



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**UTILIZACION TEMPRANA DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS AUTOLOGO
COMO TRATAMIENTO DE ULCERAS EN PIE DIABETICO**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:
DR. JORGE ARTURO ROJAS ORTIZ

PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL
DR. ABRAHAM PULIDO CEJUDO

ASESOR DE TESIS
DRA. GABRIELA ELAINE GUTIERREZ UVALLE
MEDICO ADSCRITO DE CIRUGIA GENERAL

No. REGISTRO: DI/19/307/03/041

CDMX OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Abraham Pulido Cejudo.

Presidente de Tesis.

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

Médico Adscrito del Servicio de Cirugía General

Dr. Jorge Arturo Rojas Ortiz

Médico Residente de Cirugía General

**UTILIZACION TEMPRANA DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS
AUTOLOGO COMO TRATAMIENTO DE ULCERAS EN PIE
DIABETICO**

Investigador principal: Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle

- Cargo: médico adscrito al servicio de Patología Quirúrgica Aguda de Cirugía General
- R.F.C: GUUG75023F19
- Teléfono: 5554057824
- Correo electrónico: elaineuvalle@hotmail.com

Investigador asociado: Dr. Jorge Arturo Rojas Ortiz

- Cargo: Residente de 4to año de Cirugía General
- R.F.C: ROOJ881022628
- Teléfono: (686) 2162955
- Correo electrónico: drjorgerojasortiz@gmail.com

Coordinador de Investigación y jefe de servicio de Cirugía General

Dr. Abraham Pulido Cejudo

DEDICATORIA

Para Jacobo:

Iniciamos este camino juntos, siempre confiaste en mi y me enseñaste a disfrutar cada momento. Esto aun no termina, queda mas por hacer y sueños que cumplir, nos volveremos a ver hermano.

AGRADECIMIENTOS

A mi Familia, por su apoyo constante para permitirme buscar mis sueños.

Mamá, sacrificar tiempo a tu lado ha sido lo mas difícil de todo, hare que valga la pena. Papá, la persona que mas admiro, estamos en el mismo camino juntos y lo vamos a lograr. Hermano, mi maestro y compañero de vida, me has enseñado mas de lo que yo a ti.

A mis maestros, por la paciencia y las enseñanzas en el arte de la cirugía y la vida, en especial a mis lideres, las doctoras. Sandra López y Gabriela Gutiérrez. Y a mis colegas, compañeros, mis "HERMANOS", por compartir los mejores y mas difíciles momentos, ha sido un placer crecer con ustedes.

INDICE

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	3
INDICE.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS.....	11
METODOLOGÍA.....	11
POBLACION Y MUESTRA	11
VARIABLES.....	13
PROCEDIMIENTO	19
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	21
RECURSOS	21
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN

Planteamiento del problema: Las úlceras de pie diabético (UPDs) son un tipo de heridas crónicas que afectan al paciente en su calidad de vida, función y aumentan morbimortalidad. Los factores etiológicos predominantes son, neuropatía, angiopatía e infección, haciéndolas de difícil tratamiento. El tratamiento deberá ser de la misma forma multimodal, con un manejo escalonado, desde lo convencional con limpieza, desbridamiento, a los apósitos avanzados y adyuvantes, cuando las úlceras no presentan adecuada progresión para la 4ta semana de manejo convencional, entonces se indican los tratamientos adyuvantes, como la terapia de presión negativa, cámara hiperbárica y factores de crecimiento. El plasma rico en plaquetas autólogo (PRP) forma parte de los tratamientos adyuvantes, siendo utilizado mundialmente, presentando beneficio para la curación de las UPDs. A pesar de esto no hay un consenso o práctica estándar en la utilización de plasma rico en plaquetas como parte de manejo estándar y oportuno en las UPDs.

Objetivos: comprobar que el uso temprano de plasma rico en plaquetas autólogo intralesional ayuda a mejorar el proceso de cicatrización de una UPD

Hipótesis: La aplicación temprana de plasma rico en plaquetas autólogo localmente en las úlceras de pie diabético, conllevan a acelerar el proceso de cicatrización y obtener pronta curación de la herida en los pacientes diabéticos.

Metodología: Se realizará un ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, analítico y unicéntrico, en el cual se captarán pacientes con UPDs, pertenecientes al servicio de Cirugía General, del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, se dividirán los pacientes aleatoriamente en dos grupos, uno control en el que se manejarán las heridas de forma convencional y el otro experimental donde se aplicará el PRP intralesional desde la primer consulta y semanalmente, con seguimiento durante 4 semanas, al final de este tiempo se compararán las características de las UPDs en ambos grupos y buscará comprobar el beneficio de la utilización temprana de PRP.

Conclusión: A pesar de las limitantes presentadas en cuanto al tamaño de muestra actual y los resultados estadísticos reportados, todos los pacientes presentaron mejoría en todas las variables estudiadas por el método del Triángulo de las Heridas, el método del PRP autólogo, fue fácil de reproducir en nuestro hospital y con nuestros recursos, mostrando resultados excelentes en los pacientes que completaron el protocolo de forma adecuada.

INTRODUCCIÓN

El pie diabetico (PD) es un problema de salud mayor, es comun, se asocia a sufrimiento, recurrencia, incluso a mayor mortalidad, y claro a costos elevados de salud. A pesar de que existen guias nacionales e internacionales del tema, es poca la evidencia a cerca de los cuidados rutinarios [1].

Las ulceras cronicas de pie diabetico (UPD) son complicaciones frecuentes en pacientes con diabetes con elevadas tasas de hospitalizacion y amputacion mayor. Aproximadamente 15% de los pacientes don diabetes, sufriran de una ulcera en el pie en algun punto de su vida, de estos, del 14 al 24% requeriran una amputacion, 60% de las amputaciones no traumaticas de miembro inferior son en personas con diabetes, 16% de pacientes con ulceras en el pie. Iversen et al. demostraron que la aparicion de una ulcera diabetica, es un predictor de mortalidad independiente hasta dentro de los primeros 10 años. Los pacientes que ya tuvieron una amputacion tienen un 68% de mayor riesgo de requerir otro procedimiento similar en los proximos 5 años y en este mismo lapso de tiempo presentan una mortalidad de hasta el 50%. [1][2][3][4]

Se identifican como factores de riesgo: neuropatia diabetica periferica, enfermedad vascular periferica, limitacion de movilidad de una articulacion, deformidad en pie, cualquier ulcera o amputacion contralateral. Otras relacionadas a la condicion general del paciente incluyen agudeza visual comprometida, edad avanzada, enfermedad renal cronica, larga duracion de diabetes, hiperglucemia sostenida no controlada. La precencia de UDPs es el principal factor de riesgo para una amputacion mayor en los pacientes diabeticos. Una adecuada evaluacion y clasificacion de la herida son parte esencial del manejo del pie diabetico. El tratamiento pronto y adecuado puede prevenir amputacion mayor preservando la calidad de vida del paciente. [4][5]

Paso inicial en el manejo de las UDPs, entre sus beneficios se encuentra la remocion del tejido necotico y desvitalizado, ya que puede retrasar la curacion, predisponer a infeccion e interferir con una adecuada evaluacion manteniendo un lecho de la herida granular, previo a esta intervencion debera existir una valoracion por cirugia vascular para corroborar si existe componente arterial isquemico y posibilidad de revascularizacion. El desbridamiento tambien estimula la liberacion de factores de crecimiento que promueven el avance y curacion desde los bordes sanos. [2][3][4]

Se han propuesto numerosas terapias como adjuvante del manejo tradicional de las heridas (**cambios de apositos, liberacion de peso y desbridamiento**), esto con el fin de mejorar la oxigenacion de los tejidos y mejorar el proceso de curacion. [6]

La Sociedad de Cirugia Vascular recomienda la frecuente evaluacion a la 1er y 4ta semana con medias de la ulcera para monitorizar el tamaño y progreso en la curacion (nivel de evidencia grado 1C). Evaluar infeccion en la primer consulta,

realizar desbridamiento mecánico a todas las úlceras infectadas y un procedimiento quirúrgico de urgencia cuando existen abscesos, gas o datos de fascitis necrotizante. Utilizar productos que mantengan un lecho quirúrgico húmedo, controlen el exudado y eviten macerar la piel circundante sana. Realizar desbridamiento de tejido desvitalizado y callosidades en intervalo de la 1er y 4ta semana. Aquellas UPDs que no demuestren mejoría (reducción de más del 50% del área) posterior a mínimo 4 semanas de tratamiento estándar, recomendamos terapia adyuvante, como presión negativa, biológicos (PRP, matriz extracelular etc) o terapia con cámara hiperbárica. Para heridas crónicas que no demuestran la mejoría esperada con tratamiento estándar o apósitos avanzados después de 4 a 8 semanas de tratamiento.[7]

El mayor problema de las úlceras del pie diabético (DFUs) es la cantidad de tiempo que tardan en curar. Se ha reportado que los niveles de metaloproteinasas (MMPs) y la metaloproteinasa inhibidora de tejido (TIMPs) pueden contribuir considerablemente a una demora en la cicatrización. El microambiente bioquímico que promueve la cronicidad de estas lesiones, se caracteriza por una fase inflamatoria anormalmente prolongada, debido a un incremento en citosinas proinflamatorias y a una elevada actividad de las metaloproteasas.

Esto puede ser grave cuando se combina con la isquemia y enfermedad vascular, las cuales reducen el oxígeno y nutrientes a la herida, impidiendo el mecanismo de cicatrización en pacientes diabéticos. Debido a la falta de oxígeno y nutrientes, las células epiteliales en el sitio de la herida son incapaces de expresar factores esenciales para la curación, como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); estos cambios en las células, y otros factores que afectan a los pacientes con pie diabético, tales como la presencia de infección, retrasará el proceso normal de cicatrización. [5][8][9][10]

Se conoce que las plaquetas contienen una gran variedad de factores de crecimiento, los cuales se liberan posterior a la activación plaquetaria, e inician el proceso de cicatrización, por lo que el uso de plasma rico en plaquetas se introdujo, y se comenzó a utilizar como una terapia adjunta. [5]

Las familias principales de factores de crecimiento que son liberados por las plaquetas y participan en la cicatrización de heridas son como sigue: [10] [11]

1. Factor de Crecimiento Endotelial (EGF) - Estimula los fibroblastos que segregan colagenasas, con el fin de degradar la matriz extracelular durante la fase de remodelación; estimula la proliferación de fibroblastos y queratinocitos.
2. Factor Transformador de Crecimiento alfa (TGF α) – Mitogénico y quimiotáctico para queratinocitos y fibroblastos
3. Factor Transformador de Crecimiento beta 1 y 2 (TGF β 1 y TGF β 2) – Promueve la angiogénesis, estimula la producción de colágeno, inhibe la degradación, estimular la quimiotaxis de las células inflamatorias

4. Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) – Estimula la angiogénesis durante la hipoxia tisular
5. Factor de Crecimiento de Fibroblastos – Promueve la angiogénesis, granulación y epitelización a través de células endoteliales, fibroblastos y migración de queratinocitos
6. Factor de Crecimiento Derivado de las plaquetas (PDGF) - Aumenta la migración de macrófagos y fibroblastos; promueve la síntesis de colágeno y proteoglicanos

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) se define como una porción de plasma de sangre autóloga, con una concentración de plaquetas mayor a la basal. El PRP sirve como un agonista de factores de crecimiento y tiene propiedades tanto quimiotácticas como mitogénicas, por lo que se ha propuesto como una terapia para la cicatrización de heridas crónicas.

Al tratar una lesión con PRP, la cantidad biodisponible de factores de crecimiento depende del almacenamiento de plaquetas y la liberación en el microambiente.

La aplicación de PRP en las heridas puede ser intralesional o tópico. Ningún estudio compara los efectos de ambos métodos. La aplicación intralesional estará limitado por el grado de la úlcera y la tolerancia al dolor del paciente. La aplicación debe tener lugar dentro de los 10 primeros minutos tras la activación del PRP con la sustancia procoagulante, y éste se inyectará en los bordes y el lecho de la herida. La aplicación tópica puede combinarse con el uso intralesional. [10]

El PRP puede considerarse un tratamiento seguro, sin efectos adversos reportados, como aumento del riesgo de infección o de reacciones de hipersensibilidad.

Existen diversos estudios que apoyan el uso de PRP, como McAleer et al (2006), quienes describieron que el uso autólogo de PRP, tuvo éxito en la curación de una herida en una extremidad inferior, de un hombre de 57 años de edad con diabetes tipo 2 y una herida de seis meses de duración.

Así mismo, Salemi et al (2008) describió una combinación de injerto autólogo y aplicación de PRP en una úlcera de extremidad inferior de tres años de duración en un paciente masculino de 65 años de edad, no diabético. Este estudio duró cuatro semanas con un seguimiento a uno, tres, seis y quince meses. Aunque ningún análisis estadístico se hizo en este estudio, los investigadores notaron una adecuada evolución, sin infección local o cualquier otra complicación, en un seguimiento de 15 meses, la herida había curado totalmente, recuperando completamente la función de la extremidad. [12]

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP), se ha propuesto como tratamiento adyuvante en el tratamiento de úlceras por pie diabético, así como en diversas heridas crónicas y agudas. El PRP autólogo consiste en una sustancia compuesta

de citosinas, factores de crecimiento y una base de fibrina, derivada de la sangre del paciente, que ayuda a estimular a la respuesta cicatrizal. [8]

Un metaanálisis de 5 estudios aleatorizados controlados, específicos para UPDs encontró que el uso de PRP es una terapia adyuvante efectiva en la curación de la herida (95% CI 2.94-20.31) pero solo cuando utilizado en combinación con otras terapias en un aspecto multidisciplinario, aun que este estudio fue incapaz de establecer un valor de referencia para la concentración o una dosis terapéutica de PRP. Un estudio aleatorizado controlado si encontró mejoría en la curación de la herida a las 12 semanas (grupo intervención 79% vs control 46%, $P < 0.05$), tiempo de curación (intervención 7.0+- SD1.9 vs 9.2 +-2.2 semanas, $P < 0.05$) y en porcentaje de reducción de área de la herida (intervención 96.3%+- 7.8 vs control 81.6 +- 19.7; $P < 0.05$). pero fueron criticados los criterios de inclusión y exclusión así como por la alta tasa de curación a pesar de tener heridas con exposición ósea.[13]

Las heridas crónicas que no responden al tratamiento convencional no son raras y por lo tanto constituyen un verdadero desafío para el clínico, por lo que el PRP representa un tratamiento alternativo viable para las úlceras crónicas, cuya eficacia ha sido demostrada in vitro e in vivo. Sin embargo, se necesita evidencia científica más fuerte para apoyar su potencial beneficio, para el uso en heridas crónicas. [10]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las UDPs son un tipo de heridas crónicas, complicaciones comunes en pacientes diabéticos de etiología multifactorial, que afectan al paciente en su calidad de vida, función y aumentan morbilidad y mortalidad. Es debido a su carácter multifactorial que son difíciles de tratar, pero es sabido que los factores etiológicos predominantes son, neuropatía, angiopatía e infección.

El tratamiento de esta patología deberá ser de la misma forma multimodal, involucrando a múltiples especialistas desde la valoración inicial y con un manejo escalonado, que va desde el manejo convencional con limpieza, desbridamiento y apósitos, a los apósitos avanzados y tratamientos adyuvantes, según la literatura mundial, las úlceras no complicadas pueden resolver completamente en un lapso de 12 semanas, realiza valoraciones semanales a los pacientes y ajustando el tratamiento según sea requerido, cuando las úlceras no presentan adecuada progresión para la 4ta semana de manejo convencional, entonces se indican los tratamientos adyuvantes, como la terapia de presión negativa, cámara hiperbárica y factores de crecimiento.

El plasma rico en plaquetas autólogo forma parte de los tratamientos adyuvantes, siendo utilizado mundialmente con resultados variables, pero en su

mayoría presentando beneficio para la curación de las UDPs en pacientes con y sin diabetes, que presentan una herida crónica. A pesar de esto no hay un consenso o practica estándar en la utilización de plasma rico en plaquetas como parte de manejo estándar en las UDPs.

JUSTIFICACIÓN

No existe en la literatura mundial ningún estudio o serie de casos en donde se utilice el plasma rico en plaquetas (PRP) como parte del tratamiento inicial en las heridas crónicas y UDP's, a pesar de ser un tratamiento seguro, fácilmente aplicable y de bajo costo, su uso se encuentra limitado a iniciar una vez que hay falla de tratamiento convencional.

McAleer et al. Desde el 2006 reportaron el éxito en el manejo de una herida crónica en extremidad inferior en un paciente no diabético, con curación total de la misma utilizando PRP autologo, lo mismo con Salemi et al. En el 2008 lo describió en un paciente diabético, que, a pesar de no poder realizar análisis estadístico, reportaron un seguimiento clínico de 15 meses, con curación de la herida y sin desarrollo de complicaciones. Más en la actualidad existen múltiples metaanálisis que concluyen el beneficio de utilizar PRP como adyuvante en heridas crónicas. Nosotros pretendemos hacer uso de este tratamiento desde la primera consulta para acelerar el proceso de curación de las UDPs en nuestros pacientes y de esta manera obtener un beneficio más pronto que va de la mano con mejoría en su calidad de vida.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Mejorar el proceso de cicatrización de una UDP, con la aplicación temprana de PRP autologo intralesional

Objetivos específicos:

- Comparar las medidas de longitud, amplitud y profundidad de la UDP al inicio y a las 4 semanas de la aplicación del PRP
- Observar los cambios en lecho, bordes y piel circundante de la UDP a las 4 semanas de la aplicación del PRP
- Correlacionar los resultados morfológicos en la UDP con parámetros de laboratorio basales (hemoglobina glucosilada, albumina sérica y plaquetas)

HIPÓTESIS

La aplicación temprana de plasma rico en plaquetas autologo localmente en las ulceras de pie diabético, conllevan a acelerar el proceso de cicatrización y obtener pronta curación de la herida en los pacientes diabéticos.

METODOLOGÍA

Ensayo clínico, aleatorizado, prospectivo, analítico y unicentrico

POBLACION Y MUESTRA

Methods: The study included 56 patients of both sex from 18 to 80 years, with clean chronic diabetic foot ulcers divided into 2 equal groups. The first group was treated by antiseptic ointment dressing, and the second group was treated by autologous platelet gel. PRP together with thrombin were prepared by centrifugation at each dressing session. Thrombin and calcium chloride were used to activate the PRP. The formed platelet gel was applied to the wound twice weekly.

FIG.1, extraido de: Ahmed M. et al. Platelet rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers. Annals of Vascular Surgery. Elsevier. 2017; 38: 206–211

Se tiene como universo de este estudio a todos los pacientes diabéticos complicados con ulceras en el pie, que requieren valoración y manejo por parte del servicio de Cirugía General del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Este servicio atiende a pacientes en el área de urgencias, donde por lo general al momento de la valoración, los pacientes requieren cirugía o incluso amputación mayor por su estado general. Pero también se cuenta con una clínica y consulta de pie diabético que se encarga de evaluar y tratar a los pacientes no complicados tanto de primera vez como de seguimiento, tan solo en el año 2018 se registraron 380 pacientes vistos regularmente en la consulta de esta clínica, estos pacientes son citados periódicamente para continuar con sus curaciones, seguimiento y derivación a otros especialistas.

En el artículo citado previamente (FIG 1.), realizado en un hospital de Egipto entre los años 2012 a 2014, se realizó un estudio prospectivo y comparativo como el que pretendemos realizar, obteniendo resultados significativamente estadísticos con una muestra de solo 56 pacientes divididos en 2 grupos de las mismas

características, por lo que nosotros tomaremos una muestra igual para nuestro estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad de 18 -80 años	Tamaño de la ulcera menor a 2 cm2 (largo x ancho)
Ambos géneros	Presencia de síntomas o signos que sugieran infección (descarga purulenta, dolor, fiebre, edema, radiografía sugerente de osteomielitis, leucocitosis)
Presencia de ulcera en pie que no ha sanado en más de 6 semanas (herida crónica)	Índice tobillo-brazo menor a <0.8
Padecer diabetes mellitus tipo 1 o 2 en tratamiento medico	Hemoglobina <10 mg/dl
Ulceras grado I-III, estadio A o D según el sistema de clasificación para heridas en pie diabético de la Universidad de Texas.	Conteo plaquetario < 150 000u/dl
	Pacientes que no aceptan procedimiento de toma de muestra e inyección intralesional
	Necesidad de tratamiento quirúrgico de urgencia o amputación mayor al momento de la valoración inicial

VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Descripción conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Curación de ulcera	Reducción de mayor o igual al 50% del área de la ulcera en un periodo de 4 semanas de tratamiento	Cualitativa nominal	Cumple/ no cumple
Falla de tratamiento	Reducción de menor al 50% del área de la ulcera en un periodo de 4 semanas de tratamiento o aumento de la herida	Cualitativa nominal	Reducción de herida <50%/ aumento de la herida

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Descripción conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Número de expediente	Numero único de identificación de un paciente	No aplica	No aplica
Fecha de nacimiento	Fecha en que nació el paciente	Cuantitativa discreta	Día de nacimiento
Fecha de primera valoración	Fecha en que se capta al paciente por primera vez	Cuantitativa discreta	Día de ingreso al protocolo
Fecha de ultima valoración	Fecha en que se termina el protocolo del paciente (4 semanas posterior a iniciar)	Cuantitativa discreta	Día de finalización del protocolo
Edad	Tiempo de vida del paciente	Cuantitativa discreta	años
Genero	Fenotipo masculino o femenino del paciente	Cuantitativa nominal	Masculino femenino
Peso	Peso del paciente	Cuantitativa continua	kilogramos
talla	Altura del paciente	Cuantitativa continua	centímetros

hemoglobina	Cantidad de hemoglobina que presenta el paciente al momento de la valoración inicial	Cualitativa nominal	Adecuado: mayor o igual a 10mg/dl Inadecuado: menor de 10 mg/dl
Conteo plaquetario	Cantidad de plaquetas que presenta el paciente al momento de la valoración inicial	Cualitativa nominal	Adecuado: mayor o igual a 150 000 ui/dl Inadecuado: menor de 150 000 ui/dl
Diabetes mellitus	El paciente presenta diagnóstico de diabetes mellitus y requiere manejo con medicación oral o insulina exógena para control	Cualitativa nominal	Sin control En control: -glucemia preprandial 70-130 mg/dl -glucemia postprandial 2 hrs <140 mg/dl A1c 6.5-7%
Hipertensión arterial	El paciente presenta diagnóstico de HAS y requiere tratamiento medico	Cualitativa nominal	Si/No
inmunosupresión	Estado sub optimo del sistema inmune del paciente	Cualitativa nominal	Presenta enfermedad que condicione inmunosupresion

Estado nutricional	Representa el estado de nutrición proteico/calórica del paciente	Cualitativa nominal	Adecuado: albumina sérica 3.5-4 o > mg/dl Inadecuado: albumina sérica <3.5 mg/dl
Estado de movilidad	Representa la capacidad del paciente de moverse en bipedestacion	Cualitativa nominal	Buena movilidad Mala movilidad
tabaquismo	Consumo de más de 5 paquetes de tabaco/año	Cualitativa nominal	Índice tabáquico mayor a 5 paquetes/año
alcoholismo	Ingesta de más de 2 unidades de alcohol al día	Cualitativa nominal	Ingesta de alcohol supera las 2 unidades diarias
Índice tobillo brazo	Comparación entre la presión sistólica braquial y en tobillo	Cuantitativa nominal	Buena perfusión: Índice tobillo brazo es igual o mayor a 0.8> Mala perfusión: No cumple criterio previo

Tipo de herida	Evaluación inicial de la ulcera según el sistema de clasificación de heridas en pie diabético de la universidad de Texas	Cualitativa ordinal	Estado de la herida: -profundidad -infección -isquemia
Tiempo de evolución de la herida	Tiempo que el paciente tiene con la ulcera desde su aparición hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa discreta	meses

Tamaño de la herida	Área total de la ulcera a evaluar o tratar	Cuantitativa continua	Medición en mm de longitud, ancho y profundidad
Lugar de la herida	Zona del pie donde se encuentra la ulcera a evaluar y tratar	Cualitativa ordinal	Área afectada del pie
Nivel de dolor	Presencia de sintomatología dolorosa en área de la ulcera	Cuantitativa ordinal	Escala visual análoga (numeración decimal)
lecho de la herida (tejido)	Evaluación del tipo de tejido presente en el lecho de la herida	Cualitativa discontinua	Porcentajes (%)
Lecho de la herida (exudado)	Evaluación del tipo y nivel de exudado presente en el lecho de la herida	Cualitativa ordinal	Nivel de exudado (cantidad) Tipo de exudado (característica)
Lecho de la herida (infección)	Evaluación de datos de infección locales y sistémicos	Cualitativa nominal	Datos de infección locales o sistémicos
Bordes de la herida	Evaluación de características de la piel de los bordes de la ulcera	Cualitativa nominal	Características de la piel

Piel perilesional	Evaluación de las características de la piel circundante a la ulcera	Cuantitativa continua	Extensión de piel afectada en centímetros
-------------------	--	-----------------------	---

PROCEDIMIENTO

1. Evaluación inicial de la ulcera con el sistema de clasificación para heridas en pie diabético de la Universidad de Texas.

estadio	Grado			
	0	1	2	3
A	Epitelización complete de lesión pre o post ulcerativa	Herida superficial	Penetración de la herida hasta capsula o tendón	Penetración de la herida hasta hueso o articulación
B	Infección	Infección	Infección	Infección
C	Isquemia	Isquemia	Isquemia	Isquemia
D	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia	Infección e isquemia

Tabla 1.

Singh, S., R pai, D., Yuhhui, C., Diabetic foot ulcer- diagnosis and management, Clinical Reasearch on foot and ankle 2013, 1:3

2. Posterior a realizar aleatorizacion entre grupo control (manejo convencional) y grupo de intervencion (plasma rico en plaquetas autologo intralesional) , en los pacientes de este grupo se realizara la produccion del PRP autologo mediante la siguiente tecnica:

- a) Obtener muestra de 20 ml de sangre periférica dividida en 4 tubos morados (con anticoagulante)
- b) Utilizando una centrifugadora compacta de mesa, se realizará centrifugación a 1500 rpm por 5 minutos hasta obtener plasma.
- c) El plasma obtenido será centrifugado nuevamente a 3500 rpm por 5 minutos hasta concentrar las plaquetas en un pellet al fondo del tubo
- d) El pellet de plaquetas será diluido en 3 ml de plasma del mismo tubo, obteniendo plasma rico en plaquetas (PRP)
- e) El resto del plasma en el tubo es considerado plasma pobre en plaquetas y será desechado
- f) el PRP será activado agregando 10 ui de gluconato de calcio al tubo.
- g) Se extraerá el PRP activado en una jeringa de 5ml con aguja de insulina
- h) Se aplicará PRP en bordes y lecho de la úlcera del paciente.

(Replicado de : Ahmed M. et al. Platelet rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers. Annals of Vascular Surgery. Elsevier. 2017; 38: 206–211)

3. Tanto la aplicación del PRP así como el seguimiento del paciente se realizarán de forma semanal en la consulta de pie diabético a cargo del servicio de cirugía general.
4. se utilizará el esquema del Triángulo de la Herida y el formulario de evaluación de herida en su formato digital (https://www.coloplast.es/Global/1_Corporate_website/Products/Woundcare/TOWA/CPWSC_Triangle_Wound%20assessment%20A4_5-pages_INTERACTIVE.PDF) para valorar la úlcera en tratamiento desde la consulta inicial y en cada consulta de seguimiento de forma semanal hasta el fin del mismo 4 semanas después, esto con el fin de evaluar la progresión de la herida en cada grupo.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Los autores manejamos información de cada paciente cumpliendo con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. Toda la información obtenida fue utilizada exclusivamente con fines académicos y de investigación clínica. Se realizó un consentimiento informado a cada paciente que sea candidato a incluirse en el

protocolo de investigación, especificando que la realización de este protocolo no modificaría el actuar médico ni la atención oportuna de la patología del paciente.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Este estudio pretende demostrar el beneficio de utilizar PRP como parte del tratamiento inicial en las UPDs en los pacientes que se presentan a nuestro servicio con este padecimiento. Múltiples estudios en otras partes del mundo han utilizado este método como adyuvante en el manejo de las úlceras crónicas cuando los tratamientos convencionales han fallado, dejando pasar tiempo valioso en la curación de la herida afectando la calidad de vida del paciente, con los resultados de este estudio se buscará comenzar a utilizar el PRP desde el contacto inicial en las heridas, mejorando el proceso de cicatrización hasta alcanzar la curación de estas.

El tratamiento con PRP, es un método simple, de bajo costo y seguro para el paciente, por lo que es ideal comenzar su implementación en nuestro hospital, donde tenemos una alta incidencia de pacientes con úlceras de pie diabético que son de bajos recursos y muchas veces requieren manejos quirúrgicos radicales por complicaciones de estas úlceras.

RECURSOS

Se utilizó la consulta de Pie diabético perteneciente al servicio de Cirugía General del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, como medio de captación de pacientes.

Como equipo para procesar información se utilizó: computadora, papelería, archivos de cada paciente para el registro de variables y seguimiento.

Como equipo para realizar el protocolo se utilizó: centrifugadora portátil (propiedad personal de los investigadores), jeringas y tubos de muestras de sangre, material de curación como hojas de bisturí, gasas y solución salina.

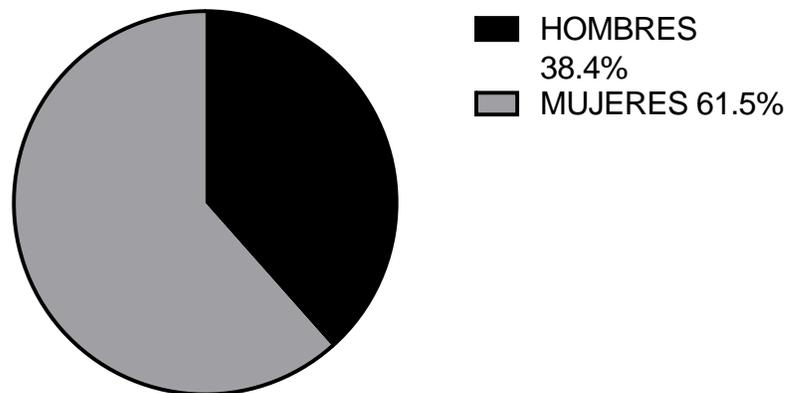
Como recursos humanos, la investigadora principal es la Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle, y como investigador asociado del proyecto, el Dr. Jorge Arturo Rojas Ortiz. Ambos investigadores realizarán la captación de pacientes, darán manejo y seguimiento, teniendo registro de cada uno con el formato del Anexo 1.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de Julio a Agosto del 2019, se logro integrar una muestra de 3 casos que completaron el protocolo establecido (aplicación semanal de PRP por 4 semanas) y 8 controles de pacientes con UPDs, pertenecientes a la clínica de Pie Diabético del servicio de Cirugía general del Hospital General de México “ Dr. Eduardo Liceaga “(HGM), que cumplieron con los criterios de inclusión al estudio

De los 13 pacientes incluidos, casos y controles, 5 (38.4%) fueron del sexo masculino y 8 (61.5 %) del sexo femenino (GRAFICA 1)

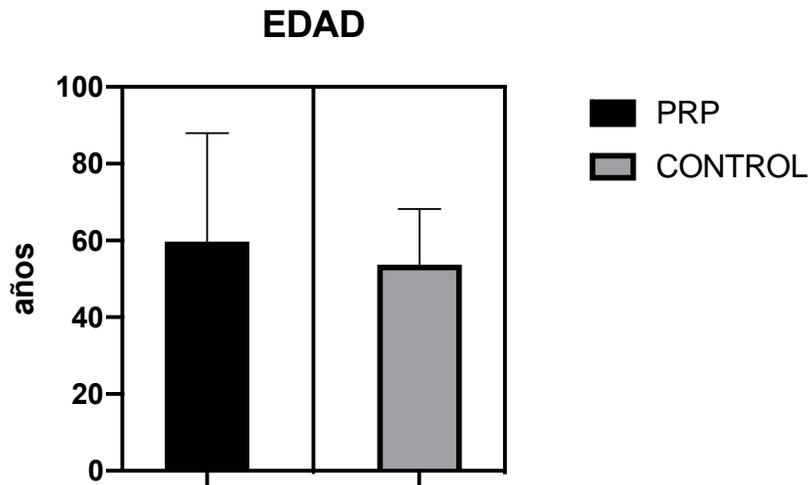
-GRAFICA 1. Distribución por genero de los pacientes



Total=13

En la GRAFICA 2, se aprecia la distribución por grupo de edades, con una media para el grupo de PRP de 59.6 años (DE 28.29 años), siendo el paciente de mayor edad, de 76 años y el de menor de 27 años; en el grupo control se obtuvo una media de edad de 53.6 años (DE 14.5 años).

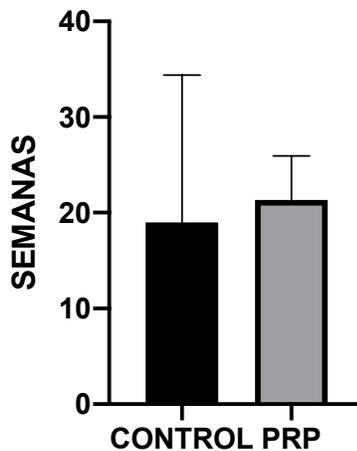
- GRAFICA 2. Distribución por edad



Se analizó el tiempo de evolución de cada UPD en ambos grupos, obteniendo una media de 21.3 semanas (DE 4.61 semanas) para el grupo de PRP y una media de 19 semanas (DE 15 semanas) para el grupo control GRAFICA 3

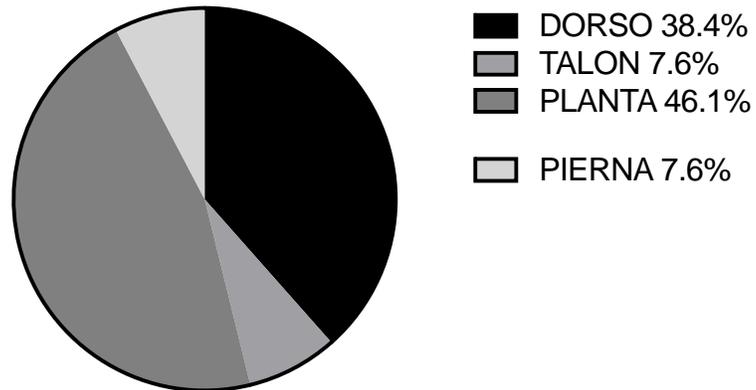
-GRAFICA 3 Tiempo de evolución de la herida

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA HERIDA



Según la localización de las UPDs, se encontró que en general, la localización más común fue en la planta del pie con 46.1 %, seguido de el dorso del pie con 38.4% y después con la misma prevalencia los talones y en pierna con 7.6% ambas zonas. GRAFICA 4

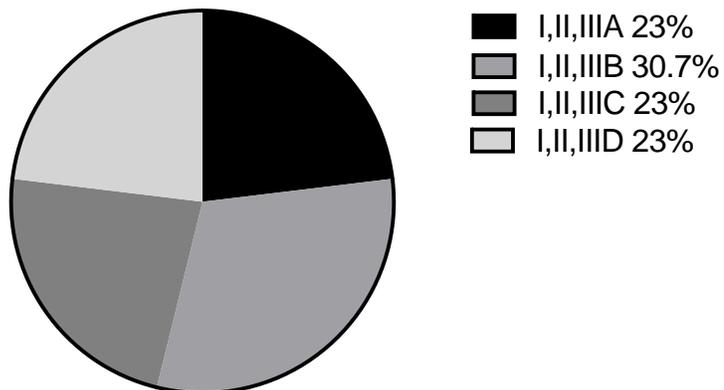
-GRAFICA 4 Localización de las heridas



LOCALIZACION DE LAS HERIDAS
Total=13

En la GRAFICA 5, se observa la distribución del tipo de heridas, según el sistema de clasificación para heridas en pie diabético de la Universidad de Texas, previamente se agruparon según el grado y estadio de la siguiente manera: Grado A I,II,II que es una herida sin datos de infección ni isquemia., hubo 3 pacientes representando el 23% del total de los pacientes; Grado B I,II,III que es una herida con datos de infección, hubo 4 pacientes que fueron el 30.7% del total; Grado C I,II,III, que es una herida con datos de isquemia y Grado D, una herida con datos de infección e isquemia, ambos con 3 pacientes , cada grupo representando 23% del total de casos y controles.

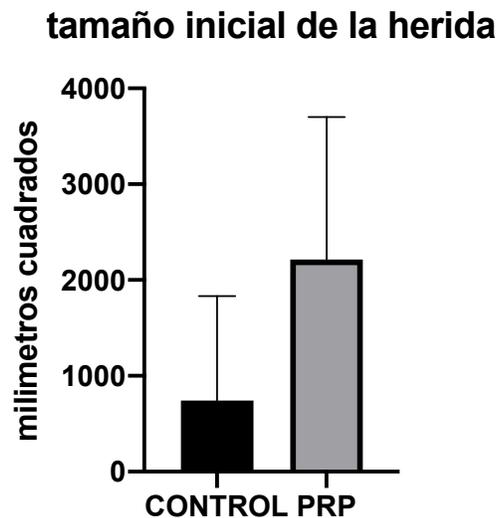
- GRAFICA 5 Clasificación de las Heridas



CLASIFICACION DE HERIDA (TEXAS)
Total=13

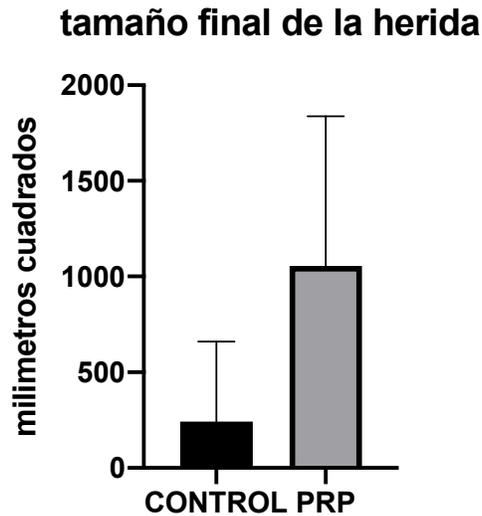
Se utilizo la prueba T Student para analizar el tamaño de las heridas entre los grupos control y de PRP al inicio del estudio, el grupo control con una media de 740 mm² (DE 1091.24 mm²) y el grupo de PRP con una media de 2213.3 mm² (DE 1489.47 mm²).

-GRAFICA 6. Tamaño inicial de la herida



Se utilizo la prueba T Student para analizar el tamaño de las heridas entre los grupos control y de PRP al final del estudio, el grupo control con una media de 242 mm² (DE 419.16 mm²) y el grupo de PRP con una media de 1055 mm² (DE 782.35 mm²). Arrojando un valor P de 0.1878, lo cual se considera no estadísticamente significativo. GRAFICA 8

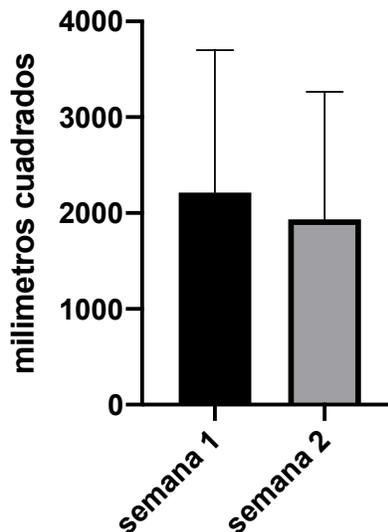
-GRAFICA 8. Tamaño final de la herida



Se utilizó la prueba T student para comparar el tamaño de las heridas del grupo de PRP, comparando la media inicial con la semana 2, 3 y 4. En la GRAFICA 9, se muestra la comparación entre la semana 1 y semana 2 del grupo PRP respecto al tamaño de las heridas. En la semana 1 el grupo PRP registro una media de 2213.3 mm² (DE 1489.47 mm²) comparado con la semana 2, donde el grupo PRP registro una media de 1935 mm² (DE 1328.79 mm²), obteniendo un valor P de 0.8210, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

-GRAFICA 9. Tamaño heridas PRP semanas 1 y 2

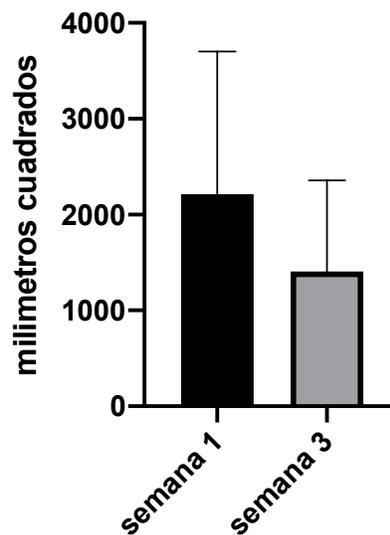
tamaño heridas PRP semanas 1-2 (media)



En la GRAFICA 10, se muestra la comparación entre la semana 1 y semana 2 del grupo PRP respecto al tamaño de las heridas. En la semana 1 el grupo PRP registro una media de 2213.3 mm² (DE 1489.47 mm²) comparado con la semana 3, donde el grupo PRP registro una media de 1406.67 mm² (DE 952.96 mm²), obteniendo un valor P de 0.4736, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

-GRAFICA 10. Tamaño heridas PRP semanas 1 y 3

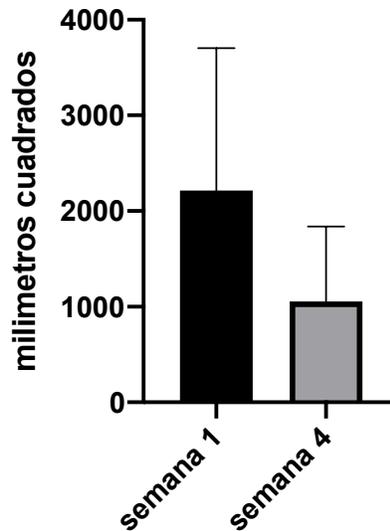
tamaño heridas PRP semanas 1-3 (media)



En la GRAFICA 11, se muestra la comparación entre la semana 1 y semana 2 del grupo PRP respecto al tamaño de las heridas. En la semana 1 el grupo PRP registro una media de 2213.3 mm² (DE 1489.47 mm²) comparado con la semana 4, donde el grupo PRP registro una media de 1055 mm² (DE 782.35 mm²), obteniendo un valor P de 0.2990, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

-GRAFICA 11. Tamaño heridas PRP semanas 1 y 4

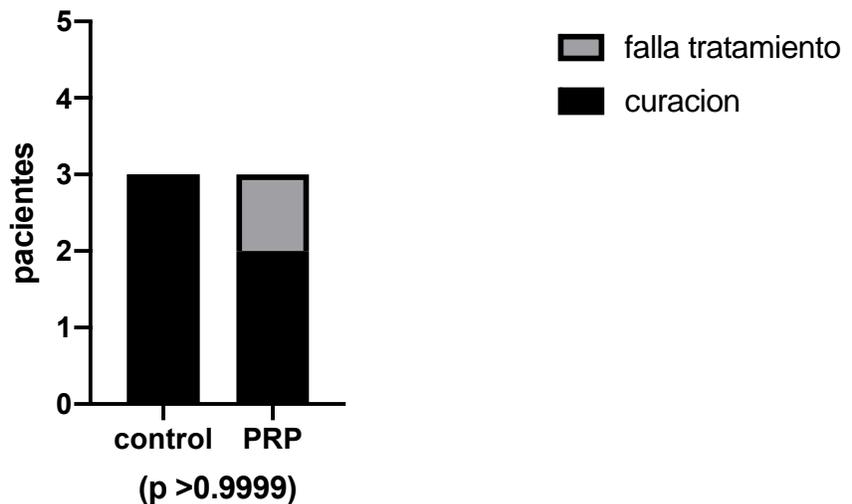
tamaño heridas PRP semanas 1-4 (media)



Finalmente, se utilizo la prueba exacta de Fisher para comparar los resultados de cada grupo, siendo los dos desenlaces probables, curación o falla del tratamiento, el 100% de los pacientes del grupo control cumplieron con el criterio de curación (reducción del tamaño de la herida mas de 50% en 4 semanas) , en el grupo de PRP únicamente 66.6% lograron cumplir el criterio. Se obtuvo un valor P de 1.0, por lo que la asociación entre ambos grupos y su desenlace no se considera estadísticamente significativa. GRAFICA 12

-GRAFICA 12. Desenlace del experimento

Desenlace experimento (prueba exacta de Fisher)



DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio en cuanto a los datos demográficos, se evidencio que las UPDs afectan mas comúnmente a las mujeres (38.4% fueron del sexo masculino y 61.5 % del sexo femenino).

El promedio de edad para el grupo de PRP de 59.6 años (DE 28.29 años), siendo el paciente de mayor edad, de 76 años y el de menor de 27 años; en el grupo control se obtuvo una media de edad de 53.6 años (DE 14.5 años). Siendo un rango etario muy amplio, nos habla que esta complicación no es dependiente de la edad, influyen los factores etiológicos y comorbilidades de cada paciente, así como el tiempo de evolución de la diabetes y su grado de control. Sin embargo, no se ve relación entre estas variables y el tamaño actual de las UDPs. se encontró que la localización mas común fue en la planta del pie con 46.1 %, seguido de el dorso del pie con 38.4% y después con la misma prevalencia los talones y en pierna, ambas con 7.6%.

la distribución del tipo de heridas, según el sistema de clasificación para heridas en pie diabético de la Universidad de Texas, reporto Grado A I,II,II que es una herida sin datos de infección ni isquemia 23% del total de los pacientes; Grado B I,II,III que es una herida con datos de infección, 30.7% del total; Grado C I,II,III, que es una herida con datos de isquemia y Grado D, una herida con datos de infección e isquemia, ambos representando 23% del total de casos y controles. Esto nos habla que el factor etiológico mas prevalente en las UDPs en nuestra población es el infeccioso, todos los pacientes del grupo de casos refirieron haber consumido antibióticos orales durante el ultimo mes incluso una paciente refirió tener un cultivo de herida positivo para *Corynebacterium Striatum*, *estafilococo epidermidis* y *dermabacter hominis* y estaba en tratamiento antibiótico con doxiciclina. Ninguno de los pacientes presento datos de infección sistémica, todos los pacientes mejoraron clínicamente, las características tanto de lecho, borde y piel peri lesional, incluso disminuyendo de grado de la herida según el sistema de Texas. Ninguno de los pacientes presento empeoramiento en cuanto a las características de la herida.

Según el análisis del tamaño de las heridas entre los grupos control y de PRP al inicio del estudio (T student) , el grupo control presento una media de 740 mm² (DE 1091.24 mm²) y el grupo de PRP con una media de 2213.3 mm² (DE 1489.47 mm²). Al final de las 4 semanas el grupo control registro una media de 242 mm² (DE 419.16 mm²) y el grupo de PRP una media de 1055 mm² (DE 782.35 mm²). Arrojando un valor P de 0.1878, lo cual se considera no estadísticamente significativo, pero si cumple el criterio clínico de “curación” (disminución de mas del 50% del tamaño de la herida en 4 semanas) para ambos grupos.

En el análisis comparativo semanal de tamaño de heridas del grupo de PRP, se observa una disminución constante de la herida, pero no fue hasta la semana 4 que el 66.6 % de los pacientes alcanzaron la “curación” clínica de su herida, aun que todas las heridas presentaron mejoría en su evaluación con el “triangulo de la herida” la paciente que tenia datos de infección local fue catalogada como falla de

tratamiento para el final del protocolo. Aun que todos los pacientes del grupo de controles alcanzaron “curación”, según la prueba exacta de Fischer, no es estadísticamente significativa la comparación entre los desenlaces de ambos grupos, valor P (>0.9999).

En cuanto a las limitantes del estudio, se reconocen que la mas importante es la falta de apego a tratamiento de los pacientes, en el lapso de tiempo mencionado no fue posible completar el tamaño de muestra proyectado, muchos de los pacientes con pie diabético, que llegan al HGM , son pacientes complicados que no cumplen con los criterios de inclusión al protocolo, los pacientes que si cumplen criterios muchas veces decidieron no participar en el protocolo y algunos de los pacientes que entraron , abandonaron el protocolo antes de las 4 semanas estipuladas.

Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento, muestra una tendencia hacia la mejoría en todas las variables registradas con la utilización de PRP autologo intralesional tempranamente.

CONCLUSIÓN

El objetivo de este protocolo es comprobar que la utilización del PRP autologo intralesional, puede ser utilizado como una herramienta de tratamiento en pacientes con UPDs de forma temprana y oportuna, a pesar de las limitantes presentadas en cuanto al tamaño de muestra actual y los resultados estadísticos reportados, todos los pacientes presentaron mejoría en todas la variables estudiadas por el método del Triangulo de las heridas, el método del PRP autologo ,fue fácil de reproducir en nuestro hospital y con nuestros recursos, mostrando resultados excelentes en los pacientes que completaron el protocolo de forma adecuada, los investigadores de este estudio nos comprometemos a continuar el protocolo hasta completar la muestra requerida para complementar los resultados clínicos positivos obtenidos, con estadística que respalde la aplicación de PRP de forma temprana y pueda estandarizarse su utilización en la practica medica de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, “Current Challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers”, *Diabetes Care* 2018;41:645:652.

[2] Elraiyah T, Domeq JP, Prutsky G, “a systematic review and meta-analysis of debridement methods for chronic diabetic foot ulcers”, *J Vasc Surg*, February supplement 2016.

[3] Armstrong DG, Lipsky BA, “Diabetic foot infections: Stepwise medical and surgical management”. *Int Wound J* 2004; 1: 123-132

[4] Amin, N. Dupis, J., “Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities”. *World J Diab* 2016 april 10;7(7);153-164

[5] Gonchar I.V. et al. “Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art development and future prospects”. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. Elsevier. Vol 12, 2018, pp 189–194

[6] Elraiyah T, Tsapas A, Prutsky G, “A systematic review and meta-analysis of adjunctive therapies in diabetic foot ulcers”, *J Vasc Surg*, volume 63, Number 2S

[7] Hingonari, A., LaMuraglia, G., Henke, P., “The management of diabetic foot: A clinical practice Guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society of Vascular Medicine”. *J Vasc Surg*, February Supplement 2016; 63:3S-21S

[8] Babaei V. “Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma”. *J Wound Care*. Vol 26, No 11, November 2017.

[9] Ahmed M. Et al. “Platelet rich plasma for the treatment of clean diabetic foot ulcers”. *A Vasc Surg*. Elsevier. 2017; 38: 206–211

[10] Conde-Montero E. et al. “Platelet-Rich Plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date”. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017. 4. pp.107-120

[11] Tsai H., Lehman C., Chen C. “Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds”. *J Wound Care*. 2019. 25(1), pp 15-21

[12] Lacci K., Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale J Bio Med*. 83 (2010), pp.1-9.

[13] Braun, L., Fisk, W., Lev-Tov, H. "Diabetic Foot Ulcer: an evidence-based treatment update", Am J Clin Derm, 2014 15:267-281.

[14] Singh, S., R pai, D., Yuhhui, C., "Diabetic foot ulcer- diagnosis and management", Clinical Research on foot and ankle 2013, 1:3

[15] Lipsky, B., Berendt, A., Deery, H-G. "Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections", P R Surg, June Supplement 2006, volume 117, number 7s

[16] Lipsky, B., Aragon-Sanchez, J., Diggle, M., "IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes". Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2016; 32 (suppl. 1): 45-74

[17] Villela DI, Santos VL. "Evidence on the use of platelet rich plasma for diabetic ulcer : a systematic review". Growth Factors. 2010; 28(2): 111-6

[18] Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J. "A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes". Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24 (Suppl 1): S1 19-44

[19] Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist, J. "A systematic review of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes". Diabetes Metab Res Rev. 2012; 28 (Suppl 1) :119-41

[20] Martinez-Zapata MJ, Marti-Carbajal AJ, Sola I. "Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds". Cochrane database Syst Rev.2012;10:CD006899