



ACTUALIZACIONES

BENEFICIOS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS CRÓNICAS POR PIE DIABÉTICO

BENEFITS OF PLATELET RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF CHRONIC DIABETIC FOOT ULCERS

*Dra. Nadia Danitza Fernández Flores, ** Dra. Maria Renne Calderón Burgoa, ***Dra. Danitza Diana Burgoa Campos.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo causando problemas socioeconómicos y emocionales; una de las complicaciones más temidas de la enfermedad son las úlceras crónicas por pie diabético (UCPD), ya que constituyen una de las principales causas de amputación de miembros inferiores, la prevalencia más alta se halló en Norteamérica (13%), en Bolivia la diabetes tipo 2 tuvo una prevalencia nacional para adultos de 6,5% y de ellos aproximadamente el 20% desarrollaron las UCPD. Por ello, fue indispensable contar con un tratamiento efectivo que evite la cronicidad, infección y amputación del miembro afectado por las úlceras. El Plasma rico en plaquetas es un producto derivado de la sangre con varios elementos que intervienen en la regeneración de tejidos y con efectos antiinflamatorios en varias lesiones; por tal motivo, surge como una opción promisoriosa para el tratamiento de las UCPD sin importar el grado de lesión (grados de Wagner). Para exponer sus beneficios y considerarlo como tratamiento de primera línea, se efectuó una revisión sistemática, con objetivos de carácter descriptivo-exploratorio; la recolección de la literatura se realizó de fuentes primarias (últimos 5 años), secundarias y terciarias. Finalmente, tras el análisis de los resultados se concluye indicando que el PRP como tratamiento disminuye el tiempo de curación de las úlceras del pie diabético, riesgo de infección, etc.

Palabras clave: Úlceras crónicas, pie diabético, plasma rico en plaquetas, ozono.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic disease that affects millions of people around the world, causing socioeconomic and emotional problems; one of the most feared complications of the disease are chronic diabetic foot ulcers (UCPD), since they constitute one of the main causes of lower limb amputation, the highest prevalence was found in North America (13%), in Bolivia the Type 2 diabetes had a national adult prevalence of 6.5%, and approximately 20% of them developed UCPD. Therefore, it was essential to have an effective treatment that prevents chronicity, infection and amputation of the limb affected by ulcers. Platelet-rich plasma (PRP)

* Médico cirujano general. Diplomado en Educación en Prevención Prenatal de Discapacidades. Autor responsable. Email: nadita_danny@hotmail.com

** Médico cirujano general. Diplomado en Educación Superior

*** Médico cirujano general. Diplomado en Emergencias

is a blood-derived product with several elements involved in tissue regeneration and with anti-inflammatory effects on various lesions; For this reason, it emerges as a promising option for the treatment of UCPD regardless of the degree of injury (Wagner grades). To expose its benefits and consider it as first-line treatment, a systematic review was carried out, with descriptive-exploratory objectives; the literature was collected from primary (last 5 years), secondary and tertiary sources. Finally, after analyzing the results, it is concluded that PRP as a treatment decreases the healing time of diabetic foot ulcers, the risk of infection, etc.

Key words: *Chronic ulcers, diabetic foot, platelet-rich plasma, ozone.*

INTRODUCCIÓN

El pie diabético es una complicación común y grave de la Diabetes Mellitus, que puede llevar a úlceras, infecciones y amputaciones de miembros inferiores¹. Según el Ministerio de Salud y Deportes, en Bolivia, el pie diabético es un problema creciente debido al aumento de la incidencia de la diabetes en el país. Se estima que el 20% de los pacientes diabéticos desarrolla úlceras crónicas por pie diabético¹.

El uso del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un tratamiento terapéutico prometedor para las úlceras del pie diabético. El PRP se obtiene a partir de la propia sangre del paciente y contiene factores de crecimiento que pueden estimular la regeneración celular y mejorar la cicatrización de las heridas². A pesar de los avances médicos recientes, el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) como tratamiento terapéutico para las úlceras del pie diabético, sigue siendo poco utilizado en Bolivia. Se estima que del 40% del tratamiento con PRP aplicado en otras especialidades, sólo el 2% corresponde al tratamiento de úlceras de pie diabético, lo cual es atribuido al poco conocimiento por parte de la población, secundario a la reducida información acerca del procedimiento y eficacia del mismo como también al costo elevado³.

En este artículo, exploraremos la literatura actual sobre el uso de PRP en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, incluido su mecanismo de acción, beneficios potenciales y resultados clínicos.

Además, se hará la revisión acerca de los aspectos prácticos de la terapia

con PRP en el manejo de las úlceras del pie diabético, como los protocolos estandarizados para su producción y aplicación, su perfil de seguridad y rentabilidad, realizando la discusión de los resultados obtenidos.

El objetivo de este artículo, es el de proporcionar información actualizada y relevante a los profesionales de la salud bolivianos, que tratan esta complicación diabética y fomentar el uso del PRP como tratamiento terapéutico efectivo para las úlceras del pie diabético en nuestro país y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Al final de este artículo, los lectores tendrán una comprensión integral del uso de PRP en el tratamiento de las úlceras del pie diabético y las posibles implicaciones para los pacientes y los proveedores de atención médica por igual.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes del pie diabético.

Las úlceras en el pie relacionadas con la diabetes constituyen un importante problema socioeconómico y de salud mundial y una de las principales causas de amputación de miembros inferiores⁴; son el resultado de una disfunción multifactorial y una complicación frecuente y grave de la diabetes mellitus (DM) y la causa principal de amputaciones de miembros inferiores en los EE. UU. (Vargas, Plasma Rico en Plaquetas autólogo en Úlceras de Pie diabético, 2020).

Según la Federación Internacional de Diabetes, en 2017, aproximadamente, 425 millones de personas eran diabéticas, de las cuales 26 millones corresponden a América del Sur y

Central. De estas, del 15% al 25% desarrollarán al menos una úlcera en el pie durante su vida (2). El riesgo de por vida de un paciente diabético de desarrollar una úlcera en el pie es del 34%. Más del 50% de las úlceras crónicas por pie diabético (UPD) se infectan y el 20%, finalmente, conduce a la amputación⁴.

Hay una alta probabilidad que para el año 2030 las alcance, en región, a 39.9 millones de personas (3) y, a nivel mundial, según el Atlas de la Diabetes, el número de personas con diabetes alcanzará los 109 millones en 2040⁵.

En Bolivia la diabetes tipo 2 tiene una prevalencia nacional para adultos de 6,5% (según estimaciones realizadas para 2015); de ellos aproximadamente el 20% desarrollan las UCPD⁴. La amputación en diabéticos es 10 a 20 veces más frecuente en comparación con los no diabéticos. Se estima que aproximadamente del 15 al 25% de los pacientes con diabetes mellitus padecen pie diabético durante el curso de su enfermedad, **de éstos, entre el 15 y el 20% sufrirá amputación, hasta un 84% de ellas están precedidas por una úlcera crónica y hasta 2/3 sufrirán una segunda amputación en el transcurso de un año. Todo esto lleva a discapacidad y mortalidad prematura con reducción de la calidad de** ^{4,6,7}.

Pie Diabético.

El pie diabético según la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare es definido como una alteración clínica de base etiopatogénica neuropática inducida por hiperglicemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, produce lesión y/o ulceración del pie. La Organización Mundial de la Salud lo define como la infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica.

Todas las guías de pie diabético inciden

en el autocuidado de extremidades inferiores y en un exhaustivo control y vigilancia de posibles lesiones periféricas, ya que podría evitar un alto porcentaje de las amputaciones. Los programas de cuidado integral de los pies pueden reducir las amputaciones en un 45% hasta un 85%⁸.

Los factores que contribuyen al desarrollo de un UPD incluyen la mecánica anormal del pie, la neuropatía periférica y la EAP. La neuropatía asintomática ocurre en aproximadamente el 50% de los pacientes con DM⁴. A través de la pérdida de la fibra sensorial distal, los pacientes diabéticos a menudo sufren micro trauma repetido. En combinación con la mecánica anormal del pie mencionada anteriormente, y el esfuerzo constante en el pie junto con los puntos de presión focal conducen a una mayor formación de UPD⁴.

Historia clínica y examen físico. El diagnóstico clínico de un UPD comienza con una evaluación completa de la condición médica del paciente. Una historia completa y exhaustiva y el examen físico son necesarios. Los proveedores deben incorporar un examen anual de pie diabético para todos los diabéticos mellitus tipo 2 y todos los diabéticos tipo 1 que hayan tenido la enfermedad > 5 años.

El examen anual de pie diabético consiste en una historia clínica, evaluación de la piel del pie, vasculatura, pruebas neurológicas y examen musculoesquelético. Al evaluar la piel del pie, se debe observar cualquier área de aumento de la presión con tejido hiperqueratósico y/o hemorragia subdérmica. Además, cualquier deformidad en el pie, como dedos en martillo, juanetes, juanetes de sastre, pies arqueados altos o bajos debe ser anotada y tratada. Si los pulsos de la arteria pedis son débiles o el paciente muestra claudicación intermitente o dolor en reposo, se necesita una referencia urgente para estudios

vasculares no invasivos. Además, la piel atrofiada, los cambios de pigmento, la reducción o ausencia del vello del pie sugieren enfermedad vascular.

Las pruebas neurológicas evalúan múltiples fibras nerviosas en la extremidad distal. Se utilizan tanto un diapason de 128 Hz como un monofilamento de Semmes Weinstein para la evaluación de la fibra pequeña y la prueba de temperatura para fibras grandes en el pie, como lo recomienda la declaración más reciente de la American Diabetes Association. Se señalan las deficiencias y se revisa la educación sobre los riesgos asociados con NPD. Se estima que hasta el 50% de todos los pacientes diabéticos desarrollarán neuropatía periférica. Finalmente, una evaluación completa

de las articulaciones del pie del paciente es importante. El rango de movimiento debe ser flexible y libre de crepitantes. Cuando se aprecia la restricción o la deformidad, la presión excesiva puede resultar periarticular y ocasionar cambios finales en la piel, poniendo al paciente en riesgo de cambios ulcerativos.

Clasificación. Una vez que se realiza el examen anual de pie diabético, si se identifica un UPD, se debe completar una evaluación exhaustiva de la úlcera. Se aconseja utilizar un sistema de clasificación para calificar y evaluar las úlceras constantemente. Varios sistemas comunes de clasificación de heridas incluyen el Wagner; el sistema de la Universidad de Texas (UTSA); y sistemas de clasificación de Heridas, isquemia e infección del pie (Wifi).

Tabla 1: Escala DE WAGNER⁹

GRADO	LESIÓN	CARACTERÍSTICAS
0	Ninguna, pie de riesgo	Callos gruesos, cabezas de metatarsianos prominentes, dedos en garra, deformidades óseas.
I	Úlceras superficiales	Destrucción íntegra de la piel.
II	Úlceras profundas	Penetra piel, grasa, ligamentos, infectada, pero sin llegar a hueso.
III	Úlceras más profundas (absceso), osteomielitis	Extensa, profunda, secreción con mal olor.
IV	Gangrena limitada	Necrosis de una parte del pie, dedos, talón o planta.
V	Gangrena extensa	Todo el pie afecto, efectos sistémicos.

Fuente: Gonzalez TH, Mosquera A, Quintana L, Perdomo E, Quintana M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. 2017; 23(2): 75-8.

El sistema UTSA tiene en cuenta la profundidad de la úlcera en función de la capa de piel penetrada y la presencia de infección y / o isquemia. Las cuatro profundidades (etapas) son grosor parcial, grosor total, tendón / cápsula y hueso (0, 1, 2, 3, respectivamente).

Los grados incluyen ausencia de infección e isquemia (A), presencia de infección (B), presencia de isquemia (C) y tanto con isquemia como con infección (D). La profundidad de la úlcera, el estado de la infección y el estado vascular se combinan para crear una escala (es decir, 2B = úlcera infectada de espesor total). Debido a que toma

en cuenta la etapa (profundidad). Esto se asocia con un mayor riesgo de amputación y un pronóstico del tiempo de curación prolongado. Existen nuevos sistemas de clasificación y exploran la importancia de la vasculatura en la cicatrización de heridas. El sistema Wifi agrega un árbol de decisión adicional a la clasificación UTSA al incluir presiones absolutas de los dedos de los pies (TBI).

La clasificación Wifi se construyó a partir de tres predictores del riesgo de amputación: la extensión de la lesión, el grado de isquemia y la gravedad de la infección, luego de lo cual se ordena los tres factores según

su gravedad en cuatro categorías: muy leve, leve, moderado y grave. Estos resultados se combinan para determinar el riesgo de amputación en el primer año y el beneficio teórico de la revascularización. Las presiones absolutas de los dedos de los pies son más confiables en los diabéticos para evaluar el flujo sanguíneo debido a que las calcificaciones vasculares pueden ocultar el índice tobillo-brazo. El sistema de clasificación de Wifi predice la cicatrización de la herida a 1 año en los

análisis crudos y ajustados al riesgo¹⁰. El sistema Wifi también demostró que el aumento de las dimensiones de la herida, la presencia de EAP y el mayor tiempo hasta el diagnóstico inicial dieron como resultado heridas que no cicatrizan.

El Sistema de clasificación de heridas de la Universidad de Texas (TEXAS) permite clasificar las heridas de acuerdo con la profundidad y la existencia o ausencia de infección o isquemia (Tabla 2).

Tabla 2: Clasificación de Texas⁶

Estadio	Grado			
	0	I	II	III
A	Lesiones pre o posulcerosas completamente epitelizadas	Herida superficial que no afecta el tendón, la capsula o el hueso	Herida a tendón o capsula	Herida penetrante a hueso o articulación
B	Infectada	Infectada	Infectada	Infectada
C	Isquémica	Isquémica	Isquémica	Isquémica
D	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica	Infectada e isquémica

Fuente: Díaz-Rodríguez JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 540-550

Evaluación de la herida. Una breve descripción de la piel ulcerada transmite información vital. Debe incluir la ubicación, la consistencia de la base (granular, fibrótica, necrótica), la profundidad, el área de la superficie (largo x ancho) de la herida, el resultado de la prueba de sonda a hueso (PTB), la presencia de socavación o construcción de túneles y una evaluación general de la piel perihundida (viable, no viable, hiperqueratósica)⁴.

Predictores de curación de una UCPD. Las tasas de curación y amputación entre los pacientes con UPD son variables y pueden verse influidas por la ubicación geográfica y los patrones de práctica local. La guía más bien establecida para predecir la curación de UPD es el seguimiento del cambio en el área de la superficie de una herida en forma longitudinal. Cuando una herida se cierra en más del 50% después de cuatro semanas de cuidado local de la herida, es un predictor sólido

de curación a las doce semanas⁴. Esto no tiene en cuenta la profundidad de la herida, pero puede guiar el tratamiento adicional.

Otro determinante útil en la curación es la perfusión. La perfusión adecuada del pie está indicada por una Índice brazo-dedo de pie > 45 mmHg y está asociada con una mayor probabilidad de curación¹¹.

Se ha demostrado que las metaloproteinasas de matriz (MMP) y sus inhibidores tisulares (TIMP) desempeñan un papel importante en la curación de heridas. La proporción de MMP-1 / TIMP-1 se correlaciona fuertemente con la buena curación con sensibilidad y especificidad modestas⁴.

Recurrencia de las UCPD. Las úlceras del pie diabético se curan con el cuidado y manejo adecuados. Sin embargo, la UPD se repite y, a menudo, a tasas elevadas. Se observa que las tasas de recurrencia de UPD son 40% dentro de un año de 25 curaciones,

60% dentro de tres años de curación y 65% dentro de cinco años de curación. Los factores de riesgo significativos asociados con la recurrencia son la presencia de EAP, la localización de la úlcera en la cara plantar de un dedo del pie y la presencia de lesiones menores (callos)¹¹.

Fisiopatología de las UCPD. El proceso de curación de heridas está bien estudiado y se divide en tres etapas: inflamación, proliferación y remodelación.

Al principio, se forman coágulos de sangre y matriz basada en fibrina; las plaquetas son activadas por el colágeno de la matriz celular y los mediadores de las plaquetas y las citoquinas de sus gránulos. En segundo lugar, los neutrófilos y los monocitos se atraen en el sitio de la herida. Las células inflamatorias secretan FC y otras moléculas de señalización que estimulan la división y migración de las células. Los macrófagos, que secretan FC, controlan el depósito de colágeno en la herida por fibroblastos.

Los fibroblastos y otras células en el tejido producen nuevos FC, las células epiteliales comienzan a migrar y los nuevos vasos sanguíneos crecen a partir de los ya existentes (angiogénesis). Después de eso, los fibroblastos, los queratinocitos y los nuevos vasos sanguíneos migran hacia el sitio de la herida para producir tejido de granulación. Finalmente, se produce la reepitelización y la remodelación de la matriz de la superficie de la herida, lo que resulta en la formación de una cicatriz madura relativamente acelular. La epitelización se produce a medida que las células migran desde el borde de la herida sobre una superficie de colágeno-fibronectin¹².

Sin embargo, en pacientes diabéticos existen varias deficiencias en la cicatrización de heridas. Incluyen una disminución de la producción de FC, alteración de la respuesta angiogénica, función alterada de los macrófagos, acumulación de

colágeno y remodelación más rápida de la matriz extracelular por parte de las metaloproteasas¹¹. Estos factores conducen a una cicatrización deficiente debido a la disminución de la migración de fibroblastos y queratinocitos.

TRATAMIENTO

Tratamiento convencional. De acuerdo con las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención y las de la Sociedad de Curación de Heridas^{13,14}, el tratamiento para las UPD sigue siendo el estándar de atención que incluye: 1) Desbridamiento aplicado a todas las úlceras infectadas, que ayuda en la consecución de un adecuado tejido de granulación, y también permite obtener muestras adecuadas para cultivo. 2) Aplicación de apósitos, este consiste en la aplicación de gasas humedecidas con suero salino fisiológico, se usa para mantener la herida húmeda, así como para prevenir la pérdida tisular, facilitar la migración celular, además, promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo. 3) Medidas de descarga, es esencial el reposo del pie para la resolución de la infección; las férulas de descarga con contacto total son más eficaces a la hora de curar las úlceras no infectadas que los vendajes tradicionales, y son los dispositivos de elección para disminuir la presión plantar en los diabéticos con úlceras no infectadas y no isquémicas. 4) Terapia con antibióticos, se basan en la determinación de los microorganismos que con mayor probabilidad se encuentren presentes en la úlcera y en el patrón de resistencia local; la terapia consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro que cubran aerobios y anaerobios.

Tratamiento con plasma rico en plaquetas. Una de las terapias que están en auge en el campo de las heridas crónicas es el Plasma rico en factores de crecimiento o terapia rica en plaquetas autólogo (PRPA), y se define como una porción del plasma propio con una concentración

plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación¹³. La definición del PRP indica al menos 2,5-1000 x10³ plaquetas/ μ L suspendidas en plasma (de 2 a 7 veces el valor basal); menor concentración no tendrá efecto y más concentración no incrementará la respuesta biológica, o bien, podría tener efectos inhibitorios en la regeneración de heridas y disminuir la angiogénesis¹⁵.

Antecedentes del PRP. Se informó por primera vez, sobre el PRP, a mediados de la década de 1980; desde entonces su uso se ha incrementado en los campos de cirugía plástica reconstructiva, cirugía de columna ortopedia y cirugía maxilofacial. A inicios de la década de 1990, se propuso por primera vez su uso en el tratamiento de heridas crónicas. Sin embargo, este procedimiento no es tan generalizado como en otros campos y actualmente en el mundo, es limitado en el tratamiento de UCPD^{11,12}. Desde el 23 de mayo de 2013 el PRP es considerado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como un medicamento de uso humano y se especifica la normativa vigente y las garantías exigibles para la utilización del PRP en España¹⁶.

En nuestro país son restringidas las instituciones que realizan el tratamiento con PRP (por lo general privadas) en pacientes con UCPD; se estima que del 40% del tratamiento con RPR que se aplica en otras especialidades, sólo el 2% corresponde al tratamiento con RPR en UCPD, lo cual se atribuye al poco conocimiento de parte de la población secundario a la reducida información acerca del procedimiento y eficacia del mismo y también al costo elevado (que va de 300 Bs. a 850 Bs. por sesión en centros como Oxigenesis y Centro de Medicina Ortomolecular) en la mayoría de las instituciones que lo realizan. En algunas instancias acompañan al tratamiento de PRP el uso de ozono, con el fin de mejorar y reducir el tiempo de cicatrización de las heridas, controlar la infección, la glicemia, evitar la amputación y mejorar la calidad de

vida del paciente. La ciudad de La Paz cuenta con un único centro destinado al tratamiento de UCPD con PRP ozono, éste señala atender aproximadamente 2 pacientes/mes a un costo accesible para la población (350 Bs/sesión), con un número variable de sesiones por paciente de acuerdo a varios factores, entre ellos: grado Wagner para pie diabético en el momento del diagnóstico, incumplimiento del tratamiento, etc. Lamentablemente no se cuenta con instituciones similares y menos públicas en el resto de nuestro país que puedan evitar las graves secuelas de las UCPD (la amputación es la más temida de ellas) y por ende mejorar las condiciones de vida de los pacientes¹⁴.

Mecanismos de acción. Los FC y citoquinas están almacenadas principalmente dentro de los gránulos α de las plaquetas, y son las responsables de inducir diversas respuestas biológicas en la hemostasis y la regeneración. Entre los factores más importantes destacan: factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento fibroblástico (b-FGF), subtipos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epidermal (EGF) y factor de crecimiento hepático (HGF)¹⁶. Adicionalmente, se han encontrado altos niveles de ácido ribonucleico pequeños (siARN, por sus siglas en inglés), así como ARNm dentro de su citoplasma, que codifican los factores mencionados. Además de los péptidos y proteínas de señalización intercelular, el PRP contiene proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria, como la quimiocina, ligando 5 (CCL5), PDGF-BB, proteína 10 inducida por interferón gama (IP-10), receptor soluble de interleucina-6 (IL-6R), proteína-1 β inflamatoria de macrófagos (MIP-1 β), inhibidor-2 de metaloproteinasa (TIMP2), entre otros. También se ha reportado altos niveles del mediador lipídico lipoxina A4, potente inhibidor de la inflamación dependiente de leucocitos. Es por ello que el PRP

es capaz de suprimir la liberación de citoquinas y controlar la inflamación con bastante evidencia científica¹⁷.

Hay mucha expectativa debido a la capacidad de este producto de promover los mecanismos de reparación endógenos, impulsados sobre todo por acción paracrina. La capacidad antiinflamatoria del PRP es la más científicamente validada, pero, se ha encontrado otros efectos biológicos. Algunos grupos han relacionado el PRP con la inducción de angiogénesis, la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y el reclutamiento de células mononucleadas que participan en el cierre de las heridas¹⁶.

Toma de muestra y procesamiento.

Se procede a la extracción de 30 ml de sangre del paciente (producirá 3-5 ml de PRP, según el recuento inicial de plaquetas del paciente, dispositivo utilizado y técnica empleada) con una pequeña fracción de anticoagulante (se recomienda citrato dextrosa para prevenir la activación plaquetaria antes de su uso)¹⁷, en lo que respecta a la centrifugación, esta varía en tiempo (4-20 minutos), velocidad (100-3000 g), temperatura (12-26°C) y ciclos de centrifugación (1-2 ciclos), con ello se recupera una concentración de plaquetas que oscila entre 300.000 a 1.900.000 plaquetas/ μ l; el objetivo es concentrar entre 5-9 veces más a las plaquetas en el PRP en comparación con la concentración sanguínea, para luego obtener un producto final más concentrado en factores de crecimiento. Se debe considerar que el mayor número de plaquetas en el PRP no siempre asegura mayor concentración de factores de crecimiento en el producto final; por ello, es conveniente evitar aquellos protocolos que incluyan altas velocidades de centrifugación y temperaturas inferiores a 16°C que puedan contribuir a la activación plaquetaria durante la centrifugación^{15,16,18}.

El plasma obtenido se separa en 2 fracciones, la fracción superior de

aproximadamente 6-7 ml se denomina plasma pobre en factores de crecimiento y se desecha; la fracción inferior de más o menos 7-8 ml, se conoce como plasma rico en factores de crecimiento o plasma autólogo rico en plaquetas, que es la que se va a utilizar para preparar el coágulo. Para obtener una textura gelificada, se añade cloruro de cálcico y se introduce en estufa a 38° C^{15,16}.

Posteriormente, se comienza a pipetear desde arriba, pero la fracción más importante es la última, Fracción 1 Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), que corresponde a los primeros 500 microlitros (0,5 ml.) y, por lo tanto, pobre en factores de crecimiento. La Fracción 2 Plasma con Fracciones Intermedias de Plaquetas, refiere a los siguientes 500 microlitros y corresponden a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre periférica. La Fracción 3 Plasma Rico en Plaquetas (PRP), por su parte, es la fracción más óptima para el tratamiento y corresponden a los 500 microlitros que se encuentran encima de la serie blanca¹⁹.

Previamente al tratamiento de las UCPD con PRP se debe realizar una valoración general al paciente; examen de heridas; exámenes diagnósticos instrumentales, microbiológicos si se precisan; y adquisición de imágenes fotográficas con seguimiento semanal¹⁷.

En cuanto a la separación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), esto se puede realizar de manera manual o a través del empleo de dispositivos comerciales (GPS® III Kit, Angel® System-Arthrex, Cell Bio Kit, entre otros) que permiten realizar este procedimiento de manera automática. Todos los métodos de preparación de PRP, ya sean manuales o automáticos, tienen en común tres etapas: 1) recolección de la sangre anticoagulada, 2) aislamiento del PRP por centrifugación y 3) activación plaquetaria²².

Clasificación y diversidad del PRP.

Existen dos sistemas de clasificación para el PRP utilizado en los estudios

clínicos. El primero, descrito por Dohan Ehrenfest y colaboradores, usa dos variables: presencia de glóbulos blancos y la arquitectura de fibrina. El segundo método de clasificación se conoce como PAW, descrito por DeLong y colaboradores, y se basa en: concentración de plaquetas: “P”, método de activación (mecanismo por el cual los gránulos liberan sus contenidos): “A” y cantidad de leucocitos “W”. Es importante recalcar que, si la formulación es rica en fibrina, no implica que sea rica en plaquetas.

Recientemente, se realizó una nueva clasificación considerando aún más variables; toma en cuenta el método de preparación (M), el uso o la falta de un activador exógeno (A), la presencia o ausencia de eritrocitos (R), la velocidad de centrifugación (S), la concentración de plaquetas alcanzada con respecto a la concentración basal (P), la guía por imágenes para la correcta aplicación del PRP, cuando corresponda (I), la presencia o ausencia de leucocitos (L) y el uso de activación de luz (L); se le llama en conjunto: MARSPELL.

Queda en evidencia la gran diversidad de métodos de preparación (sistemas automatizados y manuales), composición final (concentración final de plaquetas, presencia o ausencia de leucocitos o eritrocitos, entre otros), las formas de activación (cloruro de calcio, gluconato de calcio, trombina), o bien, la forma de producto final (líquido, gel o membrana). Tal y como se ha mencionado, todas estas variables en conjunto, incidirán directamente sobre el tipo y cantidad de los factores de crecimiento liberados, lo que afectará los resultados obtenidos para cada una de las diferentes condiciones clínicas. Lo anterior sumado a la dosis, periodicidad y forma de administración del producto biológico, han generado una falta de consistencia en los resultados finales de una determinada patología. Además, se aplica en pacientes que no comparten los mismos criterios de inclusión y no existe uniformidad de las variables consideradas para medir el éxito del

tratamiento. Estos factores dificultan el diseño, la ejecución y la comparación de los estudios clínicos.

Su regulación es muy diversa en diferentes países. En los Estados Unidos no requiere autorización de la FDA, ya que se considera un procedimiento médico y, por lo tanto, no es sujeto de su regulación; lo que sí requiere autorización son los dispositivos automatizados para la obtención de este producto. Por otro lado, en la Unión Europea, a través del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo, se establecen las normas de calidad y seguridad para la recolección, control, procesamiento, preservación y distribución de sangre humana y sus componentes, pero a pesar de ello, cada estado tiene autoridad para regular independientemente el uso clínico del PRP. España, es el único país que lo regula como medicamento, por lo que su aplicación tiene que ser autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁸.

Para la aplicación del PRP, previamente debe realizarse el proceso de Activación Plaquetaria; este procedimiento consiste en inducir la activación plaquetaria provocando la secreción de los factores de crecimiento almacenados en los gránulos de estas células¹⁷. Los métodos de activación más utilizados son el agregado de cloruro de calcio (CaCl₂) o gluconato de calcio, restituyendo los niveles del catión plasmático que fueron quelados por el anticoagulante y permitiendo la generación de trombina²⁰.

De acuerdo con sus aplicaciones, existen tres formulaciones terapéuticas básicas:

- Presentación líquida, utilizado como gotas, principalmente en oftalmología y cirugías de implantes dentales.
- Gelificada, para lesiones en piel.
- En forma de membrana, es decir, con más cuerpo y densidad, apropiada para tratar lesiones de tejidos blandos y sellar heridas

quirúrgicas.

Por lo general, para tratar las UCPD, el PRP se administra en los bordes de las úlceras (subdérmicas) y su piso (si es profundo).

En la actualidad, no existe un protocolo estándar de producción o preparación, tampoco se ha descrito una dosis específica; la forma de aplicación es muy variable y depende de la condición por tratar.

Aplicación en la herida: Previo a la aplicación del PRP sobre la superficie de las úlceras se realizará un lavado de la superficie con suero fisiológico (técnica de asepsia) y, de ser necesario, desbridamiento para retirar tejido no viable del lecho y los bordes perilesionales. Posteriormente se protegerán los bordes perilesionales con una crema barrera de óxido de zinc; se coloca el coágulo de plaquetas en el lecho de la úlcera, cubriéndolo con un apósito de silicona y apósito de alginato para la gestión del exudado, manteniendo las curaciones durante la semana. Luego de la aplicación de PRP el 95% de los factores de crecimiento se liberan en el lapso de una hora^{15,16,17,18}.

Beneficios. PRP induce la regeneración de heridas y la reparación de tejidos y una prematura cicatrización y reparación de las mismas, promoviendo la síntesis de fibroblastos y osteoblastos; aumenta la revascularización mediante la liberación de factores de crecimiento, los cuales son los iniciadores universales de la cicatrización. Técnicamente, al ser un producto autólogo con poca manipulación, es seguro, y el riesgo de adquirir una enfermedad infecto-contagiosa es bastante bajo. También hay estudios que señalan que la aplicación del PRP reduce considerablemente el dolor. La primera respuesta ante una lesión es la inflamación, acompañada de dolor neuropático, debido a la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas; una vez suprimida la inflamación, disminuye el estímulo a los nociceptores y con ello, el decremento del dolor, lo cual incide enormemente

en el estado de ánimo y en la calidad de vida del paciente²⁰.

Cada vez hay más pruebas que sugieren que la cicatrización de heridas en las úlceras crónicas vasculares y del pie diabético depende del factor de crecimiento y que el suministro terapéutico de estos factores de crecimiento a las heridas por vía tópica tiene la capacidad potencial de acelerar la cicatrización de las heridas junto al cuidado convencional de éstas^{15,18}.

Estudios recientes señalan que los beneficios del PRP se ven potenciados con el uso de ozonoterapia, ya que mejoran los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular, el factor de crecimiento transformante y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los factores de crecimiento mencionados, favorecen la remodelación tisular; además la ozonoterapia hace que las plaquetas se agreguen, junto con la liberación de factores de crecimiento específicos, los cuales se sabe que curan las heridas rápidamente. Al aplicarlo junto al PRP en las UCPD también se elimina los patógenos. Esto ayuda a reconstruir la matriz intercelular, curando el área alrededor de la úlcera. El ozono actúa mejorando el metabolismo del oxígeno, mejora la permeabilidad de las membranas celulares a la glucosa, algo que se logra con ayuda de la estimulación de la vía de las pentosas fosfato y la glucólisis aeróbica (deprimida en la diabetes), lo que posibilita la disminución de la hiperglucemia gracias a una mejor entrada de oxígeno en los tejidos. Al modular el estrés oxidativo, el ozono protege de la neuropatía, incrementa la producción de ATP con la consiguiente estabilización de los mecanismos de ATPasa dependientes, incrementa la producción de óxido nítrico, mejora la perfusión hística y oxigenación tisular, tiene acción antiinflamatoria y localmente aplicado, ya sea como aceite ozonizado o en bolsa, actúa como un germicida de amplio espectro. Se considera que uno de los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento con ozono es

el diabético^{21,19}.

Cuando se aplica PRP activado a la zona de la úlcera, la primera respuesta es la disminución de la inflamación²², condición que predomina en la herida. Esto obedece a la liberación de las citoquinas antiinflamatorias, así como otras moléculas inmunomoduladoras. Adicionalmente, el PRP también juega un rol importante en los mecanismos de defensa del huésped, por su capacidad de liberar proteínas quimioatrayentes de macrófagos a la zona de la herida para la eliminación de detritus. Además, los leucocitos que puedan estar dentro este coctel del PRP (dependiendo del método de preparación), sintetizan interleuquinas como parte de la respuesta inmune no específica, y de este modo ejercen actividad antibacterial contra *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *C. neoformans*²³ todo con el fin de limpiar la zona de la herida para darle paso a los siguientes eventos de la regeneración de heridas.

Para la aplicación de manera tópica, el proceso a realizar es la activación del gel plaquetario, para ello, al PRP obtenido se agrega a una placa Petri estéril con 2 mL de trombina y 2 mL de cloruro de calcio al 10%; la solución obtenida se mezcla suavemente y se deja reposar durante 10 a 15 minutos, hasta que se forme un gel de plaquetas como un disco gelatinoso. El gel se aplica sobre la herida después de lavarse con solución salina normal al 0.9 % y se cubre con un apósito estéril no absorbente¹¹.

Para la aplicación de este tipo de tratamiento, es importante señalar aquellas características de la úlcera. Particularmente, es idónea la aplicación de PRP en aquellas de grado 1, 2 y, en algunos casos, 3 (según clasificación de Wagner). En promedio se realiza una sesión semanal durante cuatro semanas.

Precauciones. El PRP alogénico podría generar reacción inmune, mínima posibilidad de infecciones; en el PRP autólogo, no se consideran candidatos ideales a pacientes con

estado de salud específico (diabéticos, inmunocomprometidos, hipomóviles) o pacientes con alteraciones relacionada con la edad (neonatos, lactantes, ancianos). Sin embargo, no se han informado reacciones adversas graves y menos frecuentes para ambos tratamientos. Estos datos confirman que el PRP alogénico puede ser beneficioso cuando el PRP no está disponible o es difícil de obtener²⁴.

Contraindicaciones. Es importante considerar que existen contraindicaciones de este tratamiento, como la presencia de tumor en el paciente o enfermedad metastásica, ya que el PRP se ha relacionado con la inducción de la proliferación celular. Tampoco se recomienda aplicarlo sobre tejidos con infecciones activas, ni en casos de bajo conteo de plaquetas o bajos niveles de hemoglobina, ni durante el embarazo y la lactancia¹⁸.

Recomendaciones. Por su naturaleza, las terapias de PRP conllevan un riesgo, si su producción y aplicación no es la adecuada por personal poco capacitado. A nivel nacional, el PRP debe ser producido en un laboratorio clínico, en ambiente controlado, bajo manuales operativos estándares, cumpliendo con las Normas de Correctas Prácticas de Laboratorio, y con la regencia de un microbiólogo inscrito. Además, el laboratorio debe contar con personal entrenado.

Técnicamente, al ser un producto autólogo, con poca manipulación, es seguro, y el riesgo de adquirir una enfermedad infectocontagiosa es bastante bajo. Sin embargo, este incrementa cuando se utiliza trombina bovina como activador, ya que se asocia con la generación de coagulopatías mortales, debido al desarrollo de anticuerpos contra el factor V y XI¹⁶.

Posibles efectos secundarios. Los efectos secundarios reportados son pocos; se mencionan: dolor, edema e inflamación, formación de una pequeña cicatriz, calcificación en el sitio de inyección e incluso, puede haber un

efecto inflamatorio temporal, debido a la estimulación del sistema inmune, pero estos síntomas se asocian a la técnica de aplicación y no al producto como tal²⁴. Existen algunas hipótesis de que, si se generan las condiciones idóneas, podría desarrollarse procesos de: carcinogénesis, metástasis, osificaciones heterotópicas y fibrosis.

DISCUSIÓN

Las úlceras crónicas en miembros inferiores constituyen un problema de salud pública por los costos y el deterioro de la calidad de vida del paciente. En múltiples estudios se ha comprobado que la aplicación de PRP es segura en el tratamiento de úlceras crónicas de diferentes etiologías. Se ha observado una reducción significativa del área de las úlceras en ensayos clínicos y disminución del uso de analgésicos²⁵.

El PRP se propone como terapéutica alternativa, capaz de aportar los factores de crecimiento necesarios para estimular de nuevo el crecimiento del tejido de granulación en una herida que no evoluciona adecuadamente. El PRP se obtiene de la centrifugación del plasma, una o varias veces según el investigador, y se realiza la activación posterior con trombina. De esta forma, la mayoría de las plaquetas permanecen íntegras²⁶. Además, las investigaciones han demostrado que hasta concentraciones bajas de plaquetas íntegras aportan los niveles óptimos de factores de crecimiento necesarios para reactivar la cicatrización de la úlcera. Tras la centrifugación del plasma sanguíneo se obtienen diferentes fracciones, con características celulares distintivas, en los estudios "in vitro" se ha demostrado el efecto quimiotáctico del PRP la proliferación celular se produce y es concentración-dependiente²⁷.

La aplicación del plasma rico en plaquetas es cada día más utilizada en la práctica clínica en diversas especialidades para lograr una aceleración en los procesos de regeneración tisular. Varios autores han declarado que gran parte de la variabilidad reportada en los resultados

de curación de heridas con el uso de PRP se deba, probablemente a la diversidad de dispositivos, métodos y estrategias clínicas utilizadas para obtener y aplicar productos derivados de PRP, los resultados obtenidos en estudios pilotos, nos llevan a considerar, que el plasma rico en factor de crecimiento plaquetario, es una opción en el manejo y cicatrización de las úlceras vasculares y de pie diabético que mostró una eficacia de 79.2% en la cicatrización de úlceras isquémicas, observándose una reducción del área de las úlceras después de 3 semanas y una curación luego de 6 semanas a 3 meses, esto si comparamos el tiempo que tarda en curarse una úlcera con terapia normal que es de 91 días aproximadamente¹⁵.

Respecto a la seguridad del uso del PRP, en España la AEMPS sólo autoriza la utilización de plasma y trombina autólogo, para minimizar al máximo el riesgo de contagio de infecciones. En esta revisión se refleja los beneficios y resultados del uso de PRP en tratamiento de úlceras diabéticas principalmente²⁷.

CONCLUSIONES

A pesar de los resultados prometedores que hay hasta el momento en el tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético, la variabilidad del PRP intrínseca y extrínseca, representa un obstáculo para comparar diferentes estudios y, en última instancia, obtener conclusiones sobre la eficacia de PRP, ya que no se cuentan con protocolos estandarizados para su producción y aplicación.

No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados y menos en nuestro medio que validen cada una de las indicaciones clínicas para el uso del PRP, sumado a ello se debe tomar en cuenta el costo por sesión que muchas veces no llega a ser accesible para los pacientes, el apego al tratamiento, el grado de lesión en el momento del diagnóstico y características de cada paciente, lo que influye en los resultados finales. En la práctica se ha

demostrado que el uso conjunto con el ozono potencia los beneficios del PRP y disminuye el tiempo/costo de tratamiento favoreciendo la adherencia al tratamiento por parte de pacientes y personal de salud y una alternativa de tratamiento que les garantice una mejoría real en su condición médica.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. *Diabetes*. OPS. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>.
2. Torres M. *Proyecto de investigación: Plasma Rico en Plaquetas autólogo en úlceras de pie diabético Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2020*. Lima: Sección de Posgrado USMP; 2020.
3. Castro S, Arias K. Actualización en plasma rico en plaquetas. *Act Med Costarricense*. 2019;61(4):143-51.
4. Aguilar R, Cáceres A. Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa. *Ciencia Tecnología y Salud* 2020;7(3):442-60
5. Philco P, Ramírez AC, Suxo M, Alanes AM, Paye E. Diabetes Tipo 2, síndrome metabólico y factores asociados en la ciudad de La Paz-Bolivia. *Cuad (Hosp Clín)* 2022;63(1):15-20.
6. Díaz JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. *Med Int Méx*. 2021; 37 (4): 540-50.
7. Triana R. Pie diabético. Fisiopatología y consecuencias. *RevColombOrtopTraumatol* 2014;28(4):143-53.
8. Belmonte EF. *Conocimiento, actitud y práctica para el desarrollo del pie diabético en pacientes del pabellón Británico del Hospital de Clínicas, gestión 2017*. Bolivia: Unidad de Posgrado UMSA; 2018.
9. González TH, Mosquera A, Quintana L, Perdomo E, Quintana M. Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. 2017; 23(2):75-87.
10. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855-9.
11. Ruso S, Landi E, Couric S. Cost-Effectiveness Analysis for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer in France: Platelet-Rich Plasma vs Standard of Care. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2022;(14):1-10.
12. Abd MA, Ibrahim OM, Moghazy AB, Gaafar AB. The role of platelet-rich plasma in the treatment of diabetic foot ulcers. *Frontiers* 2020;49(3):1369-76.
13. Barreiro L, Magallón L, Magallón A, Martínez S, Soriano M y col. Avanzando paso a paso. Protocolo para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético con plasma rico en plaquetas. *RevEnf* 2021.
14. Vega M. *Tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético con plasma rico en plaquetas + ozono (material audiovisual)*. La Paz-Bolivia; 2023.
15. De la Torre MJ, Estepa MJ, Rubio J. Uso del Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de las úlceras de miembro inferior. Estudio piloto. *RevEnfermVasc* 2020;3 (6):15-21.
16. Orellano P, Torres M, Colombo A, Lamela N, Saliwonczyk D, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *RevMed Urug* 2021;37(3):1-12.
17. Zhang J, Middleton K, Fu F, Im H, Wang J. HGF mediates the antiinflammatory effects of PRP on injured tendons. *PLoS ONE* 2013;(8):1-12.
18. Guaman EB. *Plasma rico en factores de crecimiento para el manejo de las Úlceras del pie diabético. Un metaanálisis*. Quito: Universidad internacional Facultad de ciencias de la salud; 2021.
19. Schwartz A. Ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfeccioso. Reporte de un caso. *Ozone Therapy Global Journal* 2019;9(1):125-33.
20. Gong F, Zhang Y, Gao J, Li X, Zhang H, Ma G, et al. Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int Wound J* 2023;(20):155-63.
21. Martínez S. Ozonoterapia en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *RevCubEnf* 2020;36(2):1-4.

22. Kuffler D. *Platelet Rich Plasma promotes axon regeneration, wound healing and pain reduction: Fact or fiction. Mol Neurobiol* 2015;(52):990-1014.
23. Lacci K, Dardik A. *Platelet Rich Plasma: Support for its use in wound healing. Yale J Bio Med* 2010;(83):1-9.
24. Chicharo D, Rubio M, Damiá E, Carrillo J, Cuervo B y col. *Platelet rich plasma: New insights for cutaneous wound healing management. J Funct Biomater.* 2018;(9):1-20.
25. Salazar Alvarez AE, Riera del Moral LF, García Arranz M y col. *Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. Rev. Actas Dermosifiliograficas.* 2014;105(6):597-604. [Internet]. Disponible en: www.actasdermo.org
26. Brescia S, Ramos R, Jemar G, Ruiz A. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Plasma Rico En Plaquetas Autólogo Tópico Para El Tratamiento De La Úlcera De Pie Diabético. Disponible en: www.siicsalud.com/des/expertos.php/171665*
27. Betancor Fernandez ME. *Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras de las extremidades inferiores. SEME Revista científica de la Sociedad Española de Medicina Estética* 2018;57:15-25.