

Trabajo original

Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético

Dra. María Elizabeth Enríquez-Vega,* Dr. Nelson Omar Bobadilla-Flores,†
Dr. Óscar Andrés Rodríguez-Jiménez,‡ Dr. Ángel Guerra-Márquez,§
Lino Carrasco-Nava,|| Janeth Varela-Silva||

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia del plasma rico en factor de crecimiento plaquetario (PRP) en el tratamiento de la úlcera isquémica en pacientes con pie diabético.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico prospectivo en el que se incluyeron 24 pacientes diabéticos (13 hombres, 11 mujeres) con edad entre 30 a 85 años, portadores de úlceras isquémicas en miembros pélvicos, 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%, se utilizó SPSS (Software Package for Social Sciences) Inc. 206 versión 15.0.

Resultados: 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; el restante 20.8% (n = 5) no disminuyó el tamaño de la úlcera y fue necesario realizar cirugía radical en la extremidad.

Conclusiones: El factor de crecimiento contenido en el plasma rico en plaquetas es una alternativa terapéutica autóloga e inocua que en el presente estudio mostró una eficacia de 79.2% en la cicatrización de úlceras isquémicas en pie diabético.

Palabras clave: Plasma rico en plaquetas, factor de crecimiento plaquetario, úlcera isquémica, pie diabético.

ABSTRACT

Objective: To assess the efficiency of platelet rich plasma in treating chronic non-healing ischemic diabetic ulcers.

Material and methods: A prospective study was conducted. We included 24 diabetic patients (13 men and 11 women) with ischemic ulcers not amenable to revascularization, with ages ranging from 30 to 85 years old. A single doses of 20-30 mL autologous platelet rich plasma was infiltrated around the lesion, the follow up was every 2 weeks and the outcome was reviewed 8 weeks post-treatment, a difference was established between the pretreatment ulcer area in mm² and the final ulcer area at 8 weeks post-treatment. The treatment was considered efficient if the p value was < 0.05 using statistical methods

* Jefa del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

† Residente de Angiología de tercer año. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Especialidades, CMNLR, IMSS.

‡ Médico adscrito al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de Especialidades, CMNLR, IMSS.

§ Jefe del Departamento Clínico Banco Central de Sangre, Hospital de Especialidades, CMNLR, IMSS.

|| Laboratorista químico del Banco Central de Sangre, CMNLR, IMSS.

no-parametric (Wilcoxon Rank Test) calculated with 99% of confidence. The data collected was analyzed in Software Package for Social Sciences, SPSS, Inc., NC, EUA, 2006, version 15.0.

Results: After 8 weeks of follow up, the ulcers showed improvement in 79.2% ($n = 19$) ($p = 0.000$) with healing in $> 70\%$ of the diameter of the ulcers, in the remaining 20.8% ($n = 5$) there was no reduction in the size of the ulcer and mayor amputation of the limb was required before the end of the treatment.

Conclusion: Platelet growth factor content in the platelet rich plasma is an innocuous autologous therapy. In our short experience, it has proved useful in the management of diabetic foot ulcers not amenable to revascularization, with an efficiency of 79.2%.

Key words: Platelet rich plasma, platelet growth factor, ischemic ulcer, diabetic foot.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras del pie que conducen a la amputación se deben a complicaciones de la diabetes mellitus; en diabéticos mayores de 65 años la frecuencia anual de la amputación es alrededor de 1% y la incidencia de amputación global entre todas las personas con diabetes del tipo 2 es alrededor de 5%. Factores como la duración de la diabetes, mal control de la glucosa, tabaquismo y falta de pulsos pedios predicen la amputación. En Estados Unidos la incidencia es mayor en los estadounidenses mexicanos (7.4/1,000/año) que en los blancos no hispanos (4.1/1,000/año) con independencia de otros factores de riesgo. Padecer diabetes se asocia con un riesgo global de amputación 15 veces mayor que no tenerla. El 85% de las amputaciones en diabéticos son precedidas de una úlcera que no cicatriza; en general 20% de las hospitalizaciones se deben a úlceras en el pie.^{1,2}

El riesgo de una amputación se relaciona con la fisiopatología compleja de la neuropatía y de la isquemia en el pie del diabético,² lo cual hace imposible que el pie permanezca intacto bajo el estrés de la vida diaria. En la diabetes no hay una prueba simple de perfusión que pueda usarse para determinar si la úlcera del pie cicatrizará o no y si permanecerá cicatrizada, el resultado depende de la biología global donde la perfusión es sólo una parte, ya que existe correlación entre biología, neuropatía e isquemia. Como regla general si aparece una úlcera cutánea de espesor completo en el pie y no se palpan pulsos pedio ni tibial posterior se tiene una úlcera isquémica que amerita estudios y valoración para determinar si la extremidad es revascularizable, la presencia de mediocalcinosis en una placa simple de rayos X del pie y un estudio arteriográfico en donde no se identifican vasos distales aptos para cirugía de derivación el pronóstico para un procedimiento de revascularización es malo y los resultados no satisfactorios. En pacientes con estas características, que además presentan úlcera isquémica,

la terapia local (factores que estimulan la cicatrización) es una opción para evitar la pérdida de la extremidad.¹⁻³ La utilización de distintos elementos, cuya estructura está emparentada con factores de crecimiento sean de origen natural o como resultado de recombinación genética, han modificado el tratamiento de úlceras crónicas.⁴⁻⁶

La angiogénesis se conoce desde hace más de 200 años. Es un término griego acuñado en 1787 por el cirujano británico John Hunter para describir el proceso que se traduce en la formación de nuevos vasos sobre todo en la patología arterial de miembros inferiores,^{3,6} entendiéndose angiogénesis como la proliferación endotelial, mecanismo controlado por una regulación estricta que en la vida adulta sólo se pone en marcha ante una agresión vascular. El término agresión abarca en este contexto desde el mero daño mecánico (pérdida de continuidad de un vaso) hasta la falta de nutrientes que ocurre en los procesos de oclusión vascular con las consiguientes complicaciones de tipo isquémico y representadas por soluciones de continuidad.^{1,7,8}

En los últimos años se ha llevado a cabo un intenso esfuerzo investigacional tendiente a identificar las moléculas que intervienen en el proceso angiogénico. La angiogénesis terapéutica es una estrategia diseñada para promover el desarrollo de vasos en un sitio donde hay isquemia y consiste en la administración de factores de crecimiento angiogénico para estimular la formación de colaterales y mejorar la perfusión de los tejidos. Una revisión analizó los diversos tipos de factores de crecimiento angiogénicos utilizados para la revascularización en tejidos isquémicos, la administración de estos factores se ha implementado como una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con grados muy avanzados de enfermedad arterial de miembros inferiores declarados intratables desde el punto de vista quirúrgico y que no son candidatos para manejo con técnicas convencionales de revascularización.^{3,5,7}

Todos estos procesos se basan en la teoría general de angiogénesis, en la cual se da una degradación enzimática de la membrana basal y una migración y proliferación endotelial. En detalle lo que ocurre es que los tejidos enfermos o lesionados producen y liberan factores de crecimiento angiogénicos que se difunden en tejidos vecinos, los que se unen a receptores localizados en las células endoteliales de los vasos sanguíneos vecinos. Una vez que esto ocurre se produce una activación de la célula endotelial y se envían señales de la superficie al núcleo iniciándose una proliferación celular endotelial y migración a través de la membrana basal hacia el área enferma gracias a la acción de enzima proteolítica específica, las integrinas sirven como adhesivos tisulares para la integración del proceso. Otras enzimas adicionales disuelven el tejido para acomodar el brote endotelial ya formado, estos brotes se organizan y fusionan para formar asas las que a su vez se organizan con músculo liso vascular y pericitos antes de iniciar la circulación de sangre a través de ellos, la importancia de la investigación de estos factores constituyó un avance en el entendimiento del proceso denominado comunicación celular.^{3,6,8}

FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS

El trabajo de Knighton se considera el primero en demostrar los efectos beneficiosos del factor de crecimiento derivado de plaquetas.⁶⁻⁸ Éste se realizó sobre la base de un estudio randomizado en el tratamiento de heridas crónicas, promoviendo un efecto específico de los receptores de membrana estimulando la granulación de los tejidos, angiogénesis y epitelización, revirtiendo así el defecto en tejidos isquémicos.

El factor de crecimiento plaquetario se aisló por primera vez al observar que el suero a diferencia del plasma estimulaba el cultivo de fibroblastos, la explicación de dicho proceso fue que el suero contiene plaquetas y que al provocar cierta lisis libera factores específicos, la FDA lo aprobó en 1997.

Se ha demostrado que dependiendo del estado del tejido y de enfermedades subyacentes como la diabetes hay modificaciones cualitativas y cuantitativas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*Platelet derived growth factor, PDGF*).⁸

El factor de crecimiento derivado de plaquetas actúa como transportador en el interior de los gránulos alfa de las plaquetas, producidos por los megacariocitos y liberados al medio extracelular al degranularse las plaquetas, es un dímero polipeptídico con dos cadenas de (A) KD y 14(B) respectivamente

unidos por puentes disulfuro. La importancia de conocer la estructura de cada cadena deriva en que las cadenas de tipo B participan en la cicatrización. Los receptores del factor de crecimiento plaquetario (tirosinquinasas) son de dos tipos: alfa que se une a cadenas tipo A y tipo B; y beta que sólo se encuentra en cadena B.

Cuando los receptores se adhieren a sus respectivas cadenas se transforman en dímeros, se introducen y desencadenan la señal mitogénica.^{9,10}

Las propiedades de cicatrización del factor de crecimiento plaquetario son:

- **Quimiotactismo.** Para monocitos, neutrófilos y fibroblastos.
- **Proliferación.** Fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales.
- **Inducción de matriz extracelular.** Producción de ácido hialurónico y fibronectina.
- **Estímulo de la producción de metaloproteinasas.** Angiogénesis y remodelación de cicatriz.⁹

Existen factores que impiden la cicatrización de las úlceras, entre ellos factores locales como la colonización o la infección, ya que las bacterias tienen la propiedad de liberar enzimas degradantes tales como las proteasas, que poseen la particularidad de degradar elementos proteicos y por ende impiden la acción de los elementos de base polipeptídica como son los factores de crecimiento,¹¹ es por ello que la antisepsia previa a la realización de los procedimientos es de forma especial en úlceras de gran superficie; por otra parte no se observan situaciones de rechazo y presenta una ventaja en el aspecto ético y legal, ya que al utilizar la sangre propia de cada paciente se evita transmitir enfermedades por sangre o hemoderivados (HIV, hepatitis, Chagas, etc.). Éste es un aspecto discutido debido a que en Estados Unidos se utilizaron hemoderivados plaquetarios originados en Bancos de Sangre (Red Cross) y en Europa se usó trombina de origen bovino antes de relacionar a los priones con enfermedad de Creunfeld.¹²

La terapéutica con factor de crecimiento derivado de plaquetas en la cicatrización de úlceras en el pie del diabético se ha utilizado en diferentes centros. En Colombia se ha realizado esta aplicación en pacientes no revascularizables con úlceras isquémicas sin infección y en caso de presentarla se realiza desbridamiento y posteriormente utilización del mismo con resultados óptimos desde el punto de vista de la cicatrización; en otros países como Argentina y España se realiza la aplicación de esta terapia con buenos resultados, haciendo la salvedad que el paciente debe tener control de su patología de base, suspender el tabaquismo y evitar infección

nes en la medida que las condiciones lo permitan. El factor de crecimiento derivado de plaquetas se aplica a pacientes sin datos de infección pues no ha tenido resultados adecuados en esta condición.^{1,2}

OBJETIVO

Determinar cuál es la eficacia del plasma rico en factor de crecimiento plaquetario en el tratamiento de la úlcera isquémica no infectada en pacientes con pie diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Consulta Externa del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Centro Médico Nacional La Raza (CMNLR), IMSS, de marzo a julio 2010, se realizó un estudio analítico prospectivo, en el cual

se incluyeron pacientes diabéticos con úlceras isquémicas en miembros pélvicos no candidatos a revascularización, independientemente del tiempo de evolución, así como de tratamientos previos, con edades entre 30 a 85 años de edad, género indistinto; se excluyeron pacientes con úlceras secundarias a neuropatía y úlceras infectadas.

Se realizó medición de la superficie de las úlceras en milímetros cuadrados en la primera evaluación; seguido a ello se tomó una muestra de 60 mL de sangre del miembro torácico en bolsas de transfusión estériles, las cuales se procesaron en el Servicio de Banco Central de Sangre del CMNLR.

Para la separación de plasma rico en plaquetas se utilizó una máquina de centrifugación a una velocidad de 1,600 rpm; la preparación de cada muestra tardó un promedio de 45 min; previo al uso del concentrado plaquetario se realizó lavado con solu-



Figura 1. A. Día de la aplicación, defecto profundo hacia la parte posterior del pie. B. Cierre completo del defecto posterior y recubrimiento del hueso expuesto ocho semanas después de la aplicación. C. Día de la infiltración, presencia de tres úlceras plantares. D. Cierre de las úlceras plantares, evaluación a ocho semanas.

ción fisiológica de la superficie ulcerada con técnica de asepsia y se procedió a infiltrar a nivel perilesional una dosis única de 20-30 mL de plasma rico en factor de crecimiento plaquetario, cubriéndose la úlcera con gasa estéril durante 24 h.

Posteriormente se realizó curación diaria con jabón y solución fisiológica y se llevó control de los pacientes tratados cada dos semanas.

Finalmente se midió la superficie de las úlceras en milímetros cuadrados al cumplir ocho semanas después de la terapia, comparando el tamaño de la superficie pre y postaplicación (Figura 1).

Los datos recopilados se analizaron en SPSS (Software Package for Social Sciences, SPSS, Inc., NC, EUA, 2006, versión 15.0). Se calculó estadística descriptiva: media, mediana, varianza, desviación estándar e intervalos de confianza con 95% de confiabilidad con el método binomial, así como tablas de frecuencias y gráficos.

Para determinar la eficacia terapéutica se calculó el valor de p, considerando que si éste era < 0.05 se establecería la diferencia entre la superficie de la úlcera en mm² pretratamiento y la superficie de la úlcera al final de las ocho semanas de duración de la terapia, utilizándose métodos de estadística no-paramétrica (Wilcoxon Rank Test) calculados con intervalos de confianza de 99% (SPSS 15.0).

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes con rangos de edad entre 30 a 85 años (Figura 2), 11 mujeres (45.8%) y 13 hombres (54.2%) diabéticos con úlceras isquémicas en miembros pélvicos independientemente del tiempo de evolución (Figura 3), así como de

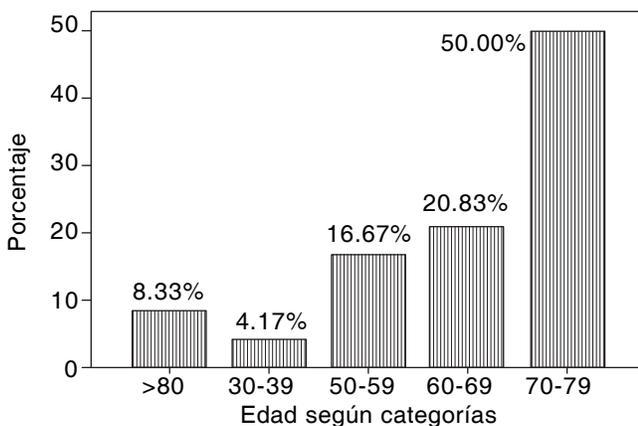


Figura 2. La media de la edad en el grupo estudiado fue de 69.21 años (DS: 10.8; R: 39-82), predominando el grupo de mayores de 60 años de edad con 19/24 casos (79.1%); un solo caso en la cuarta década de edad (4.17%).

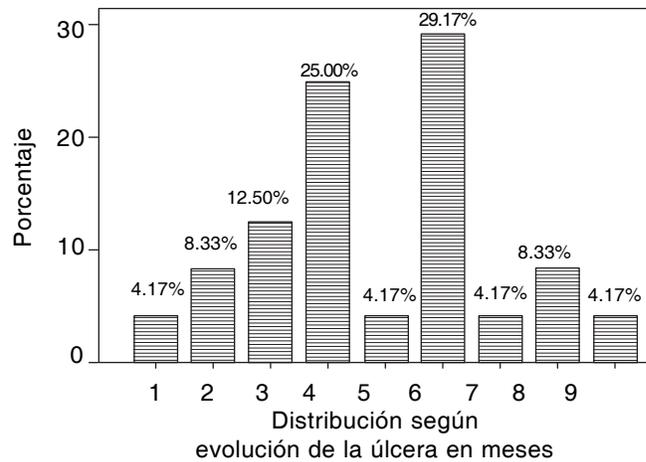


Figura 3. La media de tiempo de evolución de la úlcera actual fue de 4.88 meses (DS: 2.05; R: 1-9), predominaron los casos con más de cuatro meses de evolución con 19/24 casos (79%).

CUADRO I

Prueba de rangos de Wilcoxon, sección: estadísticos descriptivos. Superficie pre y postratamiento (cm²)

Pretratamiento	Postratamiento
1	0
4	0
4	0
1	0.04
1	0.09
4	0.16
1.69	0.16
2.25	0.25
2.25	0.25
1.69	0.36
2.25	0.56
3.24	0.81
8	1
6.25	1
3.24	1
1.69	1.21
6.25	1.44
2.25	1.96
2.89	2.56
4	3.24
6.25	4.84
28	7
49	9
25	12.25

Al comparar el valor en milímetros cuadrados de la superficie de la úlcera antes de iniciar el tratamiento con plasma rico en factor de crecimiento plaquetario y superficie de la úlcera después de ocho semanas de tratamiento se encontró diferencia estadísticamente significativa (p = 0.000).

tratamientos previos. Se excluyeron pacientes con úlceras de otra etiología, con úlceras infectadas, neuropáticas y no isquémicas, encontrando una eficacia en 79.2% (n = 19) (p = 0.000) de los pacientes que se infiltraron (*Cuadro I*), con cicatrización de más de 70% de la superficie de las úlceras a las ocho semanas de su aplicación; en el resto de los pacientes no disminuyó el diámetro de la misma. Cinco pacientes no mejoraron y ameritaron amputación mayor de la extremidad; 20.8% (n = 5) no presentaron mejoría tras concluir el tiempo postratamiento y se sometieron a amputación de la extremidad.

CONCLUSIONES

Las úlceras isquémicas son una patología frecuente en pacientes diabéticos, su manejo es aún más difícil cuando el paciente no es candidato a revascularización, ya que la cicatrización está francamente comprometida con alto riesgo de amputación debido a infecciones y progresión del proceso isquémico. De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio se concluye que el plasma rico en factor de crecimiento plaquetario es una opción en el manejo y cicatrización de las úlceras isquémicas en pacientes diabéticos, aunado a un adecuado control metabólico, medidas de higiene arterial y cuidados estrictos de la úlcera: la infección es el factor de mayor riesgo para la amputación.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas obtenido de la sangre de los pacientes constituye una alternativa de tratamiento para la cicatrización de las úlceras isquémicas del paciente diabético, es un producto de fácil obtención, de bajo costo y con resultados significativos, además del control de enfermedad de base y suspensión de hábitos tóxicos. Algunos estudios demostraron que las úlceras isquémicas en pacientes con pie diabético, manejadas con tratamiento convencional, cicatrizarían en promedio 41% a las 12 semanas; en otros ensayos clínicos se encontró que las úlceras tardarían un promedio de 91 días en cicatrizar con terapia convencional.¹³

REFERENCIAS

1. Logerfo WF. Tratamiento de las úlceras del pie en la diabetes mellitus. En: Rutherford (eds.). *Cirugía*

- vascular. 2nd. ed. Barcelona: Elsevier; 2006, p. 1256-60.
2. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Trewell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: Evaluating the prevalence and incidence pathology in Mexican Americans and non Hispanic whites from ulcers stratified by etiology. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1435-8.
3. LoGerfo FW. Trends in the care of the diabetic: Expanded role of arterial reconstruction. *Arch Surg* 1992; 127: 617-21.
4. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(1): 56-60.
5. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1): 4-25.
6. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB. Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 1996; 271: 29483-88.
7. Rasmussen HS. Angiogenic gene therapy strategies for the treatment of cardiovascular disease. *Curr Opin Mol Ther* 2002; 4: 476-81.
8. Takeshita S, Zheng LP, Brogi E. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J Invest* 1994; 93: 662-70.
9. Hamano K, Nishida M, Hirata K. Local implantation of autologous Bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patient with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001; 65: 845-7.
10. Caramelo C, Castilla FR, González-Pacheco O, Martín M. Papel del factor de crecimiento vascular (VEGF) en la respuesta proliferativa endotelial. *Nefrología* 2005; 18(1): 2337.
11. Paolini JE, Lamelza V, Cohen C, Giraldez N, Rabuffetti M. Parche plaquetario autólogo. Utilización en úlceras crónicas. *Forum de flebología y linfología* 2006; 8(1): 006. Disponible en: <http://www.circulacionforum.com.ar/Forum/vol8n1.html>
12. Wieman T; Beclapremin Gel Studies Group. Clinical efficacy of Beclapremin (rh PDGF-BB) gel. *Am SJ Surg* 1998; 176: 745-95.
13. Castro G, Liceaga G, Arrijoja A, Calleja JM, Espejel A. Guía Clínica basada en evidencia para el manejo del paciente diabético. *Med Int Mex* 2009; 25(6): 481-526.

Correspondencia

Dra. María Elizabeth Enriquez-Vega
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
Seris y Zaachila s/n
Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco
C.P. 02990, México, D.F.
Tel.: (55) 5724-5900, Ext. 23250
Correo electrónico:
elisa_angio@yahoo.com