



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

“Dr. Victorio de la Fuente Narváez”

Distrito Federal

**“Efectividad del Uso de Plasma Rico en Plaquetas
(PRP) en Pacientes con Neuropatía Diabética
y Fractura Luxación de Tobillo”.**

Tesis de Posgrado para obtener la especialización en

Ortopedia

PRESENTA:

Dra. Iliana Margarita Gómez Silva

Investigador responsable:

Dr. Ugo Manrique Peredo

Tutor:

Dr. Ugo Manrique Peredo

Investigador asociado:

Dr. José Alberto Sánchez Cañas



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.



Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Distrito Federal.

HOJA DE APROBACIÓN

Dr. Lorenzo Rogelio Bárcena Jiménez.

Director.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Arturo Reséndiz Hernández.

Director del Hospital de Traumatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Uria Medardo Guevara López.

Director de Educación e Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Leobardo Roberto Palapa García.

Jefe de División de Educación en Salud e Investigación Médica del
Hospital de Traumatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Rubén Torres González.

Jefe de División de Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dra. Elizabeth Pérez Hernández.

Jefe de División de Educación en Salud e Investigación Médica del
Hospital de Ortopedia.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Manuel Ignacio Barrera García.

Profesor Titular de la Especialidad de Ortopedia. Coordinador de
Educación en Salud del Hospital de Ortopedia.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

Dr. Ugo Manrique Peredo.

Médico Especialista en Traumatología y Ortopedia,
Médico Adscrito y Subdirector Médico de Urgencias de la
Jornada Acumulada del Hospital de Traumatología.

Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”,
Distrito Federal.

PROFESOR TITULAR DE TESIS.

Dedicatoria.

A Roberto Abarca...

... por ser más que un compañero de vida, por caminar a mi lado e impulsarme en todo momento y hacer perfecto aquello que hemos labrado juntos, por darme una de las bendiciones más grandes del mundo, IR...

A Juan Gómez, un ejemplo real de superación....

... por ser mi guía, enseñarme el amor al estudio y a mantener con firmeza los principios de familia inculcados.

A Ana Lidia Silva, ser humano amable y afable en todo momento...

... gracias por el impulso y cuidado infinito de siempre, por tu amor de madre incondicional y por ser mi amiga y confidente....

A Juan Miguel Gómez, pequeña ave errante y exitosa...

... por relajarme en momentos de tensión, te agradezco los consejos y la ayuda desinteresada que me has brindado siempre...

A mis hermanas y seres amados...

que aunque no físicamente algunos, pero están conmigo en mente y corazón...

A mi Familia, Abarca Matus y Romero Abarca...

... por su cariño, hospitalidad y apoyo inigualable en estos años...

A mi tutor, Dr. Ugo Manrique Peredo...

... por su guía en esta ardua labor, su tiempo y dedicación en este protocolo...

A Dr. José Alberto Sánchez Cañas...

... por su tiempo, facilidades, y disposición para llevar a cabo este estudio...

A mis profesores, compañeros residentes, amigos...

... Y todos aquellos que hicieron posible la elaboración de este trabajo...

Índice

I. Resumen.....	4
II Antecedentes.....	5 -18
III. Justificación y planteamiento del problema.....	19
IV. Pregunta de Investigación.....	20
V. Objetivos	
V.1 Primer objetivo.....	21
V.2 Segundo objetivo.....	21
VI Hipótesis general.....	22
VII Material y Métodos.....	23
VII.1 Diseño.....	23
VII. 2 Sitio.....	23
VII. 3 Período.....	23
VII. 4 Material.....	23
VII.4.1 Criterios de selección.....	23
VII.5 Métodos.....	24
VII.5.1 Metodología.....	24
VII.5.2 Modelo conceptual.....	25, 26
VII.5.3 Descripción de variables.....	27 - 29
VII.5.4 Recursos Humanos.....	30
VII.5.5 Recursos materiales.....	30
VIII. Consideraciones éticas.....	31, 32
IX. Factibilidad.....	32
X. Resultados.....	33 - 45
XI. Discusión.....	46 - 48
XII. Conclusiones.....	49
XIII. Anexos.....	50 - 51
XIV. Referencias.....	52 - 58

I. RESUMEN

- El objetivo de este estudio es conocer la efectividad del uso de plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de fracturas luxaciones de tobillo en pacientes con neuropatía diabética al disminuir el tiempo del proceso de consolidación y complicaciones asociadas.
- Es un ensayo clínico, experimental, llevado a cabo en el servicio de Pie y Tobillo de la UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. IMSS., D. F., México. Con una población de 50 pacientes diabéticos con neuropatía y fractura luxación de tobillo en el periodo comprendido de marzo de 2011 a julio de 2011. Un grupo control, conformado por una muestra de 25 pacientes tratados quirúrgicamente mediante reducción abierta fijación interna con material de osteosíntesis, y otro grupo de 25 pacientes con mismo tratamiento antes citado, a los cuales se les adicionó el plasma rico en plaquetas (PRP) en el sitio de la fractura. Se manejaron mediante la evaluación de aspectos clínicos y radiológicos en ambos grupos a las 2, 6, 10 y 12 semanas posteriores al manejo terapéutico y compararán resultados sometidos a estadística con razón de momios, frecuencia simple y proporciones, que se concentraron, de acuerdo al nivel de significancia de cada uno, en cuadros, tablas y gráficos.
- El (PRP) es una fuente fácilmente accesible y económica de agentes biológicos (factores de crecimiento) que aceleran y modulan los procesos de regeneración y reparación tisular, que al ser totalmente autólogo se elimina el riesgo de aparición de enfermedades transmisibles y de reacciones inmunitarias adversas.

II: Antecedentes.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas que mayor atención y erogación demandan. Afecta aproximadamente al 6% de la población mundial ⁽¹⁾. La incidencia parece estar en aumento debido a la mayor esperanza de vida ⁽²⁾. Se estima que se producen 260.000 por año en los Estados Unidos ⁽³⁾. La prevalencia de diabetes aumentó el 61% entre 1990 y 2001, y se estima que esta cifra se elevará en un 165% entre 2000 y 2050. En términos generales, el costo estimado de la diabetes y sus complicaciones es de más de 100.000 millones de dólares anuales para la economía estadounidense ⁽⁴⁾. En México la prevalencia es de 7.2%, mostrando un incremento hasta de 17.9% en sujetos entre 50 y 69 años principalmente en la población con nivel socioeconómico bajo. Se registran más de 205,000 casos nuevos, 6,471 defunciones y 5% de invalidez anual. En el IMSS los costos directos e indirectos generados por la diabetes de 1992 a 1997 superaron los 2,000 millones de pesos ^(5, 7, 8, 1).

Los autores de un estudio reciente estimaron que el riesgo global de diabetes durante la vida de un individuo nacido en los Estados Unidos en el año 2000 es del 32,5% para los hombres y del 38,5% para las mujeres ⁽⁹⁾. Se predijo que las tasas más altas corresponderán a la población hispana (un riesgo del 45,4% para los hombres y del 52,5% para las mujeres). Se anticipó que el diagnóstico de diabetes tipo 2 a los 40 años se asociará con una disminución de la expectativa de vida de 11,6 años en los hombres y de 14,3 años en las mujeres.

Fisiopatología de la diabetes.

La diabetes mellitus representa un grupo heterogéneo de trastornos metabólicos que comparten la manifestación común de hiperglucemia. El diagnóstico de diabetes se basa en un nivel de glucemia en ayunas de ≥ 126 mg/dL (≥ 7 mmol/L) determinado en dos ocasiones distintas, niveles de glucemia aleatorios de ≥ 200 mg/dL (≥ 11 mmol/L) con síntomas (poliuria, polidipsia o pérdida de peso sin causa reconocida) o un desafío con glucosa positivo de ≥ 200 mg/dL. En términos generales, se puede considerar que la diabetes se presenta en dos formas (tipo 1 y tipo 2). La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, productoras de insulina. Esto provoca una reducción absoluta de la cantidad de insulina circulante. Hay ausencia casi completa de insulina circulante, y las células β del páncreas no responden a los estímulos insulinogénicos normales. Por lo tanto, se debe administrar insulina exógena para mantener un control glucémico adecuado. La diabetes tipo 2 se caracteriza por el aumento de la resistencia periférica a la insulina, combinada con un defecto de secreción de insulina por las células β del páncreas. Deben estar presentes ambos componentes para que la diabetes se manifieste clínicamente. En conjunto, el 90% de los casos de diabetes son de tipo 2, y el 90% de estos pacientes presentan obesidad clínica. Independientemente de la causa de base de la diabetes, la hiperglucemia sistémica es la manifestación común. A su vez, esto induce glucosilación de proteínas, y mayor formación de sorbitol y otros polioles intracelulares. El

resultado final es el daño tisular de una serie de órganos terminales. Todos los pacientes presentan cierto grado de disfunción inmunitaria, neuropatía periférica, nefropatía, retinopatía y artropatía.

Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética repercute intensamente en el tratamiento de las fracturas de tobillo. En los Estados Unidos, el 10% de los pacientes diabéticos tienen cierto grado de neuropatía en el momento del diagnóstico inicial de diabetes, y se diagnosticará neuropatía periférica hasta en el 40% dentro de la primera década que sigue a ese diagnóstico ^(10,11,12). En los pacientes mayores, en quienes las fracturas de tobillo son más frecuentes, la neuropatía es aún más prevalente. Más del 50% de los diabéticos de más de sesenta años tienen algún grado de neuropatía periférica ⁽¹³⁾. El subgrupo de pacientes con pérdida de la sensibilidad protectora del pie y el tobillo presentan un riesgo particular de complicaciones tras una fractura de tobillo.

Por lo general, la neuropatía periférica debe ser grave antes de que se pierda la sensibilidad protectora. Una vez perdida ésta, el riesgo de ulceraciones del pie se septuplica, debido a la mayor vulnerabilidad a traumatismos no reconocidos ^(14,15). Si bien el así llamado patrón de referencia para diagnosticar neuropatía periférica continúan siendo los estudios de conducción nerviosa, el instrumento empleado con más frecuencia en la clínica es la prueba con monofilamento de nylon de 10g (5,07) de Semmes-Weinstein ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Esta prueba simple permite identificar a las personas con riesgo más alto de ulceración del pie, con una sensibilidad de hasta el 91% y una especificidad de hasta el 86%²⁰⁻²². También se puede recurrir a la investigación vibratoria con un diapasón calibrado en 128-Hz, que puede ser un factor predictivo aún más sensible de neuropatía temprana ⁽¹⁶⁾. Es importante detectar neuropatía en todos los pacientes diabéticos, sobre todo en aquellos que han sufrido una fractura de tobillo.

“La gravedad de las complicaciones neuropáticas de la diabetes está directamente relacionada con la falta de control y con la cronicidad de las anomalías del metabolismo de la glucosa” ⁽²⁰⁾. El hecho de que una reducción del 1% del nivel de hemoglobina A1C determine una disminución de la tasa de complicaciones de alrededor del 25-30% destaca la importancia del control ⁽²¹⁾. Si la homeostasis de la glucosa es normal, la insulina regula estrictamente el ingreso de glucosa en la célula. Sin embargo, en los pacientes diabéticos, la alteración de la insulina causa aumento de los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo y, después, mayor difusión de glucosa al interior de las células. Esto determina la formación de productos terminales de glucosilación avanzados, que son estables e irreversibles. En los glóbulos rojos, se los puede dosar por el nivel de hemoglobina A1C, un marcador de control a largo plazo de la glucosa. Por último, la hiperglucemia ejerce un doble efecto sobre los nervios periféricos: lesión neuronal directa y daño microvascular ⁽⁵⁾.

A nivel molecular, la homeostasis celular se basa en el uso y en la producción estrictamente regulada de ciertas especies reactivas de oxígeno (óxido nítrico, peróxido de hidrógeno y superóxido), que desempeñan papeles cruciales en el funcionamiento normal de la célula. Estos procesos son muy sensibles al control glucémico. En presencia de hiperglucemia, se altera la estricta regulación de las especies reactivas de oxígeno, que son producidas en exceso ^(23, 24). Dentro de las células nerviosas, el exceso de especies reactivas de oxígeno causa lesión directa tanto de las proteínas celulares como de los lípidos de la membrana. Además, se acumulan productos de peroxidación tóxicos, que se unen a material normal del núcleo celular, lo que induce aumento de la apoptosis, daño del DNA y disminución del transporte axonal. Asimismo, la hiperglucemia determina, en última instancia, menor producción de factores neurotróficos, que son responsables de la salud y del mantenimiento de la función nerviosa normal ^(25,26). En el nivel vascular, la producción excesiva crónica de especies superóxido induce a una pérdida de la función normal del óxido nítrico, lo que provoca vasoconstricción e isquemia nerviosa.

Vasculopatía diabética.

Los pacientes diabéticos presentan riesgo tanto de arterioesclerosis de grandes vasos como de angiopatía de pequeños vasos ⁽²⁷⁾. Estas vasculopatías determinan disminución de la oferta de oxígeno e isquemia tisular local. La hipoxia relativa crea un medio deficiente para la curación de las heridas. Se observa alteración de la producción y del entrecruzamiento del colágeno, así como de la función de los fibroblastos ⁽²⁸⁾. Dadas las complicaciones de curación de las heridas potencialmente catastróficas después de la fijación quirúrgica de fracturas de tobillo, se impone una evaluación completa del estado vascular preoperatorio. El examen inicial del estado vascular de un paciente diabético con una fractura de tobillo debe consistir en la palpación de los pulsos pedio y tibial posterior. Por lo general, se considera que la presencia de estos pulsos indica que el flujo sanguíneo distal es adecuado para la curación de las heridas. La ausencia de pulsos palpables en el miembro inferior debe instar a evaluar mejor el estado vascular del paciente. La vasculopatía periférica se puede diagnosticar en forma no invasiva calculando el índice tobillo-braquial, que es la relación de la presión sistólica en el tobillo con la de la arteria humeral. Por lo general, un índice tobillo-braquial de <0.90 indica vasculopatía periférica y justifica la derivación a un cirujano vascular. Corresponde destacar que los pacientes diabéticos pueden tener falsas elevaciones de las determinaciones del índice tobillo-braquial debido a calcinosis arterial. Un índice tobillo-braquial de >1,1 en un paciente diabético puede sugerir calcinosis, y se deben efectuar otras pruebas ⁽²⁷⁾. Las determinaciones transcutáneas de oxígeno también pueden ser sumamente útiles para la evaluación inicial de pacientes diabéticos con una fractura de tobillo, en particular, de aquellos con tumefacción y dolor que impiden la determinación aguda del índice tobillo-braquial. En general, se considera que una presión de oxígeno transcutánea (TcPO₂) de >30 mm Hg es adecuada para la curación de las heridas. Una TcPO₂ <30 mm Hg indica hipoxia tisular relativa y debe instar a una consulta con cirugía vascular para realizar quizá una angiografía o un procedimiento de revascularización antes de la fijación

quirúrgica de la fractura de tobillo ⁽²⁷⁾. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de vigilar atentamente el estado vascular del paciente diabético con una fractura de tobillo.

Fractura Luxación de tobillo.

La incidencia en algunos estudios sobre fracturas de tobillo es de 110/100,000 pacientes ⁽²⁸⁾, en México no se conoce la incidencia real, pero en nuestro hospital representa 644 /1086 pacientes (59.3%) en el año de 2009 sólo en el servicio de Pie y Tobillo (se excluyen los demás pacientes con fractura luxación de tobillo atendidos en el servicio de Urgencias de los turnos matutino, vespertino, nocturno y durante el fin de semana que no requirieron hospitalización). Lo que representa un problema de salud pública para los hospitales que atienden este tipo de pacientes.

Existen múltiples clasificaciones utilizadas para las fracturas de tobillo, en nuestro estudio utilizamos la de la fundación AO y la de Weber, encontrando en nuestro estudio que la lesión más frecuente es la tipo B como lo reporta la literatura. ⁽²⁹⁾

Tratamiento de fracturas luxaciones de tobillo en pacientes diabéticos.

-El tratamiento conservador puede ser eficaz en las fracturas aisladas, estables, no desplazadas, del maléolo interno o de la parte distal del peroné (recomendación de grado B). La vigilancia extrema y el seguimiento estricto con examen radiográfico y clínico frecuente son imperativos para una evolución exitosa. ⁽³⁰⁾

-El tratamiento tanto quirúrgico como conservador de las fracturas de tobillo inestables en pacientes diabéticos tiene una alta tasa de complicaciones. Es más probable que la cirugía permita obtener un miembro inferior funcional, estable, y muchas fracturas inestables tratadas al principio a cielo cerrado requerirán intervención quirúrgica en el futuro (reducción a cielo abierto y fijación interna o artrodesis) (recomendación de grado B). ⁽³⁰⁾

-En pacientes diabéticos sin comorbilidades, la reducción a cielo abierto y la fijación interna con técnicas convencionales de fijación ortopédica pueden dar resultados comparables a los observados en pacientes sin diabetes (recomendación de grado B). Hay una tendencia a utilizar fijación complementaria, que consiste en múltiples tornillos sindesmóticos, fijación transarticular o dispositivos de fijación externa complementarios, en pacientes con neuropatía y una fractura de tobillo. La fijación externa se puede emplear como dispositivo de descarga en pacientes que no cumplen con las restricciones de soporte de peso. De todos modos, los datos de la bibliografía sobre la eficacia de estas técnicas de fijación complementaria por ahora son insuficientes para efectuar recomendaciones formales (recomendación de grado I). ⁽³⁰⁾

-Independientemente del tratamiento seleccionado para tratar una fractura de tobillo en un paciente diabético, el consenso es que es prudente indicar un período de descarga prolongada del miembro, seguido de soporte de peso protegido (recomendación de grado B) debido al retardo en la consolidación ósea ⁽³⁰⁾.

-Las fracturas de tobillo en pacientes diabéticos con neuropatía siguen siendo un problema difícil, y se requieren más estudios sobre el tratamiento óptimo de estas lesiones ⁽³¹⁾.

Proceso de consolidación.

El mecanismo por el cual se consigue la consolidación ósea se inicia desde el momento de la fractura. Tan pronto como el hueso se fractura, la ruptura de los vasos endósticos y periósticos causa un hematoma; el proceso de reparación depende en su mayor parte de los vasos periféricos hasta la consolidación del callo ⁽³²⁾. Este proceso está regulado por cargas eléctricas. La actividad osteoblástica se realiza en un medio eléctricamente negativo y la actividad osteocítica en un medio eléctricamente positivo ⁽³³⁾. La velocidad de la consolidación está influida por el hueso fracturado, el tipo de fractura, el método de tratamiento, el estado general del paciente y especialmente por la edad ⁽³⁴⁾. La curación de una fractura determinada puede ser anormal y presentar complicaciones tardías de consolidación ósea como: el retardo en la misma ⁽³⁵⁾ que se presenta cuando la curación no ha avanzado dentro del tiempo promedio que corresponde a la localización y el tipo de la fractura. La fractura no muestra signos visibles y progresivos de curación durante tres meses.

Fisiopatología. Las células mesenquimáticas pluripotenciales se diferencian directamente en el seno del tejido conjuntivo en células formadoras óseas (osteoblastos) en respuesta a las moléculas de adhesión y los factores solubles de señal. Las proteínas morfogenéticas óseas (PMH) promueven la diferenciación osteoblástica de las células pluripotenciales, posiblemente porque exista un gradiente de concentración de PMH ⁽³⁶⁾.

Cuando se produce una fractura ósea, las células y las moléculas de señal aparecen en el lugar a reparar de la misma manera que en el proceso embriogénico. En el momento inicial se desencadena una respuesta inflamatoria, con activación del complemento y rotura de vasos. La degradación proteolítica de la matriz extracelular aporta factores quimiotácticos para los monocitos y los macrófagos. Una vez que se activan los macrófagos liberan el FBCF que estimula a las células endoteliales a expresar el activador del plasminógeno y la procolagenasa. La sangre extravasada forma un coágulo, y las plaquetas que lo integran tienen una función dual: la de hemostasia y la de liberar factores como el FCDP y FCT beta. La zona dañada presenta una hipoxia debido a la rotura de los vasos sanguíneos. Como consecuencia se produce una disminución del pH, y los macrófagos y leucocitos polimorfonucleares actúan eliminando los detritus celulares a la vez que secretan factores que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis ⁽³⁷⁾.

A los 3-5 días se constituye un tejido de granulación, consistente en vasos, colágeno y células. El colágeno será el substrato que contenga los factores a los que serán sensibles las células y el lugar donde ellas se anclarán cuando lleguen a través de los vasos, periostio,

endostio y médula ósea, diferenciándose posteriormente en osteoblastos y condroblastos. La maduración del tejido de granulación se produce en varias semanas hasta que se forma el callo óseo, más tarde sustituido por hueso fibroso inmaduro y posteriormente por hueso lamelar. El papel del callo óseo es estabilizar los fragmentos de la fractura ya que si existe movilidad este proceso no puede llevarse a cabo, con lo que el tejido que predominará será de tipo cartilaginoso.

El último evento que ocurre en la cascada de fenómenos de reparación ósea es el remodelado. Un proceso de activación- reabsorción- formación, donde los osteoclastos se activan produciendo las lagunas de Howship, que serán repobladas por osteoblastos que expresan osteoide y cuando éste se calcifica se restaura la morfología ósea ⁽³⁸⁾. El proceso de remodelado en el hueso cortical será llevado a cabo por los osteoclastos que labran un túnel que posteriormente se repuebla de osteoblastos. A esta unidad funcional que constituyen ambas células se le denomina cono de corte y actúa en la matriz como una especie de taladro acompañado por las estructuras vasculares que crecen a medida que avanza su actividad erosiva. A cierta distancia del frente de erosión se alinean los osteoblastos, bordeando las paredes de la matriz, que se disponen, en forma progresiva para cerrar el túnel creado por los osteoblastos pero sin llegar a obliterarlo. El resultado final de todo este proceso será un conducto de Havers.

El hematoma fracturario y la hipoxia local son los desencadenantes del proceso de consolidación, dividiéndose en dos fases. La primera caracterizada por la homeostasis y la liberación de mediadores como el FCDP y FCT beta que promueven la quimiotaxis y la mitogénesis. En la segunda el colágeno servirá de sustrato para todos aquellos elementos involucrados en el proceso de cicatrización y que llegan a través del aporte vascular para diferenciarse en osteoblastos y condroblastos. Durante esta fase las BMP difunden a partir de esta matriz ósea, pasando en una fase posterior a ser sintetizadas por las células osteogénicas que han sido reclutadas por las propias BMP y que son sometidas a un proceso de diferenciación osteoblástica. Con ello se consigue el mantenimiento de la acción reparadora sobre el tejido dañado a lo largo del tiempo necesario para su reparación ⁽³⁹⁾. Las proteínas óseas morfogenéticas regulan la quimiotaxis, la mitosis, y la diferenciación. Los factores de transformación del crecimiento están 100 veces más concentrados en el hueso que en otros tejidos. Los osteoblastos tienen una concentración alta de receptores para él.

Las proteínas óseas morfogenéticas y los factores de transformación del crecimiento refuerzan la curación de la fractura y pueden minimizar las proporciones de no unión ⁽⁴⁰⁾. Estas proteínas tienen una corta vida media biológica y debe mantenerse a concentraciones terapéuticas en el foco de fractura para ser eficaces.

Consolidación de fracturas en la diabetes.

Estudios experimentales y clínicos han mostrado una asociación entre diabetes y retraso de la consolidación de fracturas ⁽⁴¹⁾. Esto se puede deber, en parte, a los efectos sobre la proliferación celular, la invasión vascular, la mineralización del callo de fractura o el remodelado ^(41,42). Loder evaluó todas las fracturas no expuestas del miembro inferior en adultos con diabetes tratados en su institución entre 1972 y 1982 ⁽⁴³⁾. Se excluyeron del estudio las fracturas expuestas y las fracturas de cadera. El tiempo hasta la consolidación de la fractura se estableció sobre la base de parámetros radiográficos, así como por revisión de historias clínicas (en las que la recuperación del soporte de peso completo indicaba consolidación). Después, se compararon los tiempos de consolidación de estos pacientes diabéticos con el tiempo de consolidación previsto para el mismo tipo de fractura en la población general, determinado por revisión de la bibliografía existente. Se identificaron treinta y una fracturas de veintiocho pacientes que habían sido controlados durante un período apropiado. Su edad promedio era de cincuenta y cinco años. Diecinueve de las fracturas correspondían a mujeres, y doce, a hombres. Veintiún de las fracturas se produjeron en diabéticos insulino-dependientes, y diez, en pacientes que recibían hipoglucemiantes orales o controlaban la diabetes con dieta. En términos generales, la relación promedio de tiempos de consolidación observados-previstos en esta población de pacientes fue de 1.63. La relación fue elevada para diabéticos insulino-dependientes (1.57) y no insulino-dependientes (1.76), de sexo masculino (1.77) y de sexo femenino (1.65), mayores de cincuenta años (1.43) y menores de cincuenta años (2.06), y para los sometidos a tratamiento a cielo cerrado de la fractura (1.42) y los tratados a cielo abierto (1.86). En forma más reciente, Boddenberg revisó la bibliografía existente y su propia serie de pacientes diabéticos con fracturas de pie y de tobillo ⁽⁴⁴⁾. Se observó que los tiempos de consolidación, determinados por revisión de historias clínicas y análisis radiográfico, eran algo mayores en este pequeño grupo de ochenta pacientes (promedio, 3.5 meses respecto de tres meses en pacientes no diabéticos). Boddenberg también señaló que la consolidación de fracturas de Charcot presentaba un retraso promedio de tres meses. Beam et al. investigaron los efectos del control de la glucemia sobre la consolidación de fracturas en un grupo control, un grupo con diabetes espontánea y un grupo diabético tratado con un esquema de insulina ⁽⁴⁷⁾. La administración de insulina mostró restablecer las propiedades biomecánicas, el grado de proliferación celular y el contenido óseo del callo hasta los niveles del grupo control. También en este caso, se destacó la importancia del control glucémico estricto.

Se han llevado a cabo estudios más recientes en el nivel molecular y genético para esclarecer por qué los diabéticos muestran alteración de la consolidación de las fracturas. Kayal et al. mostraron que, si bien la formación inicial de cartílago fue similar en poblaciones de biológicos diabéticos y no diabéticos, con el tiempo se observó una disminución del

volumen óseo, el tamaño del callo y el contenido de cartílago, que se correspondieron con un aumento del número de osteoclastos y un aumento de la resorción cartilaginosa ⁽⁴⁸⁾. Se han efectuado otros estudios para evaluar el posible uso de adyuvantes a fin de aumentar la consolidación de fracturas en los modelos biológicos. Gebauer et al. señalaron que, aunque el ultrasonido pulsado de baja intensidad no ejerció ningún efecto sobre el grado de proliferación celular inicial en el callo de fractura, fue posible mejorar de manera significativa las propiedades biomecánicas del callo por aumento de la producción de matriz ($p = 0,0219$ para el momento de fuerza y $p = 0,0211$ para la rigidez) ⁽⁴⁹⁾. Otros estudios han comunicado una disminución de la expresión de genes para la regulación de la diferenciación de osteoblastos y de los niveles locales de factor de crecimiento derivado de plaquetas que induce menores tasas de proliferación celular ⁽⁵⁰⁾.

Seudoartrosis. La seudoartrosis (también conocida en la literatura mundial como No Unión) se presenta cuando ha transcurrido un mínimo de nueve meses desde el traumatismo y la fractura no muestra signos visibles y progresivos de curación por lo menos tres meses ⁽⁵¹⁾. La seudoartrosis en la región de la metáfisis del hueso (aquella región comprendida entre la diáfisis y la epífisis, es decir entre los extremos de los huesos largos) son diferentes de la seudoartrosis localizadas en las diáfisis, ya que en las metáfisis se encuentra hueso esponjoso (de menor densidad al hueso cortical que se encuentra en las diáfisis) y al estar cercano a la articulación que frecuentemente desarrolla rigidez o anquilosis, los esfuerzos de movilidad terminan moviendo el sitio de la seudoartrosis y no la articulación lo que dificulta enormemente la fijación quirúrgica estable para inmovilizar la seudoartrosis debido a que los implantes no quedan tan firmemente fijos al hueso esponjoso para neutralizar los esfuerzos de movilidad, por lo que se requiere la liberación quirúrgica de la articulación o incluso la fusión completa de la misma.

Evaluación Radiológica de la Consolidación Ósea. Las tomas habituales para el tobillo incluyen las proyecciones antero-posterior (AP) y lateral. Para visualizar mejor la mortaja se practica la proyección AP en rotación interna de 20°. Y los hallazgos radiográficos se llevarán a cabo e este estudio en base a la Clasificación de Montoya ⁽⁵²⁾.

Grado 0	Presencia de fractura después del tratamiento sin observar cambios radiológicos.
Grado 1	Reacción perióstica sin formación de callo o borramiento del 25% del trazo de fractura.
Grado 2	Formación de callo óseo o borramiento del 50% del trazo de fractura.
Grado 3	Callo óseo formado
Grado 4	Desaparición del trazo de fractura independientemente de la formación de callo óseo.
*Montoya AJ. “Tratamiento de las fracturas de diáfisis tibial”. Tesis de recepción de grado México DF IMSS-UNAM 1977 28-30.	

Factores de crecimiento.

Plaquetas. Las plaquetas forman un rol muy importante en la primera etapa de la consolidación, la inflamación, como productoras del coágulo para limitar sangrado o como liberadoras de factores de crecimiento (TGF- β), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), citoquinas y proliferación de fibroblastos así como diferenciación celular. Siendo el PRP un concentrado de éstas, se crea un ambiente superfisiológico. ^(53, 54, 55, 56)

Las plaquetas son células sanguíneas enucleadas contenidas en el plasma sanguíneo, y aunque poseen una estructura compleja, son pequeños discos redondos u ovales de 2 a 4 μ m de diámetro cuya concentración normal en sangre oscila entre 150.000 y 300.000 por microlitro ⁽⁵⁷⁾. En ellas se encuentran los llamados gránulos alpha a que contienen un grupo de factores de crecimiento (FC) que, al liberarse, hacen posible la multiplicación y el desarrollo de las células endoteliales vasculares, de las células musculares lisas y de los fibroblastos, y ejercen múltiples efectos sobre los fenómenos de remodelación celular ^(58, 57), permitiendo que interactúen recíprocamente con los leucocitos y con las células endoteliales para modular la reacción inflamatoria en los procesos de cicatrización y de regeneración tisular ⁽⁵⁸⁾. La mayoría de éstos (FC) son proteínas de bajo peso molecular que varían entre 1.000 y 4.000 daltons. Cada factor posee un tejido u órgano sobre el cual actuar, aunque todos los tipos de células responden a uno o más factores al mismo tiempo ⁽⁵⁹⁾. Las plaquetas tienen una semivida útil de 8 a 12 días, al final de la cual acaba su ciclo vital y después son eliminadas de la circulación principalmente por el sistema de macrófagos tisulares ⁽⁵⁸⁾.

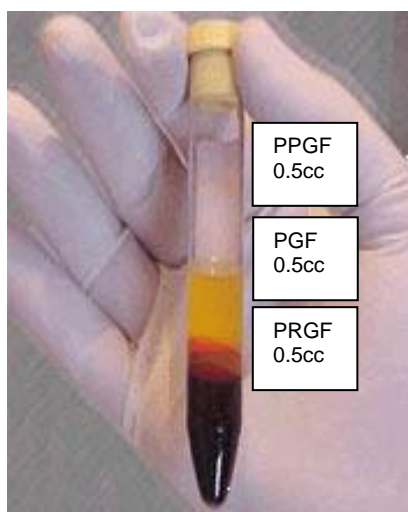
Plasma Rico en Plaquetas (PRP). El PRP es una concentración autóloga de plaquetas humanas en un volumen pequeño de plasma que representan un aumento de plaquetas sobre la línea normal, siendo así una fuente de fácil acceso a los (FC) contenidos en ellas, permitiendo así acelerar y mejorar los procesos de cicatrización y de regeneración tisular ⁽⁵⁷⁾.

Contiene un número favorablemente elevado de plaquetas y presenta un pH entre 6.5 y 6.7 y al ser autólogo, se encuentra libre de enfermedades transmisibles y no puede causar reacciones de hipersensibilidad. La cuenta de plaquetas requerida en un coágulo para calificar como PRP puede ser discutible, pero se estima una concentración de aproximadamente 1 millón de plaquetas/dL, o de 4 a 7 veces sobre su cuenta (usualmente 200.000 plaquetas/dL) ⁽⁶⁰⁾. Un coágulo de sangre normal contiene 93% de células de rojas, 6% de plaquetas y en algunos casos menos de un 1% de células blancas; en contraste, un coágulo de PRP contiene 94% de plaquetas, sólo un 5% de células rojas y un 1% de células blancas. Lo cual traduce esta alteración de las proporciones celulares de la estirpe que no estimulan la cicatrización (células rojas) por las que si estimulan todas las fases de la cicatrización (plaquetas), es lo que explica su habilidad en reforzar la regeneración tisular. La

estrategia simple y beneficiosa del PRP es aumentar las acciones de los FC en regenerar los tejidos a través del aumento de la cantidad de plaquetas ⁽⁶¹⁾.

Obtención y Activación del Plasma Rico en Plaquetas. Se debe tener presente que cualquier dispositivo de PRP debe procesar una concentración aproximada de 1.000.000 plaquetas / μ L en 5 ml de volumen de sangre; éste debe ser un proceso viable, estéril y libre de pirógenos para que las plaquetas se mantengan ilesas ⁽⁶¹⁾. La obtención de las plaquetas y su concentración se inician con asepsia y una técnica con mínimo traumatismo para obtener un pequeño volumen de sangre, normalmente entre unos 10-60 ml, dependiendo de la extensión y el tipo de cirugía ⁽⁶⁰⁾. La sangre se coloca en tubos estériles o bolsa con un anticoagulante, se prefiere el Citrato Fosfato de Dextrosa (CDP), debido a que éste preserva la integridad de la membrana plaquetaria, hecho de vital importancia, ya que los factores de crecimiento son excitados activamente ^(61, 62). Durante este proceso ocurre la formación de la molécula proteica y la formación de su estructura terciaria, de cuya integridad depende su actividad y efectividad. Se centrifuga el plasma en una centrífuga digital de banco de sangre (Centrífuga BECKMAN COULTER modelo J6MI) que permita controlar los parámetros de tiempo y velocidad. El tiempo de centrifugación será de 10 minutos a 4.000 rpm, a temperatura ambiente. El plasma luego es separado mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias en las fracciones obtenidas en cada 500 microlitros (0,5 cc.), en sus tres componentes básicos en función a su densidad del menos denso al más denso: Plasma pobre en plaquetas (PPP) primero, plasma rico en plaquetas (PRP) de segundo y por último las células rojas (CR) que son las más densas. El componente del PPP es el plasma acelular, que cuenta con aproximadamente 200 cc de volumen, el componente de las células de sangre rojas se condensa esencialmente y cuenta con aproximadamente 180 cc de volumen.

Gráfico No. 1: Separación de la sangre en sus tres componentes básicos en función de su densidad. (Tomado de: <http://profesional.medicina.com/fmc>).



El PRP es el plasma con un número concentrado de plaquetas y células de sangre blancas ^(5, 60, 61). Con una pipeta de 500 microlitros se aspira la fracción 1 y se traslada a un tubo estéril, previamente etiquetado, donde se reunirá todo el PPGF, repitiéndose el proceso con todos los tubos procedentes de la centrifugación. Con la misma pipeta (diferente punta estéril), se aspira la fracción 2 de todos los tubos y al igual que con la fracción 1, se lleva a otro tubo estéril etiquetado, que contendrá entonces, un plasma con una concentración

de plaquetas similar a la de la sangre periférica (PGF). Para la fracción 3 se realiza un



pipeteado más cuidadoso, con una pipeta de 100 microlitros, para evitar las eventuales turbulencias que se puedan producir, y de este modo no aspirar los hematíes ni la serie blanca. Se repite este proceso colectándose lo obtenido en un tercer tubo estéril y etiquetado, el cual contendrá el PRGF. Este segundo giro suave produce el PRP y lo separa del plasma pobre en plaquetas (PPP) ambos procedimientos se realizan en un tiempo total de 15 minutos aproximadamente ⁽⁶⁰⁾.

Gráfico No. 2: Fracciones de la separación del plasma.

(Tomado de: <http://profesional.medicina.com/fmc>).

Acto seguido, se lleva a cabo la activación y agregación plaquetaria. Para ello, se procede a añadir 50 microlitros de cloruro cálcico al 10% por cada cc. de PRGF. Luego de 5 a 8 minutos se obtendrá el coágulo, tiempo que variará en relación inversa al número de plaquetas. Si se desea obtener un efecto de presentación en "gel", como lo es en este caso, se pueden mezclar 2 cc. de sulfato cálcico con 1 cc. de PRGF para, luego de 5 minutos, obtener un material gomoso de fácil manipulación. Este material además posee propiedades osteoconductoras ⁽⁶³⁾. Al mezclar el PRGF con cloruro cálcico se activa la trombina endógena y se transforma el fibrinógeno en fibrina. En un principio se forma la malla de fibrina y se activan las plaquetas, las que inicialmente dispersas, poco a poco se van agregando uniéndose entre sí, provocando cambios en su citoplasma para luego liberar el contenido de sus gránulos alfa. El coágulo recién formado es una verdadera esponja empapada en factores de crecimiento y otras citoquinas. Esta última fase se puede catalizar manteniendo el coágulo a 37° C. El coágulo de fibrina tiene una consistencia tal, que casi permite ser suturado. Para la obtención de fibrina podemos, obviamente, utilizar el PRGF, resultando una malla de gran volumen, pero también se puede utilizar las fracciones menos concentradas, con las que se obtienen, sí, volúmenes menores. Por ello, se deben conservar todas las fracciones de plasma obtenidas. El PRP debe permanecer estéril para que las plaquetas sean viables y bioactivas durante las próximas 8 horas desde que se obtuvieron a temperatura ambiente ⁽⁶³⁾.

Técnicas de Centrifugado.

No se aconseja almacenar este concentrado por más de 8 horas, ya que su viabilidad no se ha probado en horarios extendidos a este tiempo y la congelación puede lesionar o romper las membranas de las plaquetas ⁽⁶³⁾.



Gráfico No. 3: Proceso de centrifugación del PRP. Centrifuga BECKMAN COULTER.

Se realizó un estudio comparativo de cuatro protocolos para la obtención de PRP, reportando como resultados que el mayor número de plaquetas obtenido equivalente a un promedio de 191.31 % del conteo promedio inicial fue contado en el PRP obtenido según el protocolo número 4 propuesto por García y col (2005), seguido por el número 1 de Anitua y Andía (2000) donde se obtuvo un promedio de 90,31 %, luego el número 3 de Okuda y col (2003) y Kawasey col (2003) con un promedio del 31.74 %, y por último, el número 2 de la técnica de De Obarrioy col (2000) y Camargo y col (2002) con un conteo promedio de 5.29 %. Obarrio y col (2000) y Camargo y col (2002) con un conteo promedio de 5.29 %⁽⁶³⁾.

TABLA Nº 2: Autores de los protocolos utilizados⁽⁶³⁾.

PROTOCOLO	CENTRIFUGADO	RECENTRIFUGADO DE PLASMA
1	1800 rpm 8 min	NO
2	5600 rpm 6 min	NO
3	2400 rpm 10 min	3600 rpm 15 min
4	1800 rpm 8 min	1800 rpm 8 min

TABLA 3: Descripción de la centrifugación de los protocolos utilizados⁽⁶³⁾.

PROTOCOLO	AUTORES
1	ANITUA y ANDÍA (2000)
2	DeOBARRIO y col (2000) CAMARGO y col (2002)
3	OKUDA y col (2003) KAWASE y col (2003)
4	GARCÍA y col (2005)

Uso de productos biológicos como tratamiento.

Uso de PRP en C.P.R, Maxilofacial, Veterinaria y en Ortopedia (Tendinosis, Artroscopia, Fracturas).

A finales de los años noventa, Whitman y col (1997) introdujeron el uso del PRP en el área de la cirugía bucal, el cual ha sido aceptado ampliamente como una nueva biotecnología que

es parte del interés creciente en la ingeniería tisular y la terapia celular actual, aunque se considera a Robert Marx como uno de los emprendedores de esta nueva biotecnología.

A pesar de que la estabilización mecánica ha sido un sello distintivo del manejo quirúrgico ortopédico, la ortobiología juega un papel cada vez mayor. El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un volumen de la fracción de plasma de sangre autóloga con concentraciones de plaquetas por encima de línea de base. Los gránulos alfa de las plaquetas son ricos en factores de crecimiento que desempeñan un papel fundamental en la cicatrización de los tejidos, como el factor transformador-beta de crecimiento, factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de plaquetas. Actualmente, el PRP es usado en varios campos quirúrgicos para mejorar la cicatrización ósea y de tejidos blandos mediante la colocación de concentraciones suprafisiológicas de plaquetas de origen autólogo en el sitio del daño tisular. El PRP es fácil de obtener y sus beneficios y avances mostrados son prometedores para nuevos enfoques de tratamiento regenerativo ⁽⁶⁴⁾.

Se ha planteado el empleo del PRP para el relleno de defectos óseos producto de la enfermedad periodontal, como complemento de la regeneración ósea guiada y en la estimulación de la regeneración de los tejidos blandos periodontales ⁽⁵⁹⁾. Otros estudios han comunicado una disminución de la expresión de genes para la regulación de la diferenciación de osteoblastos y de los niveles locales de factor de crecimiento derivado de plaquetas que induce menores tasas de proliferación celular ⁽⁶⁵⁾. Se han efectuado otros estudios para evaluar el posible uso de adyuvantes a fin de aumentar la consolidación de fracturas en el modelo de rata diabética ⁽⁶⁶⁾. Gebauer et al., señalaron que, aunque el ultrasonido pulsado de baja intensidad no ejerció ningún efecto sobre el grado de proliferación celular inicial en el callo de fractura, fue posible mejorar de manera significativa las propiedades biomecánicas del callo por aumento de la producción de matriz ($p = 0,0219$ para el momento de fuerza y $p = 0,0211$ para la rigidez) ⁽⁴⁹⁾. Gandhi et al., mostraron que la administración local de insulina (sin afectar la hiperglucemia sistémica) normalizaba los parámetros tanto tempranos (proliferativos y condrogénicos) como tardíos (mineralización y resistencia biomecánica) de consolidación de fracturas en ratas ⁽⁶⁶⁾. Sobre la base de estos hallazgos, se concluyó que la insulina por sí misma desempeña un papel directo en el proceso de curación. Otro estudio de Gandhi et al. comunicó que la administración local de plasma rico en plaquetas normalizaba los parámetros tempranos (proliferación celular y condrogénesis) y tardíos (resistencia mecánica) de consolidación de fracturas en el modelo de rata diabética ⁽⁶⁷⁾.

Existe controversia acerca de si el PRP por sí sólo puede desencadenar tales efectos sobre el hueso, o bien es un mero complemento del injerto óseo. Al-Sukhun ⁽⁶⁹⁾ estudia el relleno de defectos mandibulares en pacientes tras resección tumoral y afirma que radiológicamente a los 3 meses hay una mayor obliteración de estos espacios en los pacientes en los que se empleó el PRP asociado a injerto. Dallari y colaboradores ⁽⁷⁰⁾ estudian la curación de defectos en hueso trabecular de conejos, concluyendo que las mejores tasas de curación se obtienen con la combinación de PRP con células estromales de médula ósea y/o injerto óseo

congelado, más que con el PRP de manera aislada. En la misma línea, Sarkar ⁽¹³⁴⁾ afirma, tras su experimento en diáfisis de huesos largos de ovejas, que el PRP requiere la adición de autoinjerto, células precursoras o factores osteoinductivos para ser efectivo en el relleno de defectos críticos óseos (>2.5 cm). Algunos autores opinan que el único beneficio es la mejora en cuanto a la manipulación del injerto pues se obtiene una mayor compactación al mezclarlo con el complejo PRP-trombina ⁽⁶⁴⁾.

En cuanto al uso del PRP en fusiones espinales, los resultados observados en la literatura despiertan controversia. Varios estudios desaconsejan su uso al objetivar que añaden coste a la cirugía y no obtienen mayores tasas de fusión que usando solamente injerto autólogo ^(71, 72). Sin embargo, otros autores se inclinan al otro lado de la balanza. Jenis, en un estudio aleatorizado controlado en pacientes con espondilolistesis grado I y/o enfermedad discal degenerativa en los que se practicó fusiones intersomáticas de 1 ó 2 niveles antero-posteriores con injerto autólogo o PRP asociado a aloinjerto, concluye que el PRP con aloinjerto adecuado es una alternativa razonable al autoinjerto, con resultados equivalentes a este último radiográficos y clínicos, evitando la morbilidad de la extracción de injerto de cresta ilíaca ⁽⁷³⁾. Otros como Akeda ⁽⁷⁴⁾ sugieren, tras su estudio en discos intervertebrales en cerdos, que el PRP administrado de manera local podría beneficiar la reparación del disco intervertebral. Sus resultados en cerdos muestran que el PRP es efectivo en la estimulación de la proliferación celular y del metabolismo de la matriz extracelular del disco, sobre todo en las células del anillo fibroso. Pratsinis y Kletsas documentan que PDGF, FGF-beta e IGF-1 estimulan la proliferación de células del disco intervertebral bovino ⁽⁷⁵⁾.

Por otra parte, el plasma rico en plaquetas (PRP), al contener altas concentraciones de plaquetas y leucocitos, que desempeñan un papel clave en el sistema de defensa del huésped a los antimicrobianos, se ha empleado recientemente en la evaluación de la eficacia antimicrobiana in vitro e in vivo a fin de proporcionar la base experimental para la prevención y el tratamiento de las infecciones óseas ⁽⁶⁸⁾.

III. JUSTIFICACION

La fractura luxación de tobillo en pacientes diabéticos es una patología cada vez más frecuente en el servicio de pie y tobillo del Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Distrito Federal, constituyendo el 19.5 % de los casos atendidos en el año 2009. En el año 2009 se registró un ingreso al servicio de pie y tobillo de 1086 pacientes, el 17.5% portadores de DM2. Del total de ingresos, 644 pacientes con diagnóstico de fractura luxación de tobillo (59.3%); y 126 de ellos (19.5%) con DM2 asociada. Con un reporte del 50% de complicaciones en estos pacientes.

La gravedad de las complicaciones neuropáticas de la diabetes está directamente relacionada con la falta de control y con la cronicidad de las anormalidades del metabolismo de la glucosa⁽²⁰⁾. El proceso de cicatrización alterado en los pacientes diabéticos influye de manera determinante en aquellos que presentan fractura luxación de tobillo ya que condiciona un retardo en la cicatrización de las heridas del abordaje quirúrgico, infección y dehiscencia y retardo en la consolidación ósea lo que a su vez incrementa los costos en su atención e incapacidad prolongada en aquellos pacientes en edad productiva.

En las últimas dos décadas, los avances en la comprensión de la fisiopatología del proceso de cicatrización ha estimulado la aparición de diferentes estrategias terapéuticas como el uso de agentes biológicos, de los cuales, el plasma rico en plaquetas (PRP) es uno de los más utilizados en ensayos clínicos para el tratamiento, justificándose su uso en base a las propiedades del mismo.

Hoy día, el PRP no es empleado de manera regular para el tratamiento de fracturas con el fin de acelerar la consolidación o evitar su retardo, particularmente en pacientes diabéticos, debido a que la evidencia publicada aún no es lo suficientemente convincente, sin embargo, en base a la fisiología celular y la fisiopatología de las complicaciones de la diabetes, creemos que existe un potencial efecto benéfico en su empleo con un mínimo o nulo efecto adverso.

De acuerdo a los índices tan elevados de complicaciones y retardo en la consolidación ósea en pacientes diabéticos, aparece la inquietud de encontrar un método seguro, económico y de fácil acceso para disminuir las complicaciones. Dichas características las encontramos en el Plasma Rico en Plaquetas, por lo que nos propusimos realizar un estudio clínico para demostrar la eficacia del plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las fracturas luxaciones de tobillo, contribuyendo así en un mejor manejo del paciente en cuanto a la evolución clínica y de la patología.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El uso de plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de los pacientes con neuropatía diabética disminuye la incidencia del retardo en la cicatrización de las fracturas luxaciones de tobillo comparado con los pacientes en los que no se utiliza?

V. OBJETIVOS.

V.1 Objetivo General.

Conocer la eficacia del uso de plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las fracturas luxaciones de tobillo en pacientes con neuropatía diabética.

V.2 Objetivos específicos

V.2.1 Primer objetivo

-Determinar si el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) en pacientes con neuropatía diabética disminuye la incidencia del retardo en la cicatrización de las fracturas luxaciones de tobillo en comparación a los que no se aplica.

V.2.2 Segundo Objetivo

- Determinar si disminuye la incidencia de las complicaciones más frecuentes (retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica, dehiscencia, infección, retardo en la consolidación) en pacientes diabéticos con neuropatía cuando se administra PRP que cuando no se administra.

V.2.3 Tercer Objetivo

- Determinar si disminuye el tiempo de consolidación en pacientes con neuropatía diabética y fractura luxación de tobillo cuando se administra plasma rico en plaquetas (PRP) y cuando no se administra.

V.2.4 Cuarto Objetivo

-Determinar de acuerdo al balance de riesgos – beneficios, la indicación del uso de PRP en pacientes con diabetes mellitus con neuropatía periférica y fractura luxación de tobillo (recomendación para el uso cotidiano).

VI HIPÓTESIS.

El uso de plasma rico en plaquetas (PRP) a nivel del foco de fractura en pacientes con neuropatía diabética y fractura luxación de tobillo disminuye la incidencia del retardo de la cicatrización, con ello, las complicaciones y tiempo de consolidación.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

VII.1 Diseño

- Ensayo clínico > Aleatorizado > Experimental.

VII.2 Sitio

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Traumatología " Dr. Victorio de la Fuente Narváez " Instituto Mexicano del Seguro Social, colector 15 s/n col. Magdalena de las salinas, Delegación Gustavo A. Madero México DF.

VII.3 Periodo

Estudio clínico realizado en el periodo del mes de marzo a Julio de 2011.

VII.4 Criterios de Selección.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes diabéticos con neuropatía periférica (positivos para la prueba de monofilamento de nylon de 10g (5,07) de Semmes-Weinstein) con diagnóstico de fractura luxación de tobillo (admitidos en el servicio de Pie y Tobillo del HTVFN).
- Edad no mayor de 75 años
- Cualquier sexo
- Sin tratamiento quirúrgico previo
- Pacientes que continúen su control en consulta externa

Criterios de No Inclusión.

- Pacientes que rechacen participar en el protocolo
- Pacientes con tratamiento quirúrgico previo
- Pacientes con datos de proceso infeccioso local
- Pacientes sin neuropatía diabética
- Pacientes fuera del rango de edad requerido
- Pacientes tratados en otro hospital
- Pacientes con embarazo confirmado

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no acudan a todas sus citas
- Pacientes que fallecieran durante el estudio
- Pacientes con expediente incompleto
- Pacientes que no siguieran indicaciones del tratamiento

- Pacientes que abandonasen el seguimiento en consulta externa.

VII.5 Métodos.

VII.5.1 Metodología.

1. Se seleccionaron 50 pacientes diabéticos con neuropatía periférica y con diagnóstico de fractura luxación de tobillo, positivos para la prueba de monofilamento de nylon de 10 g (5,07) de Semmes-Weinstein.
2. A cada paciente que cumplió con los requisitos previos se le asignó un número tomado de una base de números al azar. A los pacientes cuyo número asignado terminó en “par” se les aplicó el PRP y los que tuvieron número “non” no se les aplicaron. De ésta manera obtuvimos un grupo de 25 pacientes diabéticos con neuropatía periférica con fractura luxación de tobillo a los cuales se les realizó reducción abierta y fijación interna con osteosíntesis; b) Un grupo de 25 pacientes más se trataron con el mismo procedimiento quirúrgico más la aplicación de PRP en el foco de fractura.
3. Se efectuó la toma de 40ml de sangre autóloga concentrados en una bolsa receptora estéril para envío y procesado de hemoderivados para la obtención de PRP (20 g).
4. Se llevó a cabo la estabilización del foco de fractura luxación de tobillo de los pacientes mediante reducción abierta fijación interna con material de osteosíntesis.
5. Posterior a ello, la aplicación de PRP adicionando gluconato de calcio (2:1) directo en el foco de la fractura y herida quirúrgica en pacientes del grupo experimental.
6. Se realizaron valoraciones clínicas y radiológicas por dos ortopedistas en forma independiente a las 2, 6, 10 y 12 semanas del posoperatorio, con la finalidad de evaluar las condiciones clínicas de la piel y el proceso de consolidación en ambos grupos en base a la clasificación de Montoya.
7. Toda la información se almacenó en una cédula de recolección de datos y fue procesada en una base de datos de Microsoft Office Excel® 2007, y el programa SPSS, para realizar análisis estadístico.
8. Validación por dos revisores. Se utilizaron pruebas estadísticas para la evaluación de los interobservadores, con el índice de Kappa.

VII.5.2 Técnica de muestreo

Estudio ambivalente.

VII.5.3 Cálculo del tamaño de muestra

El cálculo de tamaño de muestra para este ensayo clínico aleatorizado se realiza en el programa Epi Info.

- Con un nivel de confianza del 95%; un poder de 80%; relación exposición / no exposición de 1:1; considerando las complicaciones en pacientes diabéticos con fractura luxación de tobillo en un 50%, comparado con el desarrollo de complicaciones en pacientes no diabéticos con fractura luxación de tobillo con un 8%; riesgo relativo de 5.
- Epi info da una muestra de 22 pacientes por grupo.
- Se cierra a 25 pacientes por grupo por probables pérdidas.

VII.5.4 Modelo conceptual

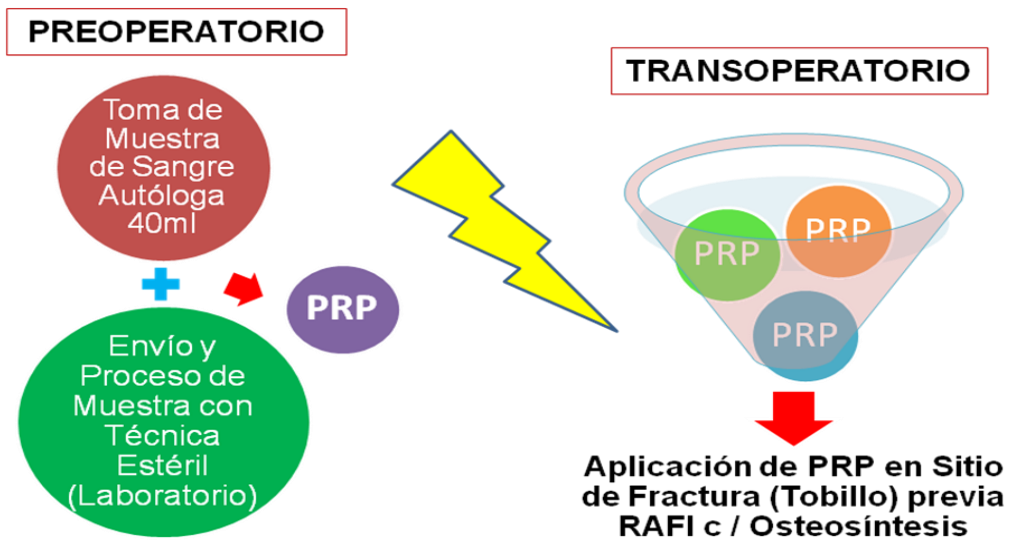


Gráfico 5. Bolsa colectora de sangre autóloga del paciente.

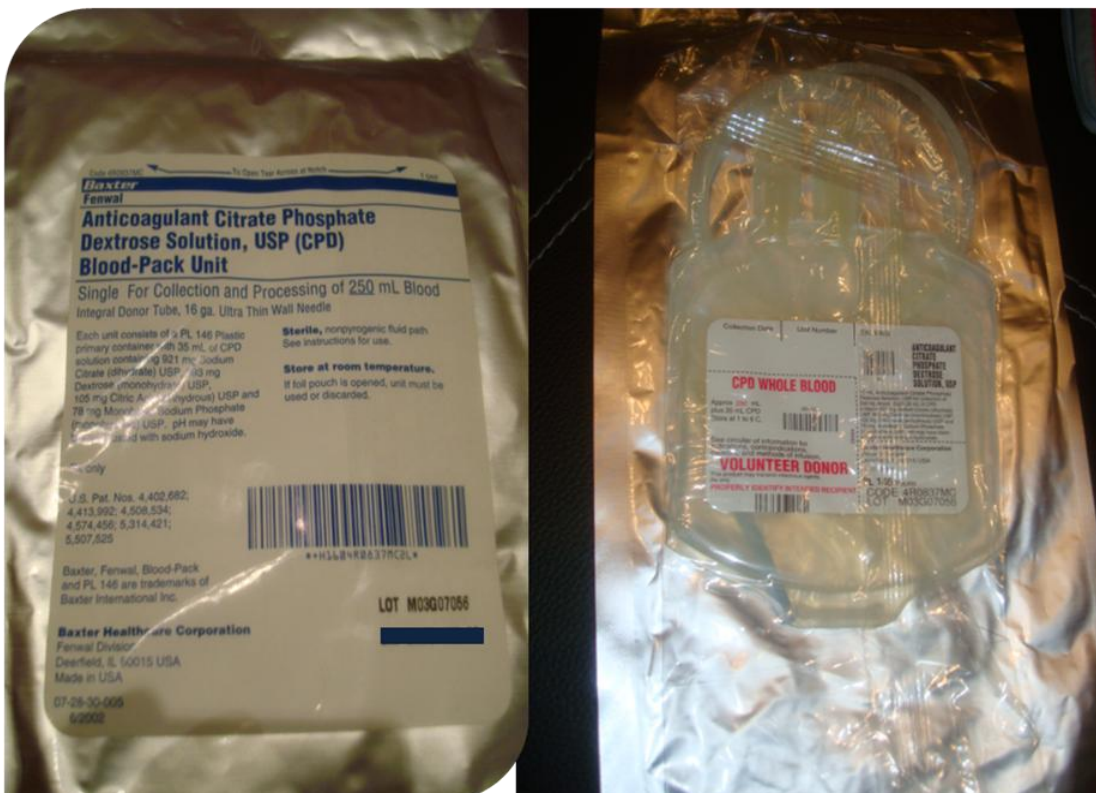
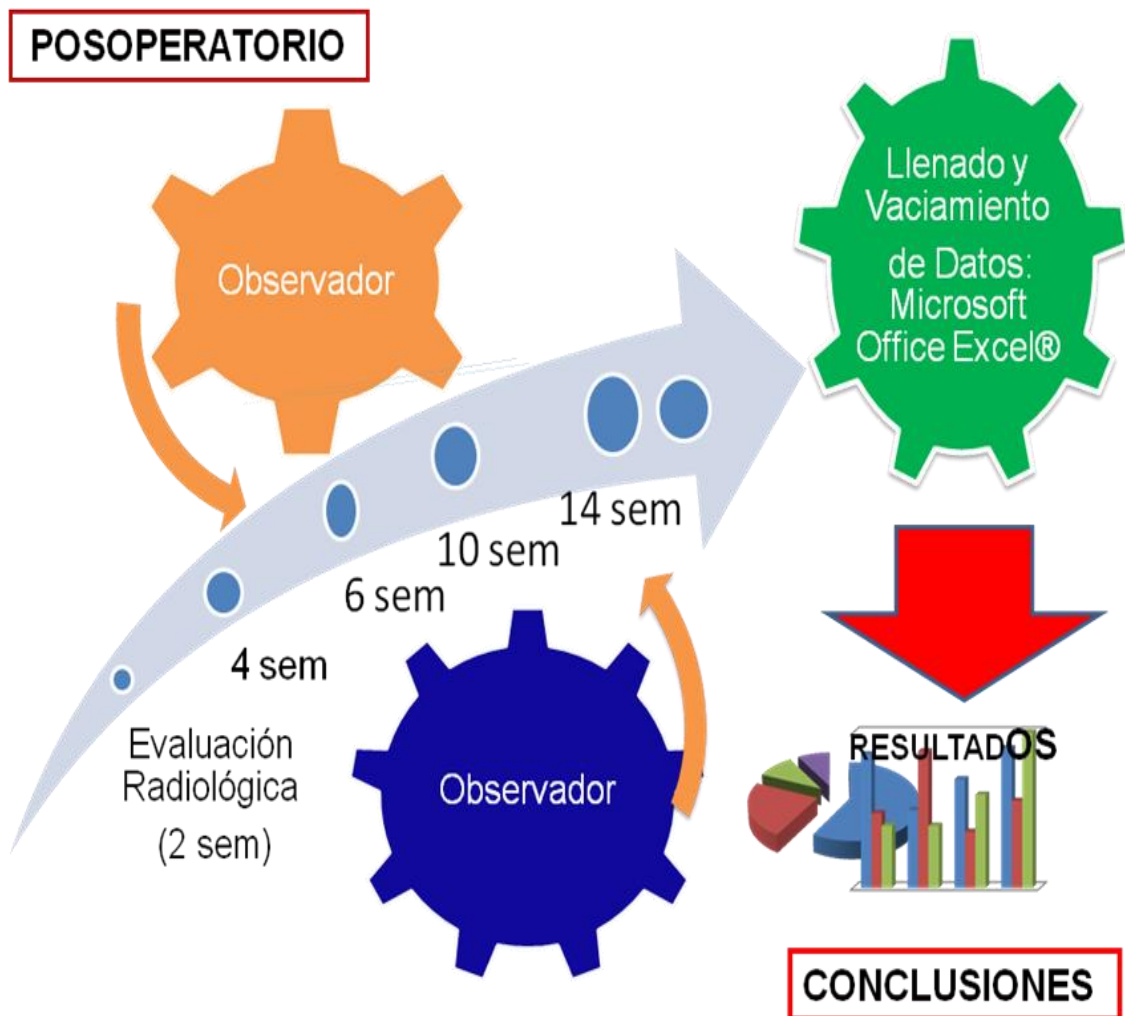




Gráfico 6. Plasma Rico en Plaquetas obtenido, listo para activarse con gluconato de calcio en proporción 2:1.



VII.5.5 Descripción de Variables

Variables Independientes.

Pacientes diabéticos con fractura luxación de tobillo.

Efectividad del uso de Plasma Rico en Plaquetas

Diabetes descontrolada.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Glicemias centrales, glucosuria, prueba de monofilamento de nylon de 10g (5,07) de Semmes-Weinstein positiva.

Definición conceptual: Conjunto de enfermedades que se caracterizan por una insuficiente acción de la insulina endógena, lo que suele provocar hiperglucemia, alteraciones en los lípidos séricos y lesiones neurovasculares periféricas.

Definición operacional: Cuando las cifras de glicemia en ayuno sean igual o mayor a 250 mg/dl, presencia de glucosuria prueba positiva para el monofilamento de nylon de 10g (5,07) de Semmes-Weinstein.

Fractura luxación de tobillo.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: Radiográfica al evidenciar una solución de continuidad ósea.

Definición conceptual: Pérdida de la congruencia articular tibio-peroneo-astragalina con solución de continuidad agregada en peroné y/o epífisis de tibia distal secundario a un accidente donde las fuerzas que la producen superan las estructuras de protección del tobillo.

Definición operacional:

Fractura luxación de tobillo: Daño o afección a cualquier componente de la articulación tibio-peroneo-astragalina secundario a un accidente que se produce de manera súbita.

Eficacia.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: útil o no útil

Definición conceptual: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Definición operacional: Se valorará radiográficamente mediante la presencia de datos de consolidación de acuerdo a la clasificación de Montoya.

Plasma Rico en Plaquetas.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Aplicar o no aplicar.

Definición conceptual: Agentes biológicos (factores de crecimiento), de origen autólogo, que aceleran y modulan los procesos de regeneración y reparación tisular.

Definición operacional: Se aplicará el agente biológico en estado sólido en cantidad de 20g a nivel del trazo de fractura en el transquirúrgico una vez realizada la reducción y estabilización.

Variables Dependientes:

Incidencia en la presencia o ausencia de complicaciones.

Incidencia.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua

Definición conceptual: Influencia o repercusión.

Definición operacional: Número de casos ocurridos. La incidencia de complicaciones.

Presencia o ausencia de complicaciones:

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: si, no

Definición conceptual: Acto de estar o falta de algo.

Definición operacional: Presentación o privación de retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica u ósea o infección asociada.

Dehiscencia de la herida quirúrgica.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: si se presenta, no se presenta

Definición conceptual: Apertura natural o espontánea de la herida quirúrgica.

Definición operacional: Proceso patológico que consiste en una interrupción parcial o total de las capas de una herida quirúrgica.

Infección de la herida quirúrgica.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: si se presenta, no se presenta

Definición conceptual: Acción y efecto de infectarse una herida quirúrgica.

Definición operacional: Invasión del organismo huésped por microorganismos que pueden causar condiciones patológicas o enfermedades que ocurren en el lugar de una incisión quirúrgica.

Retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: si se presenta, no se presenta

Definición conceptual: Demora, tardanza o detención para completar la curación de una herida quirúrgica, hasta que queden bien cerradas.

Definición operacional: Proceso biológico que cursa con demora o detención temporal de la restauración de la integridad tisular a nivel de la incisión quirúrgica.

Retardo en la consolidación.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: si se presenta, no se presenta

Definición conceptual: Demora en dar firmeza y solidez a algo que antes se había roto.

Definición operacional: Proceso biológico que cursa con demora o detención temporal de la restauración fisiológica del tejido óseo y la función después de una fractura, que involucra la formación del callo óseo y que puede evolucionar a pseudoartrosis.

Variables demográficas

a) Edad.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Continua

Descripción conceptual: Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.

Descripción operacional: El estudio será realizado en pacientes adultos maduros no mayores de 70 años de edad.

b) Sexo.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Masculino, femenino

Descripción conceptual: Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.

Descripción operacional: El estudio será realizado en pacientes adultos maduros no mayores de 70 años de edad, tanto masculinos como femeninos.

VII.5.6 Recursos humanos.

Participarán en éste estudio el siguiente personal médico: Dr. Ugo Manrique Peredo, Dra. Iliana Margarita Gómez Silva, Dr. José Alberto Sánchez Cañas.

VII.5.5 Recursos materiales.

Equipo de cómputo con acceso a Internet.

Material quirúrgico y de osteosíntesis.

Vendas de guata y yeso.

Bolsas estériles especiales para recolección y procesamiento de toma de muestras de hemoderivados.

Centrífuga BECKMAN COULTER modelo J6MI.

Monofilamento de nylon de 10g (5,07) de Semmes-Weinstein.

Acceso a archivos del Hospital de Traumatología de la UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez" IMSS, D.F. México.

Lápices.

Hojas de papel Bond.

Impresora.

Hojas de registro (hojas de captación de la información).

Áreas físicas: aulas del Hospital de Traumatología " Dr. Victorio de la Fuente Narváez, IMSS.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este proyecto de investigación será sometido a revisión del Comité de Investigación y Ética del Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de La Fuente Narváez”. Todos los pacientes a evaluar se les otorgará una carta de Consentimiento informado para realizar mencionado estudio y de esta manera recolectar datos tanto clínico como radiológicos de interés.

Al no perjudicar la evolución natural de la enfermedad de ningún paciente y al optimizar los recursos provistos por las instituciones de salud, como las bases de datos gestionadas por el IMSS y la UNAM, se cumple con las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del IMSS, SSA, así como de la Declaración de Helsinki, revisada en Edimburgo en el año 2000.

Dado que la investigación para la salud, es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y la sociedad en general; para desarrollar la tecnología e instrumentos clínicos mexicanos en los servicios de salud para incrementar su productividad. Conforme a las bases establecidas, ya que el desarrollo de la investigación debe atender los aspectos éticos que garanticen la libertad, dignidad y bienestar de la persona sujeta a investigación, que a su vez requiere de establecimientos de criterios técnicos para regular la aplicación de procedimientos relativos a la correcta utilización de los recursos destinados a ella; que sin restringir la libertad de los investigadores en la investigación en seres humanos de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, debe sujetarse a un control de seguridad, para obtener un mayor eficacia y evitar riesgos a la salud de las personas. Por lo que el presente trabajo se llevará a cabo de manera prospectiva y comparativa, la cual se realizara con base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación médica para la salud, que se encuentre en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos.

Título segundo: De los aspectos éticos de la Investigación de Seres Humanos, capítulo I, Disposiciones generales. En los artículos 13 y 27.

Título tercero: De la investigación de Nuevos Recursos Profilácticos, de Diagnósticos, Terapéuticos, y de Rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes contenido en los artículos 61 a 64. Capítulo III: De la Investigación de Otros Nuevos Recursos, contenidos en los artículos 72 al 74.

Título Cuarto: De la Ejecución de la Investigación de las Instituciones de Atención a la Salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120.

Así como también acorde a los códigos internacionales de ética: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en

seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, Y enmendada por la 29ª Asamblea Médica de Tokio, Japón, Octubre 1975 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

El presente trabajo se presentara ante el comité local de investigación para su autorización y registro. Mismo que es aceptado, otorgando número de Registro: **R-2011-3401-11**.

IX. FACTIBILIDAD.

Se cuentan con los Recursos Humanos y Materiales para el estudio.

Los recursos financieros serán cubiertos en parte por la institución por el acceso a sus bases de datos, uso de insumos e instalaciones; el resto será provisto por el equipo de investigación.

X. RESULTADOS.

Se realizó un análisis estadístico utilizando los programas Microsoft Office Excel 2007 y Statistics SPSS 19, 2010. ® Para Microsoft Windows, determinando en las variables cuantitativas continuas medidas de tendencia central, estadística descriptiva, sesgo. El cálculo de tamaño de muestra para este ensayo clínico aleatorizado se realizó en el programa Epi Info, con un nivel de confianza IC del 95%; un poder de 80%; relación exposición / no exposición de 1:1; riesgo relativo de 5. Epi info da una muestra de 22 pacientes por grupo, por lo que se cierra a 25 pacientes por grupo por probables pérdidas. Para las variables dicotómicas se determinó mediante chi cuadrada., que se concentraron, de acuerdo al nivel de significancia de cada uno, en cuadros, gráficas y tablas. En la valoración llevada por los observadores, la fiabilidad es asegurada utilizando el Índice de Concordancia o Estadística de Kappa (k) ya que pueden existir diferencias entre los diferentes observadores de la misma evaluación y por el mismo observador en diferentes tiempos para una misma evaluación. Así mismo puede haber cierta equivalencia entre observadores y observaciones esperados que ocurra por casualidad, por lo que se desarrollara para la medición entre observaciones y observadores dicho índice de concordancia.

Tabla 4. En esta tabla se representan los estadísticos descriptivos representativos del estudio.

Estadísticos descriptivos

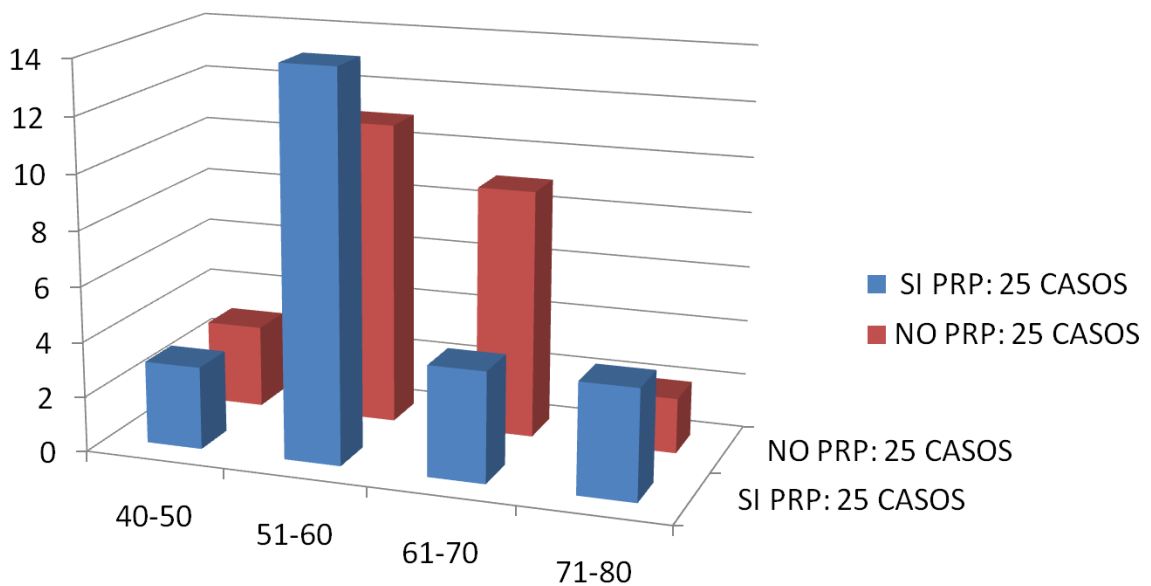
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Cicatrización adecuada PRP	25	1	2	1.12	.332	.110
Cicatrización adecuada NO PRP	25	1	2	1.56	.507	.257
Infección PRP	25	1	2	1.96	.200	.040
Infección NO PRP	25	1	2	1.92	.277	.077
Grado Consolidación PRP	25	1	3	2.76	.597	.357
Grado Consolidación NO PRP	25	1	3	2.44	.768	.590
Sufrimiento cutáneo	25	1	2	1.88	.332	.110
Sufrimiento cutáneo NO PRP	25	1	2	1.56	.507	.257
N válido (según lista)	25					

□ Edad

En la tabla 5 y gráfico 7 se describe la edad de la muestra en cada grupo. Hay una diferencia de casi un año de media entre ambos grupos, sin significación estadística ($p > 0,05$).

	Uso de PRP	N	Media	Rango	Desviación Estándar	Error Estándar	Significación de Prueba T
Edad en años	SIN PRP	25	59,48	49-75	8,2	1,904	,082
	CON PRP	25	58,96	47-72	8,4	2,026	

Tabla 5. Distribución de la edad en los dos grupos. Se indica el valor de p o significación estadística tras la realización de la prueba T de comparación de medias de muestras independientes (sin y con PRP).



Gráfica 7. De barras donde se expone la distribución de la edad en los dos grupos sometidos a estudio. El grupo etáreo que predominó para ambos grupos (PRP y NO PRP) fue el comprendido entre 51 y 60 años de edad con un total de 14 y 11 casos respectivamente, haciendo un 50% del total de la muestra (50 casos).

□ Sexo.

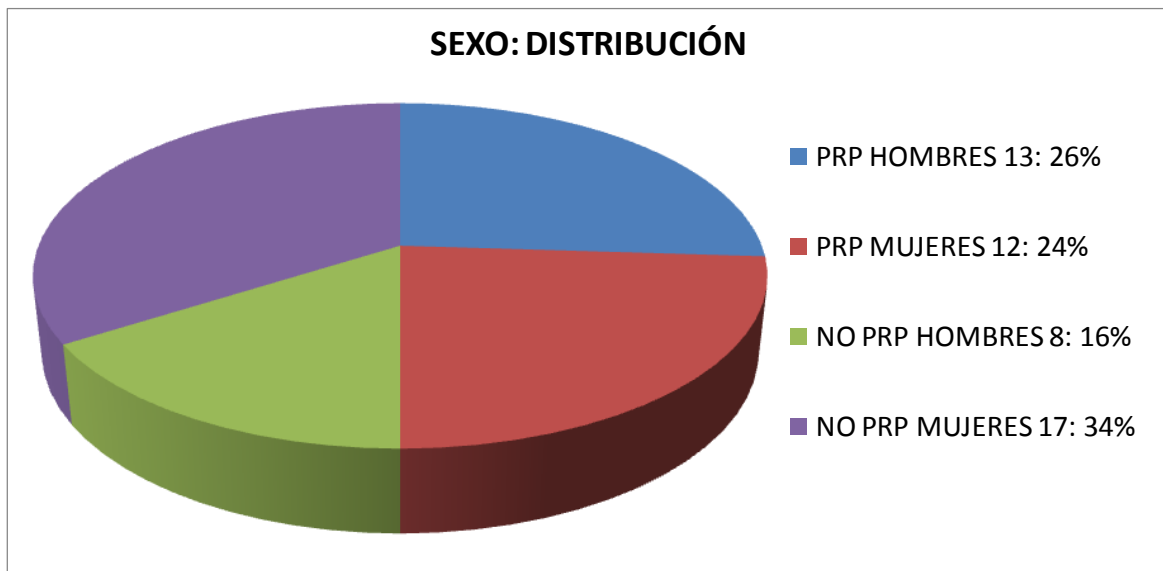
En la siguientes tablas (6 y 6.1) y gráfica (8) se describe su distribución en cada grupo.

Tabla 6.0 Distribución por Sexo		n	%	X ²	n	%	X ²
		SI PRP	50		NO PRP	50	
SEXO	MUJERES	24	24	p = 0.612	34	34	p = 0.896
	HOMBRES	26	26		16	16	

Tabla de contingencia Distribución Sexo PRP * Distribución Sexo NO PRP

		Distribución Sexo NO PRP		Total
		FEMENINO	MASCULINO	
Distribución Sexo PRP	FEMENINO	4	9	13
	MASCULINO	4	8	12
Total		8	17	25 = 50

Tabla 6. Se detallan los porcentajes de cada sexo en la muestra. La distribución es homogénea en ambos grupos. Tras el análisis estadístico mediante la Chi-cuadrado no obtuvimos diferencias significativas entre ambos grupos (el valor de p fue de 0,612).



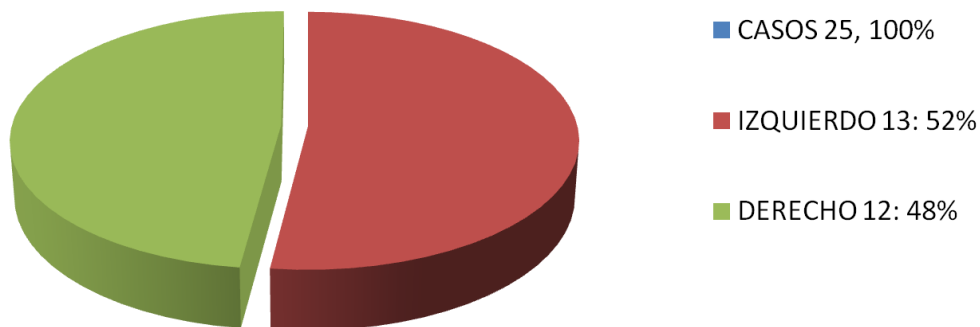
Gráfica 8. El sexo predominante en el grupo en el que no se aplicó PRP es el femenino con un total de 17 casos (34%) y 8 casos de hombres (16%), en comparación al grupo donde se aplicó PRP siendo indistinto, predominando discretamente el masculino con 13 casos (26%) y 12 casos de mujeres (24).

Tabla 7. Distribución de la muestra según el lado del tobillo posoperado. En ambos grupos se produjo una distribución similar.

N = 50		SI PRP	%	NO PRP	%
		n	50	n	50
LADO	DERECHO	12	24	15	30
	IZQUIERDO	13	26	10	20

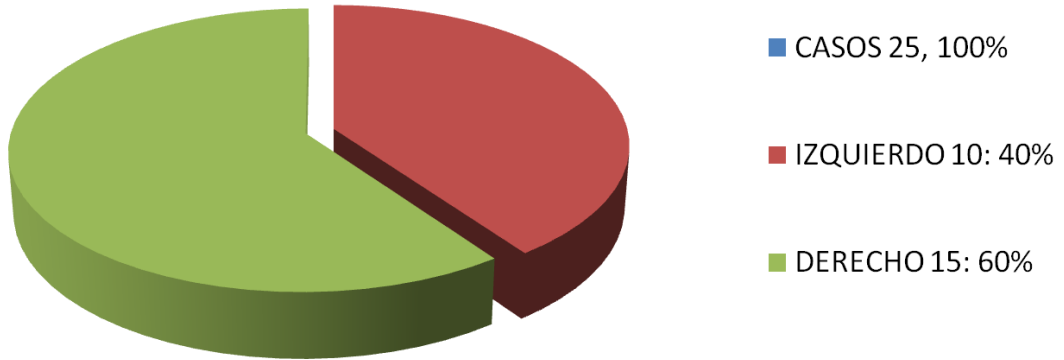
La distribución en el grupo con PRP fue similar, en el grupo control, predominó el lado derecho sobre el izquierdo, sin embargo; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al lado de la intervención tras la aplicación del test Chi-cuadrado ($p=0,462$).

SI PRP: TOBILLO AFECTADO



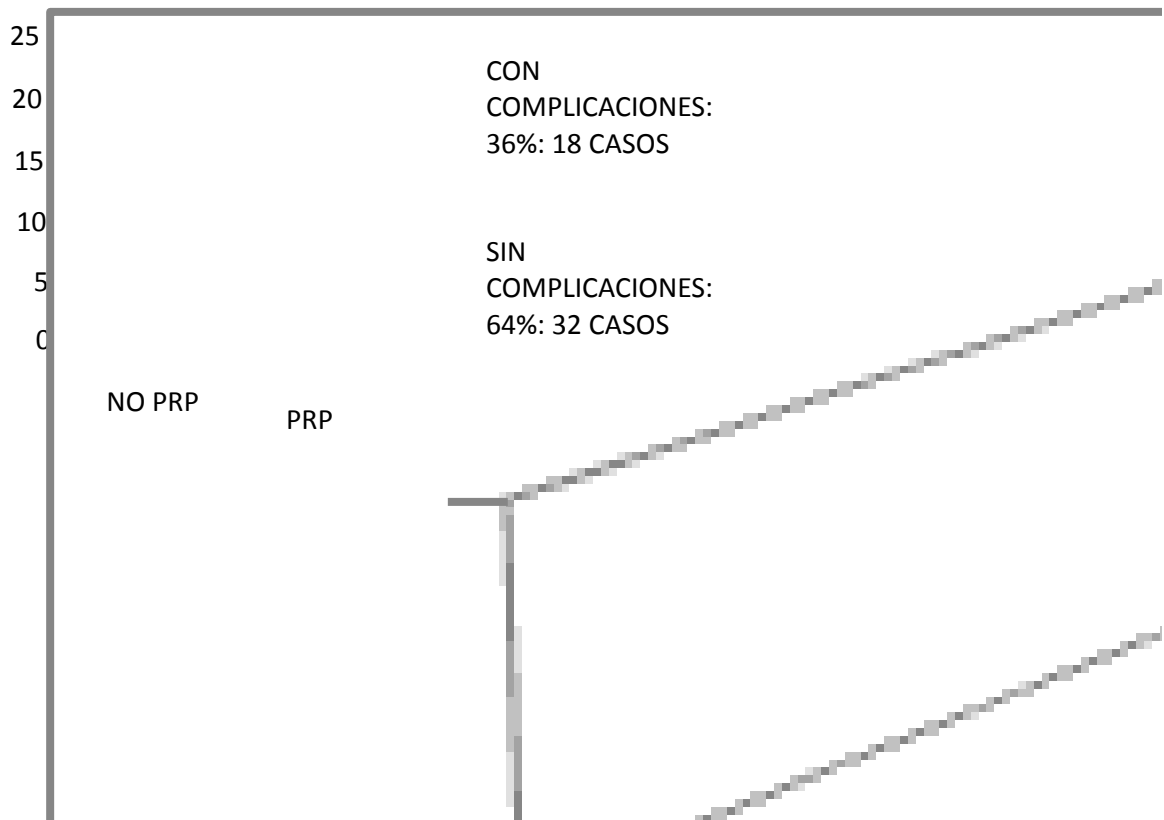
Gráfica 9. En el grupo donde se aplicó PRP la incidencia del tobillo afectado fue casi indistinta, predominando el lado izquierdo en un 52% con respecto al tobillo derecho con 48%.

NO PRP: TOBILLO AFECTADO



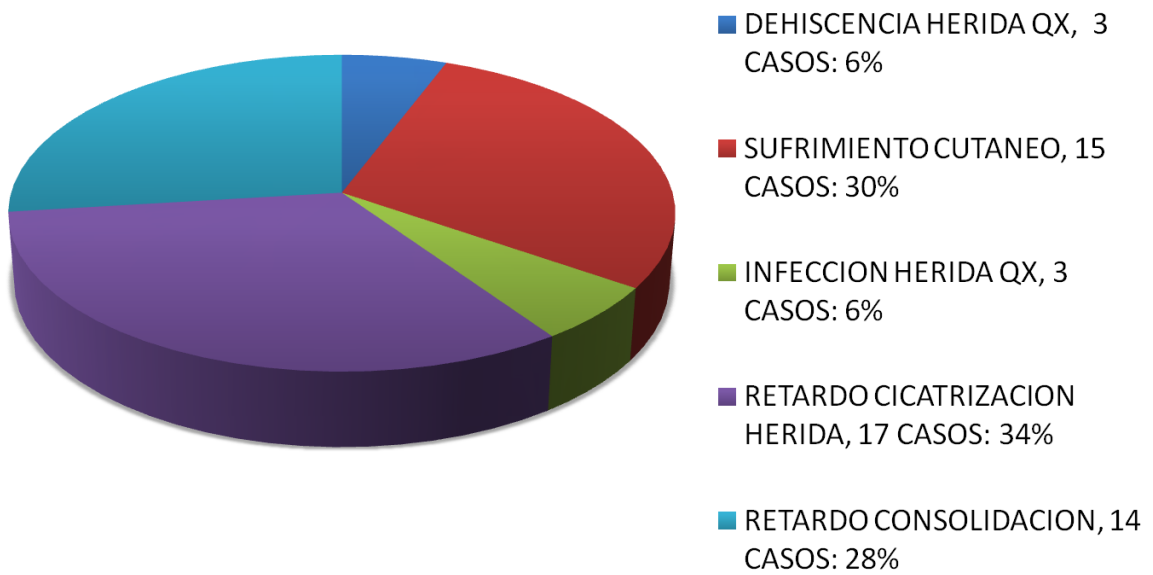
Gráfica 10. En el grupo donde NO se aplicó PRP la incidencia del tobillo afectado fue predominante para el lado derecho en un 60% con respecto al tobillo derecho con un 40%, 10 casos.

De las complicaciones que pudieron ser evaluadas en nuestro estudio de acuerdo al tiempo de evolución, fueron las intraoperatorias, y las que ocurren en el postoperatorio inmediato. Dentro de las complicaciones intraoperatorias que ocurren con más frecuencia son las fracturas de peroné y tibia, lesión de estructuras neurovasculares (vena safena). Entre las complicaciones más frecuentes que ocurren el posoperatorio inmediato podemos mencionar la presencia de sufrimiento cutáneo (flictenas), hematoma, seroma, infección y dehiscencia de la herida quirúrgica, trombosis venosa profunda. Las complicaciones tardías no pudimos abarcarlas.



Gráfica 11. Se reporta del total de 50 pacientes divididos en dos grupos 25 y 25 con y sin aplicación de PRP respectivamente, un resultado significativo en cuanto al número de casos con complicaciones. PRP: 4 casos y no complicados del mismo grupo 21 casos, en comparación al grupo que no se aplicó PRP con un total de complicados de 14 casos y 11 sin complicaciones.

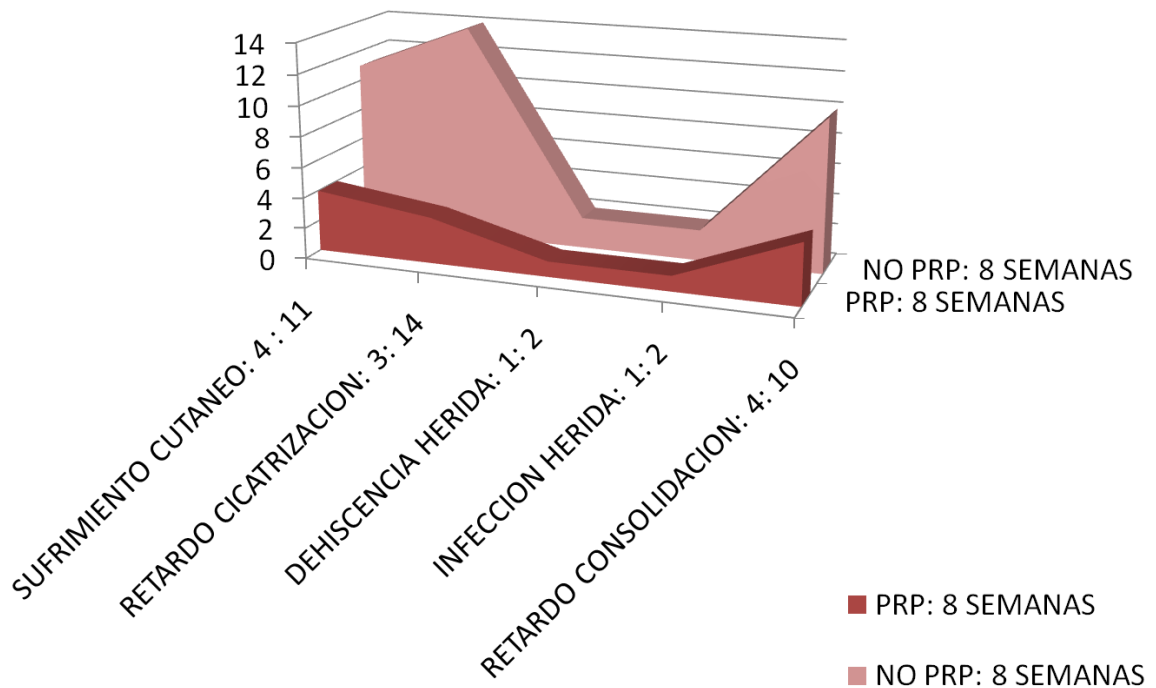
COMPLICACIONES PRESENTADAS EN AMBOS GRUPOS



Gráfica 12. Las complicaciones que se observaron en ambos grupos, en un total de 18 casos y de acuerdo a su incidencia fueron: retardo en la cicatrización de la herida 17 casos, 34%; sufrimiento cutáneo con 15 casos, 30%; retardo en la consolidación, 14 casos, 28%; dehiscencia e infección de la herida quirúrgica en 3 casos, un 6% para cada uno.

Tabla 8. Complicaciones observadas a las 8 semanas.

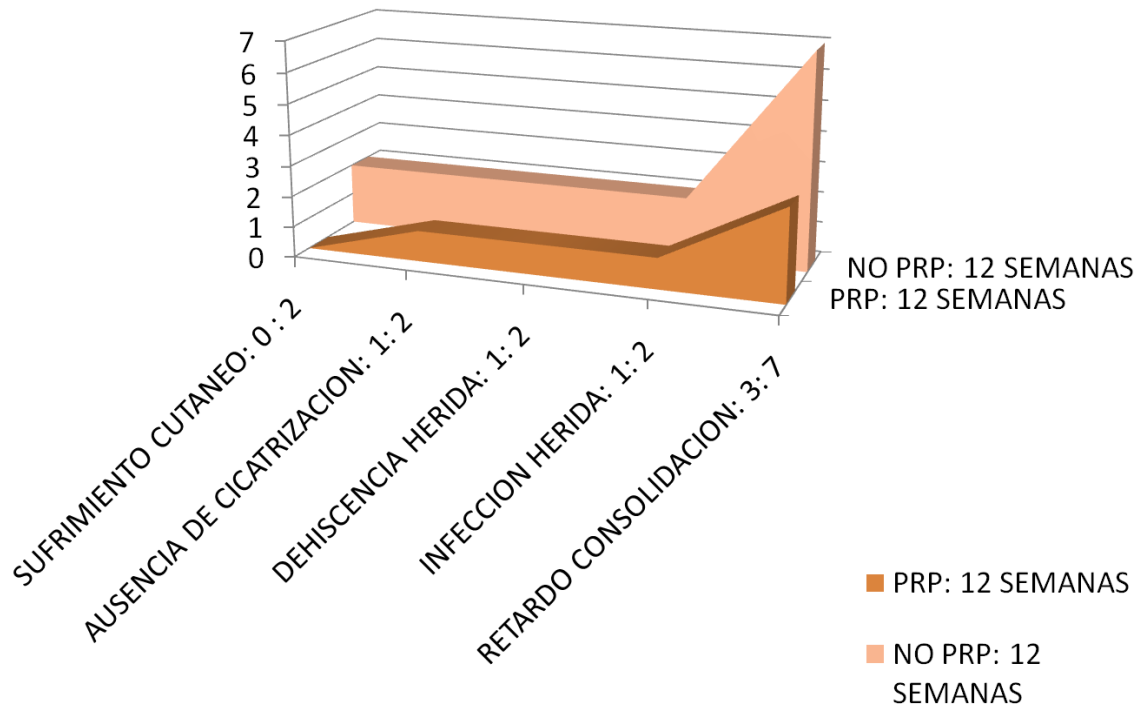
COMPLICACIONES: 8 SEMANAS	n = 18	%	SI PRP		NO PRP	
				%		%
SUFRIMIENTO CUTANEO	15	34	4	26.6	11	73.3
RETARDO CICATRIZACION	17	30	3	17.6	14	82.3
DEHISCENCIA HERIDA	3	6	1	33.3	2	66.6
INFECCION HERIDA	3	6	1	33.3	2	66.6
RETARDO CONSOLIDACION	14	28	4	28.5	10	71.4



Gráfica 13. En los resultados a las 8 semanas, se observa una diferencia significativa en cuanto al número de casos complicados, mostrando menor número de casos con complicaciones por sobre el grupo al que no se aplicó PRP.

Tabla 9. Complicaciones observadas a las 12 semanas.

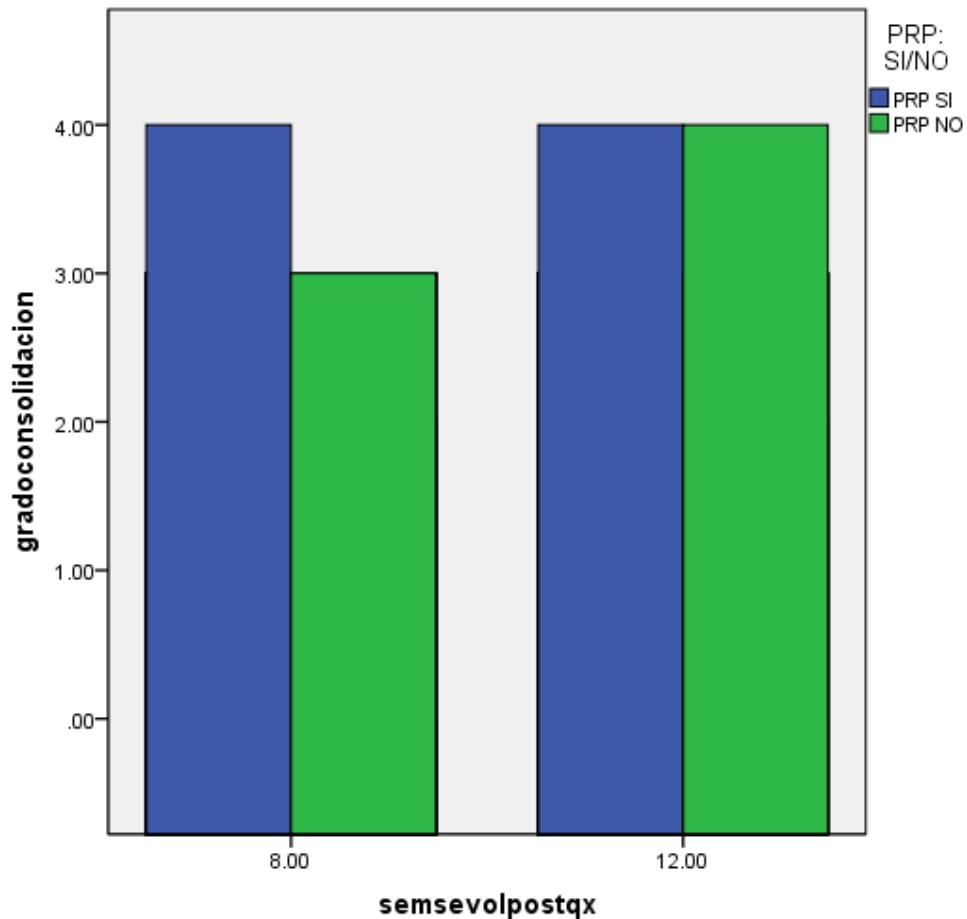
COMPLICACIONES: 12 SEMANAS	n = 18	%	SI PRP		NO PRP	
				%		%
SUFRIMIENTO CUTANEO	2	11.1	0	0	2	100
RETARDO CICATRIZACION	2	11.1	0	0	2	100
DEHISCENCIA HERIDA	3	16.6	1	33.3	2	66.6
INFECCION HERIDA	3	16.6	1	33.3	2	66.6
RETARDO CONSOLIDACION	10	55.5	3	30	7	70



Gráfica 14. A las 12 semanas, no se observan diferencias significativas en cuanto al porcentaje de complicaciones en ambos grupos.

Tabla 10. Semanas Evolución Posquirúrgica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	8.00	26	55.6	52.0
	12.00	24	44.4	100.0
Total	50	100.0	100.0	
Total	54	100.0		



El uso de PRP ofrece mejores resultados clínicos de manera significativa en las primeras 8 semanas del posoperatorio, ($p=0.025$), en cuanto a condiciones de la piel se refiere. A las 12 semanas, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la cicatrización de piel y consolidación ósea en ambos grupos ($p=0.67$).

En cuanto al índice Kappa de Cohen, empleado para evaluar la concordancia entre los dos interobservadores, reportamos como resultados en las variables:

Tablas 11 y 11.1. De contingencia Sufrimiento Cutáneo PRP Interobservador 1 * Sufrimiento Cutáneo PRP Interobservador 2

		Sufrimiento Cutáneo PRP Interobservador 2		Total
		SI	NO	
Sufrimiento Cutáneo PRP Interobservador 1	Si	3	0	3
	No	0	22	22
Total		3	22	25

Tabla 11.1. Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo Kappa	1.000	.000	5.000	.000
N de casos válidos	25			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

El valor de Kappa de 1.0, lo cual indica una concordancia perfecta entre ambos interobservadores.

**Tablas 12 y 12.1. De contingencia Sufrimiento Cutáneo NO PRP Interobservador 1
* Sufrimiento Cutáneo NO PRP Interobservador 2**

		Sufrimiento Cutáneo NO PRP Interobservador 2		Total
		SI	NO	
Sufrimiento Cutáneo NO	SI	11	0	11
PRP Interobservador 1	NO	0	14	14
Total		11	14	25

Tabla 12.1 Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo Kappa	1.000	.000	5.000	.000
N de casos válidos	25			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Valor de Kappa de 1.0, indicando una concordancia perfecta. Este valor (1.0) lo encontramos así mismo en las variables: Sufrimiento cutáneo, cicatrización e infección, tanto en el grupo PRP como en el de NO PRP, como a continuación se demuestra en tablas: 12, 12,1; 13, 13,1; 14, 14,1.

**Tabla 13. De contingencia Cicatrización Adecuada PRP Interobservador 1
* Cicatrización Adecuada PRP Interobservador 2**

		Cicatrización Adecuada PRP Interobservador 2		Total
		SI	NO	
Cicatrización Adecuada	SI	22	0	22
PRP Interobservador 1	NO	0	3	3
Total		22	3	25

Tabla 13.1 Medidas simétricas

	Valor	Error típ. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo Kappa	1.000	.000	5.000	.000
N de casos válidos	25			

Tabla 14. De contingencia Infección NO PRP interobservador 1 * Infección NO PRP interobservador 2

		Infección NO PRP interobservador 2		Total
		SI	NO	
Infección NO PRP interobservador 1	SI	2	0	2
	NO	0	23	23
Total		2	23	25

Tabla 14. Medidas simétricas

		Valor	Error típic. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	1.000	.000	5.000	.000
N de casos válidos		25			

Índice de concordancia Kappa de 1.0.

En cuanto a la consolidación, encontramos los siguientes resultados entre interobservadores:

Tabla 15. De contingencia Grado Consolidación PRP Interobservador 1 * Grado Consolidación PRP Interobservador 2

		Grado Consolidación PRP Interobservador 2			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
Grado Consolidación PRP Interobservador 1	Grado I	1	1	0	2
	Grado II	0	1	1	2
	Grado III	0	0	21	21
Total		1	2	22	25

Tabla 15.1 Medidas simétricas

		Valor	Error típic. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	.826	.182	4.824	.000
N de casos válidos		25			

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 15 y 15.1. Valor de Kappa de .862, concluyendo una concordancia de importante a perfecta, denotando una gran fiabilidad, al igual que en los resultados obtenidos en Grado de consolidación NO PRP que se muestran debajo, en las tablas 16 y 16.1.

Tabla 16. De contingencia Grado Consolidación NO PRP Interobservador 1 * Grado Consolidación NO PRP Interobservador 2

		Grado Consolidación NO PRP Interobservador 2			Total
		Grado I	Grado II	Grado III	
Grado Consolidación NO PRP Interobservador 1	Grado I	2	2	0	4
	Grado II	0	3	3	6
	Grado III	0	0	15	15
Total		2	5	18	25

Tabla 16.1 Medidas simétricas

	Valor	Error tí. asint. ^a	T aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo Kappa	.830	.142	4.870	.000
N de casos válidos	25			

Tabla 16.1. Índice de Kappa de .830, nivel de concordancia de concordancia importante a perfecta.

En el análisis estadístico, no existen diferencias entre ambos grupos en cuanto al grado de consolidación observado ($p > 0,5$ en ambos casos). Mediante el coeficiente de correlación de Pearson hemos relacionado nuestros resultados en cuanto a las complicaciones, tomando énfasis en tejidos blandos y la consolidación, con la clasificación radiográfica de Montoya . En toda la muestra encontramos una asociación lógica entre las variables.

Hasta la fecha el plasma rico en plaquetas no ha demostrado una suficiente evidencia de un alto nivel clínico para el soporte de su uso rutinario. Hubo variantes en este estudio, por ejemplo, el tiempo de seguimiento fue de 12 semanas, pero debemos considerar que el proceso de remodelación óseo continúa por meses. Se debe evaluar a mayor plazo de tiempo a los pacientes para la elaboración de reportes futuros. A pesar de estas limitaciones se mostraron efectos benéficos con el uso de plasma rico en plaquetas en nuestros resultados.

XI. DISCUSIÓN.

Los objetivos de este trabajo han consistido en intentar evaluar el efecto de una sustancia como el Plasma Rico en Plaquetas (PRP), con un teórico efecto osteogénico, en la fijación de fractura luxación de tobillo con material de síntesis en pacientes diabéticos con neuropatía periférica positivos para la prueba de monofilamento de nylon de 10g (5,07 de Semmes-Weinstein), describiendo y analizando cómo se han comportado las condiciones de la herida quirúrgica y el grado de consolidación ósea; así como las complicaciones presentadas durante el periodo de estudio, con un seguimiento clínico y radiológico.

El Plasma Rico en Plaquetas ha sido sugerido como estimulante del crecimiento óseo, sobre todo desde el campo de la cirugía maxilofacial y periodontal, pero también en otras especialidades. Este preparado viene avalado por numerosos estudios que muestran su utilidad en la mejoría de los fenómenos reparativos. En cirugía plástica se han documentado evidentes mejorías de las heridas en úlceras vasculares, pies diabéticos, radiopatías, pérdidas de sustancia postraumáticas, casos complejos de cirugía reparadora y reconstrucción mamaria ⁽⁶⁵⁾. Específicamente en relación con los factores de crecimiento derivados de plaquetas son destacables los trabajos de Raines y Ross ⁽¹¹¹⁾ y de Bowen-Pope y Ross ⁽¹¹²⁾, en los que se analiza de forma detallada tanto la definición de los mismos como su capacidad de unión a células cultivadas. Desde entonces, han sido múltiples las experiencias en la clínica en relación con el empleo de plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) en el ámbito de la cirugía plástica y reparadora. ^(117, 118). Durante los últimos años, en el área de la Cirugía Ortopédica, se ha puesto un énfasis especial en los aspectos mecánicos.

En la actualidad, se reconoce que el entorno mecánico tiene una gran influencia en la regeneración de los tejidos musculoesqueléticos, pero no se puede ignorar el entorno biológico y los aspectos celulares. Las bases racionales para el tratamiento de las lesiones traumatológicas dependerán, por tanto, de la interacción de los elementos biológicos con el entorno mecánico y de la optimización de ambos ^(119, 120). Sánchez y colaboradores observan en la aplicación del PRP sobre la cirugía de rodilla, que su utilización favorece la minimización de hematomas y de signos inflamatorios en el periodo postoperatorio; el proceso de recuperación es mejor tolerado ya que disminuye el dolor, y además es más rápido. También parece que se acelera la integración de la plastia de ligamento cruzado anterior en las radiografías y resonancias magnéticas ⁽¹¹⁹⁾.

Algunos autores han afirmado que el efecto del PRP es mayor en las partes blandas que en el hueso porque las plaquetas no contienen BMP (proteína morfogenética ósea), por lo que se sugiere que no es osteoinductivo. Sin embargo, todo el proceso de curación del injerto óseo y la osteoconducción de defectos óseos y alrededor de sustitutos óseos viene de células madre mesenquimales adultas y sus líneas celulares correspondientes, dando lugar a

osteoblastos, los cuales han demostrado responder al PRP con aceleración de la formación de hueso ^(51, 130). De hecho, el primer estudio aleatorizado que comparaba injertos con y sin PRP se centró específicamente en la estimulación de la formación ósea ^(49, 51). Muchos estudios han demostrado que los concentrados de plaquetas tienen efectos beneficiosos para la reparación del hueso y las partes blandas, como Lowery y colaboradores ⁽¹²⁾ o Tischler ⁽⁵⁵⁾. Slater y colaboradores ⁽¹³⁰⁾ observaron que un medio suplementado con plaquetas estimula la proliferación y mantiene la función diferenciada de las células osteoblasto-like humanas. Las plaquetas pueden ser cruciales en la curación precoz de las fracturas y también ser útiles como una fuente barata autóloga de múltiples factores de crecimiento para estimular la proliferación in vivo e in vitro de los osteoblastos.

Del mismo modo, Plachokova y colaboradores ⁽¹⁴¹⁾ estudian el efecto precoz del PRP en la regeneración ósea en combinación con una mezcla de partículas osteoconductoras (40% de Hidroxiapatita y 60% de fosfato tricálcico beta). Vieron que en las primeras 2 semanas con el uso de PRP no se produce un efecto beneficioso adicional que potencie a otro material osteoconductor. Ranly ^(39, 40) va más allá y afirma que el PRP reduce la osteoinducción de matriz ósea desmineralizada en ratones inmunocompetentes, con lo que sugiere que el PRP puede tener un efecto negativo, disminuyendo la inducción de formación de hueso de la matriz ósea desmineralizada.

Después de conocer todas estos puntos controvertidos sobre su utilidad, planteamos con nuestro estudio la incógnita de saber cómo influiría el PRP en la cicatrización en pacientes diabéticos con neuropatía periférica y fractura luxación de tobillo, y si conseguiría lograr una disminución en las complicaciones posquirúrgicas. Como hemos observado en los resultados, e iremos discutiendo a continuación, el grupo tratado con PRP obtuvo de manera general mejores resultados clínicos, radiológicos que el grupo sin PRP. Sin embargo, solamente podemos hablar de diferencias reales o significativas estadísticamente en la escala clínica hasta los 3 meses., por lo que podemos suponer un efecto beneficioso sobre la cicatrización y la curación de las partes blandas y la herida.

Con el presente estudio planteamos un trabajo original, de hecho no hemos encontrado hasta la fecha otro que aplique el PRP a pacientes diabéticos con neuropatía periférica en fracturas luxaciones de tobillo manejadas con osteosíntesis. La aleatorización en la elección de los pacientes en el presente estudio no evitó la homogeneidad de ambos grupos. En ambos grupos, la edad, el sexo, el lado del tobillo intervenido no presentaron diferencias significativas.

Al analizar el efecto de la aplicación del PRP, observamos que siempre se produjeron mejores resultados, es decir, puntuaciones más altas en el grupo en el que se aplicó el concentrado de plaquetas. No obstante, el análisis estadístico sólo otorgó significación estadística al primer período de seguimiento, los tres meses, con valores por

debajo del límite para la significación tanto en la cicatrización de la herida, como de la consolidación ósea. Por tanto la interpretación de estos resultados nos dice que los pacientes en los que se aplicó el PRP consiguen una mejoría clínica inicial, pero luego los resultados se igualan al grupo control.

Quizá en un estudio con más sujetos las diferencias evidentes en todo el seguimiento podrían hacerse significativas. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios que revelan este poder acelerador de la cicatrización tisular y ósea pero sin diferenciarse del proceso normal una vez pasado un tiempo.

XII. CONCLUSIONES.

Al finalizar este estudio experimental podemos llegar a las siguientes conclusiones:

- Es importante recordar los principios de la cirugía básica, así como la estabilidad biomecánica, cobertura tisular, conservar la vascularidad, erradicar una infección, un ambiente ideal para la cicatrización de los tejidos.
- El uso del Plasma Rico en Plaquetas es una técnica fácil, con escasos riesgos para el paciente, que permite aportar una alta concentración de plaquetas y, en consecuencia, de factores de crecimiento a nivel del trazo de fractura, así como la curación de las partes blandas y la herida quirúrgica.
- El uso de PRP consigue mejores resultados clínicos precoces que luego se estabilizan, que podemos asociar con un efecto sobre la aceleración de los fenómenos adaptativos del hueso. La evolución radiológica es aparentemente mejor en el grupo con PRP, pero no de manera significativa. Un seguimiento más prolongado podrá aportar más información acerca del efecto a largo plazo de este preparado sobre el tejido óseo en cuestión.
- Creemos pertinente que los resultados obtenidos son significativos para justificar su aplicación como uso cotidiano en términos coste-efectivos en el tratamiento de las fracturas y manejo de partes blandas en pacientes diabéticos.
- Es necesario realizar una observación a largo plazo de esta muestra para evaluar la influencia del Plasma Rico en Plaquetas en el proceso de consolidación en las fracturas luxaciones de tobillo en pacientes diabéticos con neuropatía periférica.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE EVALUACION

NOMBRE: _____

EDAD: _____

FECHA: _____

SEXO: (M) (F)

TOBILLO AFECTADO: (DERECHO) (IZQUIERDO)

FECHA LESION: _____

FECHA CIRUGIA: _____

EVOLUCION DM2: _____

GRADO DE CONSOLIDACION

La determinación del grado de consolidación se llevará a cabo utilizando la escala de Montoya realizando evaluaciones con estudios radiográficos en proyecciones antero-posterior y lateral de tobillo.

GRADO DE CONSOLIDACION	CLASIFICACION RADIOGRAFICA	Semana 2	Semana 6	Semana 8	Semana 12	Semana
I	Reacción perióstica sin callo					
II	Callo con trazo de fractura visible					
III	Callo con trazo de fractura visible sólo en parte					
IV	Desaparición del trazo de fractura					

COMPLICACIONES

En cada cita programada se evaluará clínicamente al paciente, para determinar si presenta alguna de las complicaciones en esta tabla mencionadas.

COMPLICACIONES	Semana 2	Semana 6	Semana 8	Semana 12	Semana
Retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica					
Dehiscencia de herida quirúrgica					
Infección					
Retardo en la consolidación					

OBSERVACIONES: _____



**PROTOCOLO DE APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP) EN PACIENTES
CON NEUROPATIA DIABETICA Y FRACTURA LUXACIÓN DE TOBILLO”
UMAE “DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ” D. F. MÉXICO.**

No. REGISTRO: R-2011-3401-11

**Tratamiento con Aplicación en el Sitio de la Fractura de PLASMA RICO EN PLAQUETAS
AUTOLOGO**

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento al que va a ser sometido y las complicaciones más frecuentes que ocurren. Este documento intenta explicarle todas estas cuestiones; léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le presenten. Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá que firmar, usted o su representante legal, el consentimiento informado para que podamos realizarle dicho procedimiento. Cabe mencionar que al participar en este proyecto de investigación clínica, usted podría verse beneficiado por los resultados de un nuevo tipo de tratamiento.

1. PROCEDIMIENTO

Consiste en la aplicación directa de un componente del plasma del paciente: Plasma Rico en Plaquetas (que consiste en la administración en el sitio de fractura de su propia sangre concentrada en el sitio de la fractura del tobillo afectado) siendo un método seguro libre de riesgos de transmisión de enfermedades o efectos secundarios adversos etc.).

El objetivo de este procedimiento es el de coadyuvar a mejorar el proceso de cicatrización ósea, disminuir el índice de complicaciones en el posoperatorio y con ello recuperar de manera más temprana la función del tobillo, eliminando y/o disminuyendo la necesidad de realizar tratamientos más agresivos o con efectos secundarios.

2. CONSECUENCIAS SEGURAS DE LA APLICACION

Ninguna ya que se trata de un producto biológico autólogo.

3. DESCRIPCION DE LOS RIESGOS TIPICOS (Inherentes al evento quirúrgico)

A)- Lesión de vasos adyacentes. B)- Lesión de nervios adyacentes. C)- Lesión de los tendones adyacentes. D)- Infección de la herida quirúrgica. E)- Infección diseminada y/o septicemia.

4. RIESGOS PERSONALIZADOS (Los inherentes a comorbilidades asociadas)

F)- Descompensación de la diabetes, úlceras y/o presencia de áreas cruentas.

6. DECLARACION DE CONSENTIMIENTO

PACIENTE

Yo Sr./Sra/Srta.....he leído la hoja de información que me ha entregado el Dr. Fernando Sandoval Espinosa. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas y preguntas que le he planteado. También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello, manifiesto que me considero satisfecho/a con la información recibida y que comprendo la indicación y los riesgos de este tratamiento/procedimiento. Y en tales condiciones CONSIENTO que se me realice la APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS AUTOLOGO EN EL SITIO DE FRACTURA DE TOBILLO

En .Mexico, D.F., a de.....de 2011.

TESTIGO

Yo, declaro bajo mi responsabilidad que el paciente ARRIBA MENCIONADO . Ha recibido la hoja de información que le ha entregado la Doctora Iliana Margarita Gómez Silva. Ha comprendido las explicaciones que se le han facilitado, y el médico que le ha atendido le ha permitido realizar todas las observaciones y le ha aclarado todas las dudas y preguntas que le ha planteado. También comprende que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puede revocar el consentimiento que ahora presta. Se considera satisfecho/a con la información recibida y comprende la indicación y los riesgos de este tratamiento/procedimiento. Y ha expresado libremente su CONSENTIMIENTO de que se le realice al paciente ANTERIORMENTE MENCIONADO.

En ..México D.F., a de.....del 2011.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRME DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRME DEL TESTIGO

XV. REFERENCIAS.

1. Zuñiga-González S, Islas-Andrade S: Educación del paciente diabético. Un problema ancestral. *Rev Med IMSS* 2000; (3): 187-191
2. Alcocer-Abarca C, Escobar-Padilla B: Cuidados preventivos de los pies. Pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med IMSS* 2001; 39(4): 311-317.
3. Aguilar-Rebolledo F, Rayo-Morales D: Neuropatía diabética. Clasificación, Fisiopatología y manifestaciones clínicas. Parte I. *Rev Med. IMSS* 2000; 38 (2): 89-99.
4. Costigan WB, Thordarson DB: Surgical management of ankle fractures in diabetics. 1997 AOFA, Monterrey Ca.
5. P Crenshaw AH, Canale ST, Campbell: Técnicas y vías de abordaje quirúrgicas. Cirugía Ortopédica, novena edición, España, Harcourt, 1993: vol. 1 p 30-31.
6. Matthew JO, Ewald GA, McKenzie CR: Diabetes mellitus. El manual de terapéutica médica, novena edición, España: MASSON-Little Brown, 1996: 519-548.
7. Rodríguez-Moctezuma JR, Munguía-Miranda C, López-Carmona JM, Hernández-Santiago JL, Casas-De la Torre E: Egresos de pacientes diabéticos en un hospital general regional. *Rev Med IMSS* 2001; 39(2): 121-126.
8. Secretaría de salud: Boletín Estadístico Anual. Distrito Federal, México. Secretaría de salud; 1993.
9. Holmes GB, Hill N: Fractures and dislocations of the foot and ankle in diabetics associated with Charcot joint changes. *Foot an Ankle Int* 1994; 4: 182.185.
10. Prisk VR, Wukich DK. Ankle fractures in diabetics. *Foot Ankle Clin.* 2006;11:849-63.
11. Cofield RH, Morrison MJ, Beabout JW. Diabetic neuroarthropathy in the foot: patient characteristics and patterns of radiographic change. *Foot Ankle.* 1983;4:15-22
12. Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, Fernando DJ, Tsigos C, Young RJ, Ward JD, Boulton AJ. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study. *Diabet Med.* 1994;11:480-4.

13. Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005;293:217-28.

14. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, del Aguila M, Smith DG, Lavery LA, Boulton AJ. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*. 1999;22:157-62.

15. Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care*. 1994;17:557-60.

16. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, Hann AW, Hussein A, Jackson N, Johnson KE, Ryder CH, Torkington R, Van Ross ER, Whalley AM, Widdows P, Williamson S, Boulton AJ; North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med*. 2002;19:377-84.

17. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-62.

18. Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, Bril V. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care*. 2001;24:250-6.

19. Smieja M, Hunt DL, Edelman D, Etchells E, Cornuz J, Simel DL. Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. International Cooperative Group for Clinical Examination Research. *J Gen Intern Med*. 1999;14:418-24.

20. Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1999;22:1036-42.

21. Hoogwerf BJ, Sferra J, Donley BG. Diabetes mellitus—overview. *Foot Ankle Clin*. 2006;11:703-15.

22. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Järvinen M. Increasing number and incidence of low-trauma ankle fractures in elderly people: Finnish statistics during 1970-2000 and projections for the future. *Bone*. 2002;31:430-3.

23. Bibbo C, Patel DV. Diabetic neuropathy. *Foot Ankle Clin*. 2006;11:753-74.

24. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004;25:612-28.
25. Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT, Mohiuddin L, Tomlinson DR. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 1994;17:321-5.
26. Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT, Mohiuddin L, Tomlinson DR. Changes in nerve growth factor and preprotachykinin messenger RNA levels in the iris and trigeminal ganglion in diabetic rats; effects of treatment with insulin or nerve growth factor. *Brain Res Mol Brain Res.* 1995;29:131-9.
27. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333-41.
28. James LA, Sookhan N, Subar D: Timing of operative intervention in the management of acutely fractured ankles and the cost implications. *Injury* 2001; 32(6): 469-72.
29. Hoiness P, Stromsoe K: Early complications of surgically managed ankle fractures related to the AO classifications. A review of 118 ankle fractures treated with open reduction and internal fixation. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999; 119(5-6): 276-9.
30. Wright JG, Einhorn TA, Heckman JD. Grades of recommendation. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:1909-10.
31. Dane K. Wukich, MD y Alex J. Kline, MD. Reseña sobre conceptos actuales: Tratamiento de las fracturas de tobillo en los pacientes con diabetes. *The Journal of Bone and Joint Surgery, Inc.* 2008.
32. Simões R, Carolina C, Verna C, Teixeira R. Cellular and molecular aspects of bone remodeling. *Femina* 2006; 35(5):279-283.
33. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 1965; 150:893- 899.
34. Sampath T, Reddi H. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *Proc Natl Acad USA.* 1981; 78(12): 7599-03.
35. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev* 2003; 24:218-35.

36. Ferrigno C, Della N, Fantoni D. A comparative study of osteosynthesis with plates and plates associated with grafts of bone morphogenic proteins (Gen-Tech®) in distal radio-ulna fractures in dogs with less than 6 quilograms. *Pesq. Braz j vet res* 2007 ;27(2):65-69
37. Selvamurugan N, Jefcoat SC, Kwok S, Kowalewski R, Tamasi JA, et al. Overexpression of Runx2 directed by the matrix metalloproteinase-13 promoter containing the AP-1 and Runx/RD/Cbfa sites alters bone remodeling in vivo. *J Cell Biochem* 2006;99:545–557.
38. Gil J, Garrido R, Gil R, Melgosa M. Materiales para la reparación y sustitución ósea. Factores de crecimiento y terapia genética en Cirugía Ortopédica y Traumatología. *Mapfre Medicina* 2003;14: 51-65.
39. Bostrom M. Expression of bone morphogenetic proteins in fracture healing. *Clin Orthop and Re Res* 1998; 355s:116-123.
40. Zambuzzi W, Oliveira RC, Piozzi R, Cestari T, Taga R. Histological evaluation of acellular and demineralized fetal bovine bone in the subcutaneous of rats. *Rev Bra ortop* 2006;41(6): 227-232
41. Gandhi A, Liporace F, Azad V, Mattie J, Lin SS. Diabetic fracture healing. *Foot Ankle Clin.* 2006;11:805-24.
42. Follak N, Klötting L, Wolf E, Merk H. Delayed remodeling in the early period of fracture healing in spontaneously diabetic BB/OK rats depending on the diabetic metabolic state. *Histol Histopathol.* 2004;19:473-86.
43. Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;232:210-6.
44. Boddenberg U. [Healing time of foot and ankle fractures in patients with diabetes mellitus: literature review and report on own cases]. *Zentralbl Chir.*2004;129:453-9. German.
45. Macey LR, Kana SM, Jingushi S, Terek RM, Borretos J, Bolander ME. Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg Am*1989;71:722-33.
46. Follak N, Klötting I, Merk H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21:288-96.

47. Beam HA, Parsons JR, Lin SS. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res.* 2002;20:1210-6.
48. Kayal RA, Tsatsas D, Bauer MA, Allen B, Al-Sebaei MO, Kakar S, Leone CW, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA, Graves DT. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J Bone Miner Res.* 2007;22:560-8.
49. Gebauer GP, Lin SS, Beam HA, Vieira P, Parsons JR. Low-intensity pulsed ultrasound increases the fracture callus strength in diabetic BB Wistar rats but does not affect cellular proliferation. *J Orthop Res.* 2002;20:587-92.
50. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology.* 2003;144:346-52.
51. Brighton CT: Treatment of nonunion of the tibia with constant direct current. *Trauma* 1980; 21: 189-95.
52. *Montoya AJ. “Tratamiento de las fracturas de diáfisis tibial”. Tesis de recepción de grado México DF IMSS-UNAM 1977 28-30.
53. McAleer Jody P.; Sid Sharma. “Use of Autologous Platelet Concentrate in a Nonhealing Lower Extremity Wound” *Advances in Skin and Wound Care.* Septiembre 2006. Págs: 354-360.
54. Pietrzak, William S.; Eppley, Barry. “Platelet Rich Plasma: Biology and New Technology” *The Journal of Craniofacial Surgery.* Vol. 16 No. 6 Noviembre 2005. Págs 1043-1052.
55. Eppley, Barry; Pietrzak, William. “Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery”. *Plastic and Reconstructive Surgery.* Noviembre 2006. Págs: 147-154.
56. Lucarelli, Enrico. “Stromal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma Improve Bone Allograft Integration” *Clinical Orthopaedics and Related Research.* No.435, 2005.
57. Guyton y Hall, 2001.
58. Barnes y col, 1999; Klinger, 1997; Bazzoni y col, 1999.

59. Benito, 1991; Graves y Cochran, 1994; Marx y Garg, 2005.
60. Marx y col, 1998; Marx y col, 2001; Marx y Garg, 2005.
61. Gruber y col, 2002; Marx, 2004; Marx y Garg, 2005.
62. Pierce y col, 1992; Anitua y Andía, 2000; Marx, 2001; Marx y Garg, 2005.
63. Anitua y Andia. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. Anitua E. Pract Proced Aesthet Dent. 2001 Aug;13(6):487-93.
64. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2009 Aug; 91(8):987-96.
65. Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. Endocrinology. 2003;144:346-52.
66. Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M, Lin SS. The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. Foot Ankle Clin. 2005. Dec;10(4):621-37, VIII.
67. Gandhi A, Doumas C, O'Connor JP, Parsons JR, Lin SS. The effects of local platelet rich plasma delivery on diabetic fracture healing. Bone. 2006;38:540-6. Erratum in: Bone. 2006; 38:957.
68. Jia W, Zhang C, Wang J, Chen J, Jiang Y. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. An experimental study on antimicrobial efficacy of platelet-rich plasma for bone infection prophylaxis. 2010 Jul; 24(7):864-70.
69. Al-Sukhun J, Helenius M, Lindqvist C, Thoren H. Use of platelet rich plasma (PRP) in the reconstruction of mandibular bony defects: Clinical and radiographic follow-up. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2007 Jan 6; 1817-23
70. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. J Orthop Res. 2006 May; 24 (5):877-88.
71. Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. Spine. 2005 May 1; 30 (9):E243-6; discussion E7.

72. Weiner BK, Walker M. Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions. *Spine*. 2003 Sep 1; 28 (17) :1968-70.

73. Jenis LG, Banco RJ, Kwon B. A prospective study of Autologous Growth Factors (AGF) in lumbar interbody fusion. *Spine J*. 2006 Jan-Feb; 6 (1):14-20.

74. Akeda K, An HS, Pichika R, Attawia M, Thonar EJ, Lenz ME, et al. Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and anulus fibrosus cells cultured in alginate beads. *Spine*, 2006 Apr 20; 31 (9):959-66.

75. Pratsinis H, Kletsas D. PDGF, bFGF and IGF-I stimulate the proliferation of intervertebral disc cells in vitro via the activation of the ERK and Akt signaling pathways. *Eur Spine J*. 2007 Nov;16 (11):1858-66.