

Resultados preliminares de la aplicación de factores de crecimiento en el tratamiento de las úlceras vasculares

F.X. Martí-Mestre, M. Acosta-Gómez, A. Bonell-Pascual, P. Linares-Ruiz,
A. Romera, C. Yñíguez-Navas, O. Lapiedra-Mur

RESULTADOS PRELIMINARES DE LA APLICACIÓN DE FACTORES DE CRECIMIENTO EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS VASCULARES

Resumen. *Objetivo.* Dar a conocer los resultados preliminares de la aplicación de factores de crecimiento (FC) intra-plaquetarios en la cura de las úlceras de causa vascular crónicas. *Pacientes y métodos.* Estudio descriptivo, sobre 14 pacientes (ocho hombres/seis mujeres) a los que se aplicó el protocolo de nuestro centro para la obtención y cura con FC intra-plaquetarios de úlceras vasculares crónicas. Ocho de las lesiones eran de etiología venosa, cinco arterial y una mixta. En todos los casos se trató, en primer lugar, la patología de base cuando fue posible: en las lesiones arteriales no se consideró revascularizar por índices tobillo/brazo ($> 0,5$) en tres, en dos no fue posible hacerlo; en las venosas, dos se operaron, cuatro no por el estado basal del paciente, dos no se consideró por afectación del sistema profundo; la mixta no se revascularizó por índices, y no se planteó corrección venosa. *Resultados.* Curaron 12 de los 14 pacientes, en un tiempo medio de 2,93 meses (0,5-7 meses). En uno de los casos tuvo que suspenderse la aplicación de los factores debido a sobreinfección por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina, y en otro caso se tuvo que proceder a la amputación del dedo que contenía la lesión por gangrena húmeda de éste. *Conclusiones.* No se pueden establecer conclusiones por los pocos casos y la escasa potencia del estudio, pero la impresión subjetiva es que la aplicación de FC para el tratamiento de las úlceras crónicas vasculares puede suponer una buena alternativa, siempre tratando primordialmente la etiología de las mismas. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 335-43]

Palabras clave. Cura tópica. Factores de crecimiento. Nuevos tratamientos. Pie diabético. Úlceras crónicas. Úlceras vasculares.

Introducción

Las úlceras crónicas de causa vascular representan un problema de salud importante en nuestros pacientes. Incluso con un buen tratamiento de la enfermedad de base, muchas de ellas tienden a la cronicación; su evolución es tórpida, y es muy elevado el riesgo de complicación de las mismas [1]. Ningún

tratamiento sobre estas úlceras ha demostrado una clara ventaja para lograr su curación de la forma más rápida y eficaz posible [2-7].

La fisiología de la curación de las úlceras cutáneas es complicada y comprende la interacción de diversas poblaciones celulares y elementos extracelulares, en diferentes proporciones, momentos y sentidos. Dentro de esta cadena de acontecimientos, desempeñan un papel importante los llamados, de forma genérica, factores de crecimiento (FC) o citocinas. Se trata de una gran variedad de polipéptidos, de los cuales se conocen actualmente hasta 62 familias, que realizan funciones de control de los procesos que deben llevar al cierre de las úlceras cutáneas [1,3-8].

Hospital General de l'Hospitalet. Consorci Sanitari Integral. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Francesc Xavier Martí Mestre. Hospital General de l'Hospitalet. Consorci Sanitari Integral. Avda. Josep Molins, 29-41. E-08906 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). E-mail: xamame@hotmail.com

© 2005, ANGIOLOGÍA

Los FC se originan en diversas fuentes del proceso ulceroso. Tienen especial importancia los que provienen de los gránulos α plaquetarios, ya que se ha demostrado que son los FC más numerosos y potentes de cara a lograr una aceleración del proceso de curación de las lesiones cutáneas, y los que actúan más prontamente, estimulando el inicio de la cascada de activación del resto y de las poblaciones celulares implicadas en la curación [1,3,7,8].

Existen múltiples estudios publicados sobre el uso de FC en el tratamiento de las úlceras cutáneas de evolución tórpida [1-7,9,11]. Asimismo, existen pruebas sobre la inocuidad de su utilización [3,7].

Basándonos en lo expuesto hasta ahora, hemos iniciado un programa de aplicación de FC intraplaquetarios en las úlceras de origen vascular de nuestros pacientes, obtenidos a partir de sus propias plaquetas, debidamente aisladas y activadas.

Objetivo

El propósito del siguiente artículo es explicar los resultados preliminares del uso de los FC intraplaquetarios aplicados a nuestras úlceras cutáneas crónicas de evolución tórpida.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio descriptivo para el cual introdujimos 14 pacientes, ocho hombres y seis mujeres, con una edad media de 73,2 años (56-87 años). El período medio de evolución de las úlceras cutáneas era de 20,4 meses (2 meses-6 años). El tamaño medio de las úlceras tratadas fue de 27 cm². La profundidad media de las úlceras tratadas fue de 2,7 mm.

A todos se les realizó una historia clínica y una exploración física completas, se les determinó índices tobillo/brazo (ITB), y se les realizó estudio venoso de las extremidades inferiores mediante eco-Doppler.

En cinco de los 14 pacientes se diagnosticó patología arterial de base como causa de las úlceras, con un ITB de 0,63 de media (0,33-0,72), y no se valoró por calcificación en dos de estos pacientes, que tenían úlceras plantares en el contexto de angiopatía diabética. Otro de los pacientes presentaba una lesión talar grave, y los otros dos, úlceras necróticas en dedos de los pies.

En ocho de los pacientes se detectó alguna forma de insuficiencia venosa crónica: una insuficiencia femoropoplítea, una insuficiencia poplítea, cinco insuficiencias de vena safena interna, y una insuficiencia de safena externa.

Finalmente, en un paciente se detectó insuficiencia de vena safena interna, unida a un ITB de 0,70, y se etiquetó de patología vascular mixta de miembros inferiores.

A ninguno de los pacientes afectos de isquemia de miembros inferiores fue necesario (tres) o posible (dos) practicarles cirugía de revascularización previa a la cura con FC. En los tres pacientes en que no se consideró necesaria la revascularización, la razón la encontramos en unos ITB por encima de 0,5. En los otros dos pacientes, sus índices no superaban el 0,5, por lo cual se realizó arteriografía del miembro inferior afecto; se comprobó la inexistencia de vasos distales puenteables, por lo que no se pudieron revascularizar.

Se realizó la corrección quirúrgica de la insuficiencia de safena externa y de una de las safenas internas mediante técnica quirúrgica habitual, antes de la aplicación de FC. En el resto de lesiones venosas del sistema superficial no se consideró adecuada la corrección de las lesiones venosas de base, a causa del estado basal de los pacientes: insuficiencia cardíaca congestiva en dos casos, cardiopatía isquémica grave en otro, e insuficiencia renal avanzada en el último.

En el caso de la úlcera mixta los ITB, aunque bajos, eran suficientes para no pensar en revascularizar (0,70) y no se planteó la posibilidad de corrección de la patología venosa.

Todas las úlceras se desbridaron adecuadamente como parte de sus curas, sin necesidad de realizarlo en quirófano, y se trataron, vía tópica con antisépticos o vía oral con antibióticos, para conseguir un adecuado lecho de granulación y la máxima desinfección posible.

A todos nuestros pacientes se les aplicó el protocolo aprobado en nuestro centro para la obtención y aplicación de FC intraplaquetarios [9]. Dicho protocolo se realiza en ámbito quirúrgico según directrices del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad y Consumo).

En primer lugar, se extrae cierta cantidad de sangre de una vena periférica del paciente, que depende de la cantidad de plasma rico en FC necesario para cubrir la superficie ulcerosa. Normalmente, oscila entre 10 y 40 cm³. Se coloca en tubos de ensayo con 0,5 mL de citrato sódico al 3,8% como anticoagulante y se somete a centrifugado a 1.800 rpm durante 8 minutos mediante centrífuga digital PRGF System II-BTI[®], Biotechnology Institute. Con esto conseguimos separar el plasma de los elementos formes de la sangre, que se depositan en la mitad inferior del tubo. De este tubo y de arriba abajo, podemos distinguir las siguientes fases:

- *Fase superficial del plasma*: rica en fibrina y proteínas plasmáticas, pero con una cantidad de plaquetas semejante a las de la sangre normal.
- *Fase intermedia del plasma*: con un contenido en plaquetas más rico que la sangre normal.
- *Fase baja del plasma*: es la más rica en plaquetas y la que más interesa obtener para lograr, a su vez, los FC que estas contienen.
- *Fase blanca*: lineal, justo bajo el sobrenadante plasmático, y que contiene las células blancas sanguíneas.
- *Fase roja*: conforma la mitad inferior del tubo de ensayo, contiene las células rojas sanguíneas.

A continuación, realizamos la extracción de la fase plasmática más rica en plaquetas, mediante pipeteo

selectivo de ésta. Una vez separada la fase rica en plaquetas del resto de plasma, realizamos la activación de las plaquetas mediante la adición de cloruro cálcico al 10% en proporción de 50 µL de cloruro cálcico por 1 cm³ de plasma rico en plaquetas. Con esto se logra activar la adhesión plaquetaria, y que las plaquetas formen un coágulo, de tal forma que el plasma líquido que las contenía se gelifica, y es más fácil su tratamiento y colocación sobre las úlceras. Por otra parte, con su activación, las plaquetas liberan los FC contenidos en sus gránulos α . Este proceso de activación de las plaquetas y gelificación del plasma tarda, por término medio, 8 minutos y puede acelerarse por el calor; se obtiene así el mismo resultado en 3 minutos. De todas formas, la temperatura no debe exceder los 37 °C, ya que, de lo contrario, desnaturaríamos proteínas de adhesión extracelulares e interplaquetarias que posibilitan la adhesión, gelificación, contracción y degranulación de las plaquetas.

Una vez obtenido el mencionado gel, se coloca sobre la úlcera a tratar y se realiza cura oclusiva, desatándose la misma transcurridos entre 4 y 7 días, según el tipo de lesión: normalmente 4 días en pacientes arteriales o diabéticos, que precisan más control, pudiendo mantenerse 7 días en pacientes con lesiones de etiología venosa. Posteriormente, se realizan curas diarias mediante gasa con suero glucosado al 5% hasta una nueva sesión de cura con FC, que siempre que es posible, por disposición de salas quirúrgicas, se realiza cada 7 días.

Las sesiones se realizaron las veces que fue necesario hasta lograr el cierre de las úlceras o bien hasta que, por alguna contraindicación a las mismas, tuvieron que detenerse.

Al inicio de cada sesión se realizaba la medición en superficie y con detenimiento de la úlcera tratada, y se valoraba su morfología, signos de sobreinfección, presencia de tejido de granulación, presencia de fibrina y esfacelos. Se tomaban imágenes fotográficas con cámara digital de cada úlcera en cada sesión de curas.

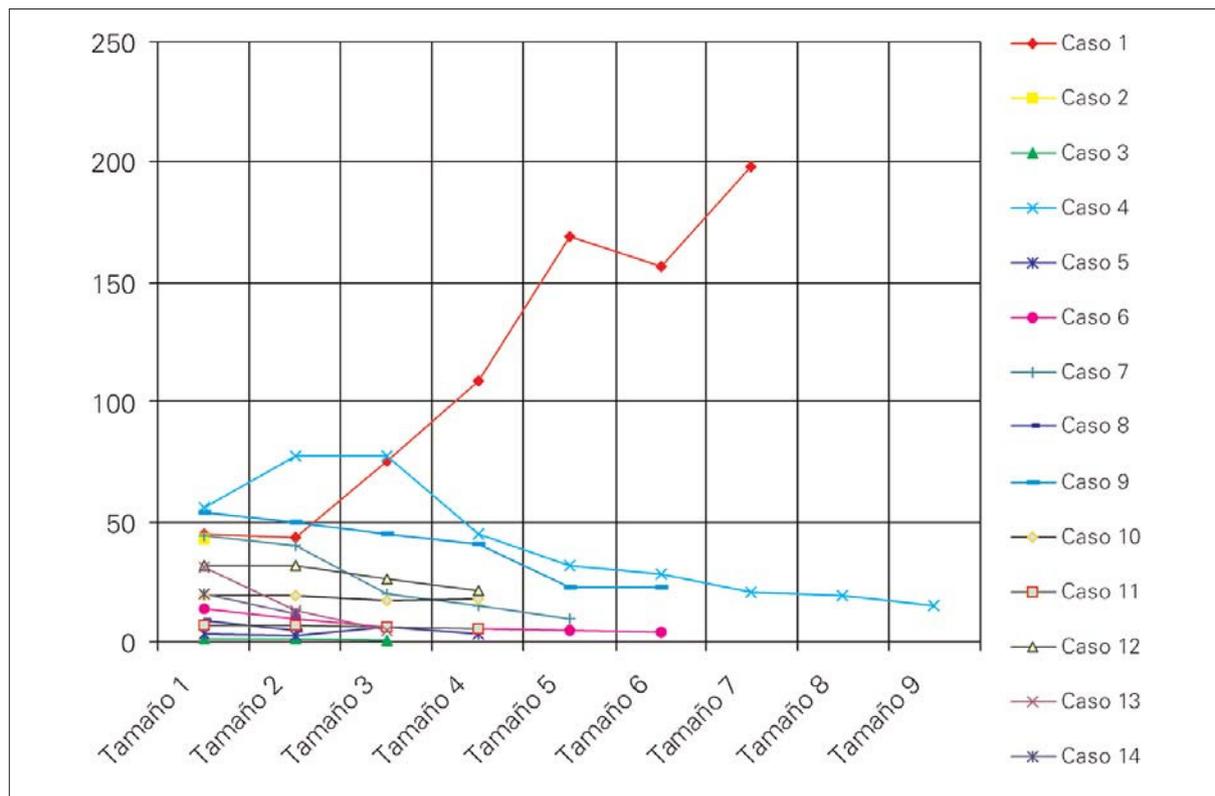


Figura 1. Evolución del tamaño de las úlceras tratadas.

Como soporte a las curas con FC, se llevaban a cabo procedimientos coadyuvantes para mejorar las lesiones: contención elástica y reposo con miembros inferiores elevados en las lesiones venosas, descargas plantares en los males perforantes diabéticos y lesiones talaras, antiagregación y reológico en las lesiones arteriales.

Resultados

De los 14 pacientes introducidos en el estudio descriptivo, se llegó a la curación total de las úlceras en 12 de ellos.

En uno de los casos se detectó sobreinfección de la lesión trófica por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (MRSA), lo cual nos hizo contraindicar la cura, por realizarse ésta en ambiente quirúrgi-

co, por el riesgo de sobreinfección por MRSA que podía causar en otros pacientes.

Finalmente, otro de los casos sufrió una sobreinfección grave de la lesión que se trataba –un mal perforante plantar en un pie diabético–, con gangrena húmeda asociada, que precipitó la amputación digital primaria del dedo que contenía dicha lesión.

El tiempo medio de curación de las lesiones en nuestros pacientes fue de 2,93 (0,5-7) meses. Hasta la fecha no se han constatado recidivas ulcerosas en ninguno de ellos.

La evolución de la superficie y profundidad de las úlceras se reflejan en las figuras y tablas.

La figura 1 y la tabla I reflejan esto en función de la superficie de las úlceras. Observamos cómo disminuye paulatinamente la superficie ulcerosa medida hasta aproximarse al valor 0 (curación). Esto sucede así excepto en el caso 1, que corresponde al

Tabla I. Evolución del tamaño (tam.) de las úlceras tratadas.

	Tam. 1	Tam. 2	Tam. 3	Tam. 4	Tam. 5	Tam. 6	Tam. 7	Tam. 8	Tam. 9
Caso 1	45	43,5	75	108,8	169	156,5	198,5		
Caso 2	42,5								
Caso 3	1,20	1,05	0,5						
Caso 4	55,65	77,5	77,5	45	31,5	28	21	19	15
Caso 5	3,75	3	6	3,75					
Caso 6	14	10	6	5,5	5	5	1,5		
Caso 7	44	40	20	15	10				
Caso 8	8,75	5	13,5	10,5	9,2				
Caso 9	54	50	45	40,5	22,75	22,75			
Caso 10	19	19	17	18					
Caso 11	7	7	6	5,5					
Caso 12	31,5	31,5	26	21,44					
Caso 13	31	13,35	4,5						
Caso 14	20	11,88							

primer paciente en que se detectó la sobreinfección por MRSA.

La figura 2 y la tabla II expresan lo propio respecto a la profundidad de las úlceras tratadas. Observamos cómo, igualmente, la tendencia es a llegar a profundidad 0 de todas las úlceras tratadas. En esta figura, incluso el caso 1, tiene esta tendencia al cierre de la lesión a pesar de la infección que padecía.

Discusión

La regulación del proceso de curación de las úlceras cutáneas es sumamente compleja e implica a los llamados FC, a las plaquetas y monocitos circulantes, a los fibroblastos, a las células endoteliales y a las células epiteliales. Las plaquetas son los elementos que inician este proceso de regulación. Mediante su ad-

hesión, agregación y contracción en el área ulcerosa, se producirá la liberación de los FC contenidos en los gránulos α plaquetarios. Estos FC estimularán la llegada y activación de neutrófilos y macrófagos a la úlcera, y éstos son la verdadera piedra angular del proceso de regulación de la curación de las lesiones. A través del estímulo de estas células proliferarán los fibroblastos, generarán la matriz extracelular y formarán junto con las células endoteliales el tejido de granulación. Finalmente, la cicatriz se remodelará y quedará cubierta por piel nueva en la fase final de remodelación de la úlcera [1,3,4,6,7].

En las úlceras crónicas existen determinados condicionantes que impiden un adecuado desarrollo de este proceso curativo. Entre los impedimentos que hacen que una úlcera cronifique, hallamos factores locales como cuerpos extraños, maceración de los tejidos, isquemia e infección. Por otra parte, existen

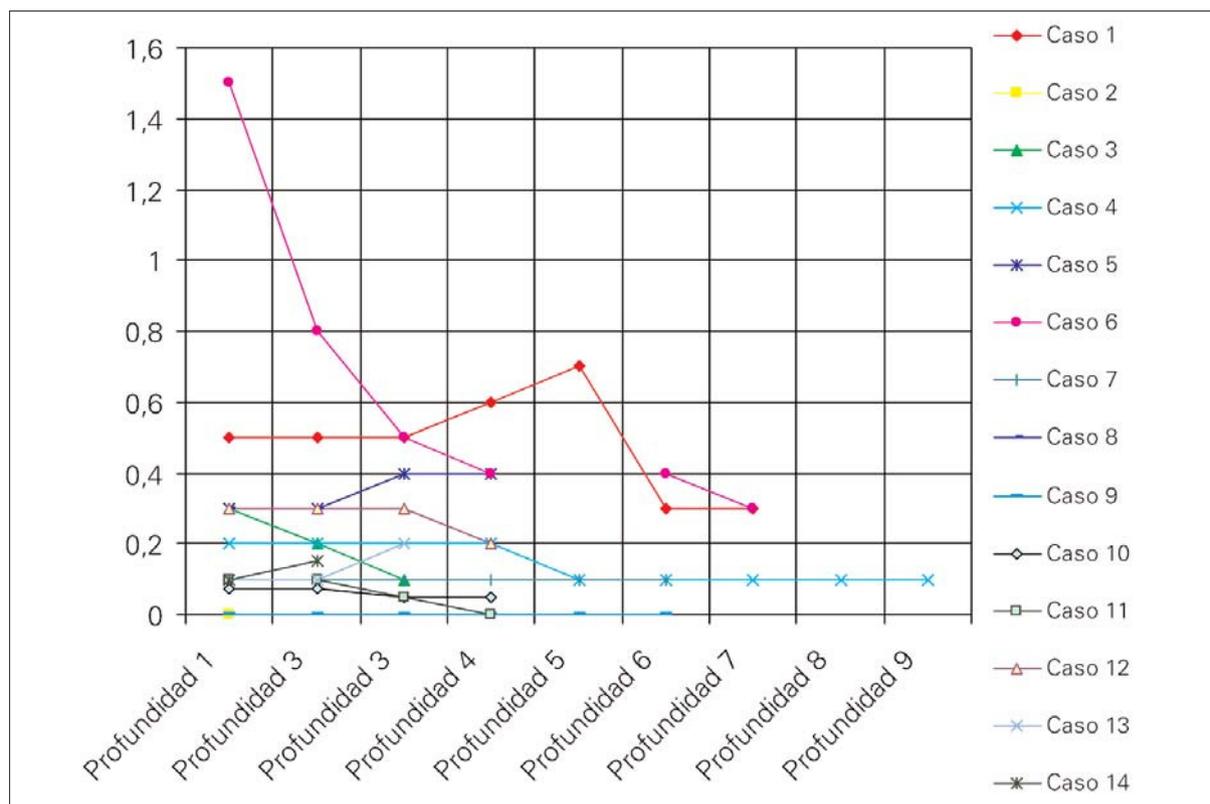


Figura 2. Evolución de la profundidad de las úlceras tratadas.

factores generales que dificultan la curación de las lesiones como son: la edad, la malnutrición, la diabetes mellitus, y la enfermedad renal. A estos dos grupos de dificultades a la curación de las úlceras, hay que unir factores moleculares demostrados en diversos estudios: disminución de los FC de diversas familias (PDGF, FGF, EGF y TGF- β), atrapados por la matriz extracelular o degradados en exceso por proteasas; desequilibrio entre las proteasas y sus inhibidores, con predominio de la actividad de las proteasas; y envejecimiento celular [1,4].

La solución de estas lesiones cutáneas se basa en el tratamiento de la enfermedad de base: revascularización en el caso de lesiones por isquemia, cirugía de la insuficiencia venosa o terapias compresivas en caso de úlceras de estasis, descargas de presión para el pie diabético, antibioticoterapia para las sobreinfecciones. De todas formas y a pesar de aplicar el

mayor tratamiento basal existente, no siempre la evolución de las úlceras vasculares es la correcta, posiblemente ligado a lo mencionado en el párrafo anterior. Además, existen casos en los que no es posible aplicar este tratamiento de base de la forma adecuada, debido a condicionantes de la propia enfermedad: imposibilidad de revascularización, insuficiencia venosa profunda sin posibilidad de cirugía sobre ella, deformidades osteoarticulares del pie difíciles de corregir y que perpetúan las lesiones cutáneas en el pie diabético [2-5,7]. En definitiva, no existe ningún tratamiento adecuado para la curación rápida de las lesiones comentadas.

Los FC, de forma genérica, son polipéptidos de muy diverso origen, de los cuales se conocen actualmente unas 62 familias. Se descubrieron en la década de los setenta [10]. Desempeñan un papel crucial en el proceso de curación de las úlceras [1,3,6,7].

Tabla II. Evolución de la profundidad (prof.) de las úlceras tratadas.

	Prof. 1	Prof. 2	Prof. 3	Prof. 4	Prof. 5	Prof. 6	Prof. 7	Prof. 8	Prof. 9
Caso 1	0,50	0,50	0,50	0,60	0,70	0,30	0,30		
Caso 2	0								
Caso 3	0,30	0,20	0,10						
Caso 4	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Caso 5	0,30	0,30	0,40	0,40					
Caso 6	1,5	0,80	0,50	0,40	0,40	0,30	0,20		
Caso 7	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10				
Caso 8	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30				
Caso 9	0	0	0	0	0	0			
Caso 10	0,10	0,10	0,05	0,05					
Caso 11	0,10	0,10	0,05	0					
Caso 12	0,30	0,30	0,30	0,2					
Caso 13	0,10	0,1	0,2						
Caso 14	0,10	0,15							

Las clasificaciones en las que se agrupan son diversas. En nuestro caso nos interesa especialmente aquella que los divide en FC intraplaquetarios y extraplaquetarios, ya que para nosotros tiene especial interés la utilización de los primeros en nuestras curas. La razón estriba en que dentro de los gránulos α plaquetarios se encuentran los FC más abundantes y potentes de los que disponemos. Entre los FC intraplaquetarios más importantes y abundantes hay que destacar el PDGF, TGF- β , VEGF, EGF y β -FGF. Entre los factores extraplaquetarios no podemos dejar de mencionar el IGF-I y el HGF como los más importantes.

Son muy numerosos los trabajos que hablan sobre la aplicación de FC en el tratamiento de las úlceras cutáneas. Knighton et al [7], en 1986, ya notificaban su uso sobre 49 pacientes, en un estudio descriptivo, curando el 100% de las úlceras tratadas,

tanto arteriales como venosas, en 10,6 semanas, con la aplicación de los FC de forma similar a la que nosotros hacemos. Knighton et al [5], en una nueva comunicación en 1990, sometían a estudio comparativo aleatorizado cruzado a 32 pacientes con lesiones de todo tipo, concluyendo que existían diferencias estadísticamente significativas entre el uso de FC intraplaquetarios respecto del placebo después de 8 semanas de tratamiento. Steed y el Diabetic Ulcer Study Group [2], en 1995, realizaron un estudio comparativo aleatorizado sobre 118 pacientes afectados de lesiones sobre pie diabético, aplicándose el tratamiento durante un máximo de 20 semanas con PDGF, obtenido mediante recombinación genética, y observaron una buena evolución de las lesiones, con significación estadística y sin efectos adversos importantes. Stacey et al [3], en el año 2000, publicaron un estudio aleatorizado sobre 86 pacien-

tes con úlceras venosas, con la aplicación de FC intraplaquetarios obtenidos mediante lisis sónica de plaquetas autólogas de los propios pacientes, frente a placebo, sin obtener resultados significativos, curando todos los casos a los 9 meses. Senté et al [4], en el 2003, comunicaron un nuevo estudio aleatorizado sobre 15 pacientes con úlceras venosas, aplicándoles directamente plasma rico en plaquetas, y no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos.

En un principio, los factores se aplicaban mediante inyección intradérmica [11], pero debido al dolor que provocaban, se abandonó la técnica y hoy en día todos los trabajos consultados coinciden en el uso tópico de los factores. Sí que existe gran variedad en cuanto a la composición y naturaleza de los factores que se utilizan en las curas de las úlceras: intraplaquetarios [3,5,7,8] o no, aislados [1,6] o en conjunto [3,5,7,8], autólogos [3,5,7,8] u obtenidos mediante ingeniería genética [1,2,10], incluso existe algún estudio sobre la aplicación directa de plasma rico en plaquetas [4]. En nuestro estudio hemos utilizado el protocolo establecido en nuestro centro para la obtención y utilización de dichos factores [9]. Merece la pena señalar que para la activación y degranulación plaquetaria hemos utilizado el cloruro cálcico en lugar de la trombina bovina [5,7] o la rotura sónica [3]. El uso de trombina bovina para la activación de las plaquetas tiene dos importantes inconvenientes: el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, y el hecho de que la 'potencia' de acción de trombina es más alta que la del cloruro cálcico, y activa la degranulación no sólo de los gránulos α plaquetarios, sino también de los densos, que contienen proteasas capaces de degradar e inutilizar los FC deseados.

La aplicación de los FC por sí solos no es suficiente para la curación de las úlceras vasculares. Este tipo de terapéutica es una nueva forma de cura tópica y en absoluto puede desplazar la necesidad

de tratar siempre que sea posible la enfermedad de base [2,4]. Lo que sí que se intuye, según los casos en que los hemos aplicado, es que aceleran en gran medida la velocidad de curación de úlceras crónicas vasculares.

La aplicación de los FC debe efectuarse sobre úlceras con unas condiciones adecuadas de cara a la acción de los mismos: limpias de fibrina y esfacelos y libres de sobreinfección [2,4,6,7]. De todas formas, cada vez en nuestra casuística somos más osados a la hora de aplicar la terapéutica sobre úlceras más complejas, sin notar diferencias respecto a las curas sobre lesiones más adecuadas a la acción de los factores.

De toda la bibliografía consultada, no todos los trabajos concluyen que la terapia con FC sea beneficiosa [1,3,4,6]. Harding et al [1] lo atribuyeron a la complejidad del proceso curativo de las úlceras, que hacía difícil que la mera aplicación tópica de un extracto de FC sin adecuadas cantidades y cronologías pudiese mejorar de forma considerable el proceso de curación lesional. Stacey et al [3] consideraron que los niveles de FC que aparecían en el extracto aplicado no eran suficientes para estimular la curación. Además, los niveles de proteasas en las úlceras sobre las que los aplicaba eran considerablemente altos y destruían los factores. Senté et al [4] hablaron también de los elevados niveles de proteasas en las úlceras crónicas, así como de un 'envejecimiento' de los fibroblastos de estas úlceras que los hacían menos susceptibles a la acción de los factores. De todas formas, estos mismos autores, en la discusión de su trabajo, mencionaron que en su serie, a pesar de no ser estadísticamente significativa, se detectó una mayor mejoría en las úlceras más grandes y más crónicas tratadas con los factores. Nuestra serie es demasiado corta y no posee potencia estadística alguna, ya que se trata de un estudio descriptivo; pero la 'impresión subjetiva' es de una mejoría clara en los casos tratados. Se necesitará la aplicación de

un estudio comparativo, prospectivo, aleatorizado, que permita establecer esta conclusión que ahora no podemos aventurar.

Coincidiendo con todo lo mencionado en la literatura al respecto [3,6,7,10], no se ha detectado en nuestra serie ningún efecto secundario debido a la aplicación de los factores.

No podemos establecer conclusiones sobre nuestros casos al ser pocos y no admitir comparación con otros métodos de curas de las úlceras vasculares. Sí podemos decir que las curas con FC suponen una alternativa aparentemente inocua a las curas tradicionales y parecen permitir una mayor velocidad de curación a las lesiones cutáneas vasculares crónicas.

Bibliografía

1. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Healing chronic wounds. *BMJ* 2002; 324: 160-3.
2. Steed DL, and Diabetic Ulcer Study Group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 21: 71-81.
3. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 296-301.
4. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomised trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1342-8.
5. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumert S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56-60.
6. Eaglstein WH, Falanga V. Chronic wounds. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 689-700.
7. Knighton DR, Fiegel VD, Austin LL, Ciresi KF, Butler EL. Classification and treatment of chronic non-healing wounds. *Ann Surg* 1986; 204: 322-30.
8. Krüger M, Klein B. *Ulcus cruris*. Atlas en color de las úlceras de miembros inferiores. Barcelona: Edika-Med; 2001.
9. Solano C, Barcons C, Orozco L. Guía de utilización del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). L'Hospitalet: Hospital General de l'Hospitalet; 2003.
10. LeGrand EK. Preclinical promise of Becaplermin (rhPDGF-BB) in wound healing. *Am J Surg* 1998; 176 (Suppl 2A): 48-54S.
11. De Araujo T, Valencia I, Federman DG, Kirsner RS. Managing the patient with venous ulcers. *Ann Intern Med* 2003; 138: 326-34.

PRELIMINARY RESULTS IN APPLICATION OF GROWTH FACTORS IN TREATMENT OF LEG VASCULAR ULCERS

Summary. Aim. To show preliminary results in application of plaquetar derivated growth factors in treatment of chronic vascular ulcers. Patients and methods. Descriptive study with 14 patients (8 male/6 female) in whom we applied center's method to obtain and apply plaquetar derivated growth factors in chronic vascular ulcers. Eight wound were venous ulcers, five had arterial cause, and one was a mixed ulcer. In all cases, first of all, was treated the etiology of wound when this was possible: in arterial wounds did not revascularize three cases in attention to ankle/brachial index (> 0.5), and in two because it was not possible; in venous ulcers, we repaired venous pathology in two cases, in four patients we did not consider surgery because of basal state of them, and in two other patients this was not possible because of alteration of deep venous system; in mixed ulcer we did not revascularize because of ankle/brachial index and did not establish repair on venous disease. Results. We obtained the healing in 12 of 14 wounds, in mean-time of 2.93 months (0.5-7 months). In one case we had to stop the treatment because of infection with *Staphylococcus aureus* resistant to methyciline. In another patient we had to cut off the toe with the wound because it became gangrenous. Conclusions. We can not establish conclusions because of few cases and little power of this study, but it seems, subjectively, that application of growth factors in treatment of chronic vascular ulcers can suppose a good alternative in healing them, always keeping in mind the treatment of etiology of ulcers first of all. [*ANGIOLOGÍA* 2005; 57: 335-43]

Key words. Chronic ulcers. Diabetic foot. Growth factors. New treatments. Topic cure. Vascular ulcers.