

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua**

**Facultad de Ciencias Médicas**

**UNAN – Managua**



**Tesis para optar al título de Especialista en Dermatología**

“Respuesta al tratamiento con Carboxiterapia versus Plasma rico en plaquetas, en pacientes con úlceras crónicas por Insuficiencia Venosa del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, en el período comprendido entre junio 2017 y enero 2019”

**Autora:**

Dra. Keyssi Jaxira Altamirano Laguna  
Médico residente de Dermatología

**Tutoras Clínicas:**

Dra. Scarlet Hernández Dávila  
Dra. Samaria Sirias Díaz  
Especialistas en Dermatología

**Tutor Metodológico:**

Dr. Javier Zamora Carrión  
Msc. en Salud pública & Epidemiología.

**Managua, Marzo del 2019**

## **Opinión del tutor**

Las úlceras crónicas por insuficiencia venosa en miembros inferiores es una de las patologías que causa invalidez para los pacientes que las sufren, en la cual se necesitan largos períodos de tratamiento, muchos de ellos presentan altos costos y veces se requiere la combinación de ellos. Estos pacientes tienen riesgo de desarrollar con el tiempo secuelas de evolución tórpida capaces de provocar importantes pérdidas laborales y altos costos sanitarios, producto de las largas y frecuentes internaciones a los que son sometidos por sufrir complicaciones tales como procesos infecciosos a repetición, deformación de miembros inferiores, amputaciones secundarias a trombosis, produciendo discapacidad y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes.

El investigar las nuevas formas de tratamiento que les permita a nuestros pacientes restablecer sus funciones físicas y emocionales, es un reto continuo para los dermatólogos.

La carboxiterapia es una nueva técnica, rápida, segura y beneficiosa que ha demostrado cicatrización en períodos cortos de tiempo y alivio de los síntomas en úlceras por insuficiencia venosa; Igualmente la aplicación del plasma rico en plaquetas se trata de un procedimiento sencillo, que no exige de una infraestructura compleja, sino tan solo de un laboratorio bioquímico confiable y que permite tratar úlceras difíciles de curar.

A nuestro centro acuden pacientes con úlceras de larga evolución, desde meses hasta más de 20 años, lo que nos incitó a incursionar en las múltiples terapias que ofrece la bibliografía, por ello es importante la realización de estudios basados en los problemas de nuestro sistema de salud para así ofrecer alternativas de tratamiento que alivien de forma integral la salud de los pacientes.

En este estudio se ha logrado demostrar la efectividad tanto de la carboxiterapia y del Plasma Rico en Plaquetas como tratamiento efectivo para el manejo de las úlceras por insuficiencia venosa sin riesgos para la salud de los paciente.

Dra. Scarlet Hernández Dávila

Dermatóloga

## Resumen

**Objetivo:** Comparar la respuesta al tratamiento con Carboxiterapia versus plasma rico en plaquetas en pacientes con úlceras crónicas por insuficiencia venosa del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo en el período que va de junio 2017 a enero 2019.

**Diseño metodológico:** Un estudio cuasi experimental en una población de 27 pacientes (Grupo A: 12 tratados con carboxiterapia, Grupo B: 15 tratados con plasma rico en plaquetas) y un total de 33 úlceras por insuficiencia venosa en ambos grupos, atendidos en el Centro Nacional de Dermatología, se realizó un análisis univariado y bivariado. Se muestran los resultados en tablas y gráficos.

**Resultados:** Las características sociodemográficas predominantes fueron: el grupo etario de 61 a 70 años en grupo A y el grupo B los mayores de 71 años, el sexo femenino, la procedencia urbana, y la ocupación ama de casa. El 60.6% de pacientes no tenía enfermedades concomitantes y el tiempo de evolución de las úlceras que predominó fue el de menor a un año. Entre las características clínicas de las úlceras predominaron el tamaño de úlceras de 11 a 20 cm<sup>2</sup> en grupo A y 6 a 10 cm<sup>2</sup> en grupo B, la forma ovalada, el borde neto, la profundidad menor de 5 mm, la base de pigmentación ocre, fondo regular, el contorno rosado. Los exámenes de laboratorio sanguíneos predominaron en los valores normales y la bacteria mayormente encontrada en los cultivos fue la Pseudomona aeruginosa. El hallazgo por doppler que predominó fue la insuficiencia venosa superficial y profunda severa más adenopatías y edema. La Carboxiterapia curó a 12 úlceras por insuficiencia venosa de un total de 16 en 12 pacientes y el uso del Plasma rico en plaquetas curó a 12 úlceras de un total de 17 en 15 pacientes en un período promedio aproximado de 97 días. La percepción de los pacientes que predominó en la evolución del tratamiento fue sentirse mejor, con menos dolor y con la úlcera disminuyendo de tamaño.

**Conclusión:** No existe una diferencia significativa en los resultados de la evolución de las úlceras crónicas por insuficiencia venosa entre el uso de la carboxiterapia y el uso de plasma rico en plaquetas, teniendo la carboxiterapia una ligera superioridad, se necesita dar seguimiento a este tipo de estudio con mayor población.

**Palabras claves:** Carboxiterapia, Plasma rico en plaquetas, úlceras varicosas.

## **Agradecimientos**

Agradezco a:

Dios creador de todas las cosas, que me ha acompañado en cada paso que he dado, cuidándome y dándome fortaleza para continuar a lo largo de mi formación, tu amor y tu bondad no tienen fin, hoy me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda.

A mi familia, por su amor incondicional, apoyo y consejos, por ser las personas que me han acompañado durante todo mi camino como profesional, y me han motivado constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mis tutoras Dra. Scarlet Hernández y Dra. Samaria Sirias por su confianza, buena disposición y apoyo para poder culminar con este proyecto.

A mis maestros del Centro nacional de Dermatología por su tiempo, comprensión, y por compartir sus conocimientos durante estos tres años de residencia.

Agradezco la participación de mis pacientes por su confianza y perseverancia, ya que sin su colaboración no hubiese sido posible llevar a cabo este estudio.

A mis compañeros y amistades que han contribuido para que este estudio fuera llevado a cabo.

## **Dedicatoria**

Mi tesis la dedico con mucha humildad a Dios por permitirme llegar a este momento tan especial de mi vida, quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir siempre adelante, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi madre Irma y mi abuela Adilia a quienes les debo la vida, me ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles, quienes han velado por mi bienestar y mi educación siendo apoyo en todo momento, sin dudar ni un solo momento de mi inteligencia y mis capacidades, es por ellas que soy lo que soy ahora.

A mi querida hija, quien aun se encuentra en mi vientre y espero con ansias su llegada, quien será la fuente de mi motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

## Índice

I	Introducción-----	01
II	Antecedentes -----	03
III	Justificación -----	12
IV	Planteamiento del problema -----	14
V	Objetivos -----	15
VI	Marco Teórico -----	16
VII	Hipótesis -----	38
VIII	Diseño Metodológico -----	39
IX	Resultados-----	50
X	Discusión -----	61
XI	Conclusiones-----	65
XII	Recomendaciones-----	66
XIII	Bibliografía -----	67
XIV	Anexos -----	70

## **Introducción**

Las úlceras vasculares son un problema global que afecta a todos los grupos socioeconómicos y su tratamiento consume gran parte de los recursos financieros para el cuidado de la salud. Aproximadamente el 5-8% de la población mundial tiene insuficiencia venosa, y 1% de los pacientes desarrollan úlcera venosa. Al considerar las úlceras de las extremidades inferiores, el 80% son las úlceras venosas y del 5 al 10% son las úlceras isquémicas. La prevalencia en latinoamérica se estima entre 3 y 6%. (Piazzolla, 2011; Nettel, 2013).

La úlcera venosa se define como la pérdida de la integridad de la piel que no se cura de forma espontánea y se sustenta en la enfermedad venosa crónica. Como resultado de la hipertensión venosa, hay una reducción de la pendiente entre el sistema arterial y venoso que resulta en una pobre perfusión capilar. Hay agregación de glóbulos rojos, la liberación de mediadores de la inflamación, reducción de la actividad fibrinolítica, y el empeoramiento de la isquemia local. (Piazzolla, 2011).

Existe amplia variedad de tratamientos para el manejo de las úlceras, sin embargo, la mayoría de estos son costosos y en algunos casos se necesita combinación de ellos, sin obtenerse resultados satisfactorios, además no se cuenta con criterios unificados sobre el tratamiento de las mismas. (Nettel, 2013).

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es la fracción del plasma de la sangre autóloga, que después de ser procesada, presenta una concentración de plaquetas mayor a la basal. El PRP ha sido utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores, con resultados esperanzadores en úlceras neuropáticas; sin embargo, su uso en úlceras venosas ha sido menos estudiado. (Nettel, 2013).

La carboxiterapia es ampliamente utilizado en medicina estética para suavizar las cicatrices hipertróficas, la grasa localizada y la flacidez. Esto ocurre a través de varios mecanismos: la destrucción mecánica de las células de grasa mediante la inyección de dióxido de carbono, la dilatación de los capilares, el aumento de la deposición de colágeno y la reorganización de la textura y el tono de la piel. La carboxiterapia mejora los parámetros de la microcirculación, sin toxicidad y pocos efectos secundarios. Produce aumento de la disponibilidad de oxígeno

tisular, ya que la hemoglobina tiene una mayor afinidad para el dióxido de carbono. (Grossi, 2009).

La literatura consultada reporta grandes beneficios con el uso de PRP y carboxiterapia, se caracterizan por tener bajo costo, menos efectos adversos y excelentes resultados. En Nicaragua no se cuenta con estudios de estas terapias, razón por la cual, el presente estudio, comparará la respuesta al tratamiento con PRP y carboxiterapia, en pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica del Centro Nacional de Dermatología, para brindar la oportunidad de alternativas menos costosas y con resultados prometedores para la recuperación de los pacientes, además de contribuir con el desarrollo científico de nuestro centro y por tanto de nuestro sistema de salud, comparando ambos tratamientos.



## **Antecedentes**

La curación de las úlceras aún hoy significa una permanente búsqueda de nuevas terapias para implementar a los pacientes que las sufren. Un mejor conocimiento en la fisiopatología de la ulceración venosa ha permitido el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en lo que respecta a nuevos tipos de vendajes, agentes terapéuticos locales y sistémicos, modalidades quirúrgicas, desarrollo de tejidos por bioingeniería y factores de crecimiento. Todas estas son nuevas opciones que pueden utilizarse junto al método de oro, que es la terapia compresiva. (Grossi, 2009).

La historia sobre la curación de las heridas deja ver la heterogeneidad en el manejo entre los distintos países y continentes, ya sea por la falta de comunicación entre ellos, las condiciones sociopolíticas de la época y por los distintos recursos naturales disponibles. Hoy en día, dicha heterogeneidad continúa como fiel reflejo de sus antepasados. Desde hace unos 20 años se detecta un resurgimiento en el interés sobre el manejo de las heridas y úlceras de larga evolución, así como sobre el conocimiento de los mecanismos fisiológicos para la búsqueda de nuevas tecnologías. (Grossi, 2009).

La carboxiterapia consiste en la aplicación subcutánea de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) con fines terapéuticos, un gas que se produce como consecuencia de la respiración celular, el cual suministrado por vía subcutánea e intradérmica produce una vasodilatación a nivel de los capilares en la piel, provoca angiogénesis y tiene además una acción hemorreolítica, estimula la formación de fibras de colágeno y elásticas, mejoran el tono y la elasticidad de la piel, tiene efectos lipolíticos y simpaticolíticos. (Grossi, 2009)

Joseph Black fue el descubridor del dióxido de carbono en el siglo XVII. Black fue médico, físico y químico británico muy reconocido. Descubrió que, en la fermentación, en la respiración y en la combustión del carbón se producía un gas distinto al aire llamado aire fijo, que resultó ser el dióxido de carbono. A partir de esto el conocimiento de las propiedades beneficiosas de la carboxiterapia se remonta a la edad media, donde se reconoció que el agua ácida y los humos que salían de la tierra eran eficaces contra el ergotismo, conocido popularmente como “Fiebre de San Antonio”, enfermedad causada por la ingestión de alimentos con microtoxinas. (Varlaro, 2007)

Aunque no será hasta en 1624 que Juan Bautista Van Helmont un médico y alquimista Belga confirma que estos “humos” son dióxido de carbono. Posteriormente, fueron descubiertas y estudiadas las propiedades anti infecciosas del dióxido de carbono por Boyle y Lavoisier. Pero fue hasta 1777 que Laloutte llevó a cabo la primera investigación médica en la cual afirma que varias aplicaciones de CO<sub>2</sub> curaban problemas crónicos de la piel. (Varlaro, 2007)

En 1932 se realiza la primera aplicación subcutánea de dióxido de carbono en la estación de Royat en Francia, dónde utilizaban el gas natural de la estación termal para tratar problemas arteriales, venosos y úlceras de piel. Médicos cardiólogos de esta estación publicaron los beneficios reales de la carboxiterapia en la celulitis en 1946. En este mismo año se inauguró el instituto de investigación cardiovascular de Royat, organismo especializado en la investigación de la utilización de carboxiterapia en problemas cardiovasculares el cual sigue marcando la pauta en cuanto al uso del CO<sub>2</sub> para beneficio de la salud. Este instituto fue inaugurado en junio de 1946 y ahora con más de 60 años cuenta con estudios y publicaciones científicas que respaldan la aplicación CO<sub>2</sub> en tratamientos médicos. (Varlaro, 2007)

Años más tarde, en el año 1953, el Doctor Jean Baptiste Romuef publicó un trabajo basado en sus veinte años de experiencia sobre la aplicación subcutánea del CO<sub>2</sub> en pacientes con arteriopatías funcionales y periféricas para comenzar a utilizar la carboxiterapia en pacientes con úlceras. Si bien el tratamiento fue iniciado en Francia e introducido en Italia en 1990 por Berlotti y De Bernardi no fue sino hasta 1995 que el término “Carboxiterapia” fue acuñado por Luigi Parassoni durante el XVI encuentro nacional de medicina estética, realizado en Roma por la sociedad italiana de medicina estética. (Varlaro, 2007)

En cuanto a sus propiedades médicas, por ejemplo, el Dr. Hidekazu demostró en un estudio publicado en el año 2005, que el dióxido de carbono causa en tejidos isquémicos, inducción de la síntesis local de factor de crecimiento vascular endotelial, resultando este hecho en formación de nuevos vasos. (Varlaro, 2007)

El aporte de científicos de varios países Europeos, principalmente Alemania, ha sido determinante en el avance de las investigaciones sobre carboxiterapia. Actualmente, esta técnica está ampliamente difundida en países de Europa, Asia, Norteamérica y Latinoamérica. (Varlaro, 2007)

En la actualidad este método terapéutico, por su efecto lipolítico al degradar la grasa y disminuir la fibrosis, es aplicado también en medicina estética como tratamiento en patologías tales como paniculopatías, celulitis, obesidad, lipodistrofias localizadas, lipomatosis múltiple, entre otras. (Varlaro, 2007)

Wollina, Heilig y Uhlemann de la Universidad de Jena en Alemania evaluaron el beneficio de la aplicación de CO<sub>2</sub> transdérmico en úlceras crónicas y lo compararon con la aplicación de CO<sub>2</sub> en heridas quirúrgicas agudas. En este estudio retrospectivo, el efecto de la aplicación transdérmica de CO<sub>2</sub> en la cicatrización de heridas en las úlceras crónicas se investigó y se compara con el efecto de CO<sub>2</sub> en heridas quirúrgicas agudas. Se incluyeron ochenta y seis pacientes, 52 mujeres y 34 varones con heridas crónicas de diferente origen, excepto la enfermedad oclusiva arterial. Además, se consideraron 17 pacientes, 5 mujeres y 12 varones con heridas de escisión quirúrgica amplia después del tratamiento quirúrgico del acné inversa. La indicación para la aplicación de CO<sub>2</sub> era una herida en riesgo de infección. El tratamiento se realizó con un dispositivo de carboflow una vez al día durante 30 a 60 minutos. Hubo evidencia de la mejora clínica de la granulación, la reducción de la secreción y el mal olor dentro de 1 semana de tratamiento, tanto en heridas crónicas y agudas. Sólo 9 pacientes, todos los diabéticos, necesitaron un antibiótico sistémico adicional. El tratamiento fue bien tolerado. No se han observado efectos adversos. Se concluyó que la aplicación transdérmica CO<sub>2</sub> es un método útil para reducir el riesgo de infección y mejorar la cicatrización de heridas en úlceras agudas y crónicas. Se necesitan ensayos prospectivos sistemáticos. (Wollina, 2004).

En 2008 en México el Dr. Benito Torres Morales del centro internacional de flebología y estética (CIFLE), estudio “La carboxiterapia en el tratamiento de las úlceras”; donde se sometió a tratamiento de carboxiterapia a un grupo de 90 pacientes portadores de úlceras añosas en miembros inferiores de las edades de 39 a 75 años, el número total de sesiones en promedio fueron de 6 a 14 sesiones suspendiéndose cuando las úlceras comenzaban a granular. Dentro de los resultados, se determinó a través de biopsias, que el cambio en la piel se produjo no solamente a nivel superficial sino también a nivel muscular. Se observó una vasodilatación activa, hubo aumento de la microcirculación con incremento de la velocidad del flujo sanguíneo y mayor oxigenación de los tejidos, se produjo con mayor rapidez la formación de tejido de granulación disminuyendo notablemente el período de cicatrización de las úlceras el cual fue en promedio de 60 días. (Torres, 2008)

En Italia, la universidad de Siena y el hospital universitario Mariaalle Scotte en el 2010, estudiaron el efecto de la aplicación de carboxiterapia en el tratamiento de heridas crónicas. En el estudio se incluyeron a 70 pacientes (45 hombres y 25 mujeres, edad 45-75 años, promedio 66 años) con lesiones crónicas de las extremidades inferiores. Los pacientes fueron seleccionados por etiología y extensión de la herida y divididos aleatoriamente en dos grupos homogéneos de 35 (A y B). El grupo A se trató con apósitos avanzados y terapia con CO2 dos veces por semana, mientras que el grupo B se trató con apósitos avanzados solo. En el grupo sometido a tratamiento subcutáneo con CO2, destacan los resultados obtenidos en el aumento significativo de la oxigenación tisular. Eso estuvo confirmado y correlacionado con una mejor evolución de las lesiones tanto en la reducción del área lesionada como en la curación. (Brandi, 2010)

En el grupo A tratado con la terapia de CO2, se observó cambios en la medición de la presión transcutánea de oxígeno (TcPO<sub>2</sub>) con la técnica de láser doppler después del tratamiento, se mostró un aumento en los valores medios de 21.55 mmHg a 41.18 mmHg. El tiempo de curación de 25 días en el grupo A y de 37 días en el grupo B. Todos los pacientes incluidos en este estudio continuaron el tratamiento incluso después de la curación, con el fin de estabilizar los resultados y estudiar las reacciones locales de la microcirculación. (Brandi, 2010)

En los pacientes cuyas heridas no habían sanado a los sesenta días (grupo A: 10, grupo B: 17), la media de porcentaje de reducción de tamaño de la herida fue del 85% en el grupo A y el 60% en el grupo B. Sin eventos adversos generales o locales, o complicaciones relacionadas con la inyección subcutánea de CO2. (Brandi, 2010)

En Brasilia 2011, la facultad de medicina de la Universidad de Brasilia publica el estudio titulado: “Estudio de úlceras vasculares bajo la evolución de acción de la carboxiterapia”. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia de CO2 en la reducción de tamaño de la úlcera y la intensidad del dolor en el tratamiento de las úlceras vasculares. El estudio incluyó una serie de 32 pacientes con 39 úlceras. El tratamiento consistió en inyecciones subcutáneas semanales de CO2 a la borde de la herida. Las úlceras fueron fotografiadas antes y después del tratamiento. Las mediciones del área de la úlcera y el diámetro se analizaron utilizando AutoCAD. Las variables fueron: reducción del área, diámetros menores y mayores, intensidad del dolor antes y después del procedimiento; se

analizaron los resultado del tratamiento según las variables sociodemográficas y las características de salud. De 32 pacientes analizados 17 eran hombres y 15 mujeres, el 72% tenían más de 60 años, el 68% eran hipertensos y el 87% tenían insuficiencia venosa. El área y los diámetros de las úlcera disminuyeron significativamente ( $p < 0.05$ ), y el porcentaje de pacientes con dolor intenso disminuyó del 48 al 15% después del procedimiento. La curación completa de la úlcera se logró en el 38% de los pacientes, y el tejido fibroso se redujo del 71 al 20%. La terapia con CO<sub>2</sub> fue efectiva en el tratamiento de las úlceras vasculares, mejorando la curación y reduciendo el tamaño de la úlcera y la intensidad del dolor. (Piazzolla, 2011)

En 2011, Antonio Abramo y Tatiana Teixeira publican el trabajo realizado en el instituto de cirugía plástica de Sao Paulo Brasil: “Carboxiterapia en úlceras crónicas de miembros inferiores”. En el que se evaluaron 10 pacientes 7 mujeres y 3 hombres, con una edad media de 56 años y el peso medio de 66,5 kg, con úlceras crónicas causadas por la insuficiencia venosa de las extremidades inferiores. El tiempo medio de ulceración fue de 12,5 meses, se les aplicó infusión de CO<sub>2</sub> controlado a 0,5 cm del borde de la herida, se efectuaron perforaciones de 2,5 cm de distancia el uno del otro a lo largo del borde de la herida con la aguja apuntando hacia el tejido de granulación. Fueron tomadas de biopsias del tejido de granulación antes y después de la aplicación CO<sub>2</sub>. Las sesiones se llevaron a cabo a intervalos de 72 horas. Los resultados fueron: aumento notable de los capilares, macrófagos y fibroblastos que fueron encontrados en el tejido de granulación después de la perfusión de CO<sub>2</sub> controlada. Diámetro de las arteriolas precapilares aumento de 3,4 veces después de la perfusión de CO<sub>2</sub>. Concluyeron que la infusión controlada por el CO<sub>2</sub> restaura el flujo de sangre en la herida crónica de los miembros inferiores, la promoción de su cierre espontáneo o mejora de tejido de granulación y está preparada para recibir un injerto de piel autóloga (Abramo, 2011).

En Croacia en el 2013, médicos especialistas en medicina familiar realizan la aplicación de carboxiterapia en un paciente carpintero retirado de 62 años, con úlceras en la pierna derecha consecuencia de lesiones superficiales de 3 años de evolución y con antecedentes de hipertensión arterial y gota. Presentaba úlceras en el lado externo de la parte inferior de la pierna derecha, múltiples de bordes irregulares, la mayor de ellas es de 3x2 cm, parcialmente cubierta con necrosis y fibrina, la piel circundante eritematosa, la hemosiderosis inicial con edema subcutáneo pronunciado, con datos de insuficiencia venosa crónica de la pierna

derecha y enfermedad oclusiva arterial periférica por doppler. Inicia tratamiento con carboxiterapia dos veces por semana obteniendo la curación de las heridas dentro de un período de 12 semanas. Durante el procedimiento inicial experimentó un ligero dolor a corto plazo, como hormigueo durante la inyección de gas. A medida que la curación avanzaba, el dolor se redujo y las últimas semanas de tratamiento fueron indoloras. Concluyeron que la carboxiterapia es un método eficaz de apoyo para el tratamiento de heridas, es mínimamente invasivo, bien tolerable, económicamente aceptable, y que puede ser implementado en condiciones ambulatorias por médicos educados (Sinožić, 2013).

### **Plasma Rico en Plaquetas (PRP)**

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un plasma autólogo con una cifra de plaquetas superior a la del plasma basal, por haber sido sometido a algún proceso de extracción y concentración, es decir, corresponde a una fracción del plasma centrifugado con concentraciones de plaquetas hasta 5 veces superiores a las normales. La gran concentración de diversos factores tróficos contenidos en los gránulos de las plaquetas, han llevado a sugerir que la aplicación del plasma rico en plaquetas puede contribuir a estimular o acelerar la reparación y / o la regeneración de diversos tejidos. (Echeverría, 2007)

Desde la primera aplicación del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras cutáneas en 1980, se ha utilizado en una gran cantidad de aplicaciones en muy distintos terrenos de la medicina (oftalmología, otorrinolaringología, cirugía maxilofacial y estética), para el tratamiento de: heridas quirúrgicas, patologías musculo-esqueléticas, quemaduras, reparación de nervios periféricos; algunas de estas aplicaciones con resultados francamente positivos o muy prometedores. (Echeverría, 2007)

El primer factor de crecimiento, factor de crecimiento neurotrófico (NGF) fue descubierto en 1948 por Rita Levi Montalcini y el segundo, factor de crecimiento epidérmico (EGF) en 1952 por Stanley Cohen, que le condujo a la concesión del Premio Nobel en 1986. Son destacables los trabajos de Raines, Ross, Bowen, y Pope en los que se analiza de forma detallada tanto la definición como la capacidad de unión a células cultivadas, de los factores de crecimiento derivados de plaquetas. Desde entonces, han sido múltiples las experiencias en la clínica en relación con el empleo de plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) en el ámbito de la cirugía plástica y reparadora. (Echeverría, 2007)

En Cantabria España 2007, M. C Peña Revuelta y Cols publican el uso de plasma autólogo rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas, en una paciente femenina de 58 años que presentaba una úlcera crónica de más de seis meses de evolución y observan que tras la aplicación del PRP sobre el lecho de la úlcera, se produjo una evolución favorable. La piel sana y el tejido de granulación en el lecho de la úlcera progresaron más rápidamente que con la pauta de cura anterior, disminuyendo casi un 50% del diámetro inicial a los 14 días de la primera aplicación. En la octava semana realizado una segunda aplicación, se apreció una reparación en el centro de la lesión quedando cuatro pequeñas lesiones satélites con un diámetro máximo aproximado de un centímetro. En la duodécima semana, presentaba una sola lesión con un diámetro de 1cm. El resultado de los cultivos del exudado de la úlcera fue flora mixta. La satisfacción subjetiva de la paciente fue alta. (Revuelta, 2007)

En septiembre 2007, en el instituto de flebología y estética, Argentina, Lifszitz realizó un estudio piloto denominado “Úlceras vasculíticas y úlceras venosas de evolución tórpida, su tratamiento mediante factores de crecimiento derivado de plaquetas autólogas”. En estos 20 pacientes fueron sometidos al protocolo de estudio, 17 úlceras vasculíticas y 3 úlceras venosas de evolución tórpida, de estos, 6 pacientes cicatrizaron en aproximadamente 60 días; 8 pacientes en 75 días, 4 pacientes en 90 días, 2 pacientes en 150 días. (Lifszitz, 2007)

En 2001, Mikel Sánchez es el primero en utilizarlo en úlceras y luego continúa su difusión en cirugía ortopédica y traumatología. Para luego en 2002 ser aplicado en condropatía y osteocondritis de rodilla y tobillo. En 2003, se usa en ligamento plastias del ligamento cruzado anterior. En 2005, es aplicado en patología degenerativa articular: artrosis de rodilla y cadera, también en tendinitis, lesiones musculares, entre otras. (Dalmaus, 2010)

En el servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, se realizó un estudio sobre el uso del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras crónicas en miembros inferiores. Se trata de un estudio prospectivo. Fueron seleccionados 11 pacientes con úlceras en miembros inferiores de más de 6 semanas de evolución, de etiología no isquémica. Se administró PRP en inyección subcutánea perilesional y aplicación tópica, en 4 sesiones separadas por una semana. (Salazar, 2012)

Los pacientes presentaron una disminución estadísticamente significativa del dolor ( $p < 0,05$ ) y mejoría mental y física de la calidad de vida ( $p < 0,05$ ), una reducción media en el área de las úlceras del 60%, con 5 cicatrizaciones completas. No se registraron eventos adversos.

Llegando a la conclusión de que la aplicación local de PRP en úlceras crónicas de miembros inferiores representa una herramienta válida, de uso práctico en la cicatrización, que puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, siendo particularmente útil en el control del dolor local. (Salazar, 2012)

En el año 2013 en la ciudad de España se publica el estudio de plasma rico en plaquetas e implicaciones en dermatología. Donde respaldan que la aplicación del plasma rico en plaquetas ha experimentado un notable auge en los últimos años en una amplia variedad de enfermedades y situaciones clínicas y empleo en dermatología va más allá de su asociación con el envejecimiento facial. En la literatura se pueden encontrar series de casos y estudios controlados que muestran buenos resultados en aplicaciones diversas, como las úlceras cutáneas y, más recientemente, la alopecia. Sin embargo, estas indicaciones no están reconocidas en el momento actual, a falta de poder demostrar sus beneficios reales con mayor evidencia científica. Ante la expansión en el uso de esta técnica resulta fundamental el conocimiento de sus fundamentos biológicos y la evaluación de la calidad y de los resultados de los trabajos que estudian su aplicación en diferentes enfermedades cutáneas. (Conde, 2013)

En 2016 the cochrane library publicó un estudio que tenía como objetivo valorar el uso de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas, encontrando que el plasma rico en plaquetas (PRP), es un tratamiento que contiene fibrina y altas concentraciones de factores de crecimiento con el potencial de mejorar la cicatrización de heridas crónicas. En este estudio se buscaron y analizaron estudios de todo el mundo. Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorios, con un total de 442 participantes (edad media de 61 años y 42% de mujeres). Cuatro estudios incluyeron reclutaron personas con una serie de heridas crónicas; Tres estudios incluyeron a personas con úlceras venosas de pierna; Y los otros tres estudios incluyeron personas con diabetes que tenían úlceras en los pies. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 12 semanas. (Wiley, 2016)

Los resultados no fueron concluyentes en cuanto a si el PRP autólogo mejora la cicatrización de las heridas crónicas en general comparado con el tratamiento estándar. El PRP autólogo puede aumentar la cicatrización de las úlceras de pie en personas con diabetes en comparación con el cuidado estándar, pero no está claro si el PRP autólogo tiene un efecto sobre otros tipos de herida crónica. Tres estudios informaron complicaciones de la herida como infección o dermatitis, pero los resultados no mostraron diferencias en el riesgo de



eventos adversos en personas tratadas con PRP o atención estándar. Estos hallazgos se basan en evidencia de baja calidad debido al escaso número de estudios y pacientes incluidos, y a su mala calidad metodológica. (Wiley, 2016)

En Nicaragua, Morales B., M. A. En febrero del año 2016 se publica el siguiente estudio “Respuesta al tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas, versus Plasma Rico en Plaquetas más regeneradores celulares, en pacientes con úlceras crónicas por insuficiencia venosa, del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, en el período comprendido entre abril 2014 y abril 2015” como tesis para optar al título de especialista en Dermatología, un ensayo clínico controlado, con una muestra de 21 pacientes del sexo femenino, con úlceras crónicas por insuficiencia venosa, de medidas y tiempo de evolución variable. (Morales, 2016)

Se crearon dos grupos, uno al que se le aplicó PRP como única terapia y el otro en el que se combinó PRP más regeneradores celulares. Se practicó mesoterapia con un concentrado de PRP, de forma mensual en cada úlcera, llevando un registro fotográfico y escrito de la evolución del tratamiento, que evaluaba disminución de tamaño o cicatrización de las úlceras y mejoría de los síntomas. Se comparó la respuesta al tratamiento en cada grupo, aplicando pruebas estadísticas de análisis de varianza. (Morales, 2016).

Se obtuvo la cicatrización total en la mitad de pacientes y un grupo presentó cicatrización parcial. No se comprobaron diferencias entre ambos tratamientos por el número reducido de muestra y el corto tiempo del estudio; sin embargo, se confirmó que el PRP es igual de efectivo solo, o en combinación con regeneradores celulares. (Morales, 2016).

## **Justificación**

La enfermedad ulcerosa crónica de miembros inferiores, comprende un grupo de enfermedades, que a consecuencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos, comparten como desenlace el desarrollo y tendencia a la progresión de una solución de continuidad, en un periodo igual o mayor a las 6 semanas. (Sánchez, 2017)

El tratamiento de la úlcera crónica, sea cual sea su etiología, consiste básicamente en tratar la causa primaria desencadenante (arterial, venosa, neuropática, etc) y simultáneamente el tratamiento local de la úlcera, con la aplicación de apósitos, medicamentos, o factores, que en conjunto favorezcan el restablecimiento de los procesos fisiológicos de cicatrización normal. (Sánchez, 2017)

Las úlceras venosas de miembros inferiores son un problema importante de salud. Estudios europeos hablan de una prevalencia de úlceras venosas activas en 1.48 personas por cada 1,000 habitantes. Actualmente se considera que de 0.1 a 0.3% de la población mundial presenta una úlcera abierta y aproximadamente de 1 a 3% de la población del mundo con enfermedad venosa presentará una úlcera abierta o cicatrizada en algún momento de su vida. (Nettel, 2013)

En Latinoamérica estos datos son prácticamente aislados, los valores estadísticos obtenidos de la literatura mundial no deben equipararse, compararse o extrapolarse a la realidad muy específica de cada uno de nuestros países o de la región. De ahí la importancia de generar información basada en nuestro medio, recursos y evidencias científicas para sustentar el adecuado manejo de las úlceras de origen venoso. (Nettel, 2013)

La etiología de la úlcera venosa de los miembros inferiores es venosa en el 90% de los casos, 5% se debe al estado isquémico y el 5% restante a otras patologías (Torres, 2008).

En Estados Unidos se estima que 6 a 7 millones de personas tiene signos de estasis venosas y esto cuesta del 1 al 3% del presupuesto total de asistencia sanitaria. (Wolff, 2009).

En una revisión sistemática sobre los estudios de prevalencia de úlceras de miembros inferiores, se reportaron una prevalencia de úlceras abiertas de 0.12% a 1.1%. En la mayoría de los estudios que consideraron la edad y sexo, la prevalencia de las úlceras se incrementó con la edad y fue mayor en la mujer. (Grossi, 2009)

La enfermedad venosa crónica y especialmente la úlcera, se asocian a una marcada reducción en la calidad de vida, particularmente en relación con el dolor, movilidad y actividad física. También está asociada con depresión y aislamiento social. (Grossi, 2009)

En Nicaragua no hay excepción a lo anteriormente expuesto, aunque no se cuenta con estadísticas en cuanto a la prevalencia de las úlceras por insuficiencia venosa, en el Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo (CND), las úlceras de piernas ocupan el sexto lugar de morbilidad en consulta externa. Las personas más afectadas por esta patología son las personas de más bajo nivel económico a las que se les dificulta adquirir todo tipo de material de curación, medicinas, cuidados, entre otras cosas; prolongando así aún más el tiempo de evolución y creando un círculo vicioso. En los últimos 7 años se han atendido en la clínica de heridas de esta unidad de salud un total de 60,397 pacientes entre el año 2012 (7,248) al 2018 (8,130) donde el comportamiento ha venido incrementando en un 12% en comparación con el año 2012 y 2018.

De igual forma representa un gran porcentaje dentro de los motivos de consulta con un total de 16,148 consultas entre 2012 y 2018.

En la literatura investigada se reportan grandes ventajas en cuanto al uso de carboxiterapia y PRP, por sus bajo costo y los beneficios en cuanto a tiempo de recuperación y pocos o ningún efecto adverso; Al realizar esta investigación con estas nuevas opciones de tratamiento para las personas que sufren úlceras venosas se propone brindar alternativas de tratamiento a los pacientes del CND y de esta forma contribuir a acortar el tiempo de curación, mejorar su calidad de vida y reducir los costos económicos para ellos y la institución, además de brindar un aporte científico a nuestro sistema de salud.

## **Planteamiento del Problema**

La carboxiterapia tiene acción farmacológica, la cual consiste en la vasodilatación local para aumentar el flujo sanguíneo (microcirculación) y aumento de la presión parcial de oxígeno, favoreciendo la dilatación de las arteriolas precapilares, la restauración de la abertura de los capilares ocluidos, la reducción de viscosidad de la sangre, la estimulación de los receptores de calor de la piel y la inhibición de los receptores de frío. Macroscópicamente, se produce la formación de enfisema subcutáneo, que dura alrededor de 3 a 5 minutos, y eritema local por vasodilatación, su efecto Bohr permite mayor afinidad de la hemoglobina por el CO<sub>2</sub> que para O<sub>2</sub>, lo que resulta en un intercambio de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. La carboxiterapia se inyecta en el sitio cargado por los eritrocitos para mejor perfusión del tejido, dichos cambios inducidos ayudan a mejorar la evolución de las úlceras venosas crónicas.

Mientras que el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un plasma autólogo con una cifra de plaquetas superior a la del plasma basal, por haber sido sometido a algún proceso de extracción y concentración. La gran concentración de diversos factores tróficos contenidos en los gránulos de las plaquetas, han llevado a sugerir que la aplicación del plasma rico en plaquetas puede contribuir a estimular o acelerar, la reparación y/o la regeneración de diversos tejidos ayudando así al tratamiento de las úlceras venosas crónicas.

Se sabe que ambos tratamientos están indicados para el manejo de las úlceras venosas crónicas, sin embargo no contamos con estudios que comparen la efectividad y viabilidad de dichos tratamientos, por lo que se decidió evaluar y comparar la respuesta a dichos tratamientos. Por lo antes expuesto surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados en el tratamiento con carboxiterapia, en comparación con el uso de plasma rico en plaquetas, en pacientes con úlceras crónicas por insuficiencia venosa, del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, en el período junio 2017 a enero 2019?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Comparar la respuesta al tratamiento con carboxiterapia versus plasma rico en plaquetas en pacientes con úlceras crónicas por insuficiencia venosa del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo en el período de junio 2017 a enero 2019.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Identificar las características clínicas de las úlceras presentadas por los pacientes estudiados.
3. Relacionar los resultados de ambos tratamientos basados en la evolución en el tiempo.
4. Valorar la efectividad objetiva y subjetiva de cada tratamiento, medida por resolución de las úlceras y opinión de los pacientes.

## **Marco Teórico**

La enfermedad crónica de las venas periféricas incluye un espectro de manifestaciones que van desde el edema y el dolor hasta ulceración venosa. Es una enfermedad extremadamente frecuente, además de los altos costos de asistencia médica y el tiempo laboral perdidos, hay que tomar en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad en el paciente. (Wolff, 2009)

La úlcera se define como una herida en la que existe pérdida de tejido epidérmico y dérmico, y se puede diferenciar de una erosión, en que en esta última sólo existe pérdida de tejido epidérmico. (Bologna, 2004)

La úlcera venosa se puede definir como una solución de continuidad de la cobertura cutánea con pérdida de sustancia que expone los tejidos subyacentes hasta una profundidad variable relacionada etiológicamente con una patología venosa determinante de hipertensión ambulatoria en los miembros inferiores, con escasa tendencia a la cicatrización espontánea, evolución crónica y alta tendencia a la recidiva y que puede abarcar epidermis, dermis, tejido celular subcutáneo, aponeurosis, músculo y llegar inclusive al hueso. (Nettel, 2013)

### **Reseña Histórica:**

La curación de las heridas ha tomado carácter diferente en cada etnia o continente según las sabidurías y filosofías del momento. Cornelio Celso médico romano (25 a.C.-50 d.C.), describió la semiología infecciosa de las úlceras, promoviendo el empleo de métodos agresivos para su erradicación con aceites, agua mezclada con acetatos hirvientes y cauterizaciones con metales al rojo vivo. Tras él surgió la figura de Galeno (130-200 d.C.) quien, acostumbrado a tratar con las heridas y cortes de gladiadores y atletas, marcó escuela con sus novedosas técnicas basadas en la limpieza y arrastre de tejidos con agua salina y vino, llegando a utilizar pan y aceite en las cavidades, y hasta esponjas de mar bañadas en ese aceite y vino. Su teoría sobre “Laudeable pus”, aportaba la idea sobre la necesaria presencia de pus para una adecuada cicatrización de las heridas. (Grossi, 2009)

Ambroise Paré (1510-1593) desafió la teoría de Laudeable pus, apostando por la limpieza con aceites y una adecuada nutrición del paciente afectado, introdujo el concepto de vendaje y curación. William Harvey (1578-1657), médico británico, fue el primer hombre que describió correctamente el sistema circulatorio sanguíneo en humanos. Alexander Fleming (1881-1955), médico microbiólogo, inspirado por la gran mortalidad por heridas infectadas durante

la I Guerra Mundial, intensificó sus investigaciones en el Hospital St. Mary de Londres. En el año 1928 en una placa de Petri sembrada con *Estafilococo Aureus* crecieron accidentalmente colonias de un hongo (*Penicillium notatum*) que provocó un halo de lisis bacteriana. (Grossi, 2009)

En cuanto a la técnica de los vendajes, el dermatólogo alemán Paul Gerson Unna (1850-1929) concibió el concepto de la bota de gelatina, novedad para aquel entonces, que consistía en crear, con óxido de cinc, gelatina, glicerina y agua, una pasta que se calentaba en aceite hasta que se derretía. La extremidad se cubría con gasas y vendajes, recubiertos por la preparación. La II Guerra Mundial (1939-1945) trajo consigo las especialidades de la cirugía plástica y reconstructiva, así como las transfusiones de sangre. (Grossi, 2009)

### **Epidemiología:**

La etiología de la úlcera de los miembros inferiores es venosa en el 90% de los casos, 5% se debe al estado isquémico y el 5% restante a otras patologías. (Torres, 2008)

En Estados Unidos se estima que 6 a 7 millones de personas tienen signos de estasis venosas y esto cuesta del 1 al 3% del presupuesto total de asistencia sanitaria. (Wolff, 2009)

En una revisión sistemática sobre los estudios de prevalencia de úlceras de miembros inferiores, se reportaron una prevalencia de úlceras abiertas de 0.12% a 1.1%. En la mayoría de los estudios que consideraron la edad y sexo, la prevalencia de las úlceras se incrementó con la edad y fue mayor en la mujer. (Grossi, 2009)

La enfermedad venosa crónica y especialmente la úlcera, se asocian a una marcada reducción en la calidad de vida, particularmente en relación con el dolor, movilidad y actividad física. También está asociada con depresión y aislamiento social. (Grossi, 2009)

### **Factores de Riesgo:**

Se vincula su progresión con cambios inflamatorios locales, alteraciones en el sistema microcirculatorio y daño tisular con rasgos o características específicas del paciente y su entorno, edad, sexo, multiparidad (a partir del segundo parto), sobrepeso, sedentarismo, posiciones, condiciones laborales, desequilibrios hormonales, factores genéticos,

traumatismos, trombosis previas, estado funcional de la bomba muscular, obesidad, tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipidemia, entre otros. (Grossi, 2009)

### **Fisiopatología:**

La fisiopatogénia de la úlcera venosa y de la insuficiencia venosa crónica (IVC) están directamente relacionadas. El sistema venoso superficial, perforante y profundo de los miembros inferiores están provistos de válvulas bicúspides que se abren sólo hacia el sistema profundo, permitiendo que el flujo de sangre se dirija desde el sistema superficial al profundo y de este, en sentido cefálico, hacia la aurícula derecha. (Grossi, 2009)

En el sujeto de pie, la sangre fluye lentamente por las venas. La presión venosa, igual al peso de la columna de sangre existente entre el pie y la aurícula derecha, es de 80 mmHg aproximadamente. Sin embargo, al caminar, la contracción de los músculos de la pantorrilla comprimen al sistema venoso profundo, la presión aumenta transitoriamente, propulsando la sangre en dirección cefálica. Las válvulas se cierran cuando la presión aumenta en el sistema profundo para evitar que el flujo retrograde y se transmita la alta presión al sistema superficial. El vaciado del sistema profundo permite la caída de la presión entre 0 y 10 mmHg, permitiendo que las válvulas se abran y dirijan el flujo desde el sistema superficial al profundo. Mantener intacto el sistema venoso y la bomba muscular de la pantorrilla es esencial para evitar que el flujo retrogrado hacia el sistema venoso superficial. (Grossi, 2009)

Ante un sistema venoso enfermo o falla de la bomba muscular de la pantorrilla, la presión venosa en el sistema venoso profundo durante la deambulación puede caer mínimamente o no caer del todo. Esta presión ambulatoria sostenida ha sido denominada hipertensión venosa. La hipertensión venosa puede ocurrir por alguno de los siguientes mecanismos fisiopatológicos: 1) disfunción de las válvulas del sistema venoso superficial por y/o perforante debido a incompetencia congénita o adquirida; 2) disfunción de las válvulas del sistema venoso profundo debido a ausencia congénita, debilidad o daño trombótico; 3) obstrucción del flujo del sistema profundo distinto al de la incompetencia valvular; 4) disfunción muscular o falla de la bomba de la pantorrilla debido a condiciones inflamatorias de la articulación, o muscular, fibrosis o neuropatía. (Grossi, 2009)

La insuficiencia venosa crónica (IVC) es definida como los cambios producidos en las extremidades inferiores, resultado de la estasis vénulo-capilar prolongada, secundaria a hipertensión venosa. Las dos causas principales de IVC son la enfermedad varicosa primaria



y el síndrome post trombótico. Los factores de riesgo para enfermedad venosa crónica son: la herencia, la edad, el sexo femenino, la obesidad, el embarazo, la estadía prolongada en posición de pie o la falta de movilidad de las piernas, y la talla elevada. (Burnand, 1982)

Con el aumento de la presión venosa capilar se suceden una serie de eventos que finalmente producen fibrosis del tejido circundante con consecuente ulceración. Varias hipótesis se han postulado para explicar la etiopatogenia de la úlcera pero ninguna de estas fue suficiente. En 1982, Browse y Burnard, basados en estudios histopatológicos, postularon que la hipertensión venosa sostenida en las piernas es transmitida a la circulación capilar, permitiendo el pasaje de macromoléculas como el fibrinógeno desde los capilares hacia la dermis y tejido celular subcutáneo. En el espacio extravascular, el fibrinógeno se polimeriza formando un anillo de fibrina pericapilar llamado: Teoría del anillo de fibrina pericapilar y anomalías en la fibrinólisis. (Burnand, 1982)

Ellos sugieren que dicho anillo formaría una barrera mecánica para la difusión de oxígeno y nutrientes, resultando en la muerte celular y ulceración. Sin embargo, Falanga y Eaglstein, en 1993, no pudieron demostrar que el anillo de fibrina fuera una real barrera de difusión, observando una distribución discontinua e irregular alrededor de los capilares. Además, varias úlceras venosas han curado sin una disminución del anillo fibroso. Similares hallazgos fueron encontrados recientemente por Kobrin y cols, quienes aplicaron anticuerpos antifibrina/fibrinógeno humano y observaron mediante microscopía confocal. Aunque varios estudios en pacientes con insuficiencia venosa crónica han demostrado una oxigenación cutánea disminuida, la presión de oxígeno mejora con la administración del mismo. Además, la cantidad de depósito de fibrina no se relaciona con el grado de insuficiencia venosa ni con la severidad de la lipodermatosclerosis. Otro hallazgo interesante es que la fibrina y ciertos fragmentos del fibrinógeno tienen un efecto de down regulation o regulación en descenso, sobre la síntesis de procolágeno tipo 1 en cultivos de fibroblastos dérmicos lo que conduciría a un retraso en la reparación de las heridas. (Grossi, 2009)

También se ha demostrado, en los pacientes con enfermedad venosa, anomalías en la fibrinólisis, prolongación del tiempo de lisis de euglobina, elevación de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, incremento de los niveles de proteína C y S, antígenos relacionados con la fibrina, dímero D, monómero de dímero D, y monómero de fibrina. Una significativa reducción de la actividad del factor XIII ha sido observada en los pacientes con úlcera venosa, lo cuál podría conducir a un aumento del depósito de fibrina en el sitio de la

herida. (Grossi, 2009)

En 1988, Coleridge Smith y cols, proponen una hipótesis alternativa que explique la patogénesis de la úlcera venosa conocida como “teoría del tapón leucocitario”. De acuerdo a estos autores, el incremento de la presión en el sistema venoso durante la posición ortostática, lleva a un decremento de la presión de perfusión capilar, reduciendo el flujo capilar lo suficiente como para causar un atrapamiento leucocitario. Esto conduce no sólo a una barrera física provocando isquemia sino a la liberación de metabolitos tóxicos de oxígeno y enzimas proteolíticas que provocan daño capilar y aumento de la permeabilidad de fibrinógeno y de otras proteínas del plasma. Esta teoría ha sido criticada debido a que el estudio fue realizado sobre pacientes en quienes las alteraciones cutáneas eran consecuencia de una hipertensión venosa crónica. Además, es difícil determinar si el atrapamiento leucocitario es causante de la inflamación local o bien consecuencia de ello. (Grossi, 2009)

En 1991, Claudy y Cols, proponen que la activación de los leucocitos produce un aumento de los radicales libres y enzimas proteolíticas, e incremento de la actividad de la elastasa, causando injuria epitelial y una mayor permeabilidad de los vasos, resultando en el depósito de fibrina pericapilar. Además, los leucocitos pueden aumentar el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), el cual disminuye la actividad fibrinolítica, y secundariamente induce la formación del anillo de fibrina pericapilar. (Grossi, 2009)

En 1993, Falanga y Cols proponen que la distensión capilar o injuria de las células endoteliales debido a la hipertensión venosa, permite extravasación de fibrinógeno A2, macroglobulinas y otras macromoléculas, desde las venas hacia la dermis. Estas macromoléculas causan una inhibición funcional de los factores de crecimiento endógenos como el factor de crecimiento transformador B (TNF-B), siendo éste incapaz de mantener la integridad del tejido y su curación “Teoría del atrapamiento de factores de crecimiento”. Dicha hipótesis tiene una evidencia científica que la avala. Se ha observado que el fluido de las úlceras produce una inhibición de la proliferación in vitro de fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Esta teoría podría explicar la falta de éxito del tratamiento simple con factores de crecimiento, pero no explica cómo estos eventos podrían causar inflamación y muerte tisular. (Grossi, 2009)

En 1999, Powell y Cols, demuestran una asociación entre todas las clases de insuficiencia venosa crónica con un incremento de agregados de monocitos y plaquetas circulantes. Ellos

sugieren que los agregados producirían injuria del endotelio venoso y de las válvulas, desarrollando disfunción valvular. (Grossi, 2009)

Además los leucocitos activados aumentarían los metabolitos tóxicos de oxígeno y enzimas proteolíticas, mientras que las plaquetas activadas aumentarían la adhesión leucocitaria, IL-1 y el TNF $\alpha$ . Sin embargo el estímulo que activa a los monocitos y plaquetas es desconocido así como el rol de estos agregados circulantes. (Grossi, 2009)

Actualmente si bien la cascada patogénica no está aún totalmente dilucidada, la mayoría de los autores creen que los cambios hemodinámicos en la microcirculación son suficientes para explicar la ulceración venosa. Los capilares, originalmente diseñados como un sistema de baja presión, sufren una deformación por incremento de la presión retrógrada que se produce, durante la contracción de los músculos de la pantorrilla, en la insuficiencia venosa profunda y de perforantes. Los cambios capilares (dilatación y elongación) conducen hacia una reducción del flujo sanguíneo, provocación de disturbios hemorreológicos, formación de agregados celulares (glóbulos rojos y blancos) y finalmente generación de microtrombos y oclusión de los capilares. (Grossi, 2009)

Además, el incremento de la presión en el sistema venoso lleva a un aumento en el pasaje transendotelial capilar de fibrinógeno, proteínas, glóbulos rojos y suero hacia la dermis circundante, causando edema e inflamación, con el tiempo este proceso lleva a la formación de un anillo fibroso pericapilar que impide el intercambio de oxígeno y nutrientes en la dermis, disminuyendo además la llegada de factores de crecimiento al tejido afectado, produciéndose así, hipoxia tisular. Al final, esto resulta en un área de piel fibrótica y edematosa donde un número considerable de capilares se han perdido y otros se encuentran malformados y disfuncionales. También se ha demostrado una destrucción de la red de los capilares linfáticos con aumento de la permeabilidad a través de los capilares linfáticos fragmentados y contribuyendo en la formación del edema. Un traumatismo o infección en estas áreas, rompen el balance entre la oferta y demanda de oxígeno, desarrollándose finalmente una úlcera crónica que no cura. (Grossi, 2009)

### **Clasificación:**

La enfermedad venosa crónica puede graduarse mediante la clasificación CEAP, que se basa en los hallazgos clínicos (C), etiológicos (E), distribución anatómica (A) y disfunción fisiopatológica (P). Esta clasificación ha contribuido a una presentación más uniforme de los

diagnósticos y resultados terapéuticos de los pacientes con insuficiencia venosa crónica. También facilita el conocimiento de la patología y la selección de tratamientos específicos para problemas individuales. (Grossi, 2009)

La enfermedad venosa crónica abarca el amplio espectro de signos y síntomas asociados con las clases C0 a C6, mientras que el término IVC implica una anomalía funcional del sistema venoso y es usualmente reservado para enfermedades más avanzadas incluyendo edema (C3), cambios cutáneos (C4), o úlceras venosas (C5-C6). Debido a que la clasificación CEAP no puede cuantificar la severidad clínica, es que se desarrolla el Escore de Severidad Clínica Venosa donde cada elemento puede medirse y a su vez cambiar en respuesta al tratamiento. Tanto la clasificación CEAP como el Escore de Severidad Clínica Venosa, ambos fueron desarrollados por el Forum Venoso Americano y la Sociedad de Cirugía Vasculat. (Grossi, 2009)

**Estatificación de la insuficiencia venosa crónica (clasificación CEAP) (Grossi, 2009)**

<b>Clasificación Clínica</b>	<b>Clasificación Etiología</b>
C0: Sin signos visibles o palpables de enfermedad venosa C1: Telangiectasias o venas reticulares C2: Venas varicosas C3: Edema C4a: Pigmentación o eczema C4b: Lipodermatoesclerosis o atrofia blanca C5: Úlcera venosa curada C6: Úlcera venosa activa S: Sintomática, incluye dolor, irritación de la piel, pesadez, calambres y otras quejas atribuibles a la disfunción venosa. A: Asintomática	Ec: Congénita Ep: Primaria Es: Secundaria (postrombótica) En: No se identificó causa venosa
<b>Clasificación Anatómica</b>	<b>Clasificación Fisiopatológica</b>
As: Venas superficiales	Pr: Reflujo

Ap: Venas perforantes	Po: Obstrucción
Ad: Venas profundas	Pr,o: Reflujo y obstrucción
An: No se identificó causa venosa	Pn: No se identificó fisiopatología venosa

Telangiectasias= vénulas intradérmicas dilatadas <1 mm de diámetro.

Venas reticulares= venas subdérmicas, no palpables, dilatadas  $\leq$  3 mm de diámetro.

Venas varicosas= venas subcutáneas, palpables, dilatadas, generalmente > 3 mm de diámetro.

### **Tratamiento**

El objetivo principal es revertir los efectos de la hipertensión venosa. El tratamiento más sencillo consiste en la elevación de la pierna por encima del nivel del corazón, que a menudo debe combinarse con medidas compresivas. (Bologna, 2004)

#### 1)- Métodos Compresivos

Los métodos compresivos incluyen las medias, los vendajes, los dispositivos ortopédicos o la compresión neumática. Se pueden utilizar sistemas de compresión elástico o no elástico. Los vendajes no elásticos se consideran principalmente un sistema de sostén que contribuye a proporcionar una presión elevada con la contracción muscular. La bota de Unna es el prototipo de vendaje no elástico. Los vendajes compresivos elásticos multicapas constituyen una alternativa a la bota de Unna. (Bologna, 2004)

Las bombas de compresión neumática intermitente son útiles en los pacientes en los que el edema no desaparece con las medias o vendajes compresivos convencionales. (Bologna, 2004)

Se debe fomentar el uso de medias de compresión gradual de por vida para prevenir la recurrencia de las úlceras. (Bologna, 2004)

#### 2)- Control del exudado

Los apósitos disponibles en la actualidad pueden clasificarse en convencionales o en especiales, dependiendo de su estructura y modo de acción. La gran mayoría de los apósitos especiales se describen como oclusivos o semiocclusivos si evitan o reducen la pérdida de vapor de agua desde la superficie de la herida. (Nettel, 2013)

## I-Apósitos convencionales

- a) De gasa: permite retirar el tejido necrótico en los cambios del apósito, los tejidos de granulación y de epitelización se dañan e incluso se desprenden al retirar el apósito si no se utiliza un emoliente junto con ellos. (Nettel, 2013)
- b) Gasa humedecida con solución salina: no daña los tejidos de granulación ni epitelización al retirarlo, siempre y cuando no se deje secar in situ. (Nettel, 2013)
- c) Gasa de vaselina sólida estéril, parafina o povidona iodada. (Nettel, 2013)

## II-Apósitos especiales:

- a) Hidrocoloides
- b) Alginatos
- c) Hidrogeles
  - d) Películas de poliuretano permeables al vapor de agua
  - e) Hidropolímeros de poliuretano
  - f) Hidrocelulares semipermeables
  - g) Carbón activado.
  - h) Colágeno y colágeno heterólogo liofilizado
  - i) Silicona
  - j) Dextranómero. (Nettel, 2013)

## III-Apósitos antimicrobianos

## IV-Apósitos con liberación lenta de yodo cadexómero

v. Apósitos con plata microcristalina o ionizados de liberación lenta. (Nettel, 2013)

## 3)- Tratamiento farmacológico Sistémico

Antibióticos: debido a que la mayor parte de las úlceras crónicas de pierna se encuentran colonizadas o contaminadas por gran cantidad de microorganismos. Las úlceras venosas complicadas por la presencia de celulitis o infección sistémica sobreagregada se benefician del tratamiento antibiótico. (Bologna, 2004)

Flebotónicos o venoactivos: reducen la permeabilidad capilar, poseen actividad antielastasa, venoconstricción. (Nettel, 2013)

Reguladores de la permeabilidad capilar: de origen vegetal que se combinan químicamente con una estructura fenólica, como la fracción flavonoide micronizada y purificada (MPFF, micronized purified flavonoid fraction), que consiste en 90% de diosmina y 10% de hesperidina sintetizada de especies cítricas, como la Rutaceae aurantieae. Los flavonoides son antioxidantes. (Nettel, 2013)

Sustancias no benzopirónicas que regulan la permeabilidad capilar: dobesilato de calcio, cromocarbodietilamina, ginkgo biloba, hidroxietilrutósidos. (Nettel, 2013)

#### 4)- Desbridamiento mecánico y químico

Forma parte del tratamiento estándar y su misión es obtener tejido de granulación sano y conseguir una adecuada epitelización. (Bologna, 2004)

#### 5)- Antisépticos y antibióticos

Variables y dependen de la flora encontrada en la úlcera y las características del paciente. (Bologna, 2004)

#### 6)- Manejo quirúrgico

Microinjertos, injertos cutáneos de espesor parcial, injertos epidérmicos y aloinjertos de queratinocitos cultivados, injertos compuestos, cirugía de la vena safena. (Nettel, 2013)

#### 7)- Factores de crecimiento

Apósitos/tratamientos bioactivos, ácido hialurónico, terapia con células madre, inhibidores de proteasas. (Nettel, 2013)

#### 8)- Otros tratamientos coadyuvantes

Oxígeno hiperbárico, electroterapia, terapia láser, ultrasonido, luz ultravioleta, presión negativa. (Nettel, 2013)

### **Plasma Rico en Plaquetas:**

El plasma rico en plaquetas es la fracción del plasma derivado de la sangre autóloga, que después de ser procesada, presenta una concentración de plaquetas que es mayor a la basal. (Salazar, 2012)

En el contexto de las investigaciones bioquímicas para contrarrestar los procesos celulares de envejecimiento, se empezó a utilizar y estudiar el plasma rico en plaquetas, por sus propiedades estimuladoras y moduladoras de la población de células derivadas de las células madre de origen mesenquimal y como útil elemento auxiliar para mejorar la regeneración tisular. (Salazar, 2012)

No hay consenso sobre la definición de PRP. Algunos investigadores han sugerido que por PRP se debería entender la fracción con concentración en plaquetas de 3 a 5 veces superior al nivel normal. Sin embargo, la definición más defendida en el momento actual es la que lo caracteriza como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000- 350.000/l). (Salazar, 2012)

En función del sistema utilizado variarán las concentraciones de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento del preparado. Consecuentemente, la nomenclatura PRP engloba las diferentes fracciones que se pueden obtener en función del método empleado: preparado rico en factores de crecimiento (PRGF), plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (PRPGF), plasma rico en plaquetas (PRP), plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas y rico en leucocitos (LR-PRP), rico en plaquetas y pobre en leucocitos (LP-PRP). (Salazar, 2012)

### **Moléculas bioactivas del plasma rico en plaquetas**

Además de los conocidos factores de crecimiento, el PRP contiene otras moléculas bioactivas con papel importante en la cicatrización tisular. Entre ellas destaca el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleuquina (IL)-1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico



(EGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF) y el factor de crecimiento insulina like (IGF). Estas moléculas, entre otras, promueven diferentes funciones importantes en el ambiente local de regeneración, como son la proliferación, la migración y diferenciación celulares y la angiogénesis. Es complicado delimitar las funciones específicas de cada factor, ya que muchos se solapan (Salazar, 2012).

Además, se ha demostrado la actividad antibacteriana de estos preparados, que se ha asociado tanto con determinadas proteínas plaquetarias como con la acción leucocitaria en los concentrados de PRP que contienen glóbulos blancos. (Salazar, 2012)

Otro componente esencial del PRP son las proteínas que actúan a nivel de la adhesión celular (fibrina, fibronectina y vitronectina), que proporcionan el soporte estructural necesario para la migración celular y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa. Por lo tanto, el PRP tiene efectos no solo directamente sobre las células diana para los factores de crecimiento, sino también como matriz extracelular para la estimulación de la reparación y/o regeneración del tejido de un modo global. (Salazar, 2012)

### **Mecanismo de acción**

Proceso de regeneración tisular: La regeneración de los tejidos tiene lugar mediante un complejo de eventos a nivel celular y molecular que son regulados por proteínas de señal, en un proceso que no ha sido caracterizado en su totalidad, pero en el que las plaquetas juegan un papel decisivo. (Rodríguez, 2012)

La activación plaquetaria en respuesta al daño tisular y vascular, provoca la formación de un tapón plaquetario y coágulo hemático, cuyas funciones son la consecución de la hemostasia y la secreción de proteínas biológicamente activas involucradas en el proceso de curación tisular. Estas proteínas se denominan factores de crecimiento y son secretadas en su mayoría por las plaquetas, pero no de manera exclusiva, pudiendo ser producidas por otras células como fibroblastos. (Rodríguez, 2012)

Hay tres etapas en el proceso de cicatrización:

- La inflamatoria es la respuesta inicial a la lesión tisular, de ahí que el objetivo inicial sea proporcionar una rápida hemostasia y comenzar la cascada de reacciones que

lleven a la regeneración del tejido. Cuando la sangre sale de los vasos lesionados, se forma un hematoma llenando el espacio tisular con plaquetas, que juegan un papel clave. Los factores de crecimiento y las citoquinas se liberan principalmente por las plaquetas, pero también por otras células, dando lugar a la migración, proliferación y diferenciación celular, y a la síntesis de la matriz extracelular. La red de fibrina del hematoma funciona como una matriz provisional para mantener un andamiaje del espacio regenerativo y permitir la migración y proliferación celular. (Rodríguez, 2012)

- La segunda fase, o fase de proliferación, es la fase de cicatrización propiamente dicha. El tejido necrótico es eliminado y reemplazado por tejido vivo, que es el específico de cada entorno tisular. Las células madre mesenquimales llevan a cabo la diferenciación a osteoblastos, fibroblastos, condrocitos y otros tipos de células en función de los requerimientos del tipo de tejido a regenerar. Los factores locales como el perfil de factores de crecimiento y citoquinas, las hormonas, los nutrientes, el pH, la presión parcial de oxígeno y el entorno eléctrico y mecánico condicionan la diferenciación adecuada. (Rodríguez, 2012)
- La fase final es la de remodelación, se caracteriza por la reorganización y adaptación del nuevo tejido generado, para parecerse lo máximo al tejido original. Los cambios producidos incluyen una reducción de la densidad y vascularidad celular, la eliminación del exceso de matriz reparada y la orientación de las fibras de colágeno de la matriz reparada hacia las líneas de fuerza de máxima tensión. Esta etapa final de la cicatrización puede requerir años para completarse. (Rodríguez, 2012)

Los gránulos alfa de las plaquetas contienen numerosas proteínas que influyen poderosamente en la cicatrización de las heridas. Entre ellas el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la interleuquina (IL)-1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF), el factor de crecimiento insulina like (IGF), la osteocalcina, la osteoconectina, el fibrinógeno, la vitronectina, la fibronectina y la trombospondina (TSP)-1. Estas proteínas, denominadas proteínas secretoras, componen las familias de los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas. (Rodríguez, 2012)

Las proteínas secretadas por los gránulos alfa también juegan un papel en la defensa celular ante agentes exógenos en el lugar de la herida, mediante la producción de proteínas de señal que atraen a los macrófagos. Además, el PRP contiene un pequeño número de células leucocitarias que también contribuyen a la defensa celular mediante la síntesis de interleuquinas que intervienen en la respuesta inmune inespecífica. (Rodríguez, 2012)

La activación, también conocida como degranulación, provoca que los gránulos alfa se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas de las proteínas secretoras, pasan al estado activo al añadirseles histonas y cadenas laterales de carbohidratos. Así, las proteínas son secretadas, permitiendo que se enlacen a los receptores de las células diana (por ejemplo, células madre mesenquimales, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales, o células epidérmicas). Una vez unidas a los receptores transmembrana, se activan las proteínas señalizadoras intracelulares, lo que lleva a la expresión de una secuencia de genes (distintos en cada tipo celular) que dirigen la proliferación celular, la formación de la matriz, la síntesis de colágeno, y otras acciones, en función del tipo de célula sobre el que actúen. (Rodríguez, 2012)

Las plaquetas empiezan a secretar activamente estas proteínas en los 10 minutos siguientes a la formación del coágulo, completando la secreción de más del 95% de los factores de crecimiento, pre sintetizados en el plazo de 1 hora. Tras esta salva inicial de proteínas liberadas, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas adicionales mientras se mantienen vivas (entre 5 y 10 días). Cuando empieza a disminuir la influencia directa de las plaquetas, los macrófagos que llegan arrastrados por el torrente vascular estimulados por las plaquetas asumen la responsabilidad de la regulación de la cicatrización secretando sus propios factores. De esta forma, las plaquetas, en última instancia, establecen la pauta en el lugar de reparación de la herida. (Rodríguez, 2012)

Las principales proteínas secretadas por las plaquetas activadas influyen en muchos aspectos de la cicatrización. PDGF es quimiotáctico para macrófagos, junto a TGF beta e IGF actúan colectivamente en la quimiotaxis y mitogénesis de las células madre y de los osteoblastos, en la angiogénesis de los nuevos capilares, en la formación de la matriz ósea, y en la síntesis del colágeno; PDGF y TGF beta también participan en la mineralización ósea. Como grupo, las proteínas adhesivas fibrinógeno, fibronectina, vitronectina y TSP- 1 participan en la formación del trombo y algunas también parecen tener propiedades mitogénicas. (Rodríguez, 2012)

### **Concentración de plaquetas necesaria**

Es probable que el efecto del PRP sobre la cicatrización de una herida sea función de muchas variables, entre ellas la concentración de plaquetas, el volumen añadido de PRP, la extensión y el tipo de la lesión y la condición médica global del paciente. (Rodríguez, 2012)

El gran número de variables y su potencial interacción es la razón por la que no existe una recomendación única sobre el nivel de aumento de plaquetas que debe producir el PRP sobre la línea base para ofrecer sus efectos de la manera más óptima. (Rodríguez, 2012)

Algunos investigadores han sugerido que el PRP debería alcanzar una concentración en plaquetas de 3 a 5 veces superior al nivel normal, aunque la relación entre el número de plaquetas añadido y el beneficio clínico obtenido es uno de los parámetros que permanecen pendientes de determinar con exactitud. Se han publicado niveles de concentración que van desde menos de 2 hasta 8,5 veces el nivel normal, o, incluso, que cada individuo necesita una concentración diferente de plaquetas para obtener un mismo beneficio clínico. (Rodríguez, 2012)

En consecuencia el nivel de plaquetas requerido en el PRP varía entre 300,000 a 1,900,000 plaquetas mm<sup>3</sup>. (Etulain, 2016)

### **Procedimiento de obtención del plasma rico en plaquetas**

Para la obtención del PRP se siguen los siguientes pasos, que varían en función de la técnica empleada. El método puede ser abierto o cerrado gracias al empleo de kits desechables. En primer lugar, mediante venopunción, se extrae la sangre del paciente en tubos estériles con citrato como anticoagulante. Posteriormente, se procede al centrifugado de los tubos en una centrifugadora convencional. El tiempo, la velocidad y el número de veces que se centrifuga dependen del método empleado. Para evitar la fragmentación de las plaquetas y la consiguiente liberación precoz de las proteínas secretadas, con compromiso de su bioactividad, se recomiendan velocidades de centrifugación bajas, 1500 rpm durante 5 minutos en la centrífuga. (Salazar, 2012)

La aplicación del PRP debe realizarse dentro de las 6 horas de extracción y es destinada únicamente a tratamientos tópicos. Para otras aplicaciones se utiliza el método de bolsa

obtenido en circuito cerrado, donde el PRP puede ser almacenado en agitación continua hasta 5 días a 22°C, o por un año a -20°C. (Etulain, 2016)

Cuando se centrifuga la sangre anti coagulada se forman 3 capas determinadas por el gradiente de densidad: la capa inferior, compuesta por glóbulos rojos; la capa media, compuesta por glóbulos blancos y plaquetas; y la capa superior, compuesta por plasma. La fase plasmática, a su vez, puede subdividirse en 3 fracciones en función de la cantidad de plaquetas presentes, que de superior a inferior son: una fracción pobre en plaquetas, la fracción intermedia con una concentración media de plaquetas y la fracción rica en plaquetas. Esta división de la fase plasmática no es detectable a simple vista, por lo que se establece como 1/3 superior, inferior y medio del volumen obtenido. Mediante pipeteado se procede a la separación de cada fracción en diferentes tubos estériles. La calidad del producto obtenido dependerá de la práctica y experiencia del personal que realice el pipeteado. (Salazar, 2012)

### **Activación del Plasma Rico en Plaquetas**

Después de su preparación, el PRP es estable en condiciones de anticoagulación durante 8 horas o más. El PRP debe activarse para que los gránulos alfa liberen sus contenidos. El coágulo que se forma sirve de vehículo para contener las proteínas secretoras y mantenerlas en el lugar de la herida. (Rodríguez, 2012)

Para conseguir la degranulación plaquetaria y la consiguiente liberación de los factores de crecimiento y de otras moléculas bioactivas ha de procederse a la activación de la fracción inferior de la fase plasmática. La parte rica en plaquetas se puede activar con diferentes métodos, siendo los más empleados el cloruro cálcico y la trombina. En función del modo de aplicación deseado, inyectado o en gel, la mezcla si es activada se tiene que inyectar en los siguientes 10 min o se esperará hasta la consecución de la gelificación, para lo que se precisa normalmente el calentamiento o la adición de polímeros bioactivos. (Salazar, 2012)

Algunos autores proponen que la mezcla del PRP y la solución activadora se produzcan in situ sobre la herida. Para ello utilizan un dispositivo que usa 2 jeringas con diferente tamaño de émbolo, una con PRP y otra con la solución activadora. La activación se produce al mezclarse ambas soluciones inmediatamente antes de dispensarlas sobre la herida, es decir, las plaquetas ya se aplican activadas. Sea cual fuere el método utilizado para la activación del PRP, la mezcla activada debe aplicarse antes de 10 minutos para evitar que se retraiga el coágulo y que secuestre en su superficie las proteínas secretoras. (Rodríguez, 2012)

Algunas revisiones de la literatura señalan que el PRP puede ser aplicado sin activación previa en tejidos blandos, ya que las plaquetas serán activadas in situ por el colágeno expuesto en la matriz de los tejidos dañados. Existe activación plaquetaria inducida por la acción mecánica de la centrifugación que puede ocasionar la liberación de factores de crecimiento, los cuales serían descartados en los protocolos que incluyen varios ciclos de centrifugación. (Etulain, 2016)

No existe una respuesta definitiva a la pregunta de si es más eficaz el PRP activado versus el no activado, en la actualidad se sabe que:

- Cuando el PRP se activa hay una liberación masiva de factores estimulantes las primeras 24 horas, luego de esto se estabiliza, la continuidad de este estímulo dependerá del tipo de plasma usado, la concentración del mismo y el sitio anatómico donde se aplique. (Ávila, 2018)
- Quienes prefieren no usar sustancias para activar el plasma, explican que los factores estimulantes se liberan al contacto con el colágeno I nativo, presente en el tejido conectivo del área tratada. Sin embargo, hay estudios que confirman que el colágeno I no es un buen activador de las plaquetas. (Ávila, 2018)
- La mayor parte de protocolos usan PRP activado y se sabe que existe una diferencia estadísticamente significativa en la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en un plasma activado con cloruro de calcio versus un PRP no activado. Estas diferencias parecen no ser relevantes clínicamente, pero faltan muchos estudios comparativos. (Ávila, 2018)

### **Efectos adversos**

La inyección de PRP es una opción de tratamiento sencilla y rentable que hasta el momento ha demostrado un buen perfil de seguridad, los principales efectos adversos descritos son: dolor, eritema y sangrado en el sitio de punción y posible infección local. Hasta la fecha no existen casos reportados relacionados con infecciones como hepatitis B, C y VIH. (Ávila, 2018)

En los diferentes ensayos clínicos en los que se ha investigado la seguridad y la eficacia clínica de esta técnica no se han observado complicaciones o efectos adversos mayores, demostrando que el PRP puede ser una opción de tratamiento bastante segura y efectiva para

condiciones dermatológicas que hasta el momento han sido difíciles de tratar o recurren posterior al tratamiento. Aunque se resalta que se requieren estudios controlados más extensos y enfocados específicamente en perfil de seguridad y reacciones adversas. (Ávila, 2018)

### **Carboxiterapia**

La carboxiterapia consiste en la aplicación de anhídrido carbónico CO<sub>2</sub> con fines terapéuticos, suministrado por vía subcutánea o percutánea. Esta técnica tiene más de 100 años de antigüedad. El CO<sub>2</sub> es un gas incoloro e inodoro, ligeramente ácido, no inflamable cuya molécula está formada por un átomo de carbono unido a dos de oxígeno, a temperatura ambiental 20 a 25 °C. Es producido por el organismo a razón de 200 ml/minuto en reposo y hasta 2000 ml/minuto durante el ejercicio físico. (Tropper, 2009)

El dióxido de carbono tuvo su comienzo como agente terapéutico en la edad media, para baños de agua con gas en piscinas naturales. En 1777, Pierre Lalouette expuso pacientes con úlceras crónicas en el primer método sistemático de tratamiento de gas de carbono. (Abramo, 2010). (Piazzolla, 2011)

La carboxiterapia surgió a mediados de los años 30 en Francia y obtuvo un mayor reconocimiento a partir de los años 80. La terapia se caracteriza por la administración del gas carbónico (CO<sub>2</sub>), o anhídrido carbónico, a través de inyecciones subcutáneas, la administración se efectúa con un aparato capaz de distribuir el gas de una manera controlada, se usa como uno de los elementos del arsenal terapéutico de algunas enfermedades: arteriopatía periférica, síndrome acrocianótico, enfermedades de alteración microvasculares como insuficiencia venosa, úlceras de miembros inferiores, acumulación de tejido adiposo, lo que viene llamando la atención de la medicina estética. Además de terapéutica, puede ser usado en cirugías videolaparoscópicas, para realizaciones de histeroscopías y contrastes en arteriografías (Brandi et al., 2001). (Piazzolla, 2011)

### **Mecanismo de acción y efectos biológicos**

El CO<sub>2</sub> se aplica a nivel dérmico o hipodérmico y desde allí difunde a la micro circulación, ingresa al eritrocito y desplaza al O<sub>2</sub>, esta acción ocurre por un efecto directo porque el CO<sub>2</sub> tiene mayor afinidad por la hemoglobina que el O<sub>2</sub>; y de una manera indirecta por el efecto

Bohr. Los efectos biológicos del CO<sub>2</sub> se inician alrededor de 30 minutos después de su aplicación y se prolongan por más 24 horas generándose cambios permanentes en la piel y el tejido celular subcutáneo. Produce la ruptura de adipocitos que se atribuye al aumento de la velocidad de flujo en arteriolas precapilares con mayor flujo en el tejido celular subcutáneo y a un efecto mecánico. Desde el punto de vista dermoestético es muy importante la estimulación de neoangiogénesis y de la formación de colágeno III. Todos estos datos están sustentados por abundante bibliografía. Se ha comprobado que al realizar histología de tejidos tratados tomada a los 30 días esta muestra aumento del diámetro arteriolar versus el pretratamiento. (Tropper, 2009)

Otro de los mecanismos es que el dióxido de carbono estimula la vasodilatación a nivel de los capilares de la piel, provoca angiogénesis y tiene además una acción hemorreolítica. También produce estimulación de fibras colágenas y elásticas, mejora del tono y la elasticidad de la piel, tiene efectos lipolíticos y simpaticolíticos. (Torres, 2008)

### **Efectos biológicos CO<sub>2</sub>** (Tropper, 2009)

Inmediatos:

- Vasodilatación
- Aumento de la velocidad de flujo en arteriolas precapilares
- Ruptura mecánica de adipocitos

Mediatos:

- Potenciación del efecto Bohr
- Mayor concentración de O<sub>2</sub> tisular
- Aumento procesos oxidativos
- Acción hemorreológica
- Efecto lipolítico
- Restauración de intercambios en la unidad micro circulatorio



- Reducción del estasis

Permanentes:

- Estimulación de neoangiogénesis
- Estimulación de colágeno III

La acción farmacológica CO<sub>2</sub> consiste en la vasodilatación local para aumentar el flujo sanguíneo (microcirculación) y aumento de la presión parcial de oxígeno (Ito et al,1989).

La aplicación transcutánea de dióxido de carbono favorece la dilatación de las arteriolas precapilares, la restauración de la abertura de los capilares ocluidos, la reducción de viscosidad de la sangre, la estimulación de los receptores de calor de la piel y la inhibición de los receptores de frío. Macroscópicamente, se produce la formación de enfisema subcutáneo, que dura alrededor de 3 a 5 minutos, y eritema local por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo y la presión parcial resultante efecto Bohr oxígeno (mayor afinidad de la hemoglobina por el CO<sub>2</sub> que para O<sub>2</sub>, lo que resulta en un intercambio de CO<sub>2</sub> para O<sub>2</sub>, se inyecta en el sitio cargado por los eritrocitos para mejor perfusión del tejido) (Hartmann et al., 1997). (Piazzolla, 2011)

El principio básico de acción de dicho CO<sub>2</sub> inyectado con gas es reaccionar con las moléculas de agua en los tejidos y la formación de ácido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) que reduce la acidez natural del tejido. Esto resulta en una mayor liberación de oxígeno del efecto de Bohr basado en hemoglobina (el enlace de oxígeno y la hemoglobina es más débil que el nivel de acidez del tejido más bajo, es decir, el valor de pH). Dichos niveles de acidez tan bajos como la hipercapnia local conducen a la vasodilatación por la apertura de esfínteres precapilares y por lo tanto, a una mejor oxigenación de los tejidos, una hipótesis de vasodilatación. La segunda hipótesis, la necesidad tisular de angiogénesis, establece el efecto sobre la angiogénesis al aumentar la concentración local de CO<sub>2</sub> en la síntesis de los factores de crecimiento endoteliales vasculares y la creación de una nueva vasculatura. Por disociación del ácido carbónico en iones H<sup>+</sup> y HCO<sup>-3</sup> y por la interacción con los iones de Ca<sup>2+</sup>, y bicarbonato de hidrógeno, y hay un aumento en el pH a alcalino con efectos analgésicos y espasmolíticos. El tono de la arteriola y la pared capilar disminuye, el flujo aumenta, la temperatura local aumenta en 1 ° C y mejora el metabolismo local del tejido tratado. Al

mismo tiempo, se produce la oxidación de los lípidos en los adipocitos activados y lipólisis. (Sinožić, 2013).

Estos cambios también afectan a los fibroblastos al estimularlos en la síntesis de fibras de colágeno intradérmicas, lo que acelera la cicatrización de la herida o mejora la elasticidad de la piel intacta. El resto del CO<sub>2</sub> que no metaboliza estas vías se une a los eritrocitos y elimina la respiración. (Sinožić, 2013).

En el tratamiento de las heridas crónicas, el gas se inyecta alrededor de la herida y dentro de la misma a un promedio de hasta 2 cm de los bordes, en el borde de la zona de inflamación, en un ángulo de 45 °. El tratamiento se realiza máximo dos veces por semana, y se recomienda en la fase de remodelación, es decir. después de la curación una vez al mes durante 6 meses. (Sinožić, 2013)

### **Efectos adversos**

El método es seguro y no trae riesgos para el paciente, ya que el metabolito inyectado también se produce en el organismo humano. En circunstancias normales, el cuerpo humano genera aproximadamente 200 ml de dióxido de carbono por minuto (Brockow, 2000)

El aparato de aplicación de carboxiterapia inyecta entre 20 a 80 ml / min de la cantidad de CO<sub>2</sub> que cae totalmente dentro de estos parámetros fisiológicos, no hay posibilidad de impacto metabólico sistémico (Akea et al, 2002).

En la literatura, no hay informes de efectos secundarios sistémicos, sólo efectos locales, tales como eritema variable (efecto de vasodilatación de la microcirculación), equimosis (como resultado de pinchazos de aguja 30G 1/2), dolor (intensidad variable durante la aplicación) y sensación de crepitación (enfisema subcutáneo transitorio) (Brandi et al, 1999). (Piazzolla, 2011)

### **Indicaciones** (Tropper, 2009)

- Medicina cosmética
- Dermatología: psoriasis, acrocianosis, úlceras varicosas.
- Cirugía plástica: pre y pos operatorio de injertos, pre y posoperatorio de lipoescultura.

- Medicina estética: celulitis, adiposidad localizada, lipomatosis.
- Medicina deportiva: dolor
- Urología: disfunción eréctil
- Flebología: úlceras varicosa y arterial
- Angiología: arteriopatía periférica y microangiopatía
- Reumatología: arteritis aguda

**Ventajas de la carboxiterapia** (Tropper, 2009)

- No desencadena reacciones de hipersensibilidad
- No es tóxico a dosis altas
- No aumenta la presión arterial
- No produce alteraciones en la presión parcial de O<sub>2</sub>.

### **Hipótesis**

Existen diferencias en los resultados de la evolución de las úlceras crónicas por insuficiencia venosa entre el uso de la carboxiterapia y el uso de plasma rico en plaquetas siempre y cuando los pacientes tengan condiciones clínicas comparables y ambos tratamientos se apliquen de forma completa.

## **Diseño Metodológico**

### **Tipo de estudio**

De acuerdo al método de investigación el presente estudio es cuasi experimental y según el nivel inicial de profundidad del conocimiento es descriptivo (Piura, 2006). De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo, por el período y secuencia del estudio es transversal.

### **Área de estudio**

El estudio fue realizado en el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” localizado en la ciudad de Managua, en el Barrio Monseñor Lezcano y en el Centro Médico-quirúrgico Santa Gema en el área Dermastetic de la ciudad de Masaya.

### **Período de estudio**

Es el período comprendido entre Junio 2017- Enero 2019.

### **Población de estudio**

Pacientes que fueron atendidos en el Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, con diagnóstico de insuficiencia venosa crónica, en el período comprendido entre Junio 2017- Enero 2019.

### **Universo**

Todos los pacientes que fueron atendidos en el Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo en la clínica de heridas y los que llevan seguimiento en consulta externa, en el período a estudio y que cumplan con los criterios de inclusión.

### **Muestra**

Muestra igual al universo. No se calculó muestra, por estudiar a toda la población afectada que acude a la unidad y que cumple con los criterios de inclusión.

### **Tipo de muestreo**

El muestreo es no probabilístico por conveniencia. Se crearon dos grupos. Cada paciente seleccionó un número al azar, par o impar, según el número obtenido se ubicará en el grupo

correspondiente.

Grupo A: pares. Pacientes a los que se les aplicó Carboxiterapia

Grupo B: impares. Pacientes a los que sólo se les aplicó PRP

**Criterio de Inclusión:**

1. Pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica confirmada por ultrasonido doppler, con un diámetro comprendido entre 1 a 100 cm<sup>2</sup>, como máximo 2 úlceras y sin presencia de datos de trombosis.
2. Ambos sexos.
3. Pacientes cuyas comorbilidades se encuentran controladas (no incluidas enfermedades inmunológicas, diabetes mellitus, trastornos de coagulación y úlceras arteriales).
4. Úlceras con tiempo de evolución igual o mayor a seis semanas, refractarias a los tratamientos convencionales.
5. Úlceras sin datos de infección sobre agregada.
6. Pacientes con la posibilidad y voluntad de acudir a sus citas periódicamente y cumplir con el tratamiento.
7. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

**Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes que no cumplen los criterios de inclusión
2. Pacientes que no desean participar en el estudio
3. Pacientes con enfermedades inmunológicas, trastornos de la coagulación, diabetes mellitus y úlceras arteriales.

**Fuente de obtención de la información**

Fue primaria, ya que se recolectaron los datos directamente de los pacientes en fichas de

recolección de datos del paciente.

### **Procedimiento de Recolección de datos**

Se realizó la captación activa de los pacientes en el área de emergencia y consulta externa del Centro Nacional de Dermatología de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión.

Una vez definido que paciente cumplieron con los criterios para ingresar al estudio, se realizó examen físico, valorando las características de las úlceras, ultrasonido doppler de miembros inferiores para confirmar la insuficiencia venosa. Se registró fotográficamente a las mismas y se efectuaron exámenes de laboratorio: glicemia, creatinina, biometría hemática completa, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, tiempo de sangría y tiempo de coagulación, serología para VIH y cultivo de secreciones de la úlcera.

Todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio leyeron y firmaron consentimiento informado sobre los procedimientos que se le realizaron.

La aplicación de carboxiterapia se realizó en el Centro Médico-quirúrgico Santa Gema en el área Dermastetic, donde fueron llevados dichos pacientes, mientras que la aplicación del PRP se hizo en el Centro Nacional Dermatológico en sala de procedimientos. Las aplicaciones de carboxiterapia se hicieron una vez a la semana por 16 semana, el PRP se aplicó cada 2 semanas máximo de 16 sesiones, citándose una semana después de la primera sesión en ambos pacientes, con el fin de valorar alguna posible complicación.

Se realizaron exámenes de control (glicemia, biometría hemática completa, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina) cada dos meses para corroborar que se encontraban en parámetros normales y proseguir con las sesiones de tratamiento. Se administró antibiótico tópico posterior a la aplicación de ambos tratamientos. El antibiótico tópico prescrito fue sulfadiazina de plata en crema al 1%, y se indicó un venotónico vía oral el cual fue troxerutina 300 mg en cápsulas una al día durante el tiempo del estudio.

Se llevó control semanal para la carboxiterapia y cada 2 semanas para PRP de cada paciente mediante registro fotográfico y medida de las úlceras, con regla milimetrada, además de calcular el porcentaje de cicatrización por cada visita. Esto se plasmó en la ficha de recolección de datos, estructurada previamente y los expedientes clínicos. En cuanto a la efectividad subjetiva del tratamiento, expresada por los pacientes, se valoró en la ficha de

recolección de información, formulando preguntas directas sobre percepción del dolor, mejoría y tamaño de las úlceras, esto se realizó en cada visita. (ver ficha de recolección de datos en anexos)

### **Aplicación de Carboxiterapia**

Previo se realizó irrigación con SSN 0.9% de las úlceras tratadas se procedió a utilizar una máquina de carboxiterapia, que contiene los siguientes componentes: el tanque de CO<sub>2</sub>, el manómetro regulador de presión, el filtro de la máquina, un sistema electrónico de válvulas, un chip con programas de aplicación, la manguera de plástico, el filtro final y la aguja fina de 30G x ½”, se reguló la presión de salida del gas del balón de CO<sub>2</sub> de 80 a 150 ml/min. Se practicó mesoterapia por vía subcutánea en las úlceras con una distancia de 10 mm entre cada punto de aplicación y posteriormente se vendó el miembro, con una venda elástica de 4 por 4 centímetros, desde el metatarso hasta la rodilla. A cada paciente se le explicó que este vendaje debía ser colocado diariamente por las mañanas y retirarlo al acostarse. Se aplicó semanalmente sin exceder 16 sesiones.

### **Preparación y aplicación del Plasma Rico en Plaquetas**

Se extrajeron tubos de 2 ml de sangre venosa de una vena periférica, estos contenían citrato sódico al 3.2% y se centrifugaron a 1500 rpm durante 5 minutos en la centrífuga del laboratorio de nuestro centro. Una vez obtenido el plasma, se extrajo la porción más rica en plaquetas que es la parte más inferior del plasma y se practicó mesoterapia con jeringa de 1 mililitro, calibre 30G x 1/2” con una distancia de 10 mm entre cada punto de aplicación dentro de la úlcera. Posteriormente se vendó el miembro, con una venda elástica de 4 por 4 centímetros, desde el metatarso hasta la rodilla. A cada paciente se le explicó que este vendaje debe ser colocado diariamente por las mañanas y retirarlo al acostarse. Se aplicó cada dos semanas sin exceder 16 sesiones.

### **Plan de análisis y tabulación**

Se realizó una base de datos en SPSS versión 24, en la cual se introdujeron los datos de la ficha. Se realizó un análisis univariado de frecuencias y porcentaje, así como un análisis bivariado. Los resultados se presentarán en tablas y gráficos.



## **Consideraciones éticas**

Se solicitó consentimiento previo para la elaboración del estudio a la dirección del Hospital. Se explicó el propósito del estudio, y se cuidó respetando los datos que el paciente nos brinda. Una vez con los datos obtenidos, la información solo fue utilizada para fines académicos, y se dará una copia a la unidad de salud como compromiso de apoyo a la investigación en la unidad, y así ser una referencia para mejoría institucional si fuese necesario. Se revisaron los criterios de Helsinki por alguna argumentación ética, y está demostrado internacionalmente que dicho procedimiento no puso en peligro la vida de los pacientes. Es necesario mencionar que este estudio tuvo fines investigativos y se pretende que los resultados sirvan como pauta para encontrar alternativas de tratamiento y mejorar la atención a los pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica. Teniendo en cuenta que, sin la participación de los pacientes involucrados, el estudio no podría haberse llevado a cabo, se tuvieron las siguientes consideraciones que a continuación se detallan:

- Se les explicó en qué consistía la aplicación de PRP y Carboxiterapia, los riesgos y beneficios que se pueden obtener.
- Se proporcionó una explicación apropiada sobre el propósito de la investigación.
- Se pidió autorización para realizar el proceso, lo cual quedó documentado mediante la hoja de consentimiento informado, fue firmada por cada paciente, bajo su voluntad, una vez esclarecidas sus dudas.
- Se mostró responsabilidad y respeto durante la solicitud de información, examen físico y aplicación de PRP y carboxiterapia, así como durante la presentación de resultados obtenidos.

**Listado de Variables:**

**1. Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.**

- Edad:
  - <40 años
  - 40 – 49
  - 50 – 59
  - 60 – 69
  - 70 – 79
  - 80 y más
- Sexo
  - Masculino
  - Femenino
- Procedencia
  - Urbano
  - Rural
- Ocupación
  - Jubilado
  - Trabaja por cuenta propia
  - Obrero
  - Ama de casa
  - Profesional
  - Otro
- Antecedentes personales patológicos o padecimientos actuales
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes Mellitus
  - Artritis
  - Alergias
  - Anemia
  - Otras \_\_\_\_\_

**2. Objetivo 2: Identificar las características clínicas de las úlceras presentadas por los pacientes estudiados.**

- Tiempo de evolución
  - <1 año
  - 1– 5 años
  - 6 – 10 años
  - 11-20 años
  - >21 años
- Tamaño de la úlcera
  - 1 a 5 cm<sup>2</sup>

- 6 a 10 cm<sup>2</sup>
- 11 a 20 cm<sup>2</sup>
- 21 a 30 cm<sup>2</sup>
- 31 a 100 cm<sup>2</sup>
- Forma
  - Redonda
  - Ovalada
  - Irregular
- Bordes
  - Netos
  - Sobre elevados
- Profundidad en mm
  - <5mm
  - 5-10mm
  - >10mm
- Fondo
  - Anfractuoso
  - Regular
- Contorno
  - Rosado
  - Eritematoso
  - Blanquecino
  - Violáceo
- Base
  - Pigmentación ocre
  - Lipodermatoesclerosis alba

**3. Objetivo 3: Relacionar los resultados de ambos tratamientos basados en la evolución en el tiempo.**

- Porcentaje de cicatrización de la úlcera
  - Porcentaje de reducción de tamaño en cm<sup>2</sup>
- Reducción de tamaño de la úlcera
  - Medida inicial
  - Evaluación 1
  - Evaluación 2
  - Evaluación 3
  - Evaluación 4
  - Evaluación 5

- Evaluación 6
- Evaluación 7
- Evaluación 8
- Evaluación 9
- Evaluación 10
- Evaluación 11
- Evaluación 12
- Evaluación 13
- Evaluación 14
- Evaluación 15
- Evaluación 16

**4. Objetivo 4: Valorar la efectividad objetiva y subjetiva de cada tratamiento medida por resolución de las úlceras y opinión de los pacientes.**

- Percepción del paciente sobre la evolución de la úlcera
  - Igual / Del mismo tamaño
  - Mejor / Más pequeña / Menos dolor
  - Peor / Más grande / Mas dolor
- Cicatrización
  - Completa
  - Parcial
- Tiempo de cicatrización
  - < 1 mes
  - 1 a 2 meses
  - 3 a 4 meses
  - 5 a 6 meses
  - > 6 meses

## Operacionalización de variables

Variable	Concepto	Procedimiento	Valores
<b>Objetivo 1: Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.</b>			
Edad	Años transcurridos en la vida del individuo hasta la fecha	Ficha de recolección de datos	<40 años, 40 – 49, 50 – 59, 60 –69, 70 – 79, 80 y más
Sexo	Características fenotípicas que se manifiestan físicamente y diferencian al hombre de la mujer.	Ficha de recolección de datos	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar habitual de residencia	Ficha de recolección de datos	Urbano Rural
Ocupación	Trabajo, empleo u oficio.	Ficha de recolección de datos	Jubilado, Obrero, Trabajador por cuenta propia, Ama de casa, Profesional, Otro
Antecedentes personales patológicos	Presencia de comorbilidades	Ficha de recolección de datos	HTA, DM, Anemia, Alergias, Artritis, Otro
<b>Objetivo 2: Identificar las características clínicas de las úlceras presentadas por los pacientes estudiados.</b>			
Tiempo de evolución de la úlcera	Tiempo transcurrido desde la aparición de la úlcera hasta la fecha	Ficha de recolección de datos	Menos de 1 año, De 1 a 5 años, De 6 a 10 años, De 11 a 20 años, Más de 21 años

Medida inicial de la úlcera	Diámetro de la úlcera del paciente. Dimensiones en centímetros.	Regla milimetrada Registro en ficha de recolección de datos	1 a 5 cm <sup>2</sup> , 6 a 10 cm <sup>2</sup> , 11 a 20 cm <sup>2</sup> , 21 a 30 cm <sup>2</sup> , 31 a 100 cm <sup>2</sup>
Forma de la úlcera	Configuración externa de la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Redonda Ovalada Irregular
Bordes de la úlcera	Extremo u orilla de la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Netos Sobre elevados
Profundidad de la úlcera	Parte más honda de la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	<5mm 5-10mm >10mm
Fondo de la úlcera	Área más profunda de la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Anfractuoso Regular
Contorno de la úlcera	Área que rodea y se encuentra más cercana a la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Rosado, Violáceo, Eritematoso, Blanquecino
Base de la úlcera	Área en la que asienta la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Pigmentación ocre Lipodermatoesclerosis alba

<b>Objetivo 3: Relacionar los resultados de ambos tratamientos basados en la evolución en el tiempo.</b>			
Porcentaje de cicatrización de la úlcera	Área de la úlcera con presencia de tejido cicatrizal	Regla milimetrada, Examen físico, Ficha de recolección de datos	Porcentaje de reducción de tamaño
Reducción de tamaño de la úlcera	Medida en centímetros que disminuye de tamaño en cada evaluación	Valorada en cada evaluación  Regla milimetrada Examen físico	Medida inicial cm <sup>2</sup> , Evaluación 1, Evaluación 2, Evaluación 3, Evaluación 4, Evaluación 5, Evaluación .....16
<b>Objetivo 4: Valorar la efectividad objetiva y subjetiva de cada tratamiento medida por la resolución de las úlceras y la opinión de los pacientes.</b>			
Percepción del paciente sobre la evolución de la úlcera	Sensación, conocimiento o idea del paciente sobre la mejoría de su úlcera	Ficha de recolección de datos	Igual / Del mismo tamaño, Mejor / Más pequeña / Menos dolor, Peor / Más grande / Mas dolor
Tiempo de cicatrización	Tiempo en meses necesario para la cicatrización de la úlcera	Ficha de recolección de datos	< 1 mes, 1 a 2 meses, 3 a 4 meses, 5 a 6 meses > a 6 meses
Cicatrización	Proceso biológico mediante el cual los tejidos vivos reparan sus heridas	Ficha de recolección de datos	Completa  Parcial

## Resultados

Se captaron 31 pacientes con un total de 38 úlceras de los cuales abandonaron 4 pacientes y por lo tanto se estudiaron a 27 pacientes con un total de 33 úlceras por insuficiencia venosa en los miembros inferiores debido a que 6 de ellos presentaban 2 úlceras en sus extremidades inferiores, de los cuales 15 recibieron terapia con Plasma rico en plaquetas (PRP) con 17 úlceras y el resto 12 pacientes con 16 úlceras fueron tratados con Carboxiterapia.

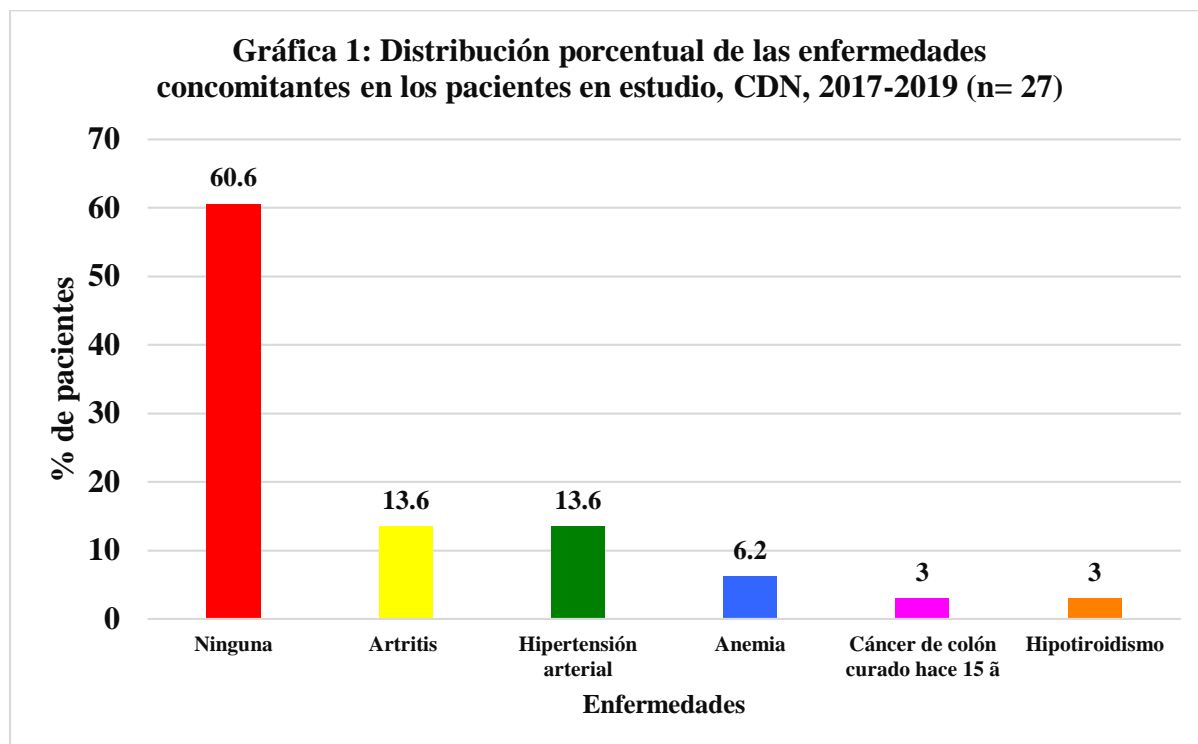
La tabla 1, muestra que las características sociodemográficas principales en ambos grupos, en el grupo que recibieron Carboxiterapia predomina el grupo etario de 61 a 70 años y en el grupo que recibieron Plasma rico en plaquetas predominó el grupo etario mayor de 71 años. Predomina en ambos grupos el sexo femenino, la procedencia urbana, y la ocupación de ama de casa. La edad promedio fue de 62 años, la mínima de 38 años y la edad máxima fue de 78 años.

**Tabla 1: Distribución porcentual de las características sociodemográficas de los pacientes con Insuficiencia venosa que recibieron terapias en el CND, 2017-2019**

Variable	Carboxiterapia (n=12)		Plasma rico en plaquetas (n=15)		Total	
	No	%	No	%	No	%
Grupo etario						
• ≤ 40 años	01	8.3	01	6.6	02	7.4
• 41 a 50	01	8.3	01	6.6	02	7.4
• 51 a 60	03	25	04	26.4	07	26
• 61 a 70	05	41.7	03	19.8	08	29.6
• ≥ 71 años	02	16.7	06	40.6	08	29.6
Sexo						
• Masculino	04	33.3	02	13.3	06	22.2
• Femenino	08	66.7	13	86.7	21	77.8
Procedencia						
• Urbana	11	91.7	14	93.3	25	92.6
• Rural	01	8.3	01	6.7	02	7.4
Ocupación						
• Jubilado	02	16.7	02	13.3	04	14.8
• Trabaja x su cuenta	01	8.3	--	--	01	3.7
• Obrero	01	8.3	--	--	01	3.7
• Ama de casa	07	58.4	13	86.7	20	74.1
• Vigilante	01	8.3	--	--	01	3.7



La gráfica 1, muestra que la mayoría de los pacientes no tenían enfermedades concomitantes. (60.6%)

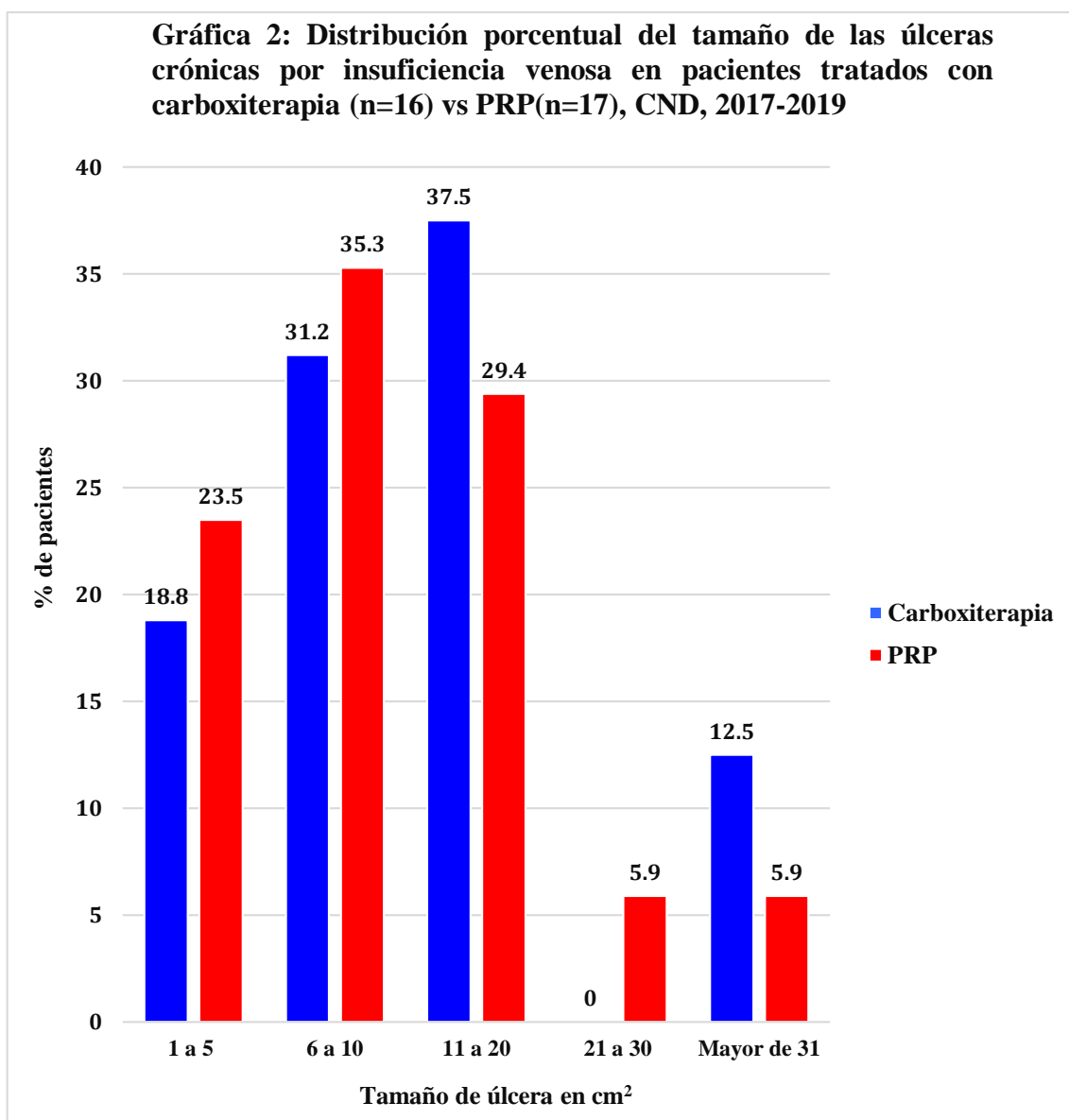


La tabla 2, muestra que predomina el tiempo de evolución menor a 1 año de la úlceras en los pacientes. (45.4%) La media del tiempo de evolución fue de 7 años, la mínima de 2 meses y la máxima de 30 años.

**Tabla 2: Tiempo de evolución de las úlceras crónicas por insuficiencia venosa en los pacientes tratados con Carboxiterapia vs PRP, CND, 2017-2019 (n=33)**

Tiempo en años	Frecuencia	Porcentaje
< a 1 año	15	45.4
1 a 5	05	15.2
6 a 10	04	12.1
11 a 20	05	15.2
> 21	04	12.1
<b>Total</b>	33	100%

La gráfica 2, muestra el tamaño de las úlceras en cm<sup>2</sup> presentes en los pacientes, donde el grupo que recibieron Carboxiterapia predominaron las úlceras de 11 a 20 cm<sup>2</sup>, y en el grupo tratados con plasma predominó el tamaño de 6 a 10 cm<sup>2</sup>. El tamaño promedio fue de 13 cm<sup>2</sup> un tamaño mínimo de 1.8<sup>2</sup> y un tamaño máximo de 48 cm<sup>2</sup>.



La tabla 3, muestra las principales características de las úlceras de los pacientes con insuficiencia venosa, en ambos grupos tratados predominó la forma ovalada, con bordes netos, una profundidad menor de 5 mm, una base pigmentación ocre y fondo regular. Con respecto al contorno el grupo con Carboxiterapia predominó eritematoso y con el grupo de PRP predominó el rosado.

**Tabla 3: Distribución porcentual de las principales características clínicas de las úlceras crónicas por insuficiencia venosa en pacientes tratados con carboxiterapia (n=16) vs PRP(n=17), CND, 2017-2019**

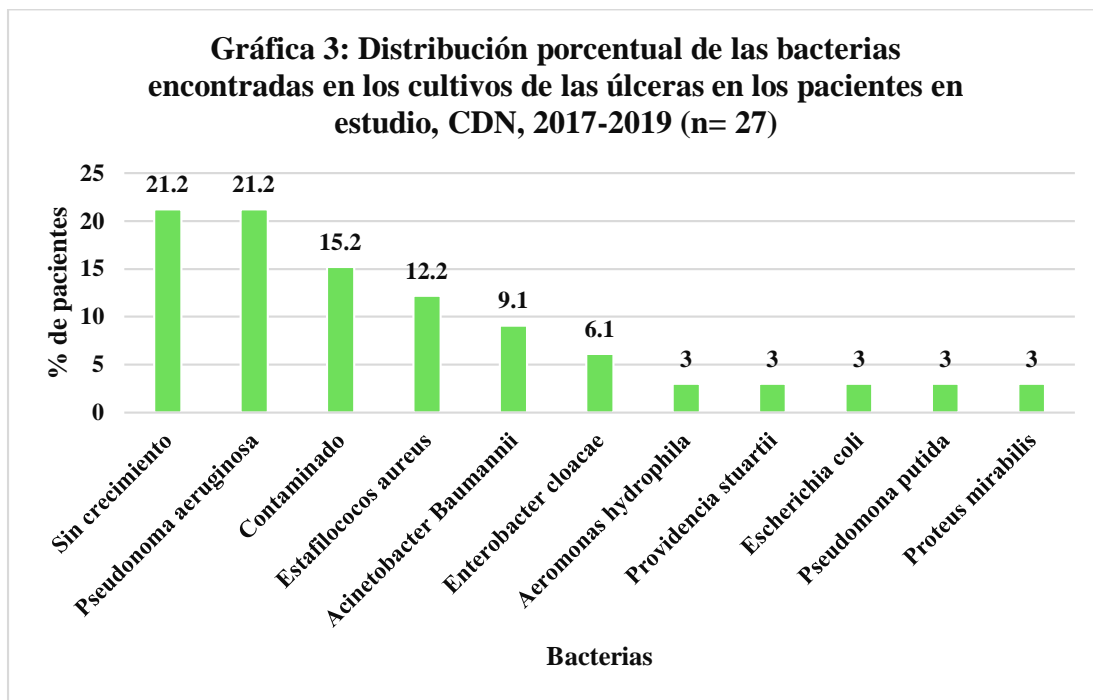
Variable	Carboxiterapia (n=16)		Plasma Rico Plaquetas (n=17)	
	No	%	No	%
<b>Forma</b>				
• Redonda	02	12.5	0	0
• Ovalada	09	56.25	10	58.8
• Irregular	05	31.25	07	41.2
<b>Bordes</b>				
• Netos	12	75	12	70.6
• Sobreelevados	04	25	05	29.4
<b>Profundidad en mm</b>				
• Menor de 5 mm	13	81.3	13	76.5
• 5-10 mm	03	18.7	04	23.5
• Mayor de 10mm	0	0	0	0
<b>Base</b>				
• Pigmentación ocre	12	75	14	82.4
• Lipodermatoesclerosis alba	04	25	03	17.6
<b>Contorno</b>				
• Rosado	02	12.5	05	29.4
• Eritematoso	06	37.5	04	23.5
• Blanquecino	0	0	03	17.7
• Violáceo	08	50	05	29.4
<b>Fondo</b>				
• Regular	14	87.5	14	82.4
• Anfractuoso	2	12.5	3	17.6

La tabla 4, muestra la media de los principales exámenes de laboratorio realizados a los pacientes, en la gran mayoría no se encontraron datos relevantes ya que se encontraron en valores normales.

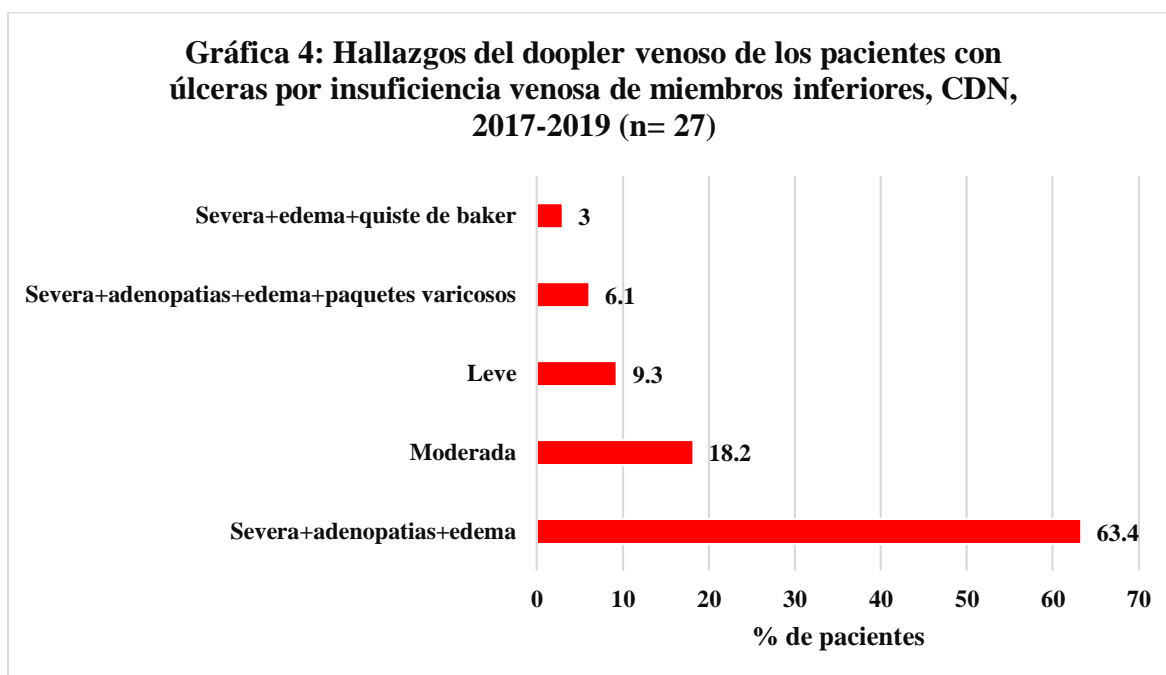
**Tabla 4: Medias de exámenes de laboratorio realizados en pacientes con úlceras crónicas por insuficiencia venosa tratados con Carboxiterapia y PRP, CND, 2017-2019**

	TP seg	TPT seg	TC Min	TS Min	Leuco mm3	Plaquetas mm3	Hto %	Fibrinógeno mg/dl	Gli mg/ dl	Cr mg/ dl
<b>Media</b>	12.2	29.6	6.1	2.5	6,868	236,925.9	37	256.0	89.0	0.9
<b>Mínimo</b>	11.0	30.0	1.5	1.1	7,900	148,000.0	30	200.0	73.0	0.6
<b>Máximo</b>	14.0	38.0	7.6	7.5	12,800	350,000.0	44	300.0	98.0	1.4

La gráfica 3, muestra que la bacteria mayormente encontrada fue la Pseudomona aeruginosa con un 21.2%. De igual cantidad se encontró una ausencia de crecimiento de bacterias en los cultivos.



La gráfica 4, muestras que el hallazgo predominante en el doopler fue la insuficiencia venosa superficial y profunda severa con adenopatías y edema. El 51.5% de úlceras se encontraron en el miembro inferior derecho y un 3% lo presento en ambos miembros.



La tabla 5, muestra a los 12 pacientes tratados con Carboxiterapia, con su respectivo tamaño de la úlcera en cm<sup>2</sup>, 4 de ellos presentaban 2 úlceras en sus miembros inferiores, en cada una de las 16 sesiones se valoró la evolución del paciente, solo 8 pacientes fueron curados, con 12 úlceras, 7 cumplieron todas las sesiones y 9 curaron con menos de 16 sesiones.

<b>Tabla 5: Tamaño de úlceras (cm<sup>2</sup>) por insuficiencia venosa en pacientes tratados con Carboxiterapia, CND, 2017-2019 n=12</b>																	
<b>Pacientes</b>	<b>úlceras al inicio cm<sup>2</sup></b>	<b>No de citas</b>															
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>1</b>	<b>12</b>	7.2	6.5	5.1	4.2	3.9	4	3.9	3.6	3.6	3.36	3.2	3.24	3.4	2	0	0
<b>2</b>	<b>8.4</b>	7.5	5	3.2	0.5	0											
<b>3</b>	<b>48</b>	48	47	47	44	43	43	40	42	40	40	40	37	33	30	30	27
<b>4</b>	<b>7.7</b>	6.4	6.6	6.2	6.2	6.16	6.16	5.94	4.68	4.4	3.75	5.1	4.86	3.9	3.7	3	1.5
<b>5</b>	<b>4</b>	2.9	2.4	1.7	0.8	0.5	0.25	0.15	0.06	0.1	0.04	0					
<b>6</b>	<b>17.5</b>	16.8	12	12	12	11.6	11.6	11.2	8.4	8.4	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	6.9
<b>7</b>	<b>18</b>	17	6	2	0												
<b>8</b>	<b>16.5</b>	15	15	14.1	15	12.5	10	9.2	8	7.2	3.6	3.5	3.2	4	3.8	3.8	2.5
<b>9</b>	<b>8</b>	8	7.2	6	5.3	5.3	3.25	0.5	0.5	0.3	0.09	0.1	0.09	0			
	<b>20</b>	17.5	15	15	12	12	11.2	3.4	1.02	0.9	0.7	0.7	0.65	0.5	0.5	0.25	0
<b>10</b>	<b>5</b>	4.6	4	3	0.5	0											
	<b>8</b>	3.6	3	2.7	2.1	2	1.05	0.75	0.55	0.5	0.5	0.3	0.15	0.3	0.5	0.21	0
<b>11</b>	<b>1.8</b>	1.6	1.5	1	0.5	0.15	0										
	<b>11.9</b>	6.9	6	6	3.6	2.55	0										
<b>12</b>	<b>7.2</b>	6	4.8	3	2	2	1.44	0.84	0.84	0.5	0.5	0.3	0.15	0.1	0		
	<b>15</b>	8.75	5.4	4.2	3.3	2.4	1.8	1.04	1.8	1.35	0.9	0.3	0.4	1.1	0		

La tabla 6, Muestra el porcentaje de cicatrización de cada úlcera de los 12 pacientes con un total de 16 úlceras, 12 de ellas obtuvieron el 100%.

<b>Tabla 6: Porcentaje de cicatrización de úlceras venosa en pacientes tratados con Carboxiterapia, CND, 2017-2019 (n=16)</b>																
<b>Úlceras</b>	<b>No de citas</b>															
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>1</b>	40.0	46.0	57.5	65.0	67.5	66.3	67.5	70.0	70.0	72.0	72.0	73.0	73.0	72.0	95.8	100.0
<b>2</b>	10.7	40.5	61.9	94.0	100.0											
<b>3</b>	0.0	2.1	2.1	8.3	10.4	10.4	16.6	12.5	16.6	16.6	16.6	22.9	31.3	37.5	37.5	43.7
<b>4</b>	17.1	14.3	20.0	20.0	22.9	39.2	39.2	42.5	42.5	48.1	51.3	34.5	36.8	48.6	61.0	80.5
<b>5</b>	27.8	40.0	58.0	80.0	87.5	93.8	96.3	98.5	98.5	99.0	100.0					
<b>6</b>	41.0	31.4	31.4	31.4	33.7	36.0	52.0	52.0	57.1	57.1	57.1	57.1	57.1	57.1	57.1	60.6
<b>7</b>	5.0	66.0	88.0	100.0												
<b>8</b>	9.0	9.0	14.5	9.0	24.0	39.0	44.0	51.0	56.0	78.0	78.0	78.0	80.0	75.0	76.0	84.0
<b>9</b>	0.0	10.0	25.0	34.4	34.4	59.4	93.0	93.0	96.0	98.0	98.0	98.0	100.0			
<b>10</b>	12.5	25.0	25.0	40.0	40.0	44.0	83.0	94.0	95.5	96.5	96.5	96.8	97.5	97.5	98.8	100.0
<b>11</b>	19.0	20.9	40.7	90.1	100.0											
<b>12</b>	55.0	62.5	66.3	73.8	75.0	86.9	90.6	93.1	93.8	96.3	98.1	96.3	93.8	93.8	97.4	100.0
<b>13</b>	11.0	16.0	44.0	72.0	91.6	100.0										
<b>14</b>	42.0	49.0	49.0	69.7	78.6	100.0										
<b>15</b>	16.6	33.3	59.3	72.2	72.2	80.0	88.3	88.3	93.1	93.1	96.6	97.9	98.8	100.0		
<b>16</b>	41.6	64.0	72.0	78.0	84.0	88.0	93.1	88.0	91.0	94.0	98.1	97.3	93.0	100.0		

La tabla 7 muestra a los 15 pacientes tratados con Plasma Rico en Plaquetas con su respectivo tamaño de la úlcera en cm<sup>2</sup> cada una de las 16 sesiones donde se valoró la evolución del paciente, solo 11 pacientes fueron curados con 12 úlceras y 5 cumplieron con todas las sesiones el resto cicatrizó con menos de 16 sesiones.

<b>Tabla 7: Tamaño de úlceras (cm<sup>2</sup>) por insuficiencia venosa en pacientes tratados con Plasma Rico en Plaquetas, CND, 2017-2019 n=15</b>																	
<b>Pacientes</b>	<b>Úlceras al inicio cm<sup>2</sup></b>	<b>No de citas</b>															
		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>1</b>	15.0	8.8	5.4	4.2	3.3	2.4	1.8	1.0	1.8	1.4	0.9	0.3	0.4	1.1	4.5	6.0	5.5
<b>2</b>	15.8	7.5	4.2	3.8	3.8	3.8	3.8	5.0	5.0	10.5	13.5	13.5	14.1	12.5	15.0	15.0	15.0
<b>3</b>	6.0	2.5	1.1	0.3	0.0												
<b>4</b>	3.8	1.4	1.0	0.3	0.3	0.0											
<b>5</b>	24.0	21.2	8.7	3.0	1.0	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0						
<b>6</b>	19.3	18.6	17.5	17.5	14.0	6.3	1.3	0.0									
<b>7</b>	18.0	15.0	12.5	11.0	11.0	13.8	12.7	13.8	12.7	11.7	10.6	6.5	3.5	3.5	3.0	3.0	0.8
<b>8</b>	11.3	6.9	5.4	3.3	3.0	3.0	1.6	16.0	1.0	0.8	0.7	0.3	0.1	0.0			
<b>9</b>	4.2	2.0	2.0	0.3	0.2	0.1	0.0										
<b>10</b>	10.0	9.2	12.0	8.7	4.0	2.3	0.0										
<b>11</b>	9.0	6.8	2.0	0.3	0.1	0.1	0.0										
<b>12</b>	8.0	4.8	2.5	1.0	1.0	0.8	0.4	0.6	0.6	0.4	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0		
<b>13</b>	3.3	0.5	0.0														
<b>14</b>	44.0	46.2	43.5	43.5	41.3	41.3	41.3	35.0	35.0	35.0	34.0	32.5	27.5	26.5	26.5	25.0	25.0
	10.5	10.5	14.3	12.6	12.0	9.9	9.0	9.0	9.0	6.4	6.4	6.4	6.4	9.9	10.5	10.5	10.5
<b>15</b>	4.5	2.9	1.8	0.5	0.0	0.0	0.0										
	10.0	7.6	7.6	5.9	3.9	2.7	1.2	0.2	0.0								

La tabla 8, Muestra el porcentaje de cicatrización de cada úlcera en pacientes tratados con PRP, donde de los 15 pacientes, 2 presentaban 2 úlceras en miembros inferiores con total de 17 úlceras y 12 obtuvieron el 100% cicatrización.

<b>Tabla 8: Porcentaje de cicatrización de úlceras por insuficiencia venosa en pacientes tratados con Plasma Rico en Plaquetas, CND, 2017-2019 (n=17)</b>																
<b>Úlceras</b>	<b>No de citas</b>															
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>
<b>1</b>	41.60	64.00	72.00	78.00	84.00	88.00	93.06	88.00	91.00	94.00	98.13	97.33	93.00	70.00	60.00	63.35
<b>2</b>	52.38	73.30	76.19	76.19	76.19	76.19	68.25	68.25	33.30	14.28	14.28	10.47	20.63	4.76	4.76	4.76
<b>3</b>	58.33	82.00	95.83	100.00												
<b>4</b>	44.00	60.00	90.00	90.00	100.00											
<b>5</b>	11.60	63.50	87.50	95.80	98.95	98.95	99.16	99.50	99.60	100.00						
<b>6</b>	3.63	9.09	9.09	27.27	67.53	92.20	100.00									
<b>7</b>	16.60	60.50	38.80	38.80	23.61	29.72	23.61	29.72	35.22	41.10	63.80	80.50	80.50	83.30	83.30	95.50
<b>8</b>	38.60	52.00	70.60	73.30	73.30	85.70	85.70	91.10	93.30	94.20	97.70	99.20	100.00			
<b>9</b>	52.30	52.30	92.85	96.42	97.85	100.00										
<b>10</b>	8.00	20.00	12.60	60.00	77.50	100.00										
<b>11</b>	25.00	77.70	97.20	99.00	99.00	100.00										
<b>12</b>	40.00	68.75	87.50	87.50	90.62	95.00	92.50	92.50	95.50	98.75	99.50	99.50	99.75	100.00		
<b>13</b>	84.84	100.00														
<b>14</b>	5.00	1.13	1.13	6.25	6.25	6.25	20.45	20.45	20.45	22.72	26.13	38.50	39.77	39.77	43.18	43.18
<b>15</b>	.00	36.00	20.00	14.28	5.71	14.28	14.28	14.28	8.57	8.57	8.57	8.57	5.70	00	00	00
<b>16</b>	60.00	88.80	100.00													
<b>17</b>	24.00	40.60	61.00	73.00	88.00	98.00	100.00									



La tabla 9, muestra el tiempo de resolución de las úlceras con respecto al tipo de terapia, ambas presentaron tiempo de resolución similares, a excepción que la Carboxiterapia resolvió a 2 casos en menos de 1 mes y el plasma solamente a un paciente en menos de 1 mes. Así mismo, la terapia con Plasma fue la única que tardo más de 6 meses para cicatrizar una úlcera. El tiempo promedio de resolución fue de 97 días, el tiempo mínimo fue de 24 días y el máximo fue de 216 días.

<b>Tabla 9: Resolución de úlceras por insuficiencia venosa en pacientes tratados con Carboxiterapia vs Plasma Rico en Plaquetas según el tiempo en meses, CND, 2017-2019 (n=33)</b>				
<b>Resultado</b>	<b>Tiempo de resolución</b>	<b>Terapia</b>		<b>Total</b>
		<b>Carboxiterapia</b>	<b>Plasma</b>	
Resolución total de úlceras	Menos de 1 mes	02	01	03
	1 a 2 meses	02	02	04
	entre 3 a 4 meses	06	07	13
	entre 5 a 6 meses	02	01	03
	Más de 6 meses	0	01	01
	<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>24</b>
Resolución parcial de úlceras	Menos de 1 mes	0	0	0
	1 a 2 meses	0	0	0
	3 a 4 meses	03	0	03
	5 a 6 meses	01	01	02
	Más de 6 meses	0	04	04
	<b>Total</b>	<b>04</b>	<b>05</b>	<b>09</b>

La tabla 10, muestra la percepción que tenían los pacientes sobre la evolución de las úlceras, predominó una percepción positiva ya que se demuestra en el acápite de “Mejor”, esta “Más pequeña”, hay “Menos dolor”. Solo en 5 ocasiones se observó una percepción negativa.

<b>Tabla 10: Percepción del paciente sobre la evolución de la úlcera</b>				
<b>Citas</b>	<b>Igual</b>	<b>Mejor/Más pequeña/Menos dolor</b>	<b>Peor/Mas grande/Más dolor</b>	<b>Total</b>
<b>Cita 1</b>	15	18	0	33
<b>Cita 2</b>	8	25	0	33
<b>Cita 3</b>	3	29	0	32
<b>Cita 4</b>	3	29	0	32
<b>Cita 5</b>	4	26	0	30
<b>Cita 6</b>	6	21	0	27
<b>Cita 7</b>	4	17	0	21
<b>Cita 8</b>	2	16	0	18
<b>Cita 9</b>	3	15	0	18
<b>Cita 10</b>	3	15	0	18
<b>Cita 11</b>	3	13	1	17
<b>Cita 12</b>	4	11	1	16
<b>Cita 13</b>	4	11	1	16
<b>Cita 14</b>	2	11	1	14
<b>Cita 15</b>	1	11	1	13
<b>Cita 16</b>	2	10	0	12

## **Discusión**

El presente estudio fue realizado con el propósito de comparar el uso de dos terapias que en los últimos años han dado buenos resultados en diferentes patologías dermatológicas. La Carboxiterapia según los avances científicos ha demostrado que puede mejorar la circulación en los pacientes con úlceras crónicas de insuficiencia venosa. Estas úlceras se presentan en el 2% de pacientes con insuficiencia venosa crónica, afectan principalmente al sexo femenino como es observado en este estudio, y afectan a un sector de la sociedad, influyendo negativamente en el terreno laboral, sobre todo por las complicaciones dejadas a su evolución natural, se dice que la insuficiencia venosa al principio se tolera, posteriormente se sufre y finalmente incapacita.

Diversos estudios clínicos y experimentales han demostrado el dióxido de carbono aumenta la difusión y el transporte de oxígeno de los capilares y aumenta la presión del mismo en el tejido mal irrigado, como sucede en las úlceras, estimulando así la cicatrización, este aumenta la formación de vasos, la actividad fibroblástica y la síntesis de colágeno, y también mejoran las defensas del huésped contra la infección. Por esto, el CO<sub>2</sub> cumple un papel importante en mejorar la microcirculación y la cicatrización, ya que su suministro en úlceras crónicas puede acelerar el cierre y prevenir complicaciones. También si el tratamiento con Carboxiterapia es realmente efectivo ayudaría biopsicosocialmente a la población que padece de esta patología y sería un aporte a la comunidad científica ya que no hay suficientes estudios realizados sobre este tema, presentando este tratamiento como una alternativa económica, eficaz, y con escasas reacciones adversas.

En este estudio se observó que esta terapia logró curar a 8 pacientes (12 úlceras) de 12 pacientes (16 úlceras), obteniendo una efectividad del 75% en menos de 6 meses. En la literatura internacional es mencionada la carboxiterapia en el manejo de estrías, obesidad, entre otras. Pero escasa información de estudios específicamente del manejo de las úlceras por insuficiencia venosa, Torres del centro mexicano de flebología y estética refirió haber curado a 90 pacientes con úlceras en miembros inferiores, siendo eso el 100% de pacientes curados. (Torres, 2008)

En este trabajo, el resultado pudo ser mejor al tomar en cuenta factores personales del paciente o propios de su enfermedad, así mismo el entorno que les rodea. A pesar de ser una buena opción para el tratamiento de las úlceras se necesita de mayores estudios, con mayores poblaciones y

considerar los criterios de inclusiones, tratando de evitar pacientes con problemas que no ayuden a la curación de la úlcera. Entonces, el dióxido de carbono es un buen recurso terapéutico para el tratamiento de las úlceras crónicas, pero hay que recordar que una úlcera cerrada no es sinónimo de pierna curada, siempre complementar con el tratamiento flebotónicos para evitar recidivas. La úlcera es parte de un todo, ya que pueden darse buenas condiciones locales para su cierre, pero es fundamental el entorno del enfermo, como es el control de los factores que la predisponen como: la obesidad y el sedentarismo.

El otro grupo estudiado en este trabajo recibió el plasma rico en plaquetas (PRP) como tratamiento, son muchos los artículos en los que se recoge la experiencia de distintos autores en el uso de PRP con resultados favorables, inclusive mayor que los abordan la carboxiterapia. Este es una porción de plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación, al tener mayor concentrado de plaquetas (2 a 8 veces sobre el nivel normal, dependiendo del protocolo utilizado) se trata de una fuente de fácil acceso a los factores de crecimiento contenidos en sus gránulos alfa, los cuales se requieren para iniciar, acelerar y mejorar los procesos de cicatrización y de regeneración tisular.

En este estudio, se observó que utilizando esta terapia se logró curar a 11 pacientes (12 úlceras) de 15 pacientes (17 úlceras), obteniendo una efectividad del 70% en el mismo tiempo que la carboxiterapia, a excepción de un paciente que se curó con un periodo mayor de 6 meses. Esto es menor a lo referido por Eppley en un estudio que incluía un total de 71 úlceras crónicas en 41 pacientes en los que se aplicó PRP, se obtuvo una reepitelización satisfactoria en el 90% de los pacientes en una media de 8.6 semanas, sin efecto secundario alguno (Eppley, 2006).

En otro estudio donde se aplicó esta terapia a 80 pacientes, se compararon los efectos inducidos por el PRP respecto a los efectos del tratamiento convencional a nivel histológico. Se evidenció durante 42 días de observación una mayor velocidad en la reepitelización de las úlceras. Dentro de este artículo se recogía también un estudio de casos y controles, con 59 casos de heridas con mala cicatrización tratados con PRP. En este caso se obtuvo como resultado una mejora de la tasa de curación y de epitelización de las úlceras, una reducción de la duración de la cirugía, una

menor estancia hospitalaria postoperatoria, menor edema y equimosis, y un menor exudado. (Hom, 2008)

Es evidente en este estudio que existe una ligera superioridad con la carboxiterapia solo por tener un mayor porcentaje de efectividad y haber mejorado en los pacientes en menor tiempo. Se acepta la hipótesis de investigación planteada en este estudio, sin embargo, estos resultados no pueden determinar si esta inferencia es real, porque se tendrían que dar un mayor seguimiento con un mayor número de pacientes. Una de las mejoras es igualar la cantidad de pacientes tanto para carboxiterapia y para PRP.

Otro aspecto a valorar es que el uso del plasma está bien documentado en esta patología, existen diversos estudios publicados en revistas internacionales, con suficiente auge para determinar su utilización, mientras que la carboxiterapia existe una escasez de estudios en el manejo de las úlceras no así para otras patologías y que estos no están publicados en revistas científicas de gran prestigio.

Con respecto a la percepción que tuvimos los pacientes sobre los tratamientos, es muy llamativo que la categoría “Peor, más dolor, más grande” fue referida solo con los pacientes que recibieron la terapia con Plasma rico en plaquetas, algo inusual porque el producto es autólogo, no debería de producir malestares. Además, ningún estudio ha demostrado de forma inequívoca que el uso de factores de crecimiento provoque que el tejido malignice, ni otras complicaciones de menor relevancia clínica como queloides o hipergranulación de los tejidos. Hasta ahora, la mayoría de los estudios realizados apoyan su uso en úlceras crónicas de evolución tórpida, junto con medidas de cuidado adecuadas. Dado que la incidencia y prevalencia de esta patología va en aumento y supone un importante gasto sanitario, la aplicación de este tipo de tratamiento alternativo de bajo costo mediante una técnica mínimamente invasiva para el paciente, que consigue aumentar la velocidad de reepitelización, puede ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

La comparación del test de la percepción en la categoría de “Igual” y “Mejor, más pequeña, menos dolor” fue muy similar en ambos tratamientos, sin embargo solamente en el grupo tratado

con carboxiterapia los pacientes tuvieron una mejoría paulatina de los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica a medida que avanzaban las sesiones de tratamiento, mejoría del dolor, edema y calambres en miembros inferiores. Esto debe tomarse en cuenta para futuras investigaciones que aborden ambas terapias, es necesario investigar más, con más pacientes. Es necesario en nuestro medio seguir investigando sobre la Carboxiterapia y el PRP, darle seguimiento, y tratar la insuficiencia venosa desde el punto de vista integral y preventivo, no para solo tratar una deformación estética de la piel, sino al paciente en todo su conjunto.

## **Conclusiones**

1. Las características sociodemográficas predominantes fueron: en el grupo etario de 61 a 70 años en pacientes con carboxiterapia (Grupo A) y el grupo mayor de 71 años en pacientes con plasma rico en plaquetas (Grupo B), el sexo femenino, la procedencia urbana, y la ocupación ama de casa.
2. El 60.6% de pacientes no tenía enfermedades concomitantes y el tiempo de evolución de las úlceras que predominó fue el de menor a un año.
3. Entre las características clínicas de las úlceras predominaron en el grupo A el tamaño de úlceras de 11 a 20 cm<sup>2</sup> predominaban las úlceras con mayor tamaño y de 6 a 10 cm<sup>2</sup> en el grupo B, la forma ovalada, el borde neto, la profundidad menor de 5 mm, fondo regular, la base de pigmentación ocre y el contorno rosado.
4. Los exámenes de laboratorio sanguíneos predominaron en los valores normales y la bacteria mayormente encontrada en los cultivos fue la *Pseudomona aeruginosa*. El hallazgo por doppler que predominó fue la insuficiencia venosa superficial y profunda severa más adenopatías y edema en los tejidos.
5. La Carboxiterapia curó a 12 úlceras por insuficiencia venosa en 12 pacientes con un total de 16 úlceras en un periodo menor a 6 meses y el uso del Plasma rico en plaquetas curó a 12 úlceras de 15 pacientes con 17 úlceras en donde algunas de las úlceras tardaron más de 6 meses en cicatrizar, en promedio aproximado de 97 días para ambos tratamientos.
6. La percepción que predominó en la evolución del tratamiento fue la categoría “sentirse mejor, con menos dolor y con la úlcera disminuyendo de tamaño”, solo el grupo tratado con plasma rico en plaquetas presentó una percepción negativa en 5 ocasiones durante su seguimiento, los pacientes tratados con carboxiterapia tuvieron mejorías de los síntomas relacionados a la insuficiencia venosa crónica, menos dolor, menor edema de la extremidad, disminución de calambres.

## **Recomendaciones**

### **A las autoridades del Ministerio de Salud**

- Considerar los resultados de este trabajo para brindarlos a los pacientes en el abordaje de la úlceras por insuficiencia venosa utilizando cualquiera de las dos terapias estudiadas tomando en cuenta el costo y el tiempo de resolución.
- Desarrollar un protocolo de atención médica para el abordaje con Carboxiterapia y/o PRP teniendo en cuenta estudios como este en su elaboración.
- Actualización de la normativa 045 Protocolo de manejo de las úlceras por presión y las úlceras por insuficiencia venosa hecho en el año 2010, tomando en cuenta las nuevas opciones terapéuticas y la participación del Centro Nacional de Dermatología, en donde esta patología forma parte de los principales motivos de consulta de la población nicaragüense.

### **A la Universidad**

- Incentivar a los próximos residentes continuar investigaciones comparativas en las terapias para determinar la seguridad y eficacia de los tratamientos.
- Promover la publicación de los resultados en revistas internacionales para dar a conocer el trabajo realizado en el Centro Nacional de Dermatología.
- Promover las investigaciones relacionadas con el uso del PRP y/o la carboxiterapia y las alternativas de tratamiento que ofrecen.

### **Al Centro Nacional de Dermatología**

- Considerar implementar el uso de carboxiterapia en úlceras por insuficiencia venosa crónica, como alternativa efectiva, de bajo costo, con pocas reacciones adversas y que aporta grandes beneficios en cuanto a la disminución de signos y síntomas de la enfermedad venosa crónica, teniendo en cuenta las características individuales de los pacientes, las posibilidades de apego al procedimiento y el cumplimiento de las medidas generales de tratamiento.



## **Referencias Bibliográficas**

Abramo C. (2011) Carboxiterapia en úlceras crónicas de miembros inferiores . Instituto de Asistencia en Cirugía Plástica de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil Rev. Bras. Cir. Plást; 26(2): 205-10

Ávila A, Álvarez F, Vélez M, Palacios C. (2018) Plasma rico en plaquetas. Consideraciones para su uso en dermatología. Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana 2018; 46 (2): 87-92. Medellín, Colombia.

Brandi C. (2010) El papel de la terapia de dióxido de carbono en el tratamiento de heridas crónicas, Unidad de Cirugía Plástica, Universidad de Siena, Santa MariaAlle el Hospital Universitario Scotte, Siena, Italia.

Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. (2004) Dermatología. España. Elsevier . Primera edición. Pág. 1631-1643.

Burnand KG, Whimster I, Naidoo A. (1982) Fibrina pericapilar en la piel de la úlcera que devengan de la pierna: la causa de lipodermatoesclerosis y ulceración venosa. Br Med J (Clin Res Ed); 285: 1071-2.

Conde E. (2013) Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología, E. Conde Montero, M.E. Fernández Santosy R. Suárez Fernández, Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España, Unidad de Producción Celular y Medicina Regenerativa, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España.

Dalmaus J. (2010) Factores de crecimiento (GF) y Plasma rico en Plaquetas (PRP). Barcelona, España.

Echeverría J. (2007) Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas. Cirugía plástica ibero latinoamericana. v.33 n.3 Madrid jul.-sep. <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922007000300002>

Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. (2006) Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. Plast Reconstr Surg; 118: 147e-159e.

Etulain J. (2016). Plasma Rico en Plaquetas: Fundamento de su mecanismo de acción. HEMATOLOGÍA, Volumen 20. Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT: 91-103. Buenos Aires, Argentina.

Grossi, G (2009). Manejo del paciente con úlcera de miembros inferiores. Trabajo final de la

Carrera de Posgrado en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. España.

Hom DB, Linzie BM, Huang TC. (2007) The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg*; 9: 174-183.

Knighton D. (1982) MD., Thomas K. Hunt, y cols. *Annals of surgery*. Vol. 196, No 4. Role of platelets and fibrin in the healling sequence.

Lifsitz S, Lifsitz A, Chávez C. (2007) Nuevas tendencias terapéuticas. Investigación preliminar úlceras vasculíticas y úlceras venosas de evolución tórpida. Su tratamiento mediante factores de crecimiento derivado de plaquetas autólogas. Estudio piloto. Instituto de Flebología& Estética, Hospital Privado del Sur; Laboratorios IACA Bahía Blanca- Argentina.  
[http://www.sflb.com.ar/revista/2007\\_02\\_06-06.pdf](http://www.sflb.com.ar/revista/2007_02_06-06.pdf)

Martínez J, Cano J, Gonzalo J, Campo J, esparza G. (2002) ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? *Medicina oral*; 7: 375-90

Morales M. (2015). Respuesta al tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas, versus Plasma Rico en Plaquetas más regeneradores celulares, en pacientes con úlceras crónicas por Insuficiencia Venosa, del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo.  
<http://repositorio.unan.edu.ni/1582/1/64473.pdf>

Nettel F (2013). Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas. *Revista Mexicana de Angiología*; 41(3): 95-126.

Piazzolla L. (2011). Estudo da evolução de úlceras vasculares sob a ação de carboxiterapia, Universidade de Brasília-UnB Facultad de de Medicina Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Brazil.

Revuelta MP (2007). Uso de plasma autólogo rica en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas. Cantabria España. *Nubero científica*.  
<http://www.enfermeriacantabria.com/enfermeriacantabria/web/articulos/8/56>

Rodríguez J, Palomar M, García J. (2012) Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*; 34(1):8–17. [www.elsevier.es/com](http://www.elsevier.es/com)

Rodríguez N. (2012) Uso de plasma autólogo rico en plaquetas en úlceras de difícil cicatrización. Reporte de un caso, Nadia Janette Rodríguez-Zendejas, José Contreras Ruiz, Ximena Garrido Espíndola, Mirza Romero-Valdovinos, Adriana Lozano Platonoff, Hospital General «Dr. Manuel Gea González». México, D.F. México.

Salazar A. (2013) Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores, A.E. Salazar-Álvarez, L.F. Riera-del-Moral, M. García-Arranz J. Álvarez-García, N.A. Concepción-Rodríguez y L. Riera-de-Cubas. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, Laboratorio de Terapia Celular, Hospital Universitario La Paz, Madrid España.

Sánchez E, Fernández J. D, Izaguirre N. S. (2017). Tratamiento de úlcera posflebítica con plasma rico en plaquetas y autoinjerto de piel. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos. Medisur vol.15 no.3, may.-jun. 2017.

Sinožić T. (2013) Carboxiterapia: terapia de apoyo en el tratamiento de heridas crónicas. Acta Med Croatica, 67 (Supl. 1) 137-141, Mošćenička Draga, Hrvatska.

Torres J. (2008) La carboxiterapia en el tratamiento de las úlceras. Revista panamericana de flebología y linfología. Toluca, México.

Tropper F. (2009) Carboxiterapia, una nueva herramienta en tratamientos dermoestéticos, XV Reunión Internacional de Terapéutica Dermatológica, Argentina.

Varlaro G. (2007) Carboxiterapia: efectos sobre la microcirculación y su uso en el tratamiento del linfedema grave. Departamento de Ciencias Quirúrgicas, Universidad de Perugia, Italia.

Wollina H (2004). La aplicación transdérmica de CO2 en las heridas crónicas. Departamento de Dermatología, Departamento de Terapia Física, Hospital Dresden-Friedrichstadt, y el Instituto de Terapia Física de la Universidad de Jena, Jena, Alemania. Junio

Wyley J. (2016) Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds (Review), The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Wolff G (2009). Dermatología en Medicina General. Editorial Médica Panamericana. Séptima edición. Pág. 1679-1686.

## **Anexos**

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Respuesta al tratamiento con Carboxiterapia, versus plasma rico en plaquetas, en pacientes con úlceras crónicas por Insuficiencia Venosa, del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, en el período comprendido entre Junio 2017 y Enero 2019.

En el presente es un estudio habrán dos grupos al grupo A y grupo B que serán seleccionados aleatoriamente. El grupo A, se realizará la aplicación de carboxiterapia (CO2) se aplicará inyectado por vía subcutánea en el lecho de las úlceras de dichos pacientes, una vez a la semana como tratamiento de su patología. Será aplicado máximo 16 sesiones semanales.

Al grupo B se aplicará plasma rico en plaquetas, se extraerán muestras de sangre a los pacientes involucrados, la cual será procesada en el laboratorio del CND para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP), que posteriormente se aplicará inyectado en el lecho de las úlceras de dichos pacientes, cada 2 semanas como tratamiento de su patología. Será aplicado máximo de 16 sesiones.

El paciente en cualquier momento tiene el derecho de abandonar o retirarse del estudio, si así lo desea. Los posibles beneficios son reducción del área o volumen de la úlcera, con cicatrización parcial o total en menos tiempo, con respecto a los tratamientos convencionales antes usados por el paciente, ningún costo monetario, mejoría en la calidad de vida desde el punto de vista físico, emocional y económico.

Puede presentar posibles complicaciones como: Riesgo de infección, como en cualquier procedimiento invasivo.

Manifiesto que el profesional de salud y funcionario del Centro Nacional de Dermatología, \_\_\_\_\_ me ha explicado la siguiente información sobre el procedimiento que se me va a realizar y lo eximo de responsabilidades por alguna complicación. Por voluntad propia y consciente de lo que se me ha explicado firmo este documento en el municipio de \_\_\_\_\_ a los \_\_\_\_\_ días del mes \_\_\_\_\_ del 201 \_\_\_\_\_

Firma o huella digital del paciente Cédula de identidad: \_\_\_\_\_

Firma de familiar o acompañante Cédula de identidad: \_\_\_\_\_

## **Cuestionario para recolección de información**

Respuesta al tratamiento con carboxiterapia, versus plasma rico en plaquetas, en pacientes con úlceras crónicas por Insuficiencia Venosa, del Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, en el período comprendido entre Junio 2017 y Enero 2019.

Número de expediente \_\_\_\_\_ Ficha N° \_\_\_\_\_

### **I. Características sociodemográficas**

1. Edad \_\_\_\_\_ años.

2. Sexo 1. Masculino \_\_\_\_\_ 2. Femenino \_\_\_\_\_

3. Procedencia 1. Urbano \_\_\_\_\_ 2. Rural \_\_\_\_\_

### **4. Ocupación**

1. Jubilado \_\_\_\_\_ 2. Trabaja por cuenta propia \_\_\_\_\_ 3. Obrero \_\_\_\_\_ 4. Ama de casa \_\_\_\_\_

### **5. Antecedentes personales patológicos o padecimientos actuales**

Hipertensión arterial \_\_\_\_\_ Diabetes Mellitus \_\_\_\_\_ Artritis \_\_\_\_\_

Alergias \_\_\_\_\_ Anemia \_\_\_\_\_

### **II. Características de la úlcera**

. Tiempo de evolución \_\_\_\_\_ meses/años

. Tamaño de la úlcera \_\_\_\_\_ cm<sup>2</sup>

. Forma a. Redonda \_\_\_\_\_ b. Ovalada \_\_\_\_\_ c. Irregular \_\_\_\_\_

. Bordes a. Netos \_\_\_\_\_ b. Sobre elevados \_\_\_\_\_

- . Profundidad en cm \_\_\_\_\_
- . Fondo a. Anfractuoso \_\_\_\_\_ b. Regular \_\_\_\_\_
- . Contorno
  - Rosado \_\_\_\_\_
  - Eritematoso \_\_\_\_\_
  - Blanquecino \_\_\_\_\_
  - Violáceo \_\_\_\_\_
- . Base
  - a. Pigmentación ocre \_\_\_\_\_ b. Lipodermatoesclerosis alba \_\_\_\_\_

III. Evaluación de la úlcera (evolución durante el tratamiento) # de sesión

Fecha							
	Medida inicial	Evaluación 1	2	3	4	5	6
Medida en centímetros							
Medida en centímetros cuadrados							
Porcentaje de cicatrización							

Fecha									
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Medida Cm									
Medida Cm2									
% Cicatrización									

IV. Percepción del paciente sobre la evolución de la úlcera

Fecha																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Igual																
Mejor/ Más pequeña/ Menos dolor																
Peor/ Más grande/ Más dolor																



## **Control fotográfico de pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica tratados con carboxiterapia**

**Antes**

**Después**

Paciente N° 1 IJB



Paciente N° 2 FMM

Úlcera 1



Úlcera 2



Paciente N° 3 AJM





Paciente N° 4 SJCG



Paciente N° 5 GMRO



Paciente N° 6 LMCP

Úlcera 1



Úlcera 2





Paciente N° 7 OEOS



Paciente N° 8 JRCA

Úlcera 1



Úlcera 2



Paciente N° 9 TCEL



Paciente N°10 ZGTZ

Úlcera 1



Úlcera 2





Paciente N°11 CJMT



Paciente N° 12 BMBA





**Control fotográfico de pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica tratados con Plasma rico en plaquetas**

Paciente N° 1 FSF



Paciente N° 2 ESUA

Úlcera 1



Úlcera N° 2



Paciente N° 3 RVEA





Paciente N° 4 LSL

Úlcera 1



Úlcera 2



Paciente N° 5 ESME



Paciente N° 6 RBUM





Paciente N° 7 MAM



Paciente N° 8 CMRZ



Paciente N°9 OML



Paciente N° 10 MCCA





Paciente N° 11 LCVP



Paciente N° 12 NLAG



Paciente N° 13 BVGS



Paciente N° 14 AFGG





Paciente N° 15 ASB





