” se debe solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual debe verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación (NCF) de la Unión Europea (UE). En el caso de los métodos de obtención de PRP mediante kits desechables con “técnica cerrada” no se necesita la obtención de un certificado de adecuación de las instalaciones y de las actividades de preparación efectuadas. El kit empleado debe disponer de autorización otorgada por la autoridad competente para dicho uso. Asimismo la inspección por parte de las autoridades competentes se realiza en los casos en los que se considere oportuno ⁽³⁾.

A pesar de que se han publicado varias propuestas de clasificación, no se ha establecido aún un consenso en la comunidad científica en cuanto a la forma de clasificar los distintos tipos de PRP. Considerando las diferencias en la arquitectura de la fibrina y el contenido de leucocitos de los distintos preparados ricos en plaquetas, Dohan et al propusieron (2009) clasificarlos en 4 grandes grupos: Plasma rico en plaquetas puro (P-PRP), Plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP), Fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF) y Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF) ⁽¹³⁾, (ver tabla 2). El P-PRP consiste en un concentrado de plaquetas sin leucocitos que forma una red de fibrina de baja densidad tras la activación. Puede utilizarse como solución líquida mediante inyección o aplicarse sobre una lesión o sutura como gel activado. El L-PRP es un preparado de similares características al anterior, que se diferencia por contener leucocitos. Es dentro de este grupo en el cual se han desarrollado el mayor número de protocolos experimentales y comerciales. La P-PRF consiste en un preparado sin leucocitos y con una malla de fibrina de alta densidad. Conformar un gel activado de alta consistencia que puede manipularse como un material sólido para su aplicación. La L-PRF es un preparado de similares características al anterior que se diferencia por contener leucocitos. Para la colecta de estos últimos no se requiere el agregado de anticoagulante. Dado que los distintos preparados varían en su estructura, composición, y factores de crecimiento, cada familia de productos tiene sus características propias y potenciales aplicaciones clínicas específicas ⁽¹³⁾.

Tabla 2. Clasificación del PRP basada en la presencia de leucocitos y fibrina.

Clasificación	Presencia de leucocitos	Arquitectura de fibrina
PRP Puro (P-PRP)	No	Baja densidad
Plasma rico en plaquetas y en leucocitos (L-PRP)	Sí	Baja densidad
Fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF)	No	Alta densidad
Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF)	Sí	Alta densidad

Adaptado de: Castro-Piedra Silvia E., Arias-Varela Karla A.. Actualización en plasma rico en plaquetas. Acta méd. costarric [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Nov 10] ; 61(4): 142-151. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142&lng=en.

El uso del PRP se ha convertido en una técnica cada vez más utilizada en diversas áreas de la Medicina. Se comenzó a utilizar a mediados de la década de los 80 en Medicina deportiva y Odontología, y desde entonces se ha ampliado progresivamente su campo de utilización en especialidades clínicas tan diversas como Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, Dermatología, Cirugía General, Oftalmología, Obstetricia, Ginecología y Neurocirugía, entre otras ⁽¹⁴⁾.

Su uso en el campo de la dermatología se ha extendido a lo largo de los años, lo que ha llevado a diversas investigaciones para evaluar su aplicación. En el año 2019 se llevó a cabo una revisión sistemática donde se concluye que la terapia con PRP y sus derivados puede repercutir positivamente en la cicatrización de heridas de larga duración y ayudar a disminuir el área de las úlceras. Además produce una reducción significativa del dolor provocado por ellas, que se traduce en una mejor calidad de vida para los pacientes ⁽¹⁵⁾. A su vez, en el año 2018 se realizó otra revisión sistemática evaluando su uso en pacientes con alopecia, donde se concluye que el PRP es eficaz ⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, en el área de la cirugía cardiovascular y ortopédica se halló evidencia sobre su efectividad en la disminución de la pérdida de sangre y de dolor posoperatorio, acortando la estancia hospitalaria ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Desde hace más de diez años que se utiliza el tratamiento del PRP en la medicina deportiva, en lesiones musculares, tendinosas y ligamentarias, así como en trastornos degenerativos (artrosis, condropatías y problemas de cicatrización) ⁽²⁰⁾. Sin embargo, no se halló evidencia sustancial de que el tratamiento con PRP sea más eficiente que el tratamiento habitual en lesiones musculares, tendinosas y ligamentosas, concluyendo que faltan más estudios, ya que con la poca evidencia

actual no se puede respaldar el uso de PRP para dicho tratamiento ⁽²¹⁾. En cuanto al campo de la reumatología, existe evidencia que respalda su uso en osteoartritis de cadera y de rodilla ^(22, 23).

Sin embargo, al tratarse de un procedimiento novedoso del cual aún no se cuenta con suficiente evidencia que respalde su uso, y sumado a la variabilidad de técnicas disponibles para su obtención, las diversas revisiones analizadas sugieren que se necesitan más ensayos clínicos que respalden estas conclusiones sobre su eficacia y establezcan la posología adecuada ^(18, 19, 21, 22).

A su vez, como todo procedimiento terapéutico conlleva algunos riesgos y contraindicaciones. Al tratarse de un producto autólogo, se excluye todo riesgo asociado de carácter inmunomediado o de enfermedades transmisibles por la sangre. Por otro lado, se considera que el riesgo de introducción de una infección microbiológica es mínimo si la técnica se realiza en condiciones estériles, aunque existe cierta preocupación respecto al riesgo de contaminación bacteriana del PRP cuando se utilizan los métodos de “técnica abierta”, en los que existe una exposición al ambiente. La recomendación al respecto es que la manipulación de la muestra sanguínea y el proceso de producción del PRP sean realizados siempre bajo estrictas medidas de asepsia, y su aplicación sea lo más precoz posible tras su obtención. Si se utiliza la técnica abierta algunas reglamentaciones exigen que se realice en un flujo laminar en un ambiente clase C ⁽²⁴⁾. Se considera que los métodos de obtención mediante técnica cerrada tienen menor riesgo de contaminación ⁽²⁵⁾. Si bien el PRP se considera un producto seguro, presenta algunas contraindicaciones para su uso las cuales están detalladas en la tabla 3.

Tabla 3. Contraindicaciones del uso de PRP.

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> ● Trombocitopenia severa ● Disfunción plaquetaria ● Inestabilidad hemodinámica ● Sepsis ● Infección local en el sitio de administración del PRP ● Paciente no dispuesto a aceptar los riesgos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso de antiinflamatorios no esteroideos en las últimas 48 horas ● Inyección de glucocorticoides en el sitio de tratamiento en el último mes ● Uso de glucocorticoides sistémicos en las últimas 2 semanas ● Consumo de tabaco ● Enfermedad reciente o fiebre ● Cáncer (especialmente óseo o hematolinfoide) ● Anemia (Hb < 10g/dL) ● Trombocitopenia (PL < 100000/μL)

Adaptado de “Platelet-Rich Plasma and Its Utilities in Alopecia: A Systematic Review” ⁽¹⁶⁾.

La normativa para la producción y aplicación de los PDP varía en los diferentes países. En Estados Unidos no es considerado un medicamento, sino un procedimiento médico, por lo que no es necesaria su autorización por la Food and Drug Administration (FDA); sin embargo, los dispositivos utilizados para su fabricación sí están regulados por la FDA ⁽²⁶⁾. A pesar de que en la UE existen normas establecidas para el uso de sangre humana y sus componentes, cada país tiene la potestad de regular la utilización de PDP. Por ejemplo, en España es considerado un medicamento, por lo que solo puede ser indicado por médicos, odontólogos y podólogos calificados en centros que cuenten con autorización ⁽³⁾. Acercándonos a nuestra región, en Argentina está estrictamente regulada su utilización e indicación a través de la Ley Nacional de Sangre N° 22.990 y sus Normas Técnicas y Administrativas y la Ley para el Ejercicio de la Medicina N° 17.132. En la misma consideran que el PRP es un medicamento (no industrializado) por lo cual sólo puede ser indicado por un médico u odontólogo, y que a su vez sólo puede ser preparado por un médico hemoterapeuta o personal técnico debidamente capacitado y supervisado por aquel, garantizando así la calidad y trazabilidad al mismo ⁽²⁷⁾.

En cuanto a la regulación en Uruguay, el uso transfusional de hemocomponentes y hemoderivados se encuentra regulado por el “Reglamento Técnico Mercosur de Medicina Transfusional”, incorporado al ordenamiento jurídico nacional mediante los decretos N°384/000 ⁽²⁸⁾ y N°385/000 ⁽²⁹⁾ en el año 2000. En los últimos años se ha experimentado un notable crecimiento en el uso de PDP, en particular el PRP, para el tratamiento de muchas patologías y situaciones clínicas no contempladas en la normativa antedicha. En el año 2018 la Sociedad de Hemoterapia e Inmunohematología del Uruguay (SHIU) elevó una carta al Sindicato Médico del Uruguay (SMU), reafirmando denuncias realizadas desde el año 2011 reportando casos de complicaciones serias en pacientes y posicionándose en la necesidad de aplicar la normativa vigente de hemocomponentes de uso autólogo para fines transfusionales hasta que no se establezca una nueva normativa ⁽³⁰⁾.

Objetivos de la investigación

Objetivo general:

Evaluar el conocimiento sobre el uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas en Uruguay.

Objetivos Específicos:

- Investigar sobre los distintos criterios para la indicación y aplicación del PDP.
- Analizar los aspectos vinculados a la producción y al control de calidad de PDP.
- Analizar aspectos vinculados a la seguridad y efectividad del tratamiento.
- Evaluar la normativa vigente en Uruguay sobre el uso no sustitutivo de PDP.

Metodología

Este es un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Se realizó la búsqueda bibliográfica a través de PubMed, Timbó y revistas arbitradas para la descripción de antecedentes y discusión. Por otro lado, se diseñó un cuestionario para realizar una encuesta por internet y una entrevista.

El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas (ver Anexo 1), y se encuentra registrado en el MSP (ver Anexo 2).

Se diseñó una entrevista dirigida a un representante del Ministerio de Salud Pública (ver Anexo 3), la cual fue solicitada mediante correo electrónico al ministro de Salud Pública, quien derivó la solicitud a la Dirección General de Salud (DIGESA). La entrevista se coordinó para el día 18/10/21, y en la misma estuvo presente el equipo técnico de DIGESA, integrado por el Dr. Gerardo López Secchi, Lic. Luis Galicia y el Soc. Ricardo Alberti.

La encuesta fue realizada mediante un formulario de Google Forms. La población objetivo fueron individuos pertenecientes al sector de la salud. El tipo de muestreo fue no probabilístico, de conveniencia. La muestra incluyó profesionales sanitarios del Uruguay vinculados a sus respectivas asociaciones o sociedades y a clínicas particulares que ofrecen sus servicios en internet dispuestos a participar y que otorgaron su consentimiento informado, y fue realizada entre las fechas 9/07/2021 y 31/09/2021 (ver Anexo 4). Dada la baja cantidad de respuestas obtenidas, se utilizó la estrategia de “snow ball” procediéndose a distribuir la encuesta entre colegas y a través de las redes sociales, y se extendió el plazo de la misma hasta el 15/10/2021.

Como se muestra en el Anexo 4, la encuesta se diseñó con seis secciones: información general, indicación, producción, aplicación, seguimiento de pacientes y normativa, estimándose un tiempo de respuesta de 15 minutos. Las variables a analizar fueron en su mayoría cualitativas nominales. Para el análisis de datos, se descargaron los mismos del formulario de Google Forms en formato Excel en una planilla tabulada. Se codificaron las respuestas y se realizó el cruce de variables mediante tablas dinámicas. Se aclara que en la mayoría de las preguntas, los encuestados tenían la posibilidad de seleccionar más de una opción, por lo que la cantidad de respuestas no se corresponde con el total de encuestados.

Resultados

En la encuesta se obtuvieron 97 respuestas, de las cuales 3 individuos no aceptaron el consentimiento informado y por consiguiente no continuaron con la encuesta, constituyendo un número de respuestas efectivas de 94. Como se observa en la figura 1, la estrategia inicial de difusión a través de las Sociedades Científicas no dio los resultados esperados, por lo cual se procedió a difundir la encuesta mediante redes sociales y colegas.

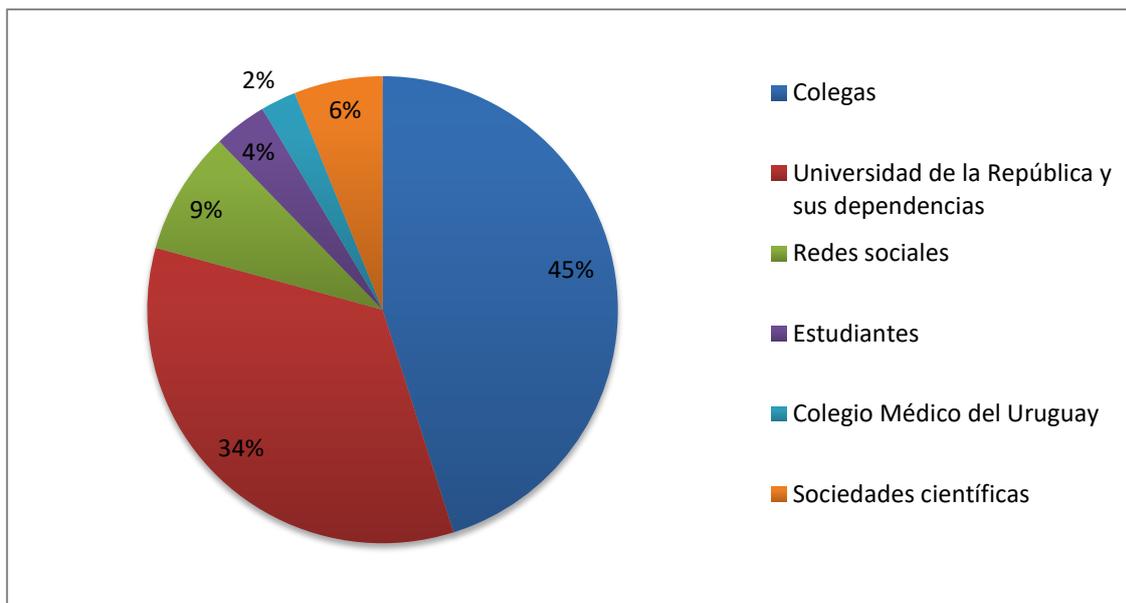


Figura 1: Medio por el cual los participantes accedieron a la encuesta.

Descripción de la muestra

Del total de encuestados, 79,4% (n=89) ejercen su profesión en la región sur (Montevideo, Canelones), 10,7% (n=12) a la región este (Cerro Largo, Lavalleja, Treinta y Tres, Maldonado, Rocha), 7,2% (n=8) a la región oeste (Durazno, Flores, Florida, San José, Colonia, Río Negro, Soriano) y 2,7% (n=3) a la región norte (Artigas, Rivera, Tacuarembó, Paysandú, Salto).

De los 94 participantes, 61,7% (n=57) pertenecen a la carrera doctor en medicina y sus especialidades, 29,7% (n=28) a la tecnicatura en hemoterapia, 5,3% (n=5) a odontología, 1,1% (n=1) a cosmetología médica, 1,1% (n=1) a laboratorio clínico, y 1,1% (n=1) correspondiente a otras carreras.

A su vez, del total de encuestados que pertenecen a la carrera de doctor en medicina, 13,8% (n=8) son médicos generales, mientras que 86,2% (n=49) se encuentran dentro de diferentes especialidades: 16% (n=8) pertenecen al sector de investigación biomédica, 14% (n=7) a

medicina interna, 14% (n=7) a hematología, 10% (n=5) a medicina transfusional, 8% (n=4) a dermatología, 6% (n=3) a traumatología y ortopedia, 4% (n=2) a cirugía, 4% (n=2) a terapia celular, 4% (n=2) a neurología, 4% (n=2) a salud ocupacional, 4% (n=2) a pediatría, 2% (n=1) a nefrología, 2% (n=1) a imagenología, 2% (n=1) a neonatología, 2% (n=1) a endocrinología, 2% (n=1) a medicina familiar y comunitaria, y 2% (n=1) a ginecología.

Del total de encuestados, se evaluó el tiempo que lleva ejerciendo cada profesional, de los cuales 36,2% llevan menos de 5 años, 19,1% de 5 a 10 años, 24,5% entre 10 a 20 años, y 20,2% llevan más de 20 años.

Se indagó el lugar de trabajo de los encuestados, de los cuales el 76,7% trabajan en un hospital (público o privado), 15,2% en clínicas privadas, 4,5% en laboratorio, y 3,6% en otros.

De los 94 participantes, 71 (75,5%) refirieron conocer los PDP, mientras que 23 (24,5%) los desconoce, por lo que no continuaron con la encuesta.

Dentro de los participantes que indican, aplican y/o producen, se realizó un análisis esquemático (ver figura 2), para visualizar con mayor detenimiento las actividades en las que se desempeñan observándose que varios de los encuestados participan en más de una.

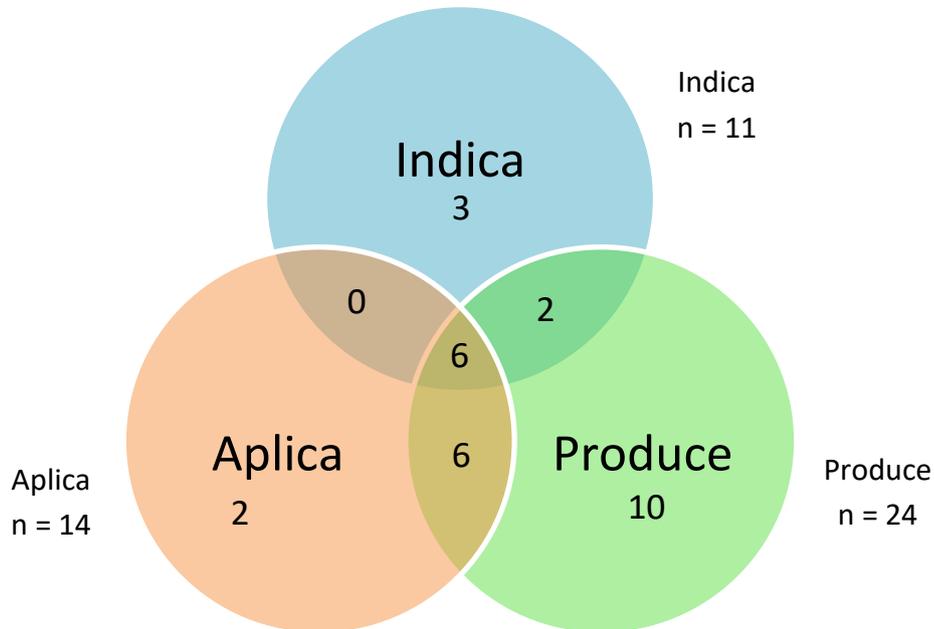


Figura 2: Análisis esquemático de los profesionales de salud encuestados que aplican, producen e indican productos derivados de plaquetas.

Indicación de PDP

De los 71 participantes que afirmaron conocer los PDP, 15,9% (n=11) lo indican, mientras que 84,5% (n=60) no. Del total de profesionales que lo indican, el 47,1% lo hacen con fines terapéuticos, 29,4% con fines estéticos, y 23,5% para investigación. En la figura 3 se detalla la finalidad de la indicación según el área profesional de los encuestados, observándose que para investigación únicamente respondieron la encuesta profesionales de 3 áreas diferentes, para tratamiento estético 4 áreas y para tratamiento terapéutico 7 áreas.

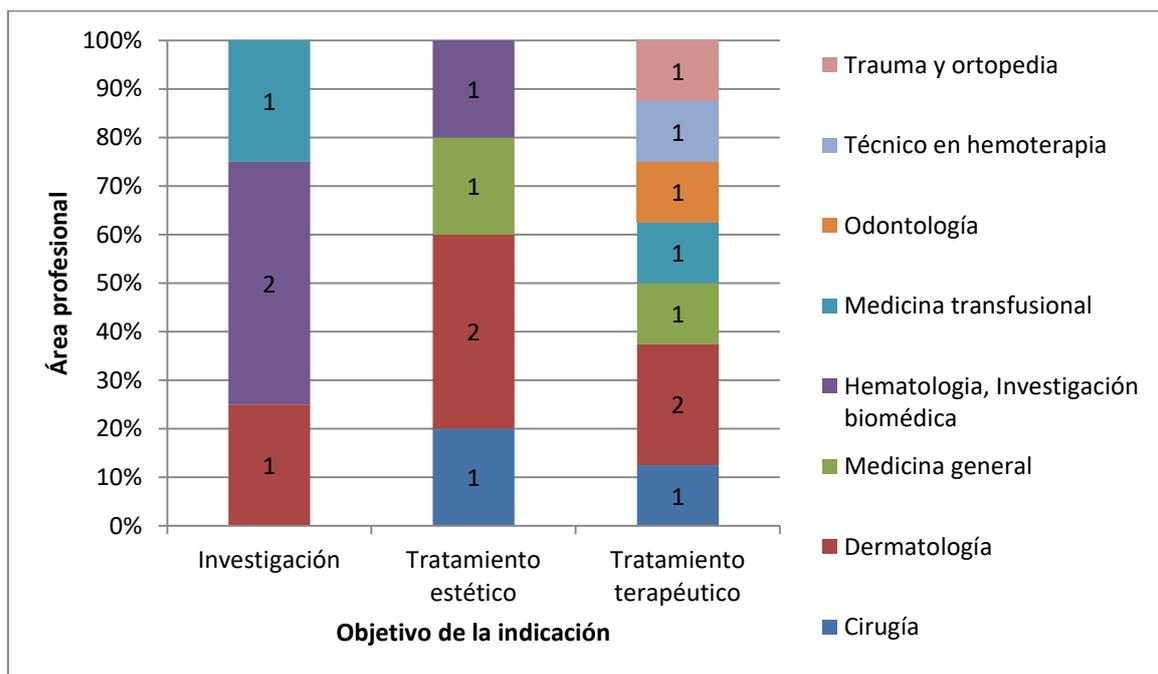


Figura 3: Objetivo de la indicación del PDP según el área profesional en que se desempeñan. Los números en las barras corresponden al número de respuestas obtenidas por área profesional. La cantidad de respuestas no se corresponde con el total de encuestados debido a que tenían la posibilidad de seleccionar más de una opción.

Dentro de las patologías vinculadas a la indicación del PDP, 29,4% de los encuestados indicaron utilizarlo en alopecia, 23,5% artrosis, 17,6% en insuficiencia venosa, mientras que plaquetopenia 5,9%, cicatrices 5,9%, implantología 5,9%, ojo seco 5,9% y rejuvenecimiento cutáneo 5,9%.

Producción de PDP

Entre los profesionales que afirmaron conocer los PDP, el 33,8% (n=24) los produce; del total de estos, P-PRP (58,6%), L-PRP (37,9%), y P-PRF (3,5%).

El procesamiento se lleva a cabo en un 42,3% en bancos de sangre, 27% en un ambiente hospitalario, 19,2% en laboratorios privados mientras que 11,5% en clínicas privadas.

En relación a la producción de los PDP, el 70,8% utiliza anticoagulantes en el proceso. En la figura 4 se puede observar el uso de anticoagulantes según el tipo de PDP producido.

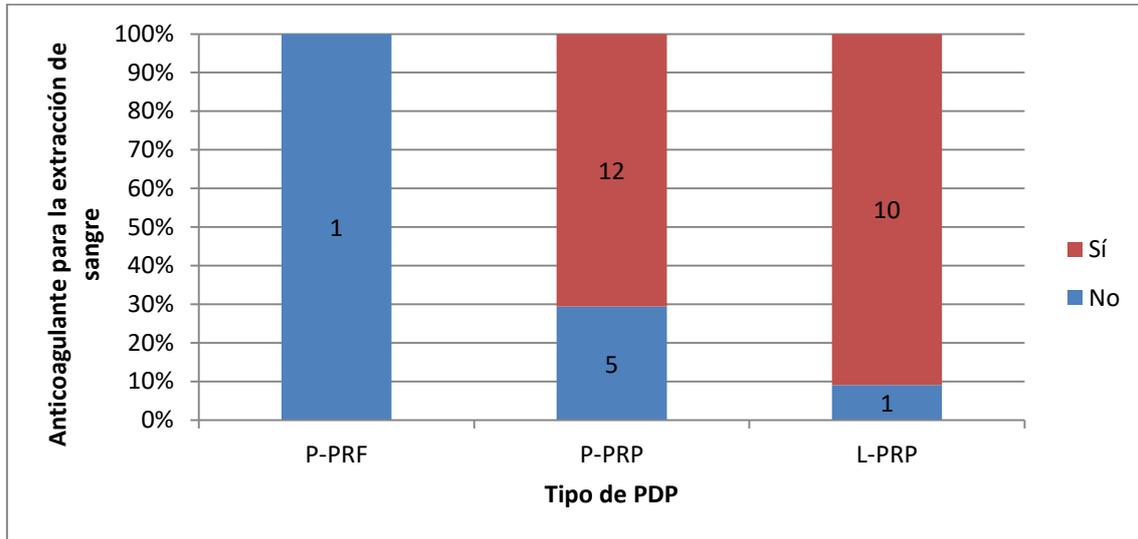


Figura 4: Tipo de PDP y utilización de anticoagulantes para la extracción de sangre. Los números en las barras corresponden al número de respuestas obtenidas por área profesional. La cantidad de respuestas no se corresponde con el total de encuestados debido a que tenían la posibilidad de seleccionar más de una opción.

De acuerdo al método elegido, 62,5% utiliza el sistema cerrado, mientras que 25% el abierto, y 12,5% utilizan ambos sistemas. En la figura 5 se muestra la relación entre el ambiente y el método de producción, observándose que el sistema abierto es más utilizado en ambientes hospitalarios (57,1% vs 42,9% sistema cerrado), mientras que en los bancos de sangre, el uso de sistema cerrado está más extendido (83,3% vs 16,7% sistema abierto), siendo similar la proporción de empleo de sistema abierto/cerrado en clínicas y laboratorios privados.

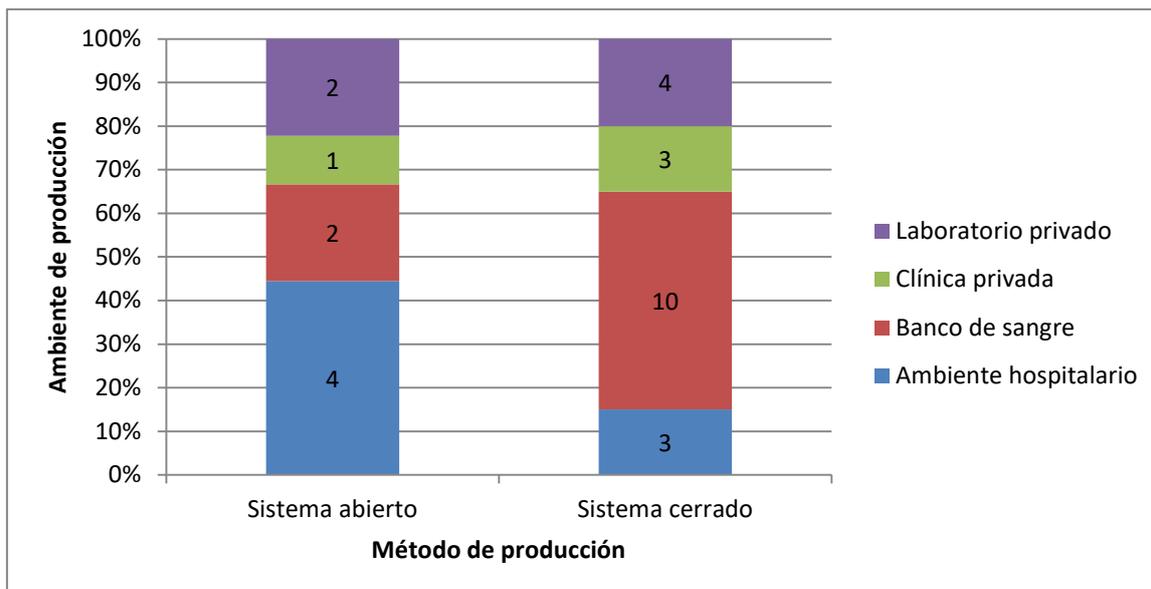


Figura 5: Método elegido para la producción y establecimiento donde se lleva a cabo el procesamiento. Los números en las barras corresponden al número de respuestas obtenidas por área profesional. La cantidad de respuestas no se corresponde con el total de encuestados debido a que tenían la posibilidad de seleccionar más de una opción.

En cuanto a los controles de calidad de los productos, un 83,3% (n=20) de los encuestados que producen PDP refiere realizar los mismos. De estos, el 50% realiza recuento plaquetario, el 10% control microbiológico, y el 40% ambos. Analizando el método de producción (sistema abierto/sistema cerrado), se evaluó quienes realizan control de calidad: dentro de quienes producen utilizando el sistema abierto, el 100% efectúa control de calidad, mientras que para el sistema cerrado el 83% lo realiza. De quienes producen a través del sistema abierto, 44,5% realiza el control de calidad a través del recuento plaquetario, 11,1% lo hace mediante estudios microbiológicos, 33,3% utilizando ambos sistemas, mientras que 11,1% no especificó.

En cuanto a la activación del producto, un 50% la realiza. Para esto, 73,3% utilizan gluconato de calcio, 20% cloruro de calcio, y 6,7% calor.

Aplicación de PDP

Del total de participantes que conocían los PDP, solamente el 19,7% (n=14) refirió aplicarlo; de estos, 64,3% cuentan con 1 a 5 años de experiencia en la aplicación, el 21,4% tienen menos de 1 año de experiencia y el 14,3% restante más de 5 años. Las diferentes áreas en las que se aplica incluyen: cirugía en un 28,6%, dermatología en un 21,4%, medicina del deporte 14,3%, oftalmología 7,1%, el 28,6% restante corresponde a otras áreas. Del total de profesionales que aplican PDP, el 56,3% lo hace en una clínica privada y el 43,7% en un ambiente hospitalario.

El 64,3% (n=9) de los profesionales aplican PDP de origen autólogo, mientras que un 35,7% (n=5) de origen alogénico. El 92,9% de los profesionales que aplican PDP cuentan con una dosis estandarizada, y para el 7,1% restante la dosis de aplicación depende de cada paciente. En cuanto al promedio de aplicaciones realizadas a cada paciente, el 57,1% realiza entre 2 y 5 aplicaciones, el 7,1% realiza 1 aplicación, el 7,1% entre 5 y 10 aplicaciones, el 7,1% más de 10, mientras que el 21,4% no lo tiene definido.

Evaluación clínica

Del total de profesionales encuestados, el 32,4% (n=23) evaluó pacientes que recibieron PDP. Ninguno de ellos constató efectos adversos, y el 87% (n=20) observó efectos beneficiosos. El 69,6% (n=16) de los participantes realizaron seguimiento consideran que los PDP son seguros; el 8,7% (n=2) opina que no, mientras que el 21,7% (n=5) no sabe.

Un 60,9% considera que los PDP son eficaces, un 4,3% que no lo son, y el restante 34,8% no sabe.

En la figura 6 se puede apreciar la percepción de seguridad y eficacia que manifestaron los encuestados que realizaron seguimiento de pacientes, en la cual se puede observar que un porcentaje importante desconocen estos aspectos.

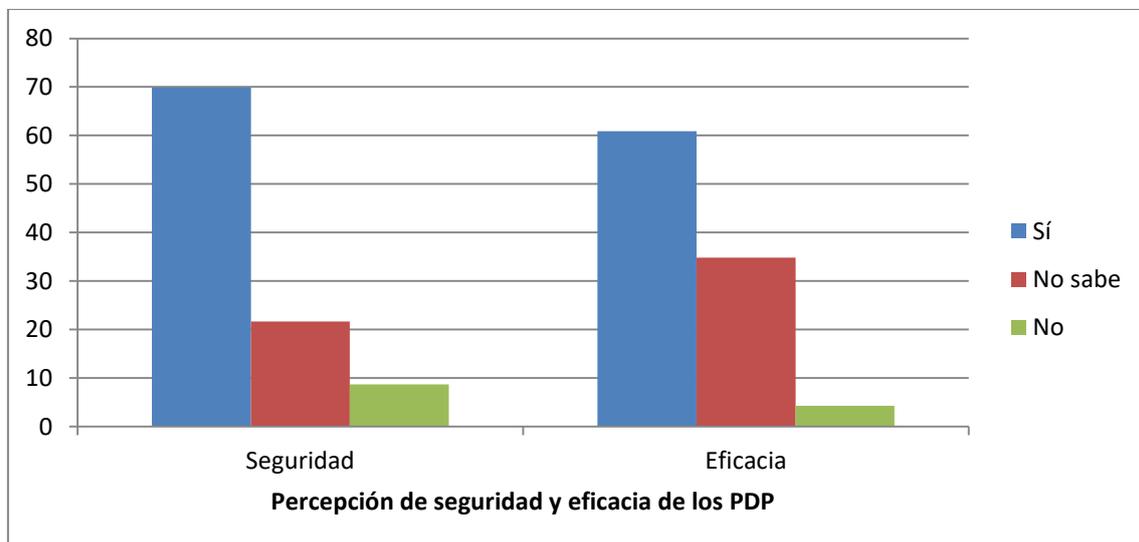


Figura 6: Percepción de seguridad y eficacia de los PDP de los profesionales que realizan seguimiento.

Normativa sobre el PDP de uso no sustitutivo

Del total de profesionales que están familiarizados con los PDP, el 45,1% (n=32) refirió conocer la normativa vigente en Uruguay para su uso. En la figura 7 se puede observar el conocimiento acerca de la normativa de acuerdo a las diferentes áreas profesionales. Un 9,9% opina que la normativa es adecuada, un 26,8% cree que no lo es, mientras que el 63,4% no sabe.

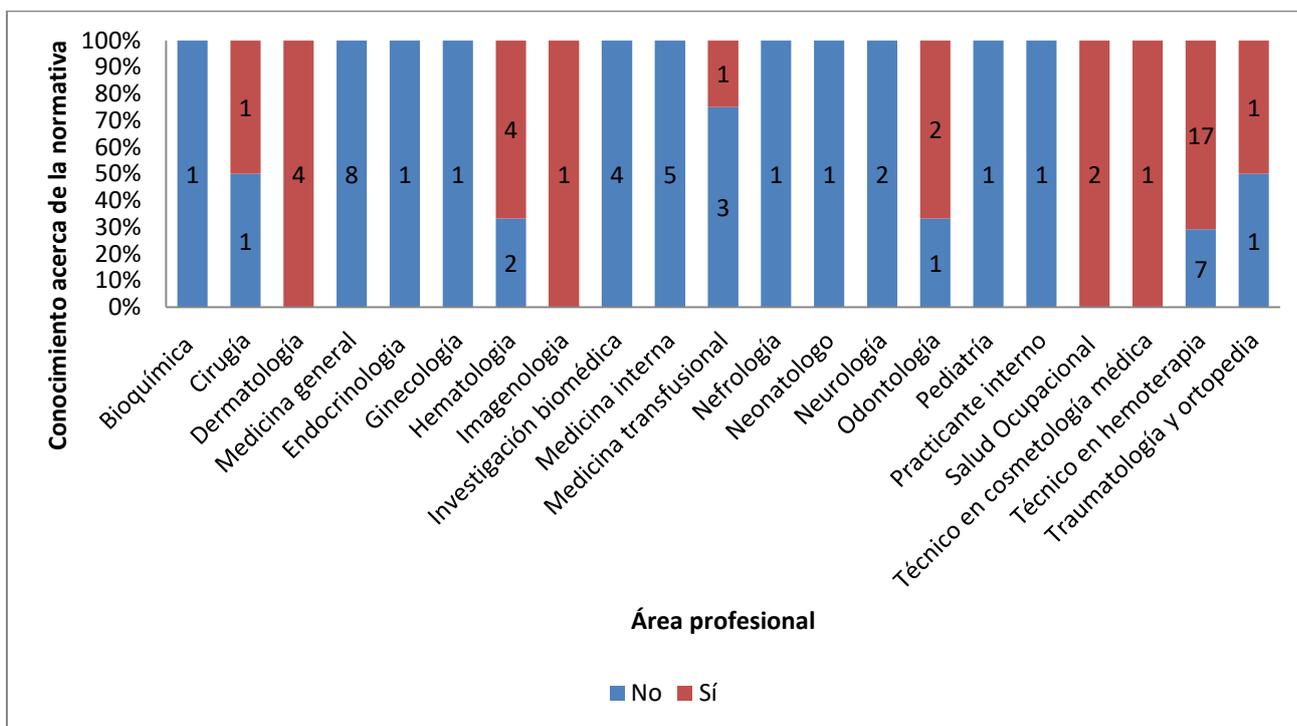


Figura 7: Área profesional y conocimiento acerca de la normativa del PDP en Uruguay.

El 63,4% (n=45) de los encuestados que conocen los PDP lo consideran un producto biológico, el 28,2% (n=20) una terapia avanzada, 5,6% (n=4) un medicamento, y el 2,8% (n=2) no lo tienen definido. Un 49,3% (n=35) considera que la aplicación de los PDP está validada para uso no transfusional, el 23,9% (n=17) que no lo está, mientras que un 26,8% (n=19) no sabe. En cuanto a si los PDP deberían ser ofrecidos con fines comerciales, el 18,3% (n=13) está de acuerdo, el 57,7% (n=41) no lo está, y el restante 23,9% (n=17) no sabe.

En cuanto a la investigación realizada para conocer la normativa que debería aplicarse en Uruguay para producir y/o indicar estos productos, en la entrevista que se realizó en el MSP no pudieron contestar en esa instancia estas interrogantes. Los funcionarios del MSP que nos recibieron se comprometieron a contestar las preguntas previamente preparadas para la entrevista, pero hasta el día de hoy no hemos recibido respuesta.

Discusión

La relevancia de este trabajo reside en la falta de estudios en Uruguay, que evalúen el conocimiento por parte de profesionales de la salud sobre los distintos aspectos vinculados al uso terapéutico no sustitutivo de PDP.

La principal herramienta utilizada para evaluar dichos aspectos en este trabajo fue la encuesta. El envío online de cuestionarios ayuda a obtener una muestra amplia con pocos recursos materiales. En nuestro caso, si tomamos en cuenta la cantidad total de Recursos Humanos en Salud (RHS) en Uruguay ($n= 28092$)⁽³¹⁾ para la realización de un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 90% y un margen de error del 10% se debería haber contado con 96 respuestas, contando en nuestro caso con 94. En cuanto a la distribución de RHS en las diferentes regiones del Uruguay en la muestra se obtuvo que: un 79,4% ejercen su profesión en la región Sur, un 10,7% en la región Este, 7,2% en la región Oeste y 2,7% en la región Norte. Esto no difiere en gran medida con la distribución porcentual de RHS según las regiones de residencia reportado para Uruguay: 79 % región Sur, 8% región Norte, 7% región Oeste y 6% región Este⁽³¹⁾. Si bien la muestra en número y distribución podría ser adecuada, se ha reportado que los resultados con esta estrategia de muestreo generan sesgos en los resultados. Este hecho puede atribuirse a que las personas con opiniones más definidas pueden mostrarse más proclives a contestar una encuesta que las personas con opiniones menos definidas, a las que el cuestionario puede generar menos interés. Otro sesgo posible es el derivado del acceso a las tecnologías, si bien en este caso consideramos que es una población en la que existe acceso y uso generalizado de las mismas. Por otro lado, las diferencias en las variables resultado se pueden producir a pesar de no haber obtenido diferencias en las variables sociodemográficas. Esto supone que sea un sesgo difícilmente detectable y también difícilmente reparable ya que la estrategia clásica de ponderación de la muestra según variables sociodemográficas para alcanzar la estructura de la población no solucionaría el sesgo en la distribución de las variables resultado⁽³²⁾.

En contraposición con nuestras expectativas, la encuesta presentó una baja adhesión de los médicos especialistas en medicina transfusional, lo cual llama la atención dada la relevancia de ellos en la temática (de 57 médicos que respondieron la encuesta 5 pertenecen a dicha especialidad). Por otro lado, al realizar una simple búsqueda por internet en diversas plataformas como Google, Mercado Libre e Instagram, nos encontramos con más de veinte clínicas que ofrecen su aplicación. Por este motivo nos planteamos distintas hipótesis, entre ellas la falta de información acerca del tema. También consideramos la probable existencia de un conflicto de intereses, teniendo en cuenta que actualmente en nuestro país no existen normas

claras establecidas para su uso. Llama la atención que la mayoría (61%) considera que son eficaces cuando no existe evidencia contundente. Una posible explicación podría ser que aquellos profesionales que comercializan estos productos/procedimientos están sesgados a considerar que son efectivos. Con los datos obtenidos de la encuesta, no podemos discriminar los profesionales que proceden del sector privado que podrían tener el sesgo por tener intereses comerciales. Esto se debe a un error en el diseño de la encuesta que si bien discriminamos a los encuestados por su procedencia de clínicas privadas, en la opción hospitales públicos y privados pueden quedar incluidos profesionales del sector privado que tengan conflicto de interés. Deberíamos haber diferenciado profesionales provenientes del sector público versus los del sector privado. Por otro lado, el procesamiento y aplicación del PRP requiere de ciertas medidas específicas de producción para asegurar un producto seguro a ser administrado en humanos, puntos que fueron indagados en la encuesta. De haber obtenido más respuestas de profesionales que producen los PDP dejarían en evidencia la carencia de estos factores. Otra posible explicación podrían ser las dificultades que se presentaron durante la difusión de la encuesta. Como se mencionó anteriormente, nuestra primera estrategia fue su divulgación a través de múltiples Sociedades Científicas (muestreo por conveniencia), hecho que no produjo los resultados esperados. Esto nos llevó a generar un cambio de estrategia a través de la técnica de “Snow Ball”. Debido al contexto epidemiológico en el cual nos encontramos por la pandemia mundial de COVID 19, que nos dificultó el contacto personal puerta a puerta para la difusión de la encuesta, recurrimos a la utilización de distintas redes sociales como Twitter y WhatsApp, mejorando de esta forma la recepción y logrando aumentar la cantidad de respuestas.

Si bien el porcentaje de profesionales que dice conocer los PDP es elevado 75.5 % (n=71), se constató que existe confusión entre el concepto de concentrados plaquetarios con fines transfusionales con respecto al uso no sustitutivo. Se encontraron respuestas incongruentes, puesto que al indagar sobre la indicación de estos productos en ciertas patologías, algunos encuestados respondieron plaquetopenia, siendo que en este caso el objetivo terapéutico en estos casos es transfusional. Por otro lado, se observa una falta de conocimiento sobre la clasificación de los PDP, ya que algunos encuestados (21% de los que producen) respondieron que no utilizan anticoagulantes en la preparación de PRP, lo cual no concuerda con el método de obtención del producto mencionado.

Por otro lado, para investigar acerca de la normativa vigente en Uruguay solicitamos una entrevista a representantes del MSP. En este punto nos encontramos con dos grandes limitaciones. Por un lado la respuesta que obtuvimos del MSP fue cercana a la fecha límite de entrega de este trabajo. Sumado a esto, los funcionarios que nos recibieron en el Ministerio no

eran idóneos en la temática, motivo por el cual debían derivar las preguntas a otras áreas. Estos procesos internos requieren de tiempos de los cuales lamentablemente no disponemos, por lo tanto, consideramos que esta área de la investigación quedó inconclusa. No obstante, las vías de comunicación quedan abiertas con dicha entidad para futuros encuentros.

A su vez, el conocimiento sobre la normativa también fue indagado en la encuesta. Aproximadamente la mitad refirió conocer la normativa vigente, y sólo un pequeño porcentaje considera que ésta es adecuada. Nos encontramos con cierta cantidad de encuestados que consideran que la aplicación de los PDP no está validada para uso no transfusional; sin embargo, algunos de ellos indican, producen y/o aplican dicho producto. Por otro lado, la mayoría de los profesionales (n=41) no están de acuerdo con que los PDP sean ofrecidos con fines comerciales o no tienen una opinión definida. Aun así, un mínimo porcentaje de estos indica PDP con fines terapéuticos y estéticos, y también lo aplican en clínicas privadas. Es interesante señalar la ambigüedad que se observa en dichas respuestas, ya que si bien no están de acuerdo con la comercialización de igual manera lo llevan a cabo. También se destaca el hecho de que a pesar de que no existe una normativa clara que avale la utilización de dichos productos, los mismos sean ampliamente utilizados y comercializados.

Según los resultados obtenidos en la encuesta, de los profesionales que aplican PRP, nos encontramos con que un 35,7% utiliza producto alogénico, lo cual se opone a la recomendación de aplicar producto autólogo dados sus menores riesgos inmunológicos e infecciosos (VIH, VHB, VHC, VDRL). Esta heterogeneidad en las pautas de aplicación puede estar relacionada con la ausencia de una norma estipulada referente a estos productos en nuestro país.

Cabe mencionar en base a los resultados, que una gran cantidad de profesionales indican el PDP para tratamiento terapéutico, encontrándose en un segundo plano la investigación, lo cual nos llama la atención siendo que es un producto en investigación sin validación contundente de su indicación, observándose incluso falta de evidencia su efectividad en ciertas áreas ^(18, 19, 21, 22).

Con respecto a los ambientes de producción de PRP es importante resaltar que solo un 33,3% de quienes realizan el método abierto llevan a cabo controles de calidad mediante recuento plaquetario y control microbiológico conjuntamente; contrastando esto con la normativa española, en donde para establecer garantías mínimas de calidad de producción se debe solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual debe verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción ⁽³⁾.

Como ya se mencionó en los resultados, ninguno de los profesionales que realizaron seguimiento de pacientes constató efectos adversos; esta situación es consistente con la bibliografía consultada ⁽³³⁾.

Conclusiones y perspectivas

Este trabajo refleja que a pesar del extenso uso de los PDP existe cierto desconocimiento sobre el tema, evidenciándose una confusión sobre los PDP de uso sustitutivo y no sustitutivo, así como una gran falta de información sobre la existencia de la normativa.

No podemos llegar a una conclusión sobre la normativa vigente debido a las limitaciones antes mencionadas. Sin embargo, esperamos mantener el contacto con las autoridades pertinentes para ahondar en el tema y que de esta manera nuestro trabajo marque un precedente para una posterior profundización en la temática.

Referencias bibliográficas

- (1) Castro-Piedra Silvia E., Arias-Varela Karla A. Actualización en plasma rico en plaquetas. *Acta méd. costarric* [Internet]. 2019 [citado el 15 de mayo de 2021]; 61 (4): 142-151. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142&lng=en.
- (2) Tortora, G. and Derrickson, B. *Principios de anatomía y fisiología*, 13a. edición. Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana. 2013
- (3) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas [Internet]. Gob.es. [citado el 15 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP_AEMPS-DEF-mayo13.pdf
- (4) López García, Santiago. Controversias en superficie e inflamación ocular. *Boletín de la Soc. Oftalmol.* (Madrid) 2013 - N.º 53 Disponible en: <https://sociooftalmologiademadrid.com/revistas/revista-2013/m2013-15.html>
- (5) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, asuntos sociales e igualdad. Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales. 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf?x90532>
- (6) Moreno Raquel, Gaspar Carreño Marisa, Jiménez Torres José, Alonso Herreros José María, Villimar Ana, López Sánchez Piedad. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp.* [Internet]. 2015 Jun [citado el 16 de mayo de 2021]; 39(3):130-136. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113063432015000300002&lng=es. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.3.7998>.
- (7) Farias Ramires, L. “Efectividad de la leucorreducción mediante remoción de la capa leucoplaquetaria en concentrados de glóbulos rojos, procesados en el Banco de sangre del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1 de la ciudad de Quito de marzo a mayo de 2016” [Tesis]. Ecuador. Facultad de ciencias médicas, Universidad Central del Ecuador; 2016 [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/8088/1/T-UCE-0006-013.pdf>
- (8) Malagón Martínez A, et. al. “Guía para el uso clínico de la sangre” .Secretaría de Salud, Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología. México. 2007 [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ammtac.org/docs/GuiasTransfusion/GuiaParaElUsoClinicoDeLaSangre.pdf>
- (9) A. Martínez-Martínez*, F. Ruiz-Santiago y J. García-Espinosa. Plasma rico en plaquetas: ¿mito o realidad? [Internet]. *Radiología*. 2018 [citado el 17 de mayo de 2021]; 60 (6) 465-475 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-avance-resumen-plasma-rico-plaquetas-mito-o-S0033833818301590>

- (10) Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, et al. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa. *Cir Cir*. 2013;81(1):74-82.
- (11) Grupo de trabajo de Plasma Rico en plaquetas. Garantías mínimas de calidad en la producción de Plasma Rico en Plaquetas (PRP). 2014. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=ContentDisposition&blobheadervalue1=filename%3DGarantias+minimas+de+calidad+CTI++Octubre2014.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352899737901&ssbinary=true>
- (12) Técnica de obtención de plasma rico en plaquetas, fracciones y derivados mediante sistemas cerrados [Internet]. Gob.es. 2020 [citado el 18 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/plasma-rico-en-plaquetas-prp/tecnica-de-obtencion-de-plasma-rico-en-plaquetas-fracciones-y-derivados-mediante-sistemas-cerrados/>
- (13) Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158–167. Disponible en: doi:10.1016/j.tibtech.2008.11.009
- (14) Alcaraz-Rubio J, Oliver-Iguacel A, Sánchez-López JM. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol Mex*. 2015;16(2):128-142.
- (15) Veleret Cervera P. ¿Es el Plasma Rico en Plaquetas un procedimiento a implementar en el tratamiento y/o curación de las úlceras por presión? [Internet] 2019. [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/183100/TFG_2019_VelertCervera_Patricia.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- (16) Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utilities in alopecia: A systematic review: A systematic review. *Dermatol Surg*. 2020;46(1):93–102.
- (17) Zhai Q, Wang Y, Yuan Z, Zhang R, Tian A. Effects of platelet-rich plasmapheresis during cardiovascular surgery: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Anesth*. 2019;56:88–97.
- (18) Johal H, Khan M, Yung S-HP, Dhillon MS, Fu FH, Bedi A, et al. Impact of platelet-rich plasma use on pain in orthopaedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Sports Health*. 2019;11(4):355–66.
- (19) Ma J, Sun J, Guo W, Li Z, Wang B, Wang W. The effect of platelet-rich plasma on reducing blood loss after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(26):e7262.
- (20) Vázquez JP. Uso del plasma rico en plaquetas (PRP) en la curación de tejidos blandos [Internet]. Mbainstitute.eu. [citado el 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.mbainstitute.eu/recursos/boletines/12mk075-boletin-mba-institute-bo09es-150ppp.pdf>

- (21) Cruciani M, Franchini M, Mengoli C, Marano G, Pati I, Masiello F, et al. Platelet-rich plasma for sports-related muscle, tendon and ligament injuries: an umbrella review. *Blood Transfus.* 2019;17(6):465–78.
- (22) Medina-Porqueres I, Ortega-Castillo M, Muriel-Garcia A. Effectiveness of platelet-rich plasma in the management of hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(1):53–64.
- (23) Chen P, Huang L, Ma Y, Zhang D, Zhang X, Zhou J, et al. Intra-articular platelet-rich plasma injection for knee osteoarthritis: a summary of meta-analyses. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):385.
- (24) Consejería de Sanidad y Política Social. Garantías mínimas de calidad y seguridad exigibles para la utilización de plasma rico en plaquetas (PRP) en la Comunidad Autónoma de la región de Murcia. [Internet]. *Murciasalud.es.* [cited 2021 Nov 20]. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/294691-garantias_prp.pdf
- (25) Pellicer García V. Controversias del empleo de plasma rico en plaquetas en cirugía ortopédica y traumatología: reparación y aplicación. *Revista española de cirugía osteoarticular.* 2015;50(264):184–92.
- (26) Jones IA, Togashi RC, Thomas Vangness C Jr. The economics and regulation of PRP in the evolving field of orthopedic biologics. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018;11(4):558–65.
- (27) Org.ar. [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aahitc.org.ar/wp-content/uploads/2014/02/Documento-sobre-PRP-para-publicar.pdf>
- (28) Decreto [Internet] [citado el 29 de mayo de 2021]. Reglamento técnico Mercosur de los niveles de complejidad de los servicios de medicina transfusional, o unidades hemoterápicas N° 155/001, 03/05/2001. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/reglamento/384-2000/1>
- (29) Decreto [internet] [citado el 29 de mayo de 2021]. Aprobación del reglamento técnico Mercosur de medicina transfusional. Resolución gmc 42/00, n° 385/000, 09/01/2001. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/385-2000/1>
- (30) Org.uy. [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.smu.org.uy/wpsmu/wp-content/uploads/2018/11/Nota-de-la-Sociedad-de-Hemoterapia-e-Immunoematolog%C3%ADa-del-Uruguay.pdf>
- (31) Indicadores Básicos de Salud de Uruguay [Internet]. Gub.uy. [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/indicadores-basicos-salud-uruguay>
- (32) Utzet, Mireia, y Unai Martin. «Las encuestas online y la falsa ilusión de la n grande. A propósito de una encuesta sobre la eutanasia en profesionales médicos». *Gaceta Sanitaria*, vol. 34, n.o 5, septiembre de 2020, pp. 518-20. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2019.07.009>.
- (33) Arora G, Arora S. Platelet-rich plasma-Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14343. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dth.14343>

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento va dedicado a nuestras familias, compañeros y compañeras, profesores y especialmente a las tutoras, quienes nos guiaron y nos apoyaron para realizar esta investigación.

Agradecemos a las autoridades del Ministerio de Salud Pública que nos recibieron con gran amabilidad y disposición.

También queremos agradecer a todos los profesionales que participaron de la encuesta, sin ellos no hubiera sido posible esta investigación.

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 16 de Junio de 2021

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 16 de Junio de 2021

En relación al proyecto presentado por el Departamento Básico de Medicina

"Evaluación del uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas en Uruguay"

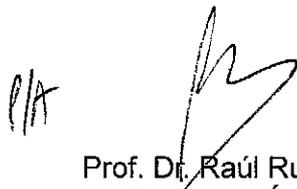
Investigadores responsables:

Tutores: Prof. Agda.Touriño, Cristina; Asistente Echarte, Lourdes; Asistente Posada, Marianela

Bres: Cardona, Isabella; da Rocha, Flavia; del Castillo Angela; Godoy, Florencia; González, Lucia; Machín, Sofía

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la realización de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 16 de Junio de 2021 hasta la fecha de finalización del mismo.



Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación



Ministerio
de Salud Pública

**Dirección General de la Salud
División Evaluación Sanitaria**

Solicitud de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos

Montevideo, 31-05-2021.

Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto

El presente documento hace constar que el proyecto: Evaluación del uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas en Uruguay fue ingresado el día 31-05-2021, bajo el Nro. 4188784 con los siguientes datos:

Datos del investigador coordinador del proyecto

Nombre: Lucía González Rodríguez
Documento de identidad: cedula : 48840111
Institución a la cual pertenece: Facultad de Medicina
Función en el proyecto: Investigadora
Correo electrónico: luciagonzalez.-13@hotmail.com
Teléfono de contacto: 091268281

“Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización”

DISEÑO DE ENTREVISTA

Esta entrevista está dirigida a la dependencia dentro Ministerio de Salud Pública vinculada con la regulación del uso terapéutico de los PDP.

Fecha de la entrevista:.....

Lugar de la entrevista:.....

Nombre del entrevistado:.....

Cargo que ocupa dentro del MSP:

- 1) ¿Cómo califica el MSP a los PDP? Medicamento/Hemocomponente/Producto biológico/Terapia Avanzada/No definido
- 2) En el año 2000, Uruguay se adhiere al “Reglamento Técnico Mercosur de Medicina Transfusional” que aplican a hemocomponentes y hemoderivados, pero no específicamente a los PDP para uso no transfusional sustitutivo, o al PRP como tal. ¿Existe una normativa específica para PDP para uso no sustitutivo vigente en Uruguay?
- 3) ¿Quiénes están autorizados a indicarlo?
- 4) ¿Quiénes están autorizados a aplicarlo? ¿Requieren una capacitación específica?
- 5) ¿Qué tipo de centro puede producir PDP para uso no sustitutivo? ¿banco de sangre/hospitales/laboratorios/centros estéticos? ¿Se requiere una infraestructura especial?
- 6) ¿Requiere de alguna habilitación por parte del MSP?
- 7) ¿Qué profesionales están habilitados para realizar su producción? ¿y para su aplicación?
- 8) ¿Se requiere contar con un protocolo estandarizado?
- 9) ¿Existen estándares de calidad para su obtención y preparación, según si el sistema de producción es cerrado o abierto?
- 10) ¿Existen controles de calidad mínimos para establecer la calidad de los PDP?
- 11) ¿Cómo se evalúa su cumplimiento? ¿Existen controles periódicos, inspecciones del MSP/auditorías externas?
- 12) El hecho de ser preparado y/o aplicado por personal no autorizado, ¿constituye un delito? En caso de ser así, ¿se aplican sanciones?

- 13) Actualmente, ¿se requiere llevar a cabo la trazabilidad del producto?
- 14) ¿Se requiere evaluar la seguridad del tratamiento (vigilancia sanitaria)?
- 15) ¿Se requiere evaluar la efectividad del tratamiento?
- 16) ¿Existe un registro de eventos adversos por aplicación de PDP de uso no sustitutivo?
- 17) ¿Es obligatorio el consentimiento informado en Uruguay para uso terapéutico considerando que aún no está validado su uso? ¿Y para investigación?
- 18) En caso de que alguno de estos puntos no estén definidos, ¿Se piensa definir/regular a corto plazo?

DISEÑO DE ENCUESTA

La realización de esta encuesta lleva aproximadamente 5-10 minutos, y está dividida en seis secciones (información general, indicación, producción, aplicación, seguimiento de pacientes y normativa).

Esta encuesta se enmarca dentro del proyecto titulado “*Evaluación del uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas en Uruguay*”. El mismo es realizado por estudiantes del curso de Metodología Científica de la Facultad de Medicina y docentes del Área de Terapia Celular y Medicina Regenerativa pertenecientes al Dpto. Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

El objetivo de este estudio es evaluar el uso terapéutico no sustitutivo de productos derivados de las plaquetas (PDP), como por ejemplo el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en Uruguay, incluyendo la normativa vigente en nuestro país, los aspectos vinculados a la producción y al control de calidad, los distintos criterios para la indicación y aplicación los PDP y analizar aspectos vinculados a la seguridad y efectividad del tratamiento.

Estudiantes: Br. Cardona, Isabella; Lic. da Rocha, Flavia; Br. Del Castillo, Ángela; Br. Godoy, Florencia; Br. González, Lucía; Br. Machín, Sofía.

Tutores: Prof. Agda Touriño, Cristina; Asist. Echarte Lourdes; Asist. Posada, Marianela

Mail de contacto: monografiapdp2021@gmail.com

Los resultados de la encuesta serán exclusivamente de uso académico, respetando el anonimato del participante.

- He leído y acepto participar (continuar con la siguiente sección)
- No acepto (envía encuesta)

SECCIÓN INFORMACIÓN GENERAL

1. **Área profesional en la que se desempeña:** (puede seleccionar más de una opción)

- Doctor en medicina
- Cirugía
- Dermatología
- Hematología
- Investigación biomédica
- Medicina interna
- Medicina general

- Oncología
- Oftalmología
- Reumatología
- Trauma y ortopedia
- Terapia celular
- Otros (especifique)
- Odontología
- Técnico en hemoterapia
- Técnico en cosmetología médica
- Otros (especifique)

2. ¿Hace cuánto ejerce?

- Menos de 5
- 5-10 años
- 10-20 años
- Más de 20

3. Lugar de trabajo (puede seleccionar más de una opción)

- Hospital (público o privado)
- Clínica privada
- Laboratorio
- Otros (especifique)

4. Departamento donde trabaja (puede seleccionar más de una opción)

- Artigas
- Canelones
- Cerro Largo
- Colonia
- Durazno
- Flores
- Florida
- Lavalleja
- Maldonado
- Montevideo
- Paysandú

- Rio negro
- Rivera
- Rocha
- Salto
- San José
- Soriano
- Tacuarembó
- Treinta y tres

5. ¿Conoce los PDP?

- Sí
- No (envía encuesta)

SECCIÓN INDICACIÓN

6. ¿Usted indica PDP?

- Sí (continuar con las preguntas 7 y 8)
- No (pasa a la siguiente sección)

7. ¿Con qué fin? (puede seleccionar más de una opción)

- Tratamiento terapéutico
- Tratamiento estético
- Investigación
- Otros (especifique)

8. ¿Para qué patología? (puede seleccionar más de una opción)

- Artrosis
- insuficiencia venosa
- Alopecia
- Tratamiento del dolor crónico
- Patologías agudas
- Patologías odontológicas
- Otros (especifique)

SECCIÓN PRODUCCIÓN

9. ¿Usted produce PDP?

- Sí (continúa con las preguntas 10-16)
- No (pasa a la siguiente sección)

10. ¿Qué tipo de PDP produce? (puede seleccionar más de una opción)

- Plasma rico en plaquetas puro
- Plasma rico en plaquetas y leucocitos
- Fibrina rica en plaquetas pura
- Fibrina rica en plaquetas y leucocitos

11. ¿Utiliza anticoagulantes para la extracción de sangre?

- Sí
- No

12. ¿En qué ambiente se realiza el procesamiento? (puede seleccionar más de una opción)

- Ambiente hospitalario
- Laboratorio privado
- Banco de sangre
- Otros (especifique)

13. ¿Qué método utiliza? (puede seleccionar más de una opción)

- Sistema abierto
- Sistema cerrado

14. ¿Se realiza control de calidad?

- Sí
- No

15. ¿Mediante qué estudios se realiza el control de calidad? (puede seleccionar más de una opción)

- Recuento plaquetario
- Microbiológico
- No realiza

- Otros (especifique)

16. ¿Qué forma de activación del producto emplea? (puede seleccionar más de una opción)

- Gluconato de calcio
- Trombina
- Cloruro de calcio
- No activa
- Otros (especifique)

SECCIÓN APLICACIÓN

17. ¿Usted aplica PDP?

- Si (continúa con las preguntas 18-23)
- No (pasa a la siguiente sección)

18. ¿En qué área? Si aplica en más de un área, seleccione la que utiliza más habitualmente

- Reumatología
- Oftalmología
- Cirugía
- Dermatología
- Medicina del deporte
- Otros (especifique)

19. ¿Cuál es el origen del producto?

- Autólogo
- Alogénico
- Otro

20. ¿En qué ambiente realiza la aplicación? (puede seleccionar más de una opción)

- Ambiente hospitalario
- Clínica privada
- Otros (especifique)

21. Habitualmente, ¿cuántas aplicaciones del producto le realiza a los pacientes en total?

- 1
- Entre 2 y 5

- Entre 5 y 10
- Más de 10
- No definido

22. ¿Con cuánto tiempo de experiencia cuenta en la aplicación?

- Menor a un año
- Entre 1 y 5 años
- Más de 5 años

23. ¿Tiene estandarizada la dosis a aplicar?

- Sí
- No
- No sabe
- Especifique

SECCIÓN SEGUIMIENTO

24. ¿Ha evaluado algún paciente que haya recibido PDP?

- Sí (continúa con preguntas 25-28)
- No (pasa a la siguiente sección)

25. ¿Observó efectos adversos?

- Sí ¿Cuáles? (especifique)
- No

26. ¿Observó efectos beneficiosos?

- Sí
- No

27. ¿Considera usted que el PDP es seguro?

- Sí
- No
- No sabe

28. ¿Considera usted que el PDP es eficaz?

- Sí

- No
- No sabe

SECCIÓN NORMATIVA

29. ¿Conoce la normativa vigente en Uruguay para el uso no sustitutivo de PDP?

- Sí
- No

30. ¿Considera usted que la normativa vigente en Uruguay es adecuada para estos productos?

- Sí
- No
- No sabe

31. ¿Cómo calificaría usted a los PDP?

- Medicamento
- Producto biológico
- Terapia Avanzada
- Otros (especifique)

32. ¿Considera usted que la aplicación de los PDP está validada para uso no transfusional?

- Sí
- No
- No sabe

33. ¿Considera usted que los PDP deberían ser ofrecidos con fines comerciales?

- Sí
- No
- No sabe

34. ¿Cómo se enteró de esta encuesta? (Puede seleccionar más de una opción)

- Colegio Médico del Uruguay
- Sociedades científicas (especifique)
- Universidad de la República y sus dependencias

- Colegas
- Otros (especifique)