

## Original

# Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas

Isabel Burón Alvarez <sup>a,\*</sup>, Ana Fernández-Tresguerres <sup>a</sup>, María Calvo <sup>a</sup>, Fernando Alfageme <sup>a</sup>, Cristina Villegas <sup>a</sup> y Raquel Fernández <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Sanitas La Moraleja, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2012

Aceptado el 26 de abril de 2012

On-line el 13 de julio de 2012

### Palabras clave:

Úlceras cutáneas

Suero autólogo rico en plaquetas

Curación de heridas

## R E S U M E N

**Antecedentes:** Las úlceras cutáneas representan una patología creciente en la consulta de dermatología debido al envejecimiento progresivo de la población. El paciente debe realizar gran número de desplazamientos y consultas hasta que esta patología es resuelta. Esto, añadido a la elevada morbilidad asociada, provoca un elevado gasto sanitario y farmacéutico y una disminución en la calidad de vida y movilidad de nuestros pacientes.

**Objetivo:** Describir con detalle el abordaje terapéutico de esta patología mediante el uso de plasma autólogo rico en plaquetas.

**Pacientes y métodos:** Se incluyen 5 pacientes atendidos en nuestra consulta, con 12 úlceras cutáneas con mala respuesta a tratamientos convencionales.

**Resultado:** Se obtiene la curación precoz en el 100% de los casos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Treatment of chronic nonhealing ulcers with autologous platelet-derived wound healing factors

## A B S T R A C T

### Keywords:

Cutaneous ulcers

Autologous platelet-rich serum

Wound healing

**Background:** Non-healing cutaneous ulcers are increasingly frequent in dermatology consultations due to progressive population aging. Treatment involves extended care until the ulcer is healed, which, in addition to the high associated morbidity, incurs high healthcare and pharmaceutical expense and a decline in patients' quality of life and mobility.

**Objective:** To describe in detail the treatment of cutaneous ulcers through the use of autologous platelet-derived wound healing factors.

**Methods:** We included five patients with 12 cutaneous ulcers with poor response to conventional treatment who were treated with this new method.

**Result:** Early healing of the wounds was obtained in 100% of the patients.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isabelburon@yahoo.es](mailto:isabelburon@yahoo.es) (I. Burón Alvarez).

0213-9251/\$ - see front matter © 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2012.04.016>

## Introducción

El uso de plasma autólogo rico en plaquetas y factores de crecimiento está muy extendido en diversas especialidades para reparar heridas quirúrgicas y regenerar tejidos perdidos<sup>1,2</sup>. Se usa en traumatología para afianzar prótesis, acelerar la regeneración tendinosa en esguinces, roturas ligamentosas<sup>3,4</sup>. En oftalmología es muy frecuente su uso para cirugía ocular, lesiones de la mácula, fabricación de lágrimas artificiales<sup>5,6</sup>.

Es muy utilizado en periodoncia para regenerar el tejido óseo perialveolar<sup>1,2</sup>.

Aunque las referencias bibliográficas son más escasas, está muy extendido su uso con fines estéticos<sup>7</sup>.

Hay experiencia previa en el uso de plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) para tratar úlceras cutáneas crónicas, en la mayoría de los casos con éxito y epitelización total y sin efectos adversos asociados<sup>8-10</sup>.

Presentamos nuestra experiencia en el uso de plasma autólogo rico en plaquetas para tratar úlceras crónicas que han tenido mala respuesta a tratamientos habituales.

Utilizamos este suero para tratar a 5 pacientes con 12 úlceras crónicas o con mala respuesta a curas habituales y obtuvimos una respuesta precoz con curación de todas las lesiones en el 100%.

## Pacientes y método

### Método de obtención del suero autólogo rico en plaquetas

Este método consta de 3 fases que pasamos a describir.

#### Extracción de sangre

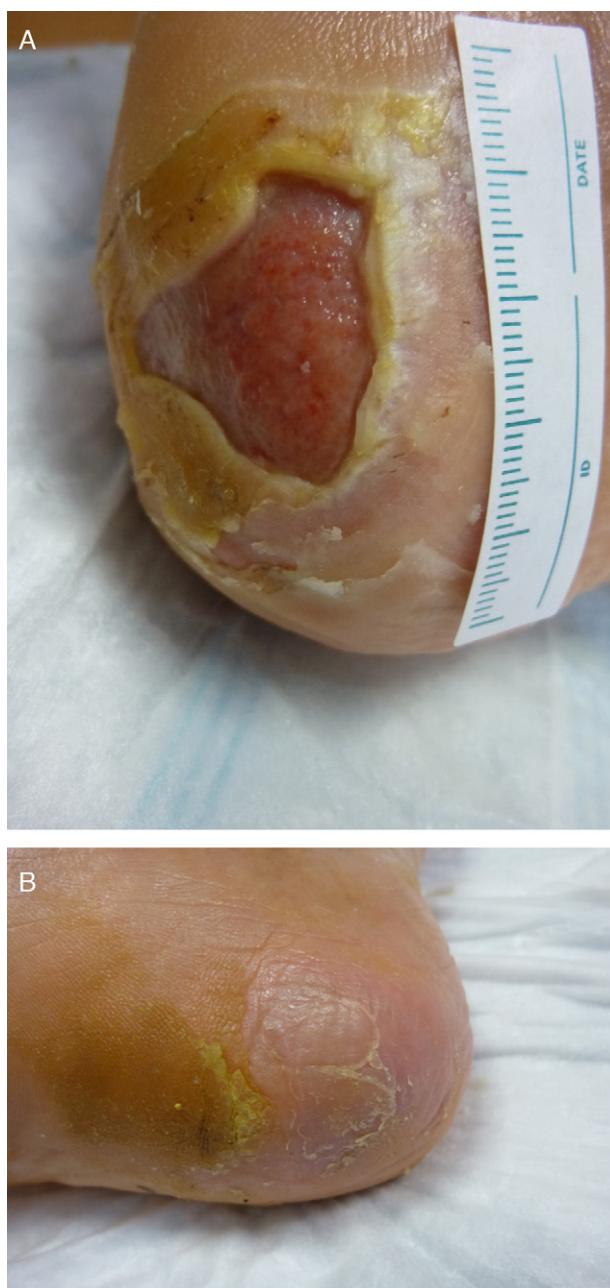
Se procede a la extracción cuidadosa de sangre al paciente por flebotomía y obtenemos así 4 tubos estériles de 4,5 ml con citrato sódico 3,8% como anticoagulante. Es aconsejable realizar un recuento hematológico de la muestra de sangre para así conocer el número de plaquetas del paciente, para lo cual obtendríamos también un tubo estéril de 3 ml que tenga como anticoagulante EDTA tripotásico. El PRP contiene una cantidad de plaquetas 5 veces mayor (1.000.000 plaq/μl en 5 ml) de la que se encuentra en sangre normal (150.000 plaq/μl en 5 ml).

#### Separación del suero y obtención del coágulo

La sangre se procesa inmediatamente, centrifugándola a 1.800 r.p.m. (280G) durante 7-8 min a temperatura ambiente en una centrifugadora Termo- B4i multifunción. El plasma obtenido se separa en fracciones mediante pipeteo meticoloso: el tercio superior se denomina plasma pobre en factores de crecimiento (PPP) y ocupa alrededor de 0,5 cc. En el tercio inmediatamente inferior al anterior, se encuentra el plasma con una concentración media de factores de crecimiento y ocupa también alrededor de 0,5 cc. El tercio por debajo del anterior e inmediatamente por encima del concentrado de hematíes se conoce como plasma rico en factores de crecimiento o plasma autólogo rico en plaquetas (PRP), con un volumen aproximado de 0,5 cc.

Procedemos a separar cada fracción con pipetas estériles y las depositamos en tubos estériles previamente etiquetados. Posteriormente se procede a la activación del plasma rico en factores de crecimiento (PRP) mediante cloruro cálcico al 10% y se añade en una proporción de 0,05 cc de ClCa por cada cc de PRP (50 U/ml ClCa/ml PRP).

Obtenemos así un suero amarillento de consistencia líquida. Si se desea una textura gelificada, se puede obtener añadiendo más citrato. Esta textura en gel es muy útil para permitir mayor tiempo de contacto del coágulo de plaquetas con el tejido dañado.



**Figura 1 – Paciente 1. A)** Lesión en talón de paciente diabético, previa al tratamiento. **B)** Aspecto de la lesión curada a los 3 meses.

### Aplicación en la herida

Antes del tratamiento es fundamental limpiar cuidadosamente la herida, eliminando completamente los esfacelos necróticos.

En nuestros pacientes realizamos 2 técnicas para utilizar el suero: a) la inyección intralesional, en el seno de la úlcera y sus bordes del suero plaquetario más rico. El suero más pobre se usa embebiendo gasas estériles o apó�itos de alginato en el producto, fabricando así un apósoito que colocaremos cuidadosamente encima de la úlcera tratada y taparemos con gasa estéril y vendaje tubular de malla para no comprimir en exceso la herida. b) La colocación cuidadosa del coágulo de plaquetas en el seno de la úlcera, cubriendolo posteriormente con gasa estéril. Con este procedimiento nos aseguramos un mayor tiempo de permanencia del suero de plaquetas en la úlcera. Utilizamos normalmente las 2 técnicas de manera combinada en todos los pacientes.

### Paciente 1 (figs. 1-3)

Paciente de 67 años de edad con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 y polineuropatía mixta sensitivomotora. Fumador importante y con deterioro nutricional.

Acude a nuestra consulta presentando múltiples lesiones ampollosas en extremidades inferiores sin relación con traumatismos previos. Las lesiones evolucionan en pocos días hacia la formación de múltiples úlceras y necrosis en ambas extremidades inferiores y dedos de los pies. Se realiza interconsulta a cirugía vascular para valorar la permeabilidad de la vascularización e iniciamos tratamiento con curas locales, desbridando esfacelos, antibioterapia oral y tópica.

Se aplican diversos apósoitos hidrocoloideos y el paciente acude 2 días por semana a la consulta para cambio de apósoitos y control. La evolución de las lesiones es tórpida con crecimiento de las úlceras en extensión y profundidad a lo largo de las siguientes semanas.

Ante la mala evolución decidimos iniciar tratamiento con suero autólogo rico en plaquetas, manteniendo la antibioterapia oral con ciprofloxacino. A los 10 días de la primera dosis de PRP observamos una detención en el crecimiento de las úlceras y aparición de epitelización en el borde de las mismas.

Con este paciente utilizamos la inyección intralesional de PRP en el seno de la úlcera y en los bordes. Aplicamos además un coágulo de plaquetas añadiendo más citrato al suero, con lo cual conseguimos que el suero se mantenga durante mas tiempo en contacto con la úlcera.

En las imágenes se puede apreciar la progresión de la curación. Aplicamos una sesión cada 10-15 días, siendo las úlceras que más tardíamente cerraron las plantares. En este paciente se obtuvo una epitelización total del 100% de sus lesiones en un tiempo variable entre 2 y 3 meses de tratamiento.

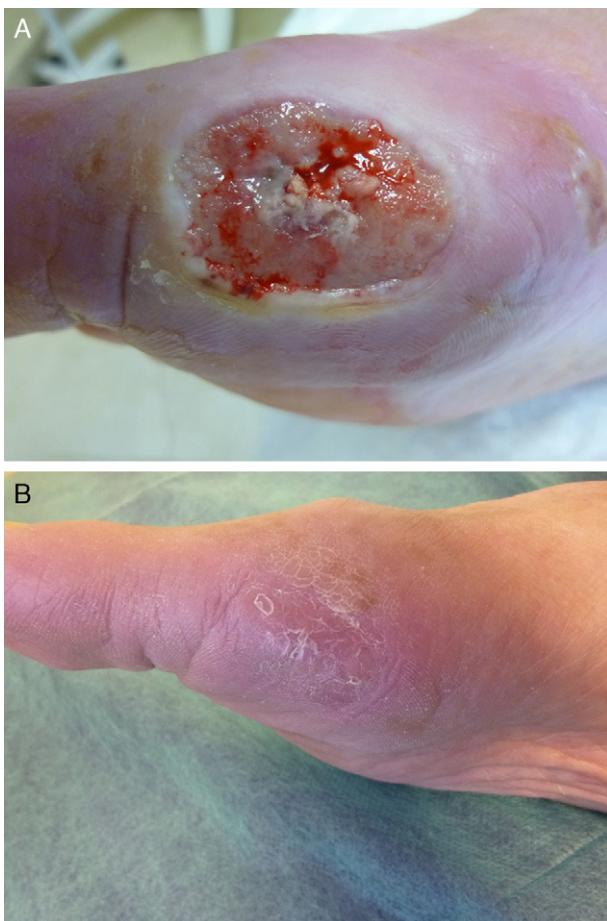
### Pacientes 2 (fig. 4), 3 y 4

La paciente número 2 es una mujer de 72 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial y valvulopatía mitral, en tratamiento con anticoagulantes orales.

Presenta una úlcera en región pretibial, secundaria a traumatismo, de meses de evolución, que no cierra a pesar de tratamientos habituales: apósoitos hidrocoloideos, limpieza de esfacelos y antibioterapia oral y tópica.



**Figura 2 – Paciente 1.** A) Lesión necrótica distal previa al tratamiento. B) Al mes de tratamiento. C) Se observa la aparición de tejido de granulación. D) Curación de la lesión a los 2 meses del tratamiento.



**Figura 3 – Paciente 1.** A) Lesión en cara interna del pie, previa al tratamiento. B) Curación de la lesión a los 3 meses de tratamiento.



**Figura 4 – Paciente 2.** A) Úlcera pretibial durante el primer tratamiento, en la que se aprecia el suero plaquetario. B) Curación de la lesión al mes.

Aplicamos PRP intralesional y en coágulo en 2 ocasiones y obtenemos el cierre de la úlcera.

Las pacientes números 3 y 4 son muy similares. Son pacientes de elevada edad, de sexo femenino con úlceras en región pretibial, provocadas por traumatismos leves. En todos los casos las úlceras provocan una incapacidad para las actividades de la vida diaria.

Administrando el PRP de manera intralesional obtenemos una rápida respuesta con una sesión de sueroterapia en la paciente número 3 y con 2 sesiones en la paciente número 4, separadas por un intervalo de 15 días.

#### Paciente 5

Paciente de 39 años de edad con antecedentes personales de cirugía por rotura del tendón de Aquiles en pierna izquierda.

El paciente sufrió una recidiva de la rotura a los 3 meses de la primera intervención y fue reintervenido de nuevo. El paciente acude a la consulta de dermatología presentando una herida abierta en la zona de la intervención, de un año de evolución. Antes de acudir a la consulta, había realizado múltiples tratamientos tópicos sin conseguir epitelizar la

úlcera. En este paciente fue necesario un único tratamiento con PRP, con cierre de la herida cutánea en un mes.

#### Discusión

La curación de una herida cutánea consta de 3 fases: inflamatoria, proliferativa y fase de remodelación, más tardía en el tiempo. Las plaquetas son las primeras células implicadas en la fase inflamatoria de curación de la herida. Estas forman el coágulo de fibrina que ayuda a eliminar el primer riesgo de una herida, que es el riesgo de hemorragia. Posteriormente, los neutrófilos y los macrófagos retiran el tejido necrótico y ayudan así a evitar la infección<sup>11</sup>.

En la fase proliferativa aparece un tejido de granulación que reemplaza al coágulo de fibrina y crea un marco estructural para la angiogénesis<sup>4,12</sup>. Este proceso depende, entre otros factores, de la integrina vascular AlfaV beta3 también conocida como receptor de la vitronectina. Estudios publicados indican que el suero autólogo rico en plaquetas promueve la cicatrización de la herida actuando en la fase de formación del tejido de granulación, por medio del aumento de la expresión de esta integrina<sup>13-16</sup>.

Paralelamente los queratinocitos migran para cerrar el defecto cutáneo.

En la última fase, de remodelación, ocurre una apoptosis de las células que han formado el tejido de granulación y un reemplazo del colágeno III por colágeno I.

El resultado final es un tejido cicatricial distinto del tejido sano por una arquitectura paralela de la fibra colágena y una ausencia de glándulas sudoríparas y sebáceas, así como de folículos pilosos.

Además de los elementos celulares nombrados, en la curación de la herida están implicados numerosos mediadores químicos como el PDGF (platelet derived growth factor), interleucinas, osteopontina, TGFb (transforming growth factor-beta)<sup>12</sup>.

El PRP se obtiene tras el centrifugado de la sangre del paciente y está formado por plaquetas, suero y leucocitos. Tras su activación y degranulación, las plaquetas liberan varios FC. La presencia del PRP acelera la cicatrización imitando el proceso natural de curación de la herida: las plaquetas forman un coágulo inicialmente y segregan diversas citoquinas que inducen respuestas celulares de quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de material extracelular, etc.<sup>3</sup>.

En el PRP se aislan factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento de transformación-beta (TGF-beta)1 y 2<sup>1,2</sup>.

Con mucha frecuencia atendemos en la consulta de dermatología a pacientes generalmente de avanzada edad y con pluripatologías de base, que presentan este proceso, las úlceras cutáneas.

Estas aparecen fundamentalmente en extremidades inferiores y son propiciadas por múltiples factores como piel frágil, insuficiencia venosa, hipertensión, diabetes mellitus, polimedición, sedentarismo. Muchas veces un leve traumatismo provoca en estas extremidades fragilizadas una erosión que sirve de partida para una úlcera de larga evolución.

Esta patología provoca una gran morbilidad y limita la movilidad y calidad de vida de un paciente generalmente anciano, que con esta patología se hace aún más sedentario.

En nuestro medio no tenemos constancia exacta del coste anual que supone el abordaje de esta patología, pero en Estados Unidos se ha calculado en unos 7 billones de dólares y el Reino Unido se ha cuantificado en 200 millones de dólares anuales<sup>17</sup>.

Por todo ello, el hallar distintos tratamientos para abordar esta patología, que consigan reducir el tiempo de curación, consideramos que es importante tanto desde el punto de vista de la calidad de vida del enfermo, como del de reducir el tiempo de curación y de asistencia a esta patología y su morbilidad asociada.

En los artículos citados<sup>8-10</sup> que recogen su experiencia en el uso del suero autólogo, se muestran series de 23, 32 y 49 pacientes con úlceras refractarias al tratamiento habitual y se obtiene una curación precoz -media de 10 semanas- en cerca del 100% de los pacientes, comparando con el grupo que recibió placebo o tratamiento convencional.

Nuestra serie es menor que las anteriores publicadas y el tiempo de curación es variable, en torno a las 4 y 12 semanas de tratamiento, pero apoya la tesis de la eficacia del uso del suero

autólogo rico en plaquetas para obtener la curación precoz de las úlceras crónicas.

En los pacientes de nuestra serie, el uso de PRP, ha supuesto una mejoría importante en su calidad de vida, ya que se ha obtenido una rápida mejoría de una patología sumamente invalidante y que generalmente conlleva múltiples traslados del enfermo al centro hospitalario, aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario. La técnica la puede realizar el propio dermatólogo si cuenta con los medios necesarios descritos en el apartado de método de obtención del suero autólogo rico en plaquetas o puede precisar la colaboración de un laboratorio de análisis clínicos. Creemos que es una técnica asequible y fácilmente aplicable en una consulta. El material empleado no supone un coste elevado y es mínimamente invasivo para el paciente.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. Av Periodon Implantol. 2007;19:39-52.
2. Anitua E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). Vitoria-España: Editorial: Puesta al día publicaciones, S. L.; 2000.
3. Sánchez AB, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, et al. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. Med Sci Sports Exerc. 2003;35:1648-52.
4. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85:638-46.
5. López García JS, García-Lozano I, Martínez-Garchitorena J. Aplicaciones del suero autólogo en oftalmología. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007;82:9-20.

6. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Kluter H. Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion*. 1999;39:144-8.
7. Villanueva J, Tejero Porqué factor de crecimiento y mesoterapia. *Revista de la Sociedad Española de Medicina Estética*. 2001;51:39-40.
8. Knigton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Buttler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg*. 1986;204:322-30.
9. Atri CS, Misra J, Bisht D, Misra K. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery*. 1990;108:508-12.
10. Knigton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Shumerth S, Buttler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet*. 1990;170:56-60.
11. Profyris C, Tziotzios C, Do Vale I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms and scar reduction therapeutics. Part I. The molecular basis of scar formation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:1-10.
12. Ranzato M, Patrone L, Mazzucco L, Burlando B. Platelet lysate stimulates wound repair of HaCaT keratinocytes. *Br J Dermatol*. 2008;159:537-45.
13. Sanguinetti AC, Rodriguez-Tafur JM. Moléculas de adhesión y piel. *Dermatología peruana*. 1999;9 Suppl. 1:65-77.
14. Herouy Y, Mellios P, Bandemir E, Stetter C, Dichmann S, Idzko M, et al. Autologous platelet-derived wound healing factor promotes angiogenesis via alphavbeta 3-integrin expression in chronic wounds. *Int J Mol Med*. 2000;6:515-9.
15. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev*. 2003;83:835-70.
16. Robson MC. The role of growth factors in the healing of chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1997;5:7-12.
17. Margolis DJ, Berlin JA, Strom BL. Risk factors associated with the failure of a venous leg ulcer to heal. *Arch Dermatol*. 1999;135:920-6.