

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN – Managua**

Facultad de Ciencias Médicas.



Tesis para optar al título de especialista en Dermatología

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.

Autora:

Dra. María de los Ángeles Morales Blanco

Tutora:

Dra. Rosa Carolina Wilson Gómez.

Dermatóloga

Asesor metodológico

Dr. Juan Centeno Chavarría

Máster en Salud Pública

UNAN - León

Managua, Febrero de 2016

Dirección General de Docencia e Investigaciones – MINSA
Centro Nacional de Dermatología
“Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”

TRIBUNAL EXAMINADOR

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEON

Dra. María de los Ángeles Morales Blanco

No. cédula: 888-091186-0001T culminó la Especialidad de *Dermatología*

en el año Académico: **2013 - 2016**

Realizó Defensa de Tesis Monográfico **“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, EN EL PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE ABRIL 2014 – OCTUBRE 2015”.**

En la ciudad de: Managua

Fecha: Martes / 23 / Febrero / 2016

día mes año

Dra. Elvia Martínez Morales
Nombre y apellidos

Firma del Presidente

Dra. Karla Duarte Osorio
Nombre y apellidos

Firma del Secretario

Dra. Perla Baltodano González
Nombre y apellidos

Firma del Vocal

Dra. Perla Baltodano González
Responsable de Posgrado CND

Dra. María Eugenia Medina Zepeda
Directora General

Opinión del tutor

La insuficiencia venosa de miembros inferiores y presencia de úlceras crónicas secundarias a esta, es una de las patologías más invalidantes, con largos períodos de tratamiento y complicaciones tales como procesos infecciosos a repetición, deformación de miembros inferiores y pérdida de la marcha, causante de ausentismo laboral; fenómenos que impactan y disminuyen la calidad de vida de los pacientes.

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

La aplicación de Plasma Rico en Plaquetas es una técnica rápida, segura, accesible en nuestras unidades de salud, que ha demostrado cicatrización en períodos cortos de tiempo y alivio de los síntomas en úlceras por insuficiencia venosa. Por ello es importante la realización de estudios, que basados en problemas de salud, de la mano de la experiencia de colegas de América Latina, hemos investigado y retomado la puesta en práctica de terapias utilizadas de alguna manera en el pasado, y así ofrecer alternativas de tratamiento que alivien de forma integral la salud de los pacientes.

En este estudio se ha logrado demostrar la efectividad del Plasma Rico en Plaquetas y deja por sentado bases que permiten recomendarlo como tratamiento efectivo, sin riesgos para la salud del paciente y de bajo costo.

Dra. Rosa Carolina Wilson Gómez

Dermatóloga

Resumen

La úlcera venosa de los miembros inferiores es una patología frecuente. Genera altos costos en cuanto a calidad de vida, incapacidad laboral y recursos médicos.

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. Ha sido utilizado 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. Se reportan grandes beneficios con el uso de PRP, por su bajo costo, falta de efectos adversos y excelentes resultados.

Con esta investigación se determinó la efectividad del PRP versus PRP más regeneradores celulares, en úlceras por insuficiencia venosa crónica, en pacientes del Centro Nacional de Dermatología, en el período que va de abril 2014 – abril 2015.

Se trata de 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.

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.

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.

Agradecimiento

Agradezco a:

Dios, por su infinito amor, misericordia y bendiciones a lo largo de mi formación y mi vida entera.

Mis padres, Eugenio y Georgina, por su amor incondicional, apoyo, consejos, paciencia. Son pilares fundamentales en mi vida, inspiración, fuerza y refugio.

Mis tíos Francisco y Gloria, por darme abrigo y su cariño sincero.

Mi tutora Dra. Rosa Carolina Wilson y asesor Dr. Juan Centeno, por transmitirme sus conocimientos, brindarme su apoyo y trabajar a mi lado con paciencia y dedicación.

Las pacientes que participaron en el estudio por su confianza, cariño, paciencia y perseverancia.

Personal del laboratorio del Centro Nacional de Dermatología, a enfermeras y secretarías clínicas.

Todas las personas que han contribuido para que este estudio fuera llevado a cabo.

Muchas gracias.

Dedicatoria

Con infinita gratitud y humildad a Dios, nuestro señor, por darme la vida, por llenar cada uno de mis días con bendiciones, por darme la fuerza y la voluntad para levantarme en cada caída, por llevarme en brazos cuando sentí desfallecer, por enviarme ángeles y seres maravillosos que han llenado mi vida de momentos felices, por permitirme escalar un peldaño más en mi formación profesional. Sin él nada hubiese sido posible.

Índice

I	Introducción-----	1
II	Antecedentes -----	2
III	Justificación -----	7
IV	Planteamiento del problema -----	9
V	Objetivos -----	10
VI	Marco Teórico -----	11
VII	Hipótesis -----	34
VIII	Diseño Metodológico -----	35
XIX	Resultados -----	42
X	Análisis y discusión de resultados -----	60
XI	Conclusiones -----	65
XII	Recomendaciones -----	66
XIII	Bibliografía -----	67
XIV	Anexos -----	70

Introducción

La úlcera venosa de los miembros inferiores es una patología frecuente. Los costos que genera en términos de deterioro de calidad de vida, pérdida de capacidad laboral y recursos médicos, son muy altos. (1)

Su etiología y fisiopatología están íntimamente relacionadas con la hipertensión venosa retrógrada, responsable en desencadenar profundas alteraciones en la microcirculación, que conducen finalmente a las lesiones tróficas graves de la piel y el tejido celular subcutáneo. (1)

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. (2)

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. (3)

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. (3)

La literatura reporta grandes beneficios con el uso de PRP, por su bajo costo, falta de efectos adversos y excelentes resultados; y en Nicaragua no se cuenta con estudios al respecto. Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo principal, valorar la respuesta al tratamiento con PRP, en pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica del Centro Nacional de Dermatología, con el propósito de brindar alternativas menos costosas y con excelentes resultados para la recuperación de los pacientes, además de contribuir con el desarrollo científico de nuestro centro y por tanto de nuestro sistema de salud.

Antecedentes

El Plasma Rico en Plaquetas es un derivado sanguíneo, obtenido mediante centrifugación, que contiene una alta concentración de plaquetas, las cuales poseen elevadas cantidades de factores de crecimiento y tiene la capacidad de facilitar la cicatrización de heridas. (4)

El conocimiento de los factores de crecimiento en la práctica clínica no es un hecho nuevo. Ya desde los trabajos de Cohen y Levi-Montalcini, en la década de los 50 en relación con factores de crecimiento nervioso, que les condujo a la concesión del Premio Nobel en 1986, así como la descripción del factor de crecimiento epidérmico por Cohen en 1962, suponen dos hitos básicos en el desarrollo de este tipo de tratamiento clave en los fenómenos reparativos. Específicamente en relación con los factores de crecimiento derivados de plaquetas son destacables los trabajos de Raines y Ross, y de Bowen-Pope y Ross, en los que se analiza de forma detallada tanto la definición de los mismos como su capacidad de unión a células cultivadas. 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, e incluso en el capítulo de la Cirugía Estética, como elemento coadyuvante en la infiltración de grasa autóloga en rellenos faciales, en la realización de estiramientos faciales o en el tratamiento de heridas crónicas. (5)

El plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) se utilizó por primera vez en el campo de la cirugía oral. Sus predecesores fueron, el adhesivo de fibrina, utilizado como hemostático y adhesivo quirúrgico, el fibrinógeno autólogo, con el que se preparaba el gel de fibrina autóloga. (6)

En los últimos años se han realizado muchos tratamientos en varias especialidades como: Odontología, Dermatología, Cirugía Plástica, Estomatología, Otorrinolaringología, Urología, Oftalmología y Neurocirugía. (6)

En 1982, Knighton lo aplica como acelerador en la cicatrización de heridas. (7)

Más adelante, en 1990, es utilizado en cirugía como regenerador tisular. (7)

Eduardo Anítua, en 1999, describió un método de preparación de PRP en tubo, con el que se obtiene un producto libre de glóbulos blancos y hematíes. Lo emplea en cirugía maxilofacial y es difundido en España. (7)

Posteriormente 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 ligamentoplastias del Ligamento Cruzado Anterior. En 2005, es aplicado en patología degenerativa articular: artrosis de rodilla y cadera, también en tendinitis, lesiones musculares, entre otras. (7)

En el año 2007 se combina con el ozono para potenciar sus efectos y mejorar su protección antimicrobiana. (7)

Revuelta MP y colaboradores, en el año 2007, en España, publican: “Uso de plasma autólogo rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas” y observan que tras la aplicación del PRP sobre el lecho de la úlcera, se produjo una evolución favorable, notando que 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 (luego de la segunda aplicación) se aprecia una reparación en el centro de la lesión. La satisfacción subjetiva de la paciente fue alta. (8)

En 2007, en el Instituto de Flebología & Estética, Hospital Privado del Sur; Laboratorios IACA Bahía Blanca, 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 este se incluyeron 20 pacientes (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. (9)

En 2007 Montón Echeverría en España publicó “Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas”, concluyendo que se produjo una reducción importante en magnitud, aunque no significativa, del tiempo transcurrido hasta la curación en los pacientes tratados mediante PRP (media 2,6 meses) frente al tiempo previo (11,9 meses). Esta mejoría se logró en el 72% de los pacientes (n=108) mediante una única aplicación de PRP, solo o combinado. No reportan efectos secundarios derivados de la obtención ni de la aplicación del PRP en ningún paciente. ⁽⁵⁾

En 2008, en un estudio de Cochrane, “El plasma rico en plaquetas, una alternativa al tratamiento de úlceras crónicas” publicado por Navas H en Caracas, se revisaron 37 estudios prospectivos, de los cuales 5 trataban de úlceras diabéticas crónicas, los cuales mostraron mejoría en el 95% de los casos, no solo en la cicatrización, sino en calidad de vida, cuando se usaba PRP. Se compararon diferentes técnicas para el tratamiento de las úlceras crónicas diabéticas, y resultó ampliamente favorecido el uso de PRP, desde el punto de vista de efectividad y de costo total de tratamiento. ⁽¹⁰⁾

En 2012, en Madrid, España, se publicó en el Journal of Vascular Surgery: “Plasma rico en factores de crecimiento para úlceras venosas,” arrojando excelentes resultados, dados por una mejoría significativa en la evolución de la cicatrización, consiguiendo incluso el cierre completo de úlceras con 8 años de evolución en tan solo 3 meses. Pero lo más interesante del trabajo fue que en el 100% de los pacientes la mejoría del dolor fue espectacular. ⁽¹¹⁾

El 25 de octubre de 2012, en México, en el Instituto Nacional de Rehabilitación, se realizó un estudio: “Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa”, que incluyó 49 pacientes con heridas crónicas de diversas etiologías y demostró algún grado de mejoría al usar PRP (reducción de área, volumen o cierre de la herida) en el 97% de los casos independientemente de la herida. ⁽¹²⁾

En 2012, Vega publica, en la revista Mexicana de Angiología, un estudio analítico prospectivo, en el que se incluyeron 24 pacientes diabéticos, con edades entre 30 a 85 años, portadores de úlceras isquémicas en miembros, no candidatos a revascularización. Se manejaron con una sola infiltración perilesional de 20-30 ml de plasma rico en plaquetas. Los resultados se evaluaron a ocho semanas de la aplicación. Se hizo un registro del tamaño de la úlcera en mm² antes del tratamiento y a ocho semanas postinfiltración, estableciéndose una diferencia entre ambas mediciones. El tratamiento se consideró eficiente si $p < 0.05$; el análisis se realizó mediante una prueba estadística no paramétrica (Wilcoxon Rank Test) con un intervalo de confianza de 99%. Después de ocho semanas de seguimiento postinfiltración se reportó reducción del tamaño de la úlcera en 79.2% (n = 19) ($p = 0.000$), cicatrización en más de 70% de la perimetría; en el restante 20.8% (n = 5) no disminuyó el tamaño de la úlcera y fue necesario realizar cirugía radical en la extremidad. Se concluyó que el factor de crecimiento contenido en el plasma rico en plaquetas es una alternativa terapéutica autóloga e inocua que en el estudio mostró una eficacia de 79.2% en la cicatrización de úlceras isquémicas en pie diabético. ⁽¹³⁾

En octubre 2012, Álvarez y colaboradores, en Madrid España, publican un estudio llamado "Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas", que incluyó 5 pacientes, atendidos en la consulta del servicio de Dermatología del Hospital Sanitas, La Moraleja. Se trataba de 12 pacientes con úlceras cutáneas con mala respuesta a tratamientos convencionales. Fueron tratados con plasma rico en plaquetas, obteniendo la curación precoz en el 100% de los casos. ⁽¹⁴⁾

2013, Salazar-Álvarez AE, et al. "Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores". Realiza de un estudio prospectivo donde 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. Se evidenció una disminución estadística-

mente significativa del dolor ($p < 0,05$) y mejoría mental y física de la calidad de vida ($p < 0,05$), además de una reducción media en el área de las úlceras del 60%, con 5 cicatrizaciones completas y no se registraron efectos adversos. (3)

Justificación

Las úlceras crónicas de las piernas son heridas abiertas, que no han cicatrizado tras un periodo de seis semanas. (15)

La úlcera venosa es una manifestación clínica severa de la insuficiencia venosa crónica (IVC). Según las series, es responsable del 54-76% de todas las úlceras crónicas de miembros inferiores. Se desconoce la prevalencia exacta de las úlceras venosas de la pierna, pero en diferentes estudios europeos oscila entre el 0,18 y el 1%. En Estados Unidos se estima que existen entre 600.000 y 2,5 millones de casos, lo que conlleva a la pérdida de 2 millones de días laborales. La prevalencia en Latinoamérica se estima entre el 3 y 6%. Existe frecuencia epidemiológica de úlceras de origen venoso en todos los estratos sociales y económicos de Latinoamérica. En algunos países se asocia más con aquéllos de bajo poder adquisitivo y rural. (1, 2, 15)

Constituye un grave problema tanto para el paciente en términos de calidad de vida (dolor, discomfort, trastornos tróficos, etc.) y potenciales complicaciones en su estado de salud (infecciones locales, sistémicas, polimedicación, etc.) como para la salud pública, por tratarse de una enfermedad crónica recidivante, con alto requerimiento de recursos humanos y materiales de curación muchas veces costosos. Adicionalmente merece especial mención el impacto de esta enfermedad en referencia al ausentismo y costo laboral. (2)

Por otra parte, el manejo del paciente con úlcera venosa crónica de miembros inferiores es muy heterogéneo, con falta de criterios unificados y acciones, sustentadas muchas veces en la experiencia personal o la tradición, sin desarrollo y/o aplicación de evidencia científica confiable, lo que acarrea dificultades a la hora de valorar la eficiencia de los mismos. (2)

Nicaragua no es la excepción a lo anteriormente expuesto y no se cuenta con estadísticas en cuanto a la prevalencia de las úlceras por insuficiencia venosa; sin embargo en el Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez

Urcuyo (CND), las úlceras de piernas ocupan el décimo primer lugar de morbilidad en Consulta Externa.

Para el año 2011 en el mismo centro se hicieron 5820 curaciones y para el 2012 estas aumentaron a 7248, lo que genera gran inversión en lo que se refiere a insumos médicos, fármacos y personal.

No está de más mencionar que la mayoría de los pacientes que son atendidos en el CND pertenecen a las clases sociales menos favorecidas, y presentan grandes dificultades para la adquisición de los fármacos, materiales de reposición, y por tanto su tratamiento y recuperación son más largos y difíciles, empeorando de esta manera su calidad de vida y por consiguiente su situación económica, creándose así, un círculo vicioso entre la pobreza y agravamiento de su estado de salud.

Puesto que la literatura revisada reporta grandes ventajas en cuanto al uso de PRP, por su bajo costo y los beneficios en cuanto a tiempo de recuperación y pocos o ningún efecto adverso, nos propusimos realizar un estudio sobre el mismo, con el fin de 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

¿El plasma rico en plaquetas solo, es tan efectivo o más, que el plasma rico en plaquetas y regeneradores celulares?

Objetivos

Objetivo general

Comparar la 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 que va de abril 2014 – abril 2015.

Objetivos específicos

- 1.- Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
- 2.- Caracterizar las úlceras presentadas por los pacientes a tratar.
- 3.- Determinar la evolución de las úlceras una vez iniciado el tratamiento.
- 4.- Valorar la efectividad subjetiva del tratamiento, expresada por los pacientes a los que se aplicará PRP.

Marco teórico

Las úlceras de las piernas afectan al sistema de asistencia sanitaria porque requieren una atención médica especializada y por el gasto que supone el material médico necesario para su tratamiento, aparte del sufrimiento que causan al paciente. (15)

Una úlcera se define como una herida en la que existe pérdida de tejido epidérmico y dérmico, y se diferencia de una erosión, en que en esta última sólo existe pérdida de tejido epidérmico. (15)

Otros la definen 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. (1)

Epidemiología

Se considera que el 2 a 3% de la población tiene una úlcera de origen venoso, lo que representa el 70% de todas las úlceras de pierna. (1)

La prevalencia exacta se desconoce. En diferentes estudios europeos oscila entre 0,18 y el 1%. En Latinoamérica la prevalencia se estima entre el 3 y 6%. (1,15)

La prevalencia aumenta con la edad de la población, así lo demuestra un estudio que observó que más del 85% de los pacientes afectados, eran mayores de 64 años. (15)

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 o su entorno. Dentro de estos factores se mencionan:

- Edad.
- Sexo. (mujeres)
- Multiparidad.
- Obesidad.
- Sedentarismo.
- Antecedentes de heridas graves en las piernas.
- Trombosis venosa profunda y/o flebitis.
- Posiciones.
- Condiciones laborales.
- Alteraciones hormonales.
- Estado funcional de la bomba muscular.
- Herencia y genética.
- Comorbilidades. ⁽¹⁾

Fisiopatología

La fisiopatogenia de la úlcera venosa y de la insuficiencia venosa crónica 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. ⁽²⁾

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 regrese 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 retrógrado hacia el sistema venoso superficial. (2)

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. (2)

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, fibrosis, o neuropatía. (2)

Con el aumento de la presión venosa capilar suceden una serie de eventos que finalmente producen fibrosis del tejido circundante con la 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: "Teoría del anillo de fibrina pericapilar y anomalías en la fibrinólisis". Ellos sugieren que dicho anillo formaría una barrera mecánica

para la difusión de oxígeno y nutrientes, resultando en la muerte celular y ulceración. (2,15)

Falanga y Eaglstein, plantearon la hipótesis de que le fibrinógeno y otras macromoléculas fugadas como la albúmina y la alfa 2 macroglobulina , atrapan los factores de crecimiento, de modo que no pueden ejercer sus funciones de reparación tisular. (15)

En 1988, Coleridge Smith y col, 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. (2)

Otra hipótesis afirma que las células presentes en las heridas crónicas, como son las úlceras venosas, presentan defectos intrínsecos que provocan la incapacidad de desencadenar los fenómenos necesarios para la correcta cicatrización de las heridas. (15)

Actualmente si bien la cascada patogénica no está totalmente dilucidada, la mayoría de los autores creen que los cambios hemodinámicos en la microcirculación son suficientes para explicar la úlcera venosa. (2)

Estatificación de la insuficiencia venosa crónica (clasificación CEAP)

Cuadro clínico	Etiología
C ₀ sin signos clínicos. C ₁ pequeñas venas varicosas C ₂ grandes venas varicosas C ₃ edema C ₄ cambios cutáneos C ₅ úlcera cicatrizada C ₆ úlcera activa	E _p primaria E _s secundaria E _c congénita
Anatomía	Fisiopatología
A _s superficial A _d profunda A _p perforante	P _r reflujo P _o obstrucción P _{r,o} reflujo + obstrucción

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. Los métodos compresivos incluyen las medias, los vendajes, los dispositivos ortopédicos o la compresión neumática. ⁽¹⁵⁾

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. (15)

Los vendajes compresivos elásticos multicapas constituyen una alternativa a la bota de Unna. (15)

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. (15)

Se debe fomentar el uso de medias de compresión gradual de por vida para prevenir la recurrencia de las úlceras. (15)

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 semioclusivos si evitan o reducen la pérdida de vapor de agua desde la superficie de la herida. (1)

• 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. (1)

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*. (1)

c) Gasa de vaselina sólida estéril, parafina o povidona iodada. (1)

• 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. ⁽¹⁾

- **Apósitos antimicrobianos**
- **Apósitos con liberación lenta de iodo cadexómero**
- **Apósitos con plata microcristalina o ionizados de liberación lenta.** ⁽¹⁾

Tratamiento farmacológico

Sistémco

- **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 no complicadas por la presencia de celulitis o infección sistémica sobreagregada no se benefician del tratamiento antibiótico. ⁽¹⁵⁾

- **Flebotónicos o venoactivos:** reducen la permeabilidad capilar, poseen actividad antielastasa, venoconstricción. ⁽¹⁾
- **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. ⁽¹⁾

- **Sustancias no benzopirónicas que regulan la permeabilidad capilar:**
dobesilato de calcio, Cromocarbodietilamina, Ginkgo biloba,
Hidroxiethylrutósidos. (1)

Desbridamiento mecánico y químico

Forma parte del tratamiento estándar y su misión es obtener tejido de granulación sano y conseguir una adecuada epitelización. (15)

Antisépticos y antibióticos

Variables y dependen de la flora encontrada en la úlcera y las características del paciente. (15)

Manejo quirúrgico

Microinjertos

Injertos cutáneos de espesor parcial

Injertos epidérmicos y aloinjertos de queratinocitos cultivados

Injertos compuestos

Cirugía de la vena safena. (1)

Factores de crecimiento

Apósitos/tratamientos bioactivos.

Ácido hialurónico.

Terapia con células madre.

Inhibidores de proteasas. (1)

Otros tratamientos coadyuvantes

Oxígeno hiperbárico

Electroterapia

Terapia láser

Ultrasonido

Luz ultravioleta

Presión negativa ⁽¹⁾

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. ⁽³⁾

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. ⁽³⁾

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. ⁽¹⁷⁾

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.

⁽¹⁷⁾

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. (17)
- 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. (17)
- La fase final es la de remodelación, y 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. (17)

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 insulinalike (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. (17)

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. (17)

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 producción osteoide, la síntesis de colágeno, y otras acciones, en función del tipo de célula sobre el que actúen. (17)

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, presintetizados 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. (17)

Las principales proteínas secretadas por las plaquetas activadas influyen en muchos aspectos de la cicatrización. (17)

PDGF es quimiotáctico para macrófagos.

PDGF, 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. (17)

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento o GF (*growth factors*) son un conjunto de sustancias de naturaleza peptídica cuya misión es la comunicación intercelular a nivel molecular. Son capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, ya que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, e incluso la apoptosis. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Los factores de crecimiento estimulan el aumento

del tamaño celular al incrementar la síntesis proteica de las células sobre las que actúan. (17)

En general, los factores de crecimiento son sintetizados en forma de precursores, siendo necesario para la liberación del factor en forma activa un proceso específico de proteólisis. (17)

Su mecanismo de acción siempre comienza al unirse a receptores específicos de membrana. Para cada tipo de factor de crecimiento existe un receptor o conjunto de receptores específicos. Las células responden a un FC solo si disponen de la proteína receptora apropiada. El proceso está mediado por un sistema de segundos mensajeros que activan una cascada de señales que acaba en la activación de uno o varios genes (transducción de señales). Debido a este mecanismo, la acción de los factores en el lugar de la lesión continúa aunque hayan desaparecido los mismos del medio, ya que han activado el sistema de segundos mensajeros. (17)

Entre los tipos celulares productores de los factores de crecimiento están los fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, leucocitos, monocitos y macrófagos. Además existen lugares de almacenamiento, como son las plaquetas (en los gránulos alfa) y el hueso (adheridos a la matriz ósea). (17)

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

- Tipos: AA, BB, AB
- Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos.
- Activador de macrófagos.
- Mitógeno de células mesenquimales.
- Facilita la formación de colágeno tipo I
- Promueve la proliferación de las células adiposas y de los fibroblastos dérmicos.(17)

Factor de crecimiento transformante beta (TGF B)

- Quimiotaxis.
- Proliferación y diferenciación de las células mesenquimales.
- Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
- Promueve la proliferación de adipocitos y fibroblastos dérmicos humanos.
- Pro-angiogénesis.
- Inhibe la formación de osteoclastos.
- Inhibe la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores. (17)

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

- Efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales.
- Induce la migración celular.
- Los fibroblastos, los proosteoblastos y precondrocitos expresan un alto número de receptores para EGF.
- Estimula la formación de tejido de granulación. (17)

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

- Estimulación y coordinación de la mitogénesis de células mesenquimales como los fibroblastos, los osteoblastos, condrocitos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos.
- Inhibe los osteoclastos.
- Promueve la proliferación de los fibroblastos e induce la secreción de fibronectina por estos.
- Pro-angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales. (17)

Factor de crecimiento insulina-like (IGF)

- Promueve la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- Estimula la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I por los osteoblastos.

- Actúa como agente quimiotáctico para las células vasculares endoteliales. (17)

Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

- Induce la quimiotaxis y proliferación de las células endoteliales.
- Provoca una hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.
- Mitógeno, proapoptótico, promotor de la quimiotaxis y la diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos. (17)

El estudio de los factores de crecimiento junto con el descubrimiento de su liberación por parte de las plaquetas ha conducido al desarrollo de un concentrado de plaquetas autólogo, útil para estimular la proliferación y la diferenciación celular en aquellos tejidos donde esto es requerido, tal y como sucede en las heridas y procesos de regeneración de los tejidos, o para luchar contra la involución celular que tiene lugar con el envejecimiento. (17)

El PRP contiene no solo un alto nivel de plaquetas, sino también de los factores de crecimiento que son secretados activamente por las plaquetas. Además, el PRP también es rico en proteínas que actúan a nivel de la adhesión celular (fibrina, fibronectina, y vitronectina), por lo que proporciona el soporte estructural necesario para la migración celular, y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa. (17)

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. (17)

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. (17)

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. (17)

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. (12)

Técnica de procesado

Debe obtenerse sangre de una vena periférica y se procede a centrifugar.

Cuando se centrifuga la sangre anticoagulada, se forman 3 capas en función de la densidad: la capa inferior (densidad 1,09), compuesta por glóbulos rojos; la capa media (densidad 1,06), compuesta por glóbulos blancos y plaquetas, y la capa superior (densidad 1,03), 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. (17)

La centrifugación es el procedimiento básico para obtener PRP, con un rendimiento aproximado del 10% sobre la sangre extraída. Debe evitarse la fragmentación de las plaquetas durante el proceso, ya que a consecuencia de ella se produciría su activación precoz, y, con ello, algunas proteínas secretoras adquirirían su estructura terciaria definitiva bioactiva. La liberación indebida por fragmentación de altos niveles de proteínas podría comprometer la bioactividad de las mismas. Puede mantenerse la integridad de la membrana plaquetaria usando como anticoagulante citrato ácido de dextrosa (el citrato secuestra el calcio y

bloquea la cascada de la coagulación, y la dextrosa proporciona los nutrientes que hacen viables a las plaquetas), y velocidades lentas de centrifugación (son parámetros estándar de centrifugado: 1.400 RPM durante 7 minutos). (17)

Dependiendo de la cantidad de PRP que se necesite, se pueden utilizar diferentes tecnologías que combinan la velocidad de centrifugación con dispositivos concentradores de plaquetas. (17,18)

A pesar de coincidir en el fundamento de la técnica, los rendimientos varían en cuanto a viabilidad (30-85%) y concentración de plaquetas (2 a 8 veces sobre el nivel normal). (17,18)

Existen diferentes protocolos para la obtención del concentrado plaquetario, de acuerdo a cada sistema e incluso a cada autor. Así, algunos presentan dos centrifugados, otros simplemente uno, y existe una amplia variación en cuanto a los tiempos de centrifugado. (17)

Atendiendo a la lógica de proporciones, cabría esperar que la concentración de proteínas secretoras fuera proporcional a la concentración de plaquetas. Aunque dicha proporcionalidad se cumple en PDGF, TGF-B y EGF, no se cumple en VEGF ni IGF. Eppley et al y Weibrich et al no encontraron utilidad al uso de la concentración de plaquetas para predecir los niveles resultantes de proteínas secretoras en el PRP resultante. (17)

En cualquier caso, los niveles de proteínas siempre fueron inferiores a los esperables, lo que podría deberse a una activación parcial de las plaquetas o a que parte de dichas proteínas se quedaran fijadas al coágulo. (17)

En una primera suposición, podríamos pensar que los niveles de factores de crecimiento son directamente proporcionales al número de plaquetas concentradas. Sin embargo, los datos publicados por Weibrich et al no demuestran una correlación estadísticamente significativa entre la concentración plaquetaria y los niveles de factores de crecimiento. Este hecho probablemente se deba a la gran variabilidad celular en cuanto a la producción y almacenamiento de factores de crecimiento, lo que significa que diferentes individuos necesitarán diferentes concentraciones de plaquetas para conseguir un mismo efecto

biológico. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de factores de crecimiento en función del sexo y la edad. (17)

Activación del PRP

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. (17,18)

Distintos autores proponen diferentes métodos de activación de PRP. Hay quien mezcla a priori los componentes: desde la simple mezcla de cloruro cálcico y trombina con PRP, hasta la mezcla cuantificada de PRP, cloruro cálcico/trombina, aire y variables tiempos de agitación. (17,18)

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 aúna 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. (17)

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. (17)

Usos o aplicaciones del PRP

El uso clínico de PRP es muy variado y cada vez surgen nuevas e insospechadas aplicaciones, en las cuales este recurso autólogo y económico soluciona problemas difíciles de enfrentar de manera exitosa, con otras terapias. (12)

Patologías musculo-esqueléticas.

Ha demostrado tener un efecto potencial en la reparación de las lesiones musculo - esqueléticas a través de modificar el proceso de cicatrización. Estudios in vitro han demostrado que el plasma rico en plaquetas regula citocinas que intervienen en el proceso de neovascularización, la proliferación de tenocitos, fibroblastos, miocitos y condrocitos, así como el reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio sobre citocinas proinflamatorias (IL-1), con actividad antiinflamatoria y regenerativa. Estos mecanismos son la base para proponer un efecto terapéutico favorable en lesiones musculo-esqueléticas agudas y crónicas. Las aplicaciones clínicas son: la epicondilitis, lesiones del manguito rotador, tendinopatía y ruptura del tendón de Aquiles y patelar, lesión del ligamento cruzado anterior, desgarros musculares, meniscopatías, fracturas y sus complicaciones (retardo de la consolidación y no unión), discopatías intervertebrales, fascitis plantar, reparación de cartílago articular y osteoartritis. Su uso en osteoartritis es relativamente reciente y debido a la elevada incidencia de esta patología degenerativa y a los altos costos que genera su atención, podría ser una de sus indicaciones más útiles y de mayor trascendencia e impacto. (12)

Ginecología

Se han empleado geles de plasma rico en plaquetas para el manejo de las heridas quirúrgicas de diversas cirugías mayores, demostrándose efectos positivos en aspectos como la disminución del dolor postoperatorio, y por tanto en los requerimientos de analgésicos. La aplicación de geles con factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante, en heridas dehiscentes de cirugías abdominales, mostró un tiempo de cierre significativamente más corto en los pacientes que recibieron gel en comparación con los controles, sin efectos colaterales significativos, sin embargo, tampoco se reportan los efectos del PRP en aspectos como la infección o la hemorragia trans y postoperatoria. (12)

Por otro lado, el PRP se ha usado como "tapón" en el manejo de la ruptura prematura de membranas, el cual funcionó exitosamente en una paciente. Un estudio experimental en un modelo in vitro de membranas fetales, confirmó esta capacidad del PRP para sellar de forma impermeable, los defectos en membranas biológicas, efecto promisorio que tendrá que ser comprobado y evaluado en el futuro. (12)

Cirugía cardiovascular

En el manejo de las heridas quirúrgicas cardiovasculares, sobre todo a nivel esternal, pero también en las heridas provocadas por los accesos vasculares periféricos. Varios estudios han demostrado que la aplicación tópica de PRP disminuye la frecuencia de infección torácica, mejora la hemostasia, el dolor postoperatorio, la cantidad de drenaje de las heridas e incluso disminuye los días de estancia hospitalaria. (12)

Cirugía General y Cirugía Plástica

Según se ha aplicado PRP sobre el lecho quirúrgico y se observó de forma cualitativa una reducción del volumen de sangrado capilar, una reducción en la necesidad de drenajes o vendajes compresivos, así como una reducción del dolor postoperatorio, la inflamación, y tiempo de cicatrización. Por otro lado, se ha reportado que el uso de fibrina rica en plaquetas, como pegamento para la colocación de mallas en la corrección de hernias inguinales, mejora la tolerancia al material, el dolor postoperatorio y disminuye la cantidad de material de sutura para la fijación de las mismas. (12)

Quemaduras

Existen a la fecha muy pocos estudios, en los que se demuestre categóricamente la utilidad del plasma rico en plaquetas en el manejo de las quemaduras. Algunos

estudios experimentales han demostrado que la aplicación de un gel de plasma rico en plaquetas en quemaduras, estimula una intensa reacción inflamatoria, con un incremento significativo de las proteínas de matriz extracelular, proliferación de fibroblastos, colágena y tejido de granulación, sin embargo, en dichos experimentos no se reporta una verdadera aceleración en la reepitelización de las heridas. Por otra parte, en un estudio que aplicó la inyección subconjuntival de plasma rico en plaquetas en 10 pacientes con quemaduras oculares, se demostró una reepitelización significativamente más rápida de la córnea y la conjuntiva. (12)

Úlceras

Diversos estudios, incluyendo un metanálisis, han demostrado que la administración de PRP en las úlceras diabéticas crónicas, acelera significativamente el cierre de las mismas, disminuye el dolor y que funciona incluso en las heridas más graves sin reportarse eventos colaterales significativos. La evidencia de la eficacia del PRP en estas lesiones crónicas, parece estar bien fundamentado, sin embargo, aún se desconoce si éste es un efecto global, sobre las heridas crónicas, si sus efectos benéficos se mantienen a largo plazo, disminuyendo los porcentajes de amputación, o si el resultado puede estar influenciado por otros factores de la herida, del tratamiento concomitante o del paciente en particular. En este sentido, un estudio reciente que incluyó pacientes con heridas crónicas de diversa etiología (úlceras por presión, úlceras venosas, diabéticas, etc.) también demostró algún grado de mejoría (reducción de área, volumen o cierre de la herida) en el 97% de los casos independientemente del origen de la herida. (12)

Oftalmología.

Incrementa la migración y la proliferación de queratinocitos y fibroblastos conjuntivales, además de que inhibe los procesos fibróticos.

En un estudio clínico, se analizó el efecto del PRP en dos formas de aplicación ocular (gotas y gel), en 38 pacientes con úlceras corneales latentes, demostrando

un efecto benéfico sobre el cierre de las mismas, además de observarse un efecto positivo sobre el dolor y la inflamación. En un estudio similar no controlado realizado en 18 pacientes con úlceras corneales persistentes de diversas etiologías se utilizó el plasma rico en plaquetas en gotas, observando un cierre del defecto corneal en 85% de los casos en un promedio de 11 semanas. Otros reportes de caso han demostrado su efecto positivo en úlceras neurotróficas en combinación con el uso de membranas biológicas. (12)

Dermatología y Cirugía Cosmética

La evidencia experimental y clínica al respecto, del papel estimulante del PRP, en la proliferación de diversas líneas celulares tanto epidérmicas como mesenquimatosas ha instado a utilizarlo como adyuvante en distintas aplicaciones dermatológicas. En un estudio piloto que incluyó 22 mujeres, comparó un grupo que recibió tres sesiones de aplicación de laser fraccionado en el rostro a intervalos de 4 semanas, con un grupo que recibió la terapia láser más la aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo tópico. En este estudio se evaluaron los resultados a través de una escala de satisfacción del paciente, una escala objetiva empleando fotografías antes y después del tratamiento, estudios biofísicos de la piel (hidratación, rugosidad y elasticidad) y un análisis morfológico en una biopsia de piel. El estudio demostró incremento significativo de la escala de satisfacción del paciente, de la elasticidad de la piel y de la densidad colágena de la misma. En otro estudio se demostró incremento significativo en la densidad y el crecimiento de las unidades foliculares trasplantadas cuando estas fueron previamente expuestas a plasma rico en plaquetas autólogo, en pacientes que recibieron implantes de cabello. En un estudio experimental realizado tanto in vitro como in vivo, se demostró que células de las papilas dérmicas expuestas a plasma rico en plaquetas incrementan significativamente su proliferación. El PRP abre un horizonte en el tratamiento de diversas condiciones dermatológicas como son: psoriasis, vitiligo, alopecia, liquen plano y en otras aplicaciones cosméticas.

(12)

Efectos adversos

No se han publicado referencias sobre el riesgo de infección, transmisión de enfermedades o cualquier otro efecto indeseable con su uso; sin embargo los resultados de algunos estudios al respecto, sólo arrojan hipótesis, sospechas o indicios que establecen la posible relación de la aplicación terapéutica de *PRP* y la carcinogénesis, teniendo en cuenta ciertas semejanzas de ambos mecanismos bioquímicos que se han observado en las investigaciones publicadas y revisadas. En cualquier caso, la revisión de la literatura no ha permitido aportar evidencias científicas que relacionen la aplicación terapéutica de *PRP* con la transformación carcinomatosa de tejidos normales o displásicos. ⁽¹⁹⁾

Hipótesis

Hay diferencias estadísticamente significativas, entre el uso de Plasma Rico en Plaquetas solo y el uso de Plasma Rico en Plaquetas más regeneradores celulares.

Diseño metodológico

Tipo de estudio: ensayo clínico controlado, a simple ciego.

Población de estudio: todos los pacientes que son atendidos en el Centro Nacional de Dermatología Dr. Francisco José Gómez Urcuyo, con diagnóstico de insuficiencia venosa crónica superficial grado seis.

Se tomó como muestra a todos los pacientes que fueron captados durante el tiempo establecido para el estudio. Se crearon dos grupos. Cada paciente seleccionó un número al azar, par o impar, según el número obtenido se ubicó en el grupo correspondiente.

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

Grupo B: pares. Pacientes a los que se les aplicó PRP más regeneradores celulares.

Los pacientes se tomaron de los que fueron atendidos en la clínica de heridas y los que llevaron seguimiento en consulta externa, siempre y cuando tuviesen el deseo de participar y cumpliesen con los criterios de definición de caso.

Definición de caso:

- Pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica, confirmada por USG Doppler.
- Ambos sexos.
- Pacientes cuyas comorbilidades se encuentran controladas (no incluidas enfermedades inmunológicas).
- Úlceras con tiempo de evolución igual o mayor a seis semanas, refractarias a los tratamientos convencionales.
- Úlceras sin datos de infección sobre agregada.
- Pacientes con la posibilidad y voluntad de acudir a sus citas periódicamente y cumplir con el tratamiento.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.

Recolección y obtención de los datos

Una vez definido que paciente cumplía con los criterios para ingresar al estudio, se realizó examen físico, valorando las características de las úlceras. Se hizo registro fotográfico de las mismas y se efectuaron exámenes de laboratorio: glicemia, biometría hemática completa, tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina y serología para VIH.

Las aplicaciones de PRP se hicieron una vez al mes, citándose una semana después de cada sesión, con el fin de valorar alguna posible complicación.

Se hicieron exámenes de control cada dos meses para corroborar que se encontraban en parámetros normales y proseguir con las sesiones de tratamiento.

Se administró antibiótico de manera profiláctica, dos días antes del procedimiento y se continuaba por cinco días más, hasta completar siete días. El antibiótico prescrito fue Cefadroxilo, a razón de 500 mg cada doce horas por vía oral. En caso de encontrar pacientes con alergia a la penicilina, o alguna razón que les impedía el uso de Cefadroxilo, se usó otro antibiótico, según las características y necesidades del paciente.

Se llevó control mensual de cada paciente mediante registro fotográfico y medida de las úlceras, con regla milimetrada, además de calcular el porcentaje de cicatrización cada dos visitas. Esto se plasmó en la ficha de recolección de datos, estructurada previamente y los expedientes clínicos. Para la presentación de resultados se hicieron dos cortes en el tiempo. El primero a los 3 meses de tratamiento y el segundo a los 6 meses.

En cuanto a la eficacia subjetiva del tratamiento, expresada por los pacientes, se valoró con la ficha de recolección de información, formulando preguntas directas sobre percepción del dolor, mejoría y tamaño de las úlceras (ver ficha de recolección de datos en anexos), esto se hizo en cada visita.

Preparación y aplicación del Plasma Rico en Plaquetas

Se extrajeron tubos de 2ml 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 y se practicó mesoterapia con jeringa de 1 mililitro, calibre 27G x ½". 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 se retiraría al acostarse, práctica que debían cumplir cabalmente.

Se aplicó PRP y seguimiento mensual hasta que terminó el tiempo establecido para el estudio.

Análisis y procesamiento de los resultados

Se utilizaron pruebas estadísticas de análisis de varianza, para determinar si hubo diferencias significativas en las respuestas al tratamiento.

Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Consideraciones éticas

Es necesario mencionar que este estudio tiene fines investigativos; sin embargo 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 llevarse a cabo, es necesario tener las siguientes consideraciones que a continuación se detallan:

- Se les explicó en qué consiste la aplicación de PRP, 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, ésta 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, así como durante la presentación de resultados obtenidos.

Operacionalización de variables			
Variable	Concepto	Procedimiento	Valores
Edad	Años transcurridos en la vida del individuo hasta la fecha	Ficha de recolección de datos	Edad en años cumplidos
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
Antecedentes personales patológicos	Presencia de comorbilidades	Ficha de recolección de datos	HTA DM Anemia Alergias Artritis
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 2 años De 3 a 4 años Más de 4 años
Medida inicial de la úlcera	Diámetro de la úlcera del paciente. Dimensiones en	Regla milimetrada Registro en ficha de recolección de	Medida en cm ²

	centímetros.	datos	
Forma de la úlcera	Configuración externa de la úlcera	Examen físico Ficha de recolección de datos	Redonda Ovalada
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	Variable de paciente a paciente
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
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 en cm ²

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 Evaluación 1 Evaluación 2 Evaluación 3 Evaluación 4 Evaluación 5 Evaluación 6
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 / Menos dolor
Tiempo de cicatrización	Tiempo en meses necesario para la cicatrización de la úlcera	Ficha de recolección de datos	Tiempo en meses
Tratamiento coadyuvante	Preparados o productos con efectos en la cicatrización	Ficha de recolección de datos	Si No
Infecciones	Presencia de infecciones en la úlcera o el miembro afectado durante el período de tratamiento	Ficha de recolección de datos	Si No

Resultados

Se captaron 30 pacientes, de los cuales 9 abandonaron el estudio, quedando un total de 21 pacientes.

Tabla 1: Edad de los pacientes evaluados

Grupos de Edad	Frecuencia	Porcentaje
40 - 49	1	4.76
50 - 59	10	47.62
60 - 69	6	28.57
70 - 79	3	14.29
80 y Más	1	4.76
Total	21	100%

Estadísticos de la variable Edad

Promedio	61 años
Desviación estándar	9.5 años
Mediana	59 años
Moda	64 años
Valor mínimo	47 años
Valor máximo	85 años

La mayoría de pacientes son mayores de 50 años y la edad predominante es 64 años. El promedio de edad es de 61 años, la desviación estándar de 9.5 años, siendo la menor edad 47 años y la mayor 85 años.

Tabla 2: Sexo de pacientes en estudio

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	21	100%
Masculino	0	00.0%
Total	21	100%

El total de pacientes son mujeres.

Tabla 3: Procedencia de pacientes estudiados

PROCEDENCIA	Frecuencia	Porcentaje
Urbana	20	95
Rural	1	5.0
Total	21	100%

La mayoría de pacientes son de la zona urbana.

Tabla 4: Ocupación de los pacientes

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Cuenta propia	5	23.81
Jubilado	4	19.05
Obrero	1	4.76
Ama de casa	11	52.38
Total	21	100%

La mitad de las pacientes son amas de casa, otro grupo trabaja por cuenta propia y las restantes son obreras o jubiladas.

Tabla 5: Antecedentes personales patológicos de pacientes estudiados

Patologías	Frecuencia	Porcentaje
SI	10	48
<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Diabetes • HTA 	3 1 6	
NO	11	52
TOTAL	21	100%

Solamente 10 pacientes presentaron comorbilidades, de estas 6 (60%) corresponden a Hipertensión arterial, 3 (30%) Anemia y 1 (10%) Diabetes mellitus.

Características de las úlceras

Tabla 6: Tiempo de evolución de las úlceras de las pacientes en estudio

Tiempo de Evolución	Frecuencia	Porcentaje
Menos de 1 año	4	19.0
De 1 a 2 años	5	23.8
De 3 a 4 años	4	19.0
Más de 4 años	8	38.2
Total	21	100%

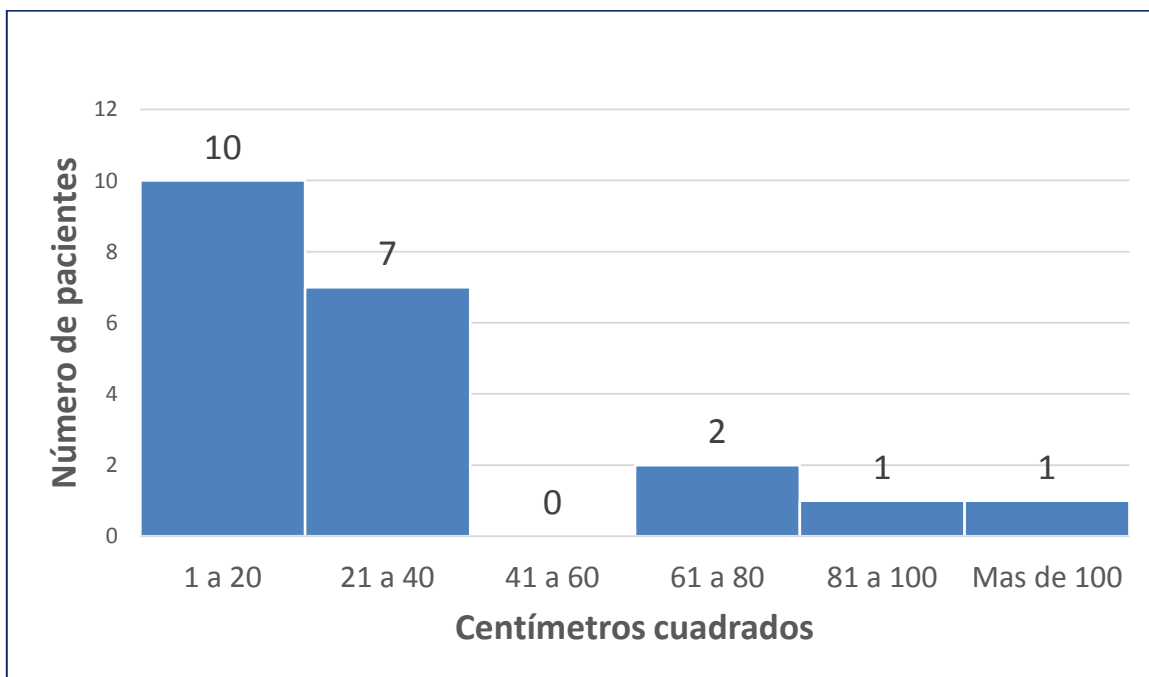
Estadísticos de la variable Tiempo de evolución

Promedio	2.9 años
Desviación estándar	2.0 años
Mediana	3 años
Moda	5 años
Valor mínimo	6 meses
Valor máximo	6.5 años

Se observa que la mayoría de pacientes han mantenido las úlceras por más de 4 años. El promedio de tiempo es de 2.9 años, el valor mínimo 6 meses y el valor máximo 6.5 años.

Gráfico 2: Medida inicial (cm²) de las úlceras pacientes en tratamiento

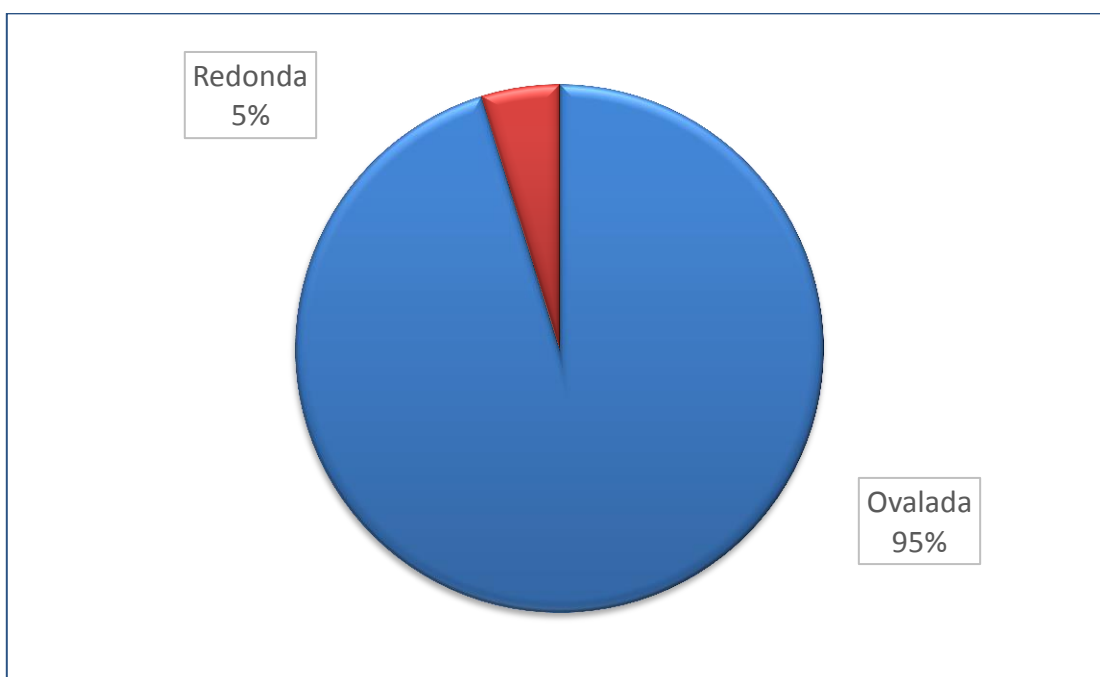
(n=21)



La mayoría presentan úlceras que van de 1 a 20 cm², seguido por las úlceras de 21 a 40 cm.²

Gráfico 3: Forma de las úlceras de pacientes en estudio

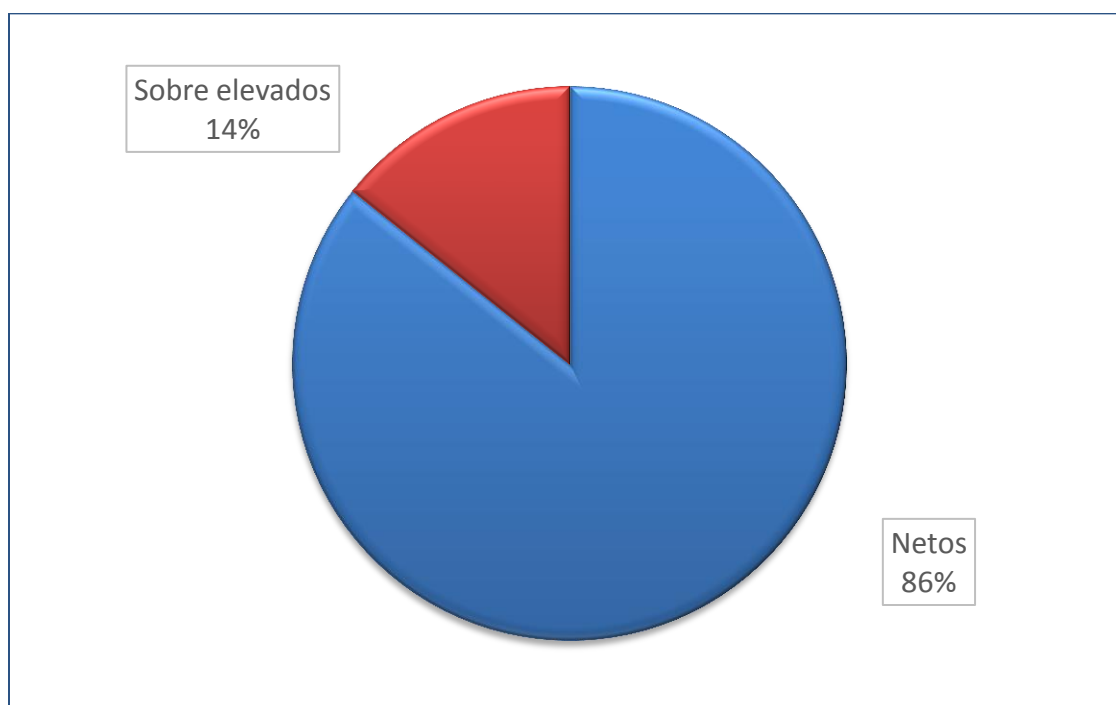
(n=21)



La mayoría de las úlceras tratadas presentan forma ovalada. Solamente en un caso es de forma redonda.

Gráfico 4: Borde de las úlceras de pacientes en tratamiento

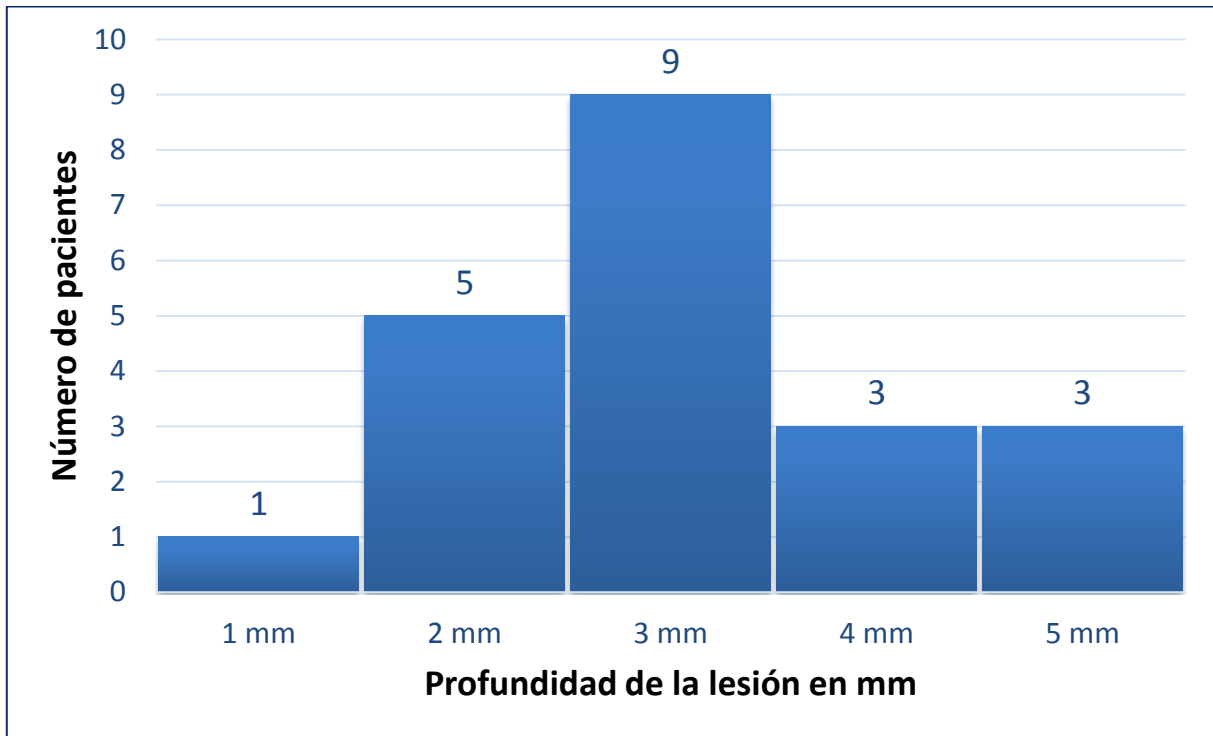
(n=21)



El 86% de las úlceras presentan bordes netos y el 14% bordes sobre elevados.

Gráfico 5: Profundidad en milímetros de las úlceras de pacientes estudiados

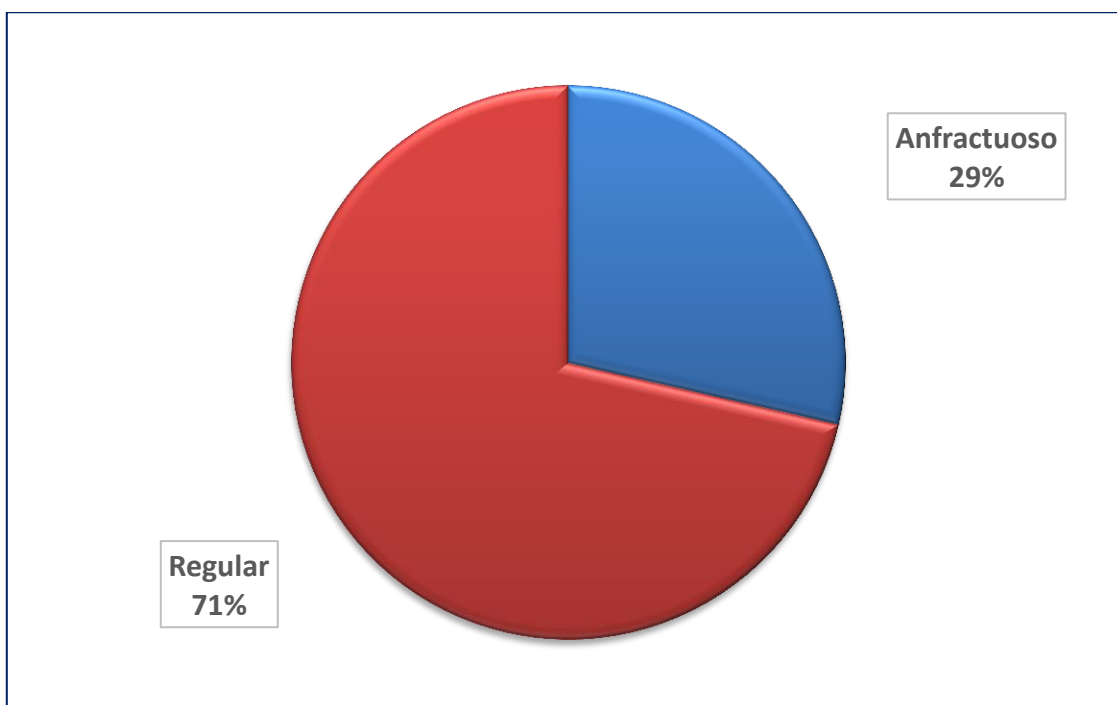
(n=21)



En lo concerniente a la profundidad de las úlceras, se observa que la mayoría de casos tienen 3 mm de profundidad, seguido por 2mm y en último lugar 1mm.

Gráfico 6: Fondo de las úlceras de pacientes en tratamiento

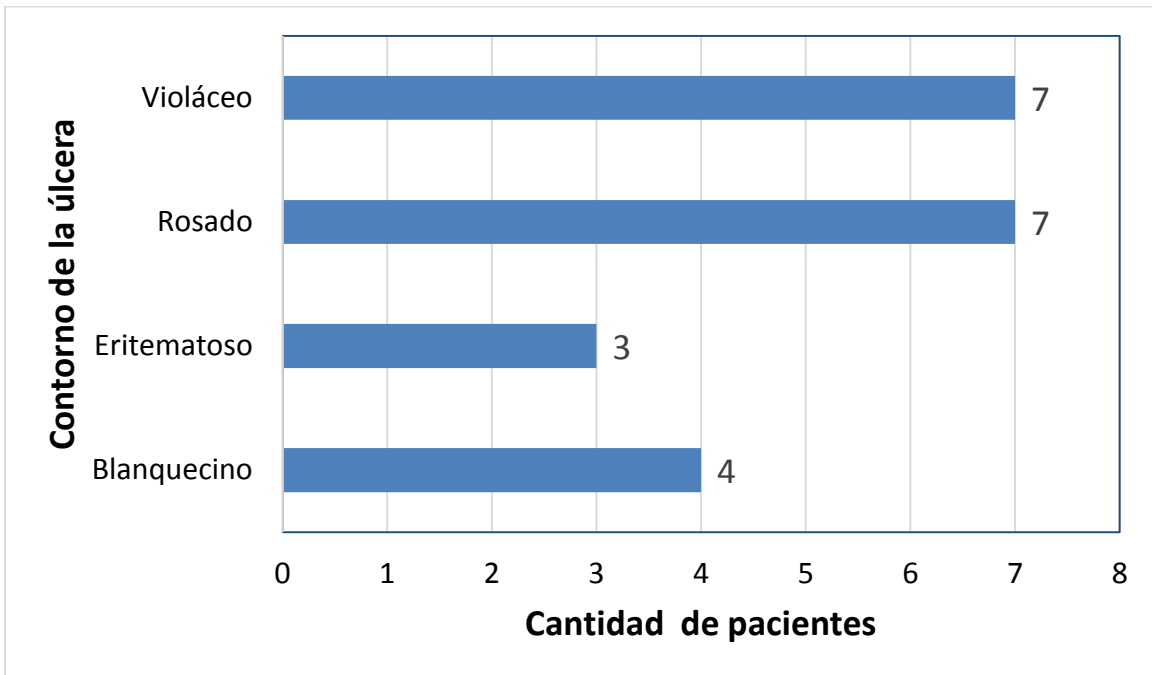
(n=21)



El 71% de las úlceras muestran fondo regular, los casos restantes, fondo anfractuoso.

Gráfico 7: Contorno de las úlceras de pacientes en estudio

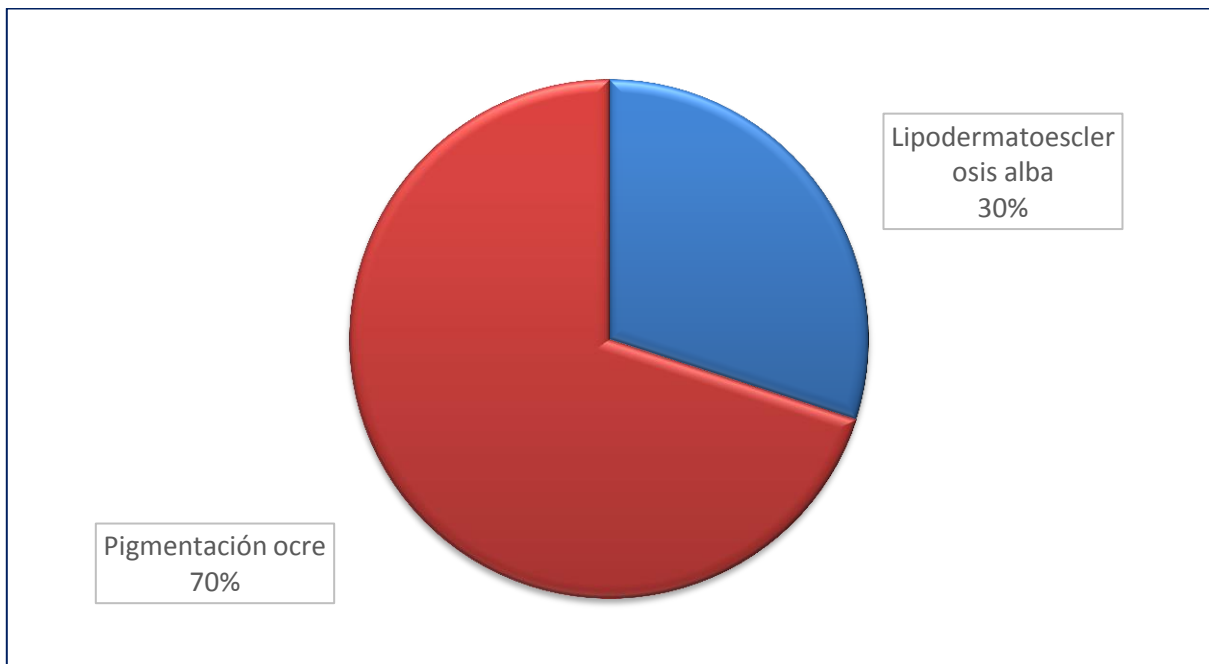
(n=21)



Al valorar el contorno de las úlceras se encuentra que el mayor número de casos muestran contorno violáceo y rosado respectivamente, en último lugar se encuentra el contorno eritematoso.

Gráfico 8: Base de las úlceras de pacientes en tratamiento

(n=21)



La mayor cantidad de casos presentan pigmentación ocre.

Tabla 7: Evolución individual de pacientes tratados en tratamiento

(n=21)

Número de ficha	Medida inicial (cm²)	Medida a los 3 meses (cm²)	Medida a los 6 meses (cm²)	Tiempo de cicatrización en meses
1	18	14	18	Cicatrización parcial
5	36	26	24	Cicatrización parcial
6	11	3	3	Cicatrización parcial
7	8	4	2	11
8	29	8	10	Cicatrización parcial
9	105	76	64	Cicatrización parcial
10	19	0	0	2
11	23	17	15	Cicatrización parcial
12	8	6	10	Cicatrización parcial
14	38	17	2	7
15	32	0	0	2
17	10	2	2	8
19	95	87	78	Cicatrización parcial
29	28	0	0	2
16	55	45	61	Cicatrización parcial
18	58	43	41	Cicatrización parcial
21	5	4	1	7
22	35	46	45	Cicatrización parcial
26	10	11	0	3
28	1	0	0	2
30	3	0	0	2

Se puede observar que en 10 pacientes se consiguió la cicatrización completa de las úlceras, en 7 de los casos se obtuvo cicatrización parcial, 1 se mantuvo estática y 3 aumentaron de tamaño.

En la mitad de pacientes se alcanzó cicatrización completa a los dos meses de tratamiento.

Tabla 8: Percepción de las pacientes sobre la evolución de la úlcera durante el tratamiento a la tercera evaluación.

Percepción	Frecuencia	Porcentaje
Igual	00	00
Mejor/ más pequeña, menos dolor	21	100%
Peor/más grande/ más dolor	00	00
Total	21	100%

Tabla 9: Percepción de las pacientes sobre la evolución de la úlcera durante el tratamiento a la sexta evaluación.

Percepción	Frecuencia	Porcentaje
Igual	3	14.29
Mejor/ más pequeña, menos dolor	18	85.71
Peor/más grande/ más dolor	00	00
Total	21	100%

La mayoría de las pacientes refieren mejoría en ambas evaluaciones.

Tabla 10: Episodios de infección durante el tratamiento

Infecciones	Frecuencia	Porcentaje
Si	5	23.81
No	16	76.19
Total	21	100%

Durante el período de tratamiento sólo 5 pacientes presentaron cuadros infecciosos en el miembro afectado, de estas a 3 se les practicó cultivo bacteriológico arrojando en los 3 casos la presencia de Pseudomona Aeruginosa.

Tabla 11: Cicatrización de las lesiones según tratamiento (PRP solo versus PRP más regeneradores celulares)

CICATRIZACIÓN	Regeneradores celulares		TOTAL
	SI	NO	
Cicatrización completa	5	5	10
Cicatrización parcial	5	6	11
Total	10	11	21

Asociación estadística

Chi Cuadrado	P > 0.05
No hay diferencias entre los grupos	Poca muestra en el estudio

Tabla 12: Tiempo de evolución de las lesiones y cicatrización

Tiempo de Evolución	CICATRIZACIÓN		TOTAL
	Completa	Parcial	
≤ 1 Año	3	1	4
1 a 2	3	2	5
3 a 4	3	1	4
> 4	1	7	8
Total	10	11	21

Chi cuadrado ($p = 0.08$)

Para poder establecer una posible asociación entre el tiempo de evolución y la cicatrización se agrupó la edad en 2 categorías, los pacientes con menos tiempo (hasta 2 años) y los de más tiempo (más de 2 años) encontrándose lo siguiente:

Tabla 12-A: Tiempo de evolución de las lesiones y cicatrización

Tiempo de Evolución	Cicatrización		TOTAL
	Completa	Parcial	
Hasta 2 años	6	3	9
2 años y más	4	8	12
Total	10	11	21

Chi cuadrado ($p = 0.06$)

Aunque aún la asociación entre ambas variables no llega a ser significativa, el valor de p se ha reducido, lo que indica que probablemente si se aumenta el número de casos esta podría llegar a serlo ($p < 0.05$). No obstante al calcular el Riesgo Relativo (RR) entre ambos grupos encontramos que la Incidencia de “cicatrización parcial o no cicatrización” en el grupo de mayor tiempo de evolución fue de 66% ($8/12 \times 100$), en cambio en los de menor tiempo fue de 33% ($3/9 \times 100$), por tanto el RR resultante es $RR = 66/33 = 2$ lo que se traduce en que hay 2 veces más riesgo de “Cicatrización parcial o no cicatrización” (en el período que duró el estudio) si el tiempo de evolución es mayor de 2 años.

Tabla 12-B: Tiempo de evolución de las lesiones y tiempo de cicatrización

Tiempo de Evolución	Tiempo de CICATRIZACIÓN (meses)				TOTAL
	2 a 3	4 a 7	8 a 11	Nunca	
≤ 1 Año	3	0	0	1	4
1 a 2	2	0	1	2	5
3 a 4	1	1	1	1	4
> 4	0	1	0	7	8
Total	6	2	2	11	21

Chi cuadrado ($p = 0.14$)

La prueba para asociar estas 2 variables tiene el inconveniente que cada variable posee 4 categorías por cuanto la tabla se hace 4 x 4 y así la probable asociación se dispersa. Por tal motivo se agrupó cada variable en 2 categorías para explorar la asociación con una tabla 2 x 2. De esta forma se agrupará a los de “Menor y mayor tiempo de evolución” a como se hizo en la Tabla 12-A, y el Tiempo de cicatrización en “Menor tiempo de cicatrización” (2 a 7 meses) y “Mayor tiempo de cicatrización” (8 meses y más hasta Nunca). Obteniendo la tabla siguiente:

Tabla 12-C:

Tiempo de evolución y tiempo de cicatrización (2 categorías)

Tiempo de Evolución	Tiempo de Cicatrización		TOTAL
	2 a 7	8 y Más	
Hasta 2 años	5	4	9
2 años y más	3	9	12
Total	8	13	21

Chi cuadrado ($p = 0.07$)

Este ajuste tampoco es significativo aunque se acerca al valor de referencia de $p=0.05$ que es la frontera entre lo estadísticamente significativo y lo que es producto del azar. Probablemente un aumento en el número de casos expresaría más claramente esa asociación. Al evaluar el riesgo relativo RR, la incidencia de cicatrización “más tardía” o en el grupo de “hasta 2 años” de evolución fue 44% ($4/9 \times 100$), en cambio la incidencia de “cicatrización tardía o nunca” en quienes

tuvieron 2 años o más de evolución fue de 75% (9/12 x 100), por tanto el RR (75/44) fue de 1.7 lo que significa que quienes tienen más tiempo de evolución poseen 1.7 (casi 2) veces más riesgo de que la lesión tarde mucho en cicatrizar o no lo haga en un tiempo similar al del estudio.

Tabla 13: Enfermedades crónicas y cicatrización

Enfermedades Crónicas	Cicatrización		TOTAL
	Completa	Parcial	
SI	5	5	10
NO	5	6	11
Total	10	11	21

Chi cuadrado (p>0.05)

No se encontró asociación entre ambas variables.

Esquema 1: Enfermedades crónicas y cicatrización.



Tabla 14: Tamaño inicial de lesión (cm²) y cicatrización

Tamaño inicial (cm ²)	Cicatrización		TOTAL
	Completa	Parcial	
1 a 20	7	3	10
21 a 105	3	8	11
Total	10	11	21

Chi cuadrado (p = 0.02)

Para efectuar este análisis se formaron 2 grupos para la variable “Tamaño inicial de la lesión”.

En este caso se evidencia la asociación entre el tamaño inicial de la lesión y la probabilidad de cicatrización. En cuanto al riesgo relativo RR, se encontró que la incidencia de “cicatrización parcial” entre el grupo de 1 a 20 cm² fue 30% (3/10 x 100) en cambio la incidencia en el grupo de 21 a 105 fue 70% (8/11 x 100) lo que resulta un RR = (70/30) = 2.3 lo que indica que quienes presentan una lesión inicial entre 21 a 105 cm² tienen 2.3 veces más riesgo de “cicatrización parcial o no cicatrización” en relación al otro grupo de 1 a 20 cm².

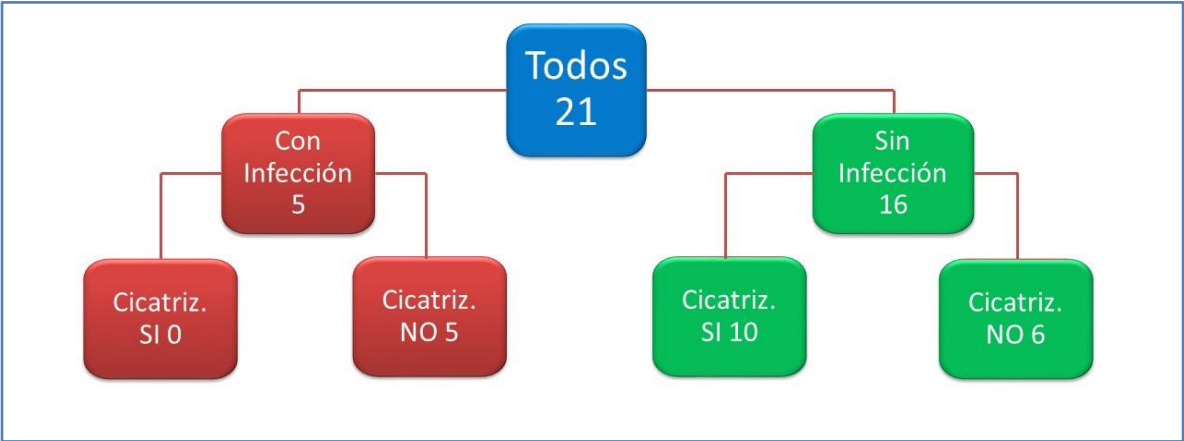
Tabla 15: Infecciones durante el tratamiento y Cicatrización

INFECCIONES	Cicatrización		TOTAL
	Completa	Parcial	
SI	0	5	5
NO	10	6	16
Total	10	11	21

Test de Fisher (p = 0.02)

En este cuadro es fácil percibir la asociación existente entre la presencia de procesos infecciosos y la probabilidad de cicatrización, así lo evidencia el test de Fisher. El grupo que presentó infecciones alcanzó la cicatrización completa en el 0% o sea ninguno. En cambio quienes no tuvieron procesos infecciosos el 63% si alcanzó la cicatrización completa o total.

Esquema 2: Infecciones durante el tratamiento y Cicatrización.



Análisis y discusión de resultados

Características sociodemográficas

El total de pacientes son del sexo femenino, por encima de 30 años, con edad promedio de 61 años. Esto concuerda con lo encontrado en la literatura, donde se refiere que la patología por insuficiencia venosa es más frecuente en las mujeres y la edad de inicio es después de los 30 años. (12,15)

Con relación a la procedencia, la totalidad de pacientes pertenecen a la zona urbana, esto puede deberse a que se trata de un grupo social que cuenta con mayor acceso a los servicios de salud, poseen más información sobre los mismos y los costos de movilización y traslado pueden ser menores, lo que le facilita su asistencia a este centro.

En cuanto a la ocupación de las pacientes se obtuvo que, la mayoría son amas de casa, algunas están jubiladas y otras trabajan por cuenta propia, lo que puede deberse a que casi todas son personas de edad avanzada.

Al indagar sobre los antecedentes personales patológicos o comorbilidades, se encontró que la mitad de pacientes presentan patologías concomitantes como son: Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus y anemia, estas son patologías comunes en la población general y en el grupo de edad en que se encuentran las pacientes. Es necesario recordar que las comorbilidades se mencionan como factores de riesgo para la progresión y mantenimiento de las úlceras por insuficiencia venosa, no obstante en esta investigación no se logró demostrar este hecho, probablemente por el control adecuado de sus patologías asociadas o al número reducido de muestra.(1)

Características de las úlceras

Al valorar el tiempo de evolución de las úlceras, se encontró que casi la mitad de las pacientes han convivido con las úlceras por más de 4 años con un promedio de 2.9 años. Resulta preocupante que los pacientes permanezcan tanto tiempo con esta afección, puesto que mientras mayor es el tiempo de permanencia con ellas, aumentan las complicaciones y se dificulta más la cicatrización, con peores resultados estéticos y funcionales para el miembro afectado, incremento en costos y el consiguiente deterioro en su calidad de vida.

En lo que se refiere a la forma, bordes, profundidad, fondo y contorno de las úlceras estudiadas, coincide con las características planteadas en la bibliografía en cuanto a las descripciones de úlceras por insuficiencia venosa. (15,16)

La base en la que asientan la mayoría de las úlceras presenta pigmentación ocre, lo que es propio del depósito de hemosiderina durante la progresión del daño circulatorio y se trata un cambio irreversible. Tanto la dermatitis ocre como la lipodermatoesclerosis alba, se correlacionan con el grado de insuficiencia venosa existente. (12, 15,16)

Evolución durante el tratamiento

Con el tratamiento de PRP se obtuvo la cicatrización completa en 10 pacientes (ver tabla 6), de estos, 5 cicatrizaron en 2 meses y los restantes en 3, 7 y 8 meses. Estos datos son similares a los reportados por el Instituto de Flebología y Estética en el año 2007 en Argentina, quienes trataron 20 úlceras, de las cuales 6 cicatrizaron en 2 meses, 8 pacientes en 75 días, 4 pacientes en 90 días, 2 pacientes en 150 días. (9)

Al valorar la efectividad del PRP sólo versus PRP más regeneradores celulares, se hicieron dos grupos (ver tabla 10) y se encontró que no hay diferencias entre el tratamiento con PRP solo o combinado con regeneradores celulares; sin embargo esto podría ser consecuencia del azar, ya que se contó con una cantidad reducida

de pacientes (poca muestra); sin embargo queda claro que puede utilizarse PRP con y sin regeneradores celulares, con resultados similares.

Es necesario destacar que en el grupo restante donde no se consiguió cicatrización completa, sí se obtuvo reducción en la medida de las úlceras (cicatrización parcial). Según estos resultados, cabe la posibilidad de lograr una cicatrización completa, de haberse continuado el tratamiento por un período mayor al utilizado para el estudio.

Pese a lo anterior, es satisfactorio que, los resultados obtenidos con el tratamiento, son comparables con los de otros estudios, en los que se valora la efectividad del PRP, con buenos resultados y menos costos. ⁽¹⁰⁾

Al comparar el tiempo de evolución de las úlceras y el tiempo que tardaron en cicatrizar, se obtuvo un valor de $p= 0.06$, lo que se acerca a ser estadísticamente significativo, pero debido al pequeño número de la muestra esto no se puede comprobar; sin embargo al valorar el riesgo relativo se encontró que quienes llevan más de 2 años conviviendo con la úlcera, tienen 2 veces más riesgo de que tarde más tiempo en cicatrizar, en comparación con los pacientes que tienen menor tiempo de evolución.

Al analizar el tamaño inicial de la úlcera y la cicatrización se encuentra asociación significativa entre estas variables, con un valor de $p=0.02$; en donde el riesgo relativo es 2.3, lo que indica que las úlceras de mayor tamaño (21 a 105 cm²) tienen 2.3 veces más riesgo de cicatrización parcial o tarden más en cicatrizar, en comparación con el grupo de úlceras menores a 21 cm², en donde el tiempo transcurrido para la cicatrización completa fue menor.

La literatura reporta algunas enfermedades crónicas como factores de riesgo para la aparición y progresión de úlceras por insuficiencia venosa. En este estudio, no se encontró asociación entre las patologías presentadas por las pacientes y la respuesta al tratamiento (cicatrización), lo que no concuerda con la bibliografía y posiblemente esté dado por el pequeño número de muestra. ⁽¹⁾

Durante el período de estudio 5 pacientes presentaron algún proceso infeccioso sobre agregado, probablemente influenciado por las curaciones realizadas en sus hogares de forma incorrecta, el pobre cuidado de las úlceras y la falta de material de reposición para realizar los lavados, además de factores individuales como podrían ser la presencia de onicomycosis y tiña pedís, el uso de calzado inadecuado, y las condiciones de vivienda, entre otros. Al hacer las pruebas estadísticas se encuentra que, la presencia de infecciones influyó negativamente en la cicatrización; esto debido al proceso inflamatorio y daño tisular producido por el metabolismo bacteriano y la respuesta del huésped al mismo, que retarda la reepitelización y revascularización. Es meritorio señalar que es improbable que las infecciones hayan sido consecuencia del procedimiento, ya que no hay publicaciones que avalen un aumento en el riesgo de infecciones, siempre y cuando se cumplan las medidas de asepsia y antisepsia, tal como se realizó en este estudio. (12, 15, 16,19)

Al indagar sobre la percepción individual de cada paciente sobre la evolución y mejoría de su padecimiento, se encontró que todas refirieron alivio del dolor, disminución de los síntomas (sensación de pesadez, hormigueo, fatiga) y reducción del tamaño de la úlcera, mejorando significativamente su calidad de vida, lo cual resulta satisfactorio, pese a que se trata de es un procedimiento incómodo y relativamente doloroso al momento de la aplicación. Lo anterior coincide con el reporte publicado por en el Journal of Vascular Surgery, en Madrid, en el año 2012, en donde el 100% de pacientes tratadas con PRP mostró una espectacular reducción del dolor. De igual manera Revuelta MP y colaboradores en España, en ese mismo año, publican “Uso de plasma autólogo rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas”, en donde la satisfacción subjetiva de los pacientes fue alta. (8,11)

Debido al número reducido de pacientes, en esta investigación no se pudo comprobar la hipótesis, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre una terapia y otra; sin embargo se deja por sentado que el PRP

es lo suficientemente efectivo y de bajo costo, que puede utilizarse como único tratamiento (sin regeneradores celulares), con efectos más rápidos. Cabe mencionar que gran parte de las pacientes se mantuvieron mucho tiempo con regeneradores celulares sin reducción de tamaño en las úlceras o cicatrización, lo cual cambió una vez iniciada la terapia con PRP.

Conclusiones

1. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento en ambos grupos, por lo tanto no fue posible comprobar la hipótesis; sin embargo sí se observó evolución satisfactoria en ambos grupos.
2. La totalidad de pacientes en estudio fueron del sexo femenino, con una edad promedio de 61 años y habitan en la zona urbana.
3. En la mitad de las pacientes se consiguió cicatrización completa de las úlceras, en un período corto de tiempo.
4. El 100% de pacientes en estudio refirió satisfacción y alivio en cuanto a la reducción del dolor y tamaño de las úlceras durante el tratamiento.

Recomendaciones

1. Considerar el uso Plasma Rico en Plaquetas en úlceras por insuficiencia venosa crónica, como alternativa efectiva y de bajo costo, frente a las terapias convencionales, teniendo en cuenta las características individuales de los pacientes, las posibilidades de apego al procedimiento y el cumplimiento de las medidas generales de tratamiento.
2. Continuar investigaciones sobre los usos y beneficios del PRP en el Centro Nacional de Dermatología.

Bibliografía

1. Nettel F y cols. *Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas*. Revista Mexicana de Angiología. 2013; 41(3): 95-126.
2. Grossi, G. *Manejo del paciente con úlcera de miembros inferiores*. Trabajo final de la Carrera de Posgrado en Clínica Médica, Universidad Nacional de Rosario. España. 2009.
3. Salazar-Álvarez AE, et al. *Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores*. Actas Dermosifiliográficas. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.011>
4. Martínez, M. Martí A. *Plasma rico en plaquetas autólogo para el tratamiento de las heridas crónicas*. Resúmenes Cochrane. Octubre, 2012
5. Montón Echeverría, J, Pérez Redondo, S, Gómez Bajo, G. J. *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. 2007. <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922007000300002>
6. Reyes M, Montero S, Cifuentes J. *Actualización de la técnica de obtención y usos del plasma rico en factores de crecimiento*. Revista dental de Chile. 2002, 93 (2): 25-28
7. Dalmaus J. *Factores de crecimiento (GF) y Plasma rico en Plaquetas (PRP)*. Barcelona, España 2010. http://www.drcabot.es/factores_crecimiento_celulas_madre.html

8. Revuelta MP, Barrera S, Benito C, Romero M, Santibáñez M, Guati S. *Uso de plasma autólogo rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas*. Cantabria España. Nubero científica en 2007. <http://www.enfermeriacantabria.com/enfermeriacantabria/web/articulos/8/56>
9. Lifszitz S, Lifszitz A, Chávez C. *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
10. Navas H. *El plasma rico en plaquetas una alternativa al tratamiento de úlceras crónicas*. Hospital de clínicas Caracas, Instituto clínico la Florida. <http://www.clinicadvarices.com/2010/08/el-plasma-rico-en-plaquetas-una.html>
11. Riera L. Grupo Pedro Jaén. *Plasma rico en factores de crecimiento para las úlceras venosas*. Madrid, España. 2012 <http://grupopedrojaen.com/plasma-rico-en-factores-de-crecimiento-para-las-ulceras-venosas/>
12. Mora P, Villalva A, Hernández S, Villaseñor C. *Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa*. Instituto Nacional de Rehabilitación. México. 2012. <http://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2013/cc131m.pdf>
13. Vega M, Flores N, Jiménez O, Márquez A, Navas C, Silva J. *Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético*. Revista Mexicana de Angiología. 2012. http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=84571&id_seccion=44&id_ejemplar=8336&id_revista=9.

14. Álvarez I, Tresguerres A, Calvo M, Alfageme F, Villegas C, Fernández R. *Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas*. Servicio de Dermatología, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España. *Piel*, Volumen 27, Octubre 2012, Pags.429-434. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925112002274>
15. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. España. EISEVIER.2004. Primera edición. Pág. 1631-1643.
16. Wolff K, Johnson R. Fitzpatrick. *Atlas en color y sinopsis de Dermatología Clínica. Argentina*. Editorial Médica Panamericana. Sexta edición.2010. Pág. 475-477.
17. Rodríguez J, Palomar M, García J. *Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial*. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial. 2012;34(1):8–17. www.elsevier.es/com
18. Pérez A. Tesis doctoral. Estudio de microscopía electrónica y cuantificación de los factores de crecimiento mediante un nuevo procedimiento de obtención de plasma rico en plaquetas. Madrid, España. 2010.
19. Martínez J, Cano J, Gonzalo J, Campo J, esparza G. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio? *Medicina oral* 2002; 7: 375-90

ANEXOS

Consentimiento informado

Repuesta 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 en el período de abril 2014 – abril 2015.

En el presente es un estudio, 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, una vez al mes como tratamiento de su patología. Será aplicado hasta la curación de la úlcera o la finalización del estudio.

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, sin ningún costo.

Mejoría en la calidad de vida desde el punto de vista físico, emocional y económico.

Puede presentar posibles complicaciones como:

- 1) 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 Plasma Rico en Plaquetas versus Plasma Rico en Plaquetas y regeneradores celulares, en pacientes con úlceras crónicas por Insuficiencia Venosa, del Centro Nacional de Dermatología, en el período comprendido entre abril 2014 y abril 2015.

Número de expediente _____ Ficha N° _____

I. Características sociodemográficas

- a. Edad ----- años.

- b. Sexo
 1. Masculino -----
 2. Femenino -----

- c. Procedencia
 1. Urbano -----
 2. Rural -----

- d. Ocupación
 1. Jubilado -----
 2. Trabaja por cuenta propia -----
 3. Obrero -----
 4. Ama de casa -----

- e. Antecedentes personales patológicos o padecimientos actuales
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes Mellitus
 - Artritis
 - Alergias
 - Anemia

II. Características de la úlcera

1. Tiempo de evolución _____ meses/años

2. Tamaño de la úlcera _____ cm²

3. Forma

a. Redonda -----

b. Ovalada -----

4. Bordes

a. Netos -----

b. Sobre elevados -----

5. Profundidad en cm

6. Fondo

a. Anfractuoso -----

b. Regular -----

7. Contorno

a. Rosado -----

b. Eritematoso -----

c. Blanquecino -----

d. Violáceo -----

8. Base

a. Pigmentación ocre

b. Lipodermatoesclerosis alba

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

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

IV. Percepción del paciente sobre la evolución de la úlcera

Fecha						
	Evaluación 1	Evaluación 2	Evaluación 3	Evaluación 4	Evaluación 5	Evaluación 6
Igual						
Mejor / Más pequeña / Menos dolor						
Peor / Más grande / Más dolor						

V. Tratamiento coadyuvante

VI. Tiempo de cicatrización en meses

VII. Infecciones

- Si
- No

Control fotográfico de pacientes con úlceras por insuficiencia venosa crónica a los que se les infiltró PRP.

Paciente N° 1 MIDM



Paciente N° 5 MJSR



Paciente N° 6 EBR



Paciente N° 7 LSSL



Paciente N° 8 RVEA



Paciente N° 9 MDC



Paciente N° 10 ASRM



Paciente N° 11 GMRO



Paciente N° 12 OMV



Paciente N° 14 ARGP



Paciente N° 15 OMEA



Paciente N° 16 MAJP



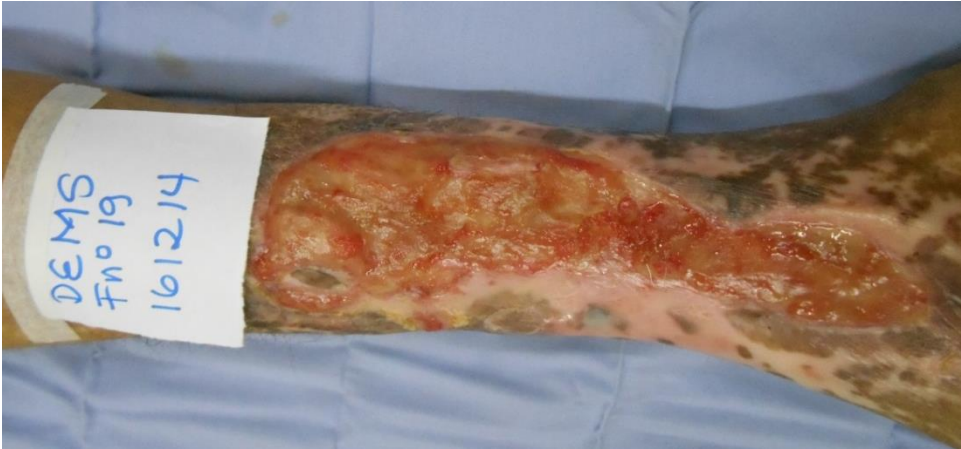
Paciente N° 17 BRC



Paciente N° 18 SCGV



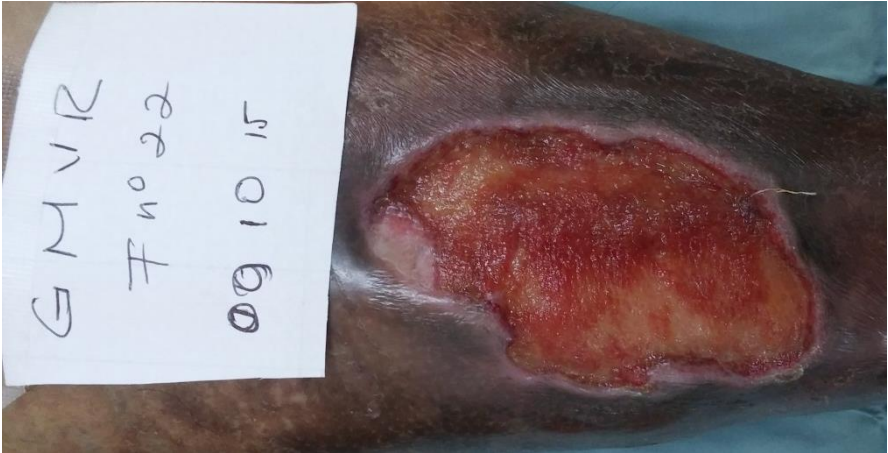
Paciente N° 19 DEMS



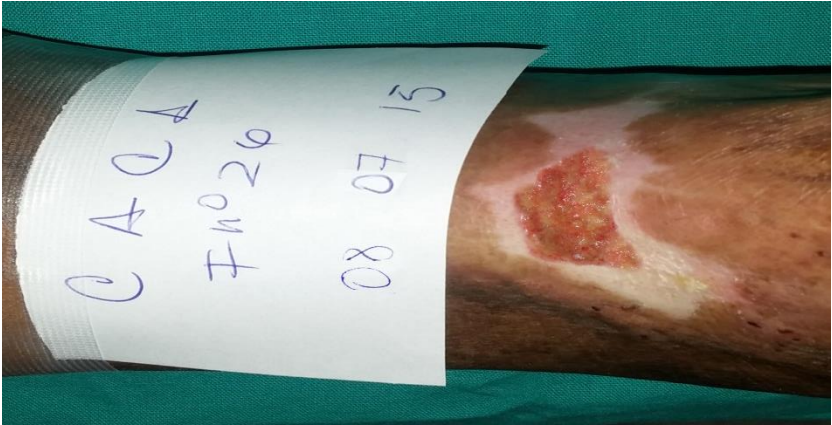
Paciente N° 21 MMM



Paciente N° 22 GMVR



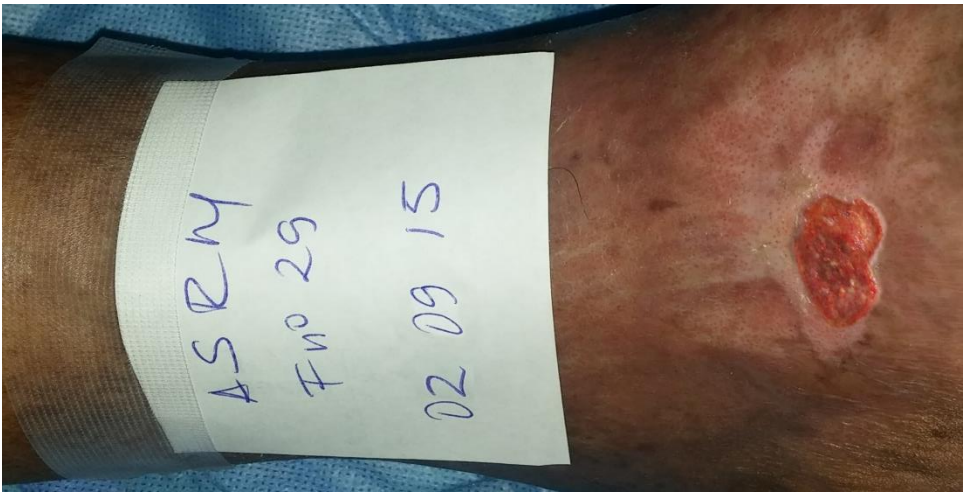
Paciente N°26 CACA



Paciente N° 28 AMM



Paciente N° 29 ASRM



Paciente N° 30 ASMA

