



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN
PLAQUETAS EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS EN PACIENTES CON
ESCLERODERMIA. ESTUDIO PILOTO.**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

PRESENTA

DR. JORGE GARCÍA DÁVILA

**ASESORES:
DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ
DR. ÁNGEL GUERRA MÁRQUEZ
DRA. MARÍA ELIZABETH ENRÍQUEZ VEGA**

MÉXICO DF

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación e Investigación Médica
Hospital de Especialidades CMN La Raza

Dra. Ma. Elizabeth Enríquez Vega

Profesor Titular del Curso
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Jorge García Dávila

Alumno
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Nº. Final de Registro: R-2013-3501-109

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

Título: Eficacia y Seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras en pacientes con Esclerodermia. Estudio Piloto.

Material y Métodos: Estudio Cuasiexperimental. Incluimos pacientes de la clínica de esclerodermia (HECMNR), atendidas consecutivamente de Mayo-Diciembre 2013 con úlceras crónicas en cualquier región corporal, cualquier género, ≥ 18 años. El tamaño de la muestra fue 14 úlceras. El día de la aplicación, extrajimos 50 ml de sangre, inmediatamente fue doblemente centrifugada a 700 rpm. El sobrenadante rico en plaquetas fue aplicado inmediatamente alrededor de cada úlcera. Las úlceras fueron fotografiadas y medidas antes y después de 7 semanas de la aplicación, comparando las úlceras en los momentos pre y post aplicación. El análisis de la información se estableció aplicando estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 3 pacientes con esclerodermia, del género femenino, que presentaban un total de 14 úlceras crónicas. Se logró la cicatrización de las 14 úlceras tratadas. No se presentaron efectos adversos durante y posterior a la aplicación del tratamiento en las pacientes.

Conclusiones: El tratamiento de úlceras crónicas en pacientes con esclerodermia mediante la aplicación de plasma rico en plaquetas mejora la integridad y viabilidad tisular, promueve la cicatrización y reduce la formación de nuevas úlceras. Es un procedimiento sencillo de realizar, replicable, eficaz, inocuo, seguro con eficacia y seguridad del 100%. Induce la remisión de úlceras asociadas y no asociadas a calcinosis en pacientes con esclerodermia.

Palabras clave: Plasma Rico en Plaquetas, Úlceras Crónicas, Esclerodermia.

ABSTRACT

Title: Efficacy and Safety of the application of Platelet-Rich Plasma (PRP) in the treatment of patients with chronic ulcers due to scleroderma. Pilot study.

Methods: Quasi-experimental study that included consecutive patients with scleroderma treated in HECMNR from May to December 2013, with chronic ulcers in any part of the body, any genre, older than 18 years of age, obtaining a total number of 14 ulcers to treat. We took 50 ml of blood which was doubly centrifugated at 700 rpm, to get the PRP which was infiltrated around every ulcer. Ulcers were measured and photographed before and after the application of PRP to compare pre and post treatment. The analysis was made by descriptive statistics.

Results: The study included 3 female patients with a total of 14 chronic ulcers due to scleroderma. We got complete healing in every ulcer. Patients did not present adverse effects during and after the application of PRP.

Conclusions: Treatment with PRP in patients with chronic ulcers due to scleroderma improves tissue integrity and feasibility, promotes healing and reduce the formation of new ulcers. It is an easy procedure with an efficacy and safety of 100%. PRP induces remission of ulcers associated or not to calcinosis in scleroderma.

Key Words: Platelet-Rich Plasma, Chronic ulcers, Scleroderma.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La esclerodermia (esclerosis sistémica) es una enfermedad compleja en la que la fibrosis extensiva, alteraciones vasculares y autoanticuerpos contra varios antígenos celulares se encuentran entre las principales características. Existen 2 principales subgrupos aceptados en la clasificación de la esclerodermia: la esclerodermia cutánea limitada y la esclerodermia cutánea difusa. En la esclerodermia cutánea limitada, la fibrosis está restringida principalmente a las manos, brazos y cara. El fenómeno de Raynaud está presente algunos años antes de que la fibrosis aparezca, la hipertensión pulmonar es frecuente, y los anticuerpos anticentrómero se presentan en 50% a 90% de los pacientes. La esclerodermia cutánea difusa es un trastorno rápidamente progresivo que afecta a una gran área de la piel y compromete uno o más órganos internos. La prevalencia de esclerodermia varía de 50 a 300 casos por 1 millón de personas y la incidencia varía de 2.3 a 22.8 casos por 1 millón de personas al año. Las mujeres se encuentran en un riesgo más alto para esclerodermia que los hombres, con una tasa variando de 3:1 a 14:1 (1).

La lesión vascular es un evento temprano en la esclerodermia. Precede a la fibrosis y afecta a los pequeños vasos, particularmente a arteriolas. El daño vascular, el cual ocurre virtualmente en todos los órganos, consiste en grandes espacios entre células endoteliales, pérdida de la integridad de la línea endotelial y vacuolización del citoplasma de la célula endotelial. Además se presentan infiltrados perivasculares de células inmunes mononucleares en la pared del vaso, lesiones microvasculares obliterativas y rarefacción de los capilares. Se presenta un defecto en la vasculogénesis debido a la pérdida progresiva de vasos sanguíneos y a los altos niveles plasmáticos de factor de crecimiento endotelial causados por la respuesta adaptativa a la hipoxia. El mecanismo subyacente de esta paradoja es desconocido: tanto los factores angiogénicos y angioestáticos han sido detectados en la esclerodermia temprana. Notablemente, las citosinas

inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa pueden estimular o inhibir la angiogénesis dependiendo de la duración del estímulo. La fibrosis reemplaza gradualmente la fase inflamatoria vascular de la esclerodermia y altera la arquitectura del tejido afectado. Es la causa de los principales síntomas de la enfermedad. La fibrosis en la piel comienza en la dermis inferior y en la capa celular subcutánea superior y ocurre junto con la pérdida de la microvasculatura. Una mezcla de diferentes tipos de colágeno, proteoglicanos y fibras elásticas incluyendo fibrilina es típica de los estadios iniciales, mientras que el colágeno tipo I se acumula en los estadios tardíos (1).

Las úlceras digitales se observan en más de la mitad de los pacientes con esclerodermia, tanto en el subgrupo de esclerodermia cutánea limitada como en la esclerodermia cutánea difusa. La úlcera digital en pacientes con esclerodermia es definida simplemente como una pérdida de la solución de continuidad en la epidermis y capas adyacentes y de localización digital. La curación de la úlcera implica la reepitelización completa de la misma, independientemente del dolor residual. Debemos considerar ciertas características de las mismas: tamaño, borde, lecho, exposición de tejido (hueso, tendones) y presencia de calcinosis subyacente. Se considera una úlcera activa aquella cuya evolución es menor a 3 meses, y crónica, si es mayor de 6 meses. Las úlceras digitales en pacientes con esclerodermia se observan en las manos y los pies. El mecanismo de desarrollo de las úlceras digitales en esclerodermia obedece a múltiples factores dentro de los que se incluye el microtrauma repetido, el adelgazamiento cutáneo, la piel seca y la calcinosis subyacente. Sin embargo, la isquemia digital prolongada como expresión del fenómeno de Raynaud no resuelto es el factor de riesgo más importante. La evolución clínica de las úlceras dependerá de los factores anteriormente enumerados. El 30% de los pacientes con esclerodermia y úlceras digitales presentan pérdida de tejido blando y óseo. La gangrena digital se observa en el 11%. El 12% de los pacientes con úlceras requieren hospitalización y cirugía. 58% de los pacientes desarrollarán por lo menos 1 úlcera digital en algún

momento de la enfermedad. En 32% de los casos se transformarán en úlceras crónicas y persistentes. Un 25% de los pacientes con esclerodermia se presentan con más de 2 úlceras digitales (2).

También han sido descritas las denominadas úlceras no digitales. Las úlceras no digitales en pacientes con esclerodermia se localizan en la región pretibial de piernas, tobillos, codos y antepiés. En piernas suelen ser extensas y se deberá realizar el diagnóstico diferencial con vasculitis (2).

El impacto en la calidad de vida y la discapacidad de los pacientes con úlceras digitales esclerodérmicas se puede objetivar a través del Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), la escala visual para el dolor, la escala de severidad de la úlcera, la pérdida de la función de la extremidad involucrada y la pérdida de la función de la articulación directamente comprometida por la úlcera. La discapacidad que generan las úlceras digitales puede ser transitoria o permanente (2).

La cicatrización ha sido demostrada con iloprost intravenoso y 2 estudios con bosentan han demostrado reducción en la ocurrencia de nuevas úlceras digitales alrededor de 4 a 6 meses de tratamiento. Ambos estudios con bosentan demostraron ningún beneficio en la cicatrización de úlceras digitales y debido a esto, no hay diferencia entre el fármaco y placebo (3) (4).

Las úlceras crónicas pueden llegar a infectarse, resultando en gangrena, osteomielitis y amputación produciendo un impacto negativo en la calidad de vida, asociado con problemas sociales y de auto imagen. El objetivo del tratamiento es reducir la carga de úlceras digitales y su impacto en la calidad de vida. Esto es alcanzado reduciendo el dolor, restaurando la función de la mano, mejorando la circulación digital, previniendo infección, promoviendo la cicatrización de úlceras establecidas, inhibiendo la formación de nuevas úlceras y/o reduciendo la necesidad de hospitalización y amputación (4).

Por otra parte, los pacientes severamente afectados desarrollan vasculitis y/o trombosis conduciendo a oclusión de las arterias digitales, ulceración digital o

gangrena resultando en autoamputación de los dedos. Reidy y colaboradores reportaron que solamente 7 de 1030 pacientes con esclerodermia desarrollaron úlceras no cicatrizantes las cuales progresaron en severidad para requerir amputación de la extremidad inferior, mientras que Hasegawa y colaboradores reportaron que la arteriografía podría identificar estenosis u oclusión de las arterias tibiales en algunos pacientes con esclerodermia y úlceras digitales. La obliteración de estos vasos empeora la isquemia y conduce a isquemia crítica de la extremidad inferior, la cual presenta altas tasas de pérdida de la extremidad. Por esta razón, la protección y cuidado de los pies son una parte crítica de cualquier salvamento de extremidad. Aunque la reconstrucción a nivel de las arterias tibiales por medio de bypass distal resulta en alivio del dolor y cicatrización temprana de las úlceras, la permeabilidad del bypass y las tasas de salvamento de extremidad son pobres (5). El uso de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en investigación básica y estudios preclínicos es considerado más práctico y más seguro que otras terapias basadas en células, debido a que es una preparación autóloga y libre de enfermedades transmisibles tales como VIH, hepatitis, fiebre del Nilo, y enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Durante la década pasada, muchos estudios que utilizaron PRP han sido aplicados en varios campos de la medicina resultando en aplicaciones clínicas exitosas en el manejo de heridas difíciles (6).

El PRP es una concentración de plaquetas humanas autólogas en un pequeño volumen de plasma. Funciona a través de la vías de la degranulación de los gránulos- α en las plaquetas, los cuales contienen los 7 principales factores de crecimiento, entre los que se incluyen 3 isómeros del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF- $\alpha\alpha$, PDGF- $\alpha\beta$, Y PDGF- $\beta\beta$), 2 isómeros de Factor de Crecimiento Transformador- β (TGF- β 1 Y TGF- β 2), Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), y Factor de Crecimiento Epitelial (EGF). La secreción activa de estos factores de crecimiento es iniciada por el proceso de coagulación de la sangre, y comienza dentro de los 10 minutos después de coagular, con más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados secretados dentro de la

primera hora. Por lo tanto, el PRP debe ser desarrollado en un estado anticoagulado y ser utilizado sobre el sitio de aplicación durante los 10 minutos de inicio del coagulo. Los efectos positivos del PRP en favorecer la angiogénesis y proliferación de células madre no diferenciadas ha sido demostrado experimentalmente. En relación a la angiogénesis, Eppley y colaboradores reportaron que el PRP estimuló a las células endoteliales cerca de su sitio de aplicación, favoreciendo la proliferación y formación de nuevos capilares. El PRP es capaz de estimular la proliferación y diferenciación de células madre no diferenciadas para la regeneración tisular (6).

El PRP puede suprimir la liberación de citosinas y limitar la inflamación, interactuando con macrófagos para mejorar la cicatrización y regeneración tisular, así como acelerar la epitelización en heridas crónicas. El PRP es fácil de producir con un mínimo esfuerzo y puede ser preparado conforme sea necesario desde la sangre del paciente en un proceso de 2 pasos, primero siendo centrifugada desde sangre entera del paciente para separar el plasma y posteriormente siendo centrifugado otra vez para separar el PRP del plasma pobre en plaquetas. Este concentrado es activado con la adición de trombina o calcio, resultando en un gel plaquetario. El PRP clínicamente valioso contiene al menos 1,000,000 de plaquetas por microlitro (7).

La secreción de factores de crecimiento comienza con la activación plaquetaria. Se utiliza Calcio para inducir la activación plaquetaria y la exocitosis de los gránulos- α (8).

El PRP puede ser potencialmente útil en la cicatrización de las heridas debido a que funciona como un impermeabilizante tisular y como un sistema que contiene una variedad de factores de crecimiento quimiotácticos y mitogénicos. Diversos estudios han demostrado que las plaquetas pueden ser secuestradas y concentradas 8 veces desde la sangre entera sin activación prematura. Existe un optimismo creciente en el uso del PRP en el tratamiento de úlceras crónicas

conforme los estudios clínicos reportan resultados favorables en las úlceras tratadas con esta modalidad (9).

En un estudio realizado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza por el servicio de Angiología y cirugía vascular, se llevó a cabo la aplicación de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras isquémicas en el pie del diabético, se estudiaron 32 pacientes entre 15 a 85 años, 13 hombres y 11 mujeres, diabéticos con úlceras isquémicas, independientemente de su evolución, tratamientos previos, excluyendo úlceras isquémicas, independientemente de la evolución, tratamientos previos, excluyendo úlceras de otra etiología, no incluyendo úlceras infectadas, neuropáticas, no isquémicas, encontrando eficacia en 79.2% (n=19) ($p=0.000$), cicatrizando más de 70% a las 8 semanas de su aplicación, en 5 no disminuyó el diámetro, 8 se amputaron antes de las 8 semanas. El PRP mostró una eficacia del 79.2% en la cicatrización de úlceras isquémicas en pie del diabético, siendo inocuo y útil como opción terapéutica en esta patología (10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en la consulta externa del servicio de Angiología y Cirugía Vasculuar y la Clínica de Esclerodermia (Medicina Interna) y Banco Central de Sangre. Se realizó un estudio cuasiexperimental durante el periodo comprendido de Mayo a Diciembre de 2013. Se incluyeron pacientes con esclerodermia según criterios del American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología), de cualquier género, mayores de 18 años de edad, los cuales presentaron úlceras de al menos 3 meses de evolución, en cualquier parte del cuerpo, que no se habían resuelto con vasodilatadores, quienes aceptaron la aplicación del plasma rico en plaquetas mediante la firma de consentimiento informado. No se incluyeron a pacientes con comorbilidades asociadas a la formación de úlceras diferentes de esclerodermia tales como insuficiencia venosa crónica, insuficiencia arterial crónica, úlceras neuropáticas, así como a aquellos con algún proceso infeccioso activo. Tanto la toma de muestra sanguínea como la aplicación del plasma rico en plaquetas fue realizado en el cuarto clínico del noveno piso con todas las condiciones de asepsia y antisepsia.

Durante la primera visita, se llevó a cabo la recolección de datos, la medición de las úlceras con calibrador de Vernier y la toma de fotografías de las úlceras. Posteriormente, se llevó a cabo la toma de muestra sanguínea (volumen de 50 mililitros) en miembro torácico (sin predilección) en bolsas estériles. Se procesó cada muestra de sangre entera para la obtención del plasma rico en plaquetas en el Banco Central de Sangre mediante doble centrifugación a 700 rpm a 22 °C. El tiempo de preparación de cada muestra para la separación del concentrado plaquetario dura 45 minutos. Se verificó por microscopia óptica que la concentración plaquetaria fuese igual o mayor a 1,000,000 de plaquetas / microlitro.

Una vez obtenido el plasma rico en plaquetas, se llevó a cabo la aplicación local del mismo (aprox. 5 a 10 mililitros) infiltrándolo alrededor de las úlceras, previo aseo de las mismas con agua inyectable y jabón quirúrgico, la cual se llevó a cabo en una sola aplicación (semana 0) y se realizó seguimiento semanal (evolución semana 1 a 6), determinando finalmente la eficacia y seguridad de la aplicación del plasma rico en plaquetas a la 7ª semana (tiempo de resolución esperado), comparando las úlceras en los momentos pre y post aplicación mediante la medición en milímetros y toma de fotografías de las mismas.

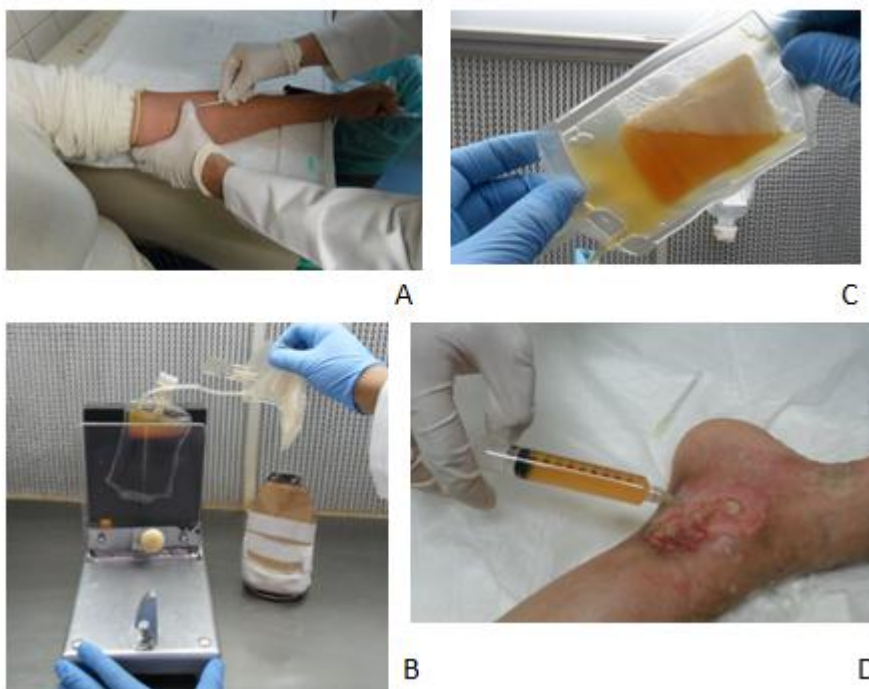


Imagen 1. Toma de muestra sanguínea (A), Procesamiento (B), Obtención (C) y Aplicación del Plasma Rico en Plaquetas (D).

El análisis de la información se estableció aplicando estadística descriptiva. Eficacia: Comparando en 1. Total, 2. Parcial, 3. Ineficacia, con chi cuadrada. Comparando área o superficie en mm²: U de Mann-Whitney. Seguridad: se analizó con prueba de chi cuadrada (proporción de pacientes con algún efecto adverso).

RESULTADOS

Se incluyeron 3 pacientes con esclerodermia, del género femenino, con edades de 40 (Paciente 1), 35 (Paciente 2) y 42 (Paciente 3) años, las cuales presentaban un total de 14 úlceras crónicas a tratar. El tiempo de evolución con las úlceras fueron paciente 1, 8 meses; paciente 2, 10 meses; paciente 3, 12 meses. Se realizó la medición y toma de fotografías de las úlceras previo al tratamiento, así como a la 7ª semana posterior a la aplicación del plasma rico en plaquetas. Las dimensiones pre y post tratamiento se ilustran en la tabla 1. Se logró la cicatrización de las 14 úlceras tratadas. No se presentaron efectos adversos durante y posterior a la aplicación del tratamiento en alguna de las pacientes. Durante la administración las pacientes refirieron dolor intenso pero tolerable, no presentaron ninguna reacción local en el sitio de aplicación ni sangrado. En base a lo anterior, se concluye una eficacia y seguridad del 100%.

Úlcera	Paciente	mm Inicio	mm 7a Semana
1	Paciente 1	48 mm x 12 mm	Cicatrizada
2	Paciente 2	13 mm x 29 mm	Cicatrizada
3	Paciente 3	4mm x 6 mm	Cicatrizada
4	Paciente 3	7 mm x 10 mm	Cicatrizada
5	Paciente 3	2 mm x 6 mm	Cicatrizada
6	Paciente 3	3 mm x 4 mm	Cicatrizada
7	Paciente 3	11 mm x 5 mm	Cicatrizada
8	Paciente 3	7 mm x 11 mm	Cicatrizada
9	Paciente 3	7 mm x 5 mm	Cicatrizada
10	Paciente 3	6mm x 7 mm	Cicatrizada
11	Paciente 3	10 mm x 12 mm	Cicatrizada
12	Paciente 3	11 mm x 8 mm	Cicatrizada
13	Paciente 3	8 mm x 7 mm	Cicatrizada
14	Paciente 3	12 mm x 8 mm	Cicatrizada

Tabla 1. Dimensiones de las úlceras pre y post aplicación de Plasma Rico en Plaquetas.

Las características clínicas y propias de la enfermedad en cada paciente incluida son sintetizadas en la tabla 2.

Tabla 2.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Evolución con esclerodermia	20 años	18 años	23 años
Subtipo de Esclerodermia	Sistémica cutánea limitada	Sistémica cutánea limitada	Sistémica cutánea difusa
Severidad de la enfermedad (Escala Medsger)			
Estado general	Normal	Normal	Leve
Vascular	Moderado	Leve	Severo
Piel (Rodnan)	Leve	Leve	Severo
Tendón	Severo	Leve	Moderado
Muscular	Leve	Normal	Moderado
Gastrointestinal	Leve	Normal	Terminal
Pulmón	Normal	Normal	Moderado
Corazón	Normal	Normal	Moderado
Anticuerpos	Antinucleares,	Antinuclear, Anti – RNP, anti-Ro	Antinucleares, antinucleolar



A



B

Imagen 2. Paciente 1 con úlcera perimaleolar medial derecha Pre (A) y Post (B) tratamiento.



A



B

Imagen 3. Paciente 2 con úlcera premaleolar lateral derecha Pre (A) y Post (B) tratamiento.



Imagen 4. Paciente 3 con úlceras en borde medial de antebrazo derecho Pre (A) y Post (B) tratamiento.

DISCUSIÓN

En este estudio confirmamos la respuesta completa a la aplicación del plasma rico en plaquetas sobre úlceras crónicas en esclerodermia. Este procedimiento no tuvo complicaciones, demostrándose que es un procedimiento sencillo de realizar, replicable, eficaz, inocuo, seguro, el cual puede ser utilizado como una nueva modalidad de tratamiento adyuvante en este tipo de pacientes.

Los pacientes con esclerodermia muestran inhibición de la angiogénesis (1) y esto sugiere falta de factores de crecimiento vascular o presencia de un bloqueo en su efecto. Los cambios clínicos presentes en pacientes tratados con inhibidores de factores de crecimiento vascular buscando inhibir la angiogénesis en cáncer, muestran efectos adversos como hiperpigmentación y telangiectasias presentes en la piel de los pacientes semejante a lo que ocurre en esclerodermia, sugiriendo ser parte de la patogénesis.

Estudios farmacodinámicos han confirmado efectos moleculares en la piel de pacientes tratados con diferentes inhibidores del Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (EGFR). Los inhibidores del EGFR han demostrado inhibir la expresión del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) y ´por lo tanto angiogénesis, sin embargo, se desconoce si estos fármacos podrían también inducir VEGF en algunos tejidos (piel) bajo ciertas circunstancias. El desarrollo de telangiectasias también parece estar ligado a alteraciones en la producción de factores angiogénicos (11). De acuerdo con estos hallazgos nosotros hemos considerado que el aporte de los factores de crecimiento vascular podrían tener efecto modificador sobre la angiogénesis y reparación de las úlceras, donde la isquemia es un fenómeno principal y para ello el plasma rico en plaquetas es una opción disponible en el medio hospitalario.

El plasma rico en plaquetas es una preparación autóloga y libre de enfermedades transmisibles, es más seguro que otras terapias basadas en células (6). Su eficacia es lograda mediante la degranulación de los gránulos- α en las plaquetas, los cuales contienen factores de crecimiento: Factor de Crecimiento

Derivado de Plaquetas (PDGF- $\alpha\alpha$, PDGF- $\alpha\beta$, PDGF- $\beta\beta$), Factor de Crecimiento Transformador- β (TGF- β 1, TGF- β 2), Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF), y Factor de Crecimiento Epidermal (EGF) con la capacidad de estimular la regeneración tisular (6-9).

Las úlceras en pacientes con esclerodermia ocurren en 58% de las pacientes (2). Están asociadas con reducción en la calidad de vida, dolor y discapacidad (2) que puede progresar a gangrena y amputación (4,5). Las úlceras están asociadas a una lesión de calcinosis en 8% a 12% de los casos, ocasionando retraso o impedimento en la cicatrización (2) y complicación con procesos infecciosos.

La fibrosis en la piel es una enfermedad global significativa. En la actualidad, su tratamiento terapéutico es limitado y el número de casos continúa aumentando. La apoptosis ha sido identificada como un iniciador y propagador de fibrosis, por lo que existe correlación entre la presencia de células apoptóticas y su efecto sobre el fenotipo de fibroblastos y en el metabolismo de la colágena. La fibrosis es precedida por una fuerte angiogénesis y posteriormente por regresión vascular, sugiriendo que la carga apoptótica vascular puede ser importante para la fibrosis resultante (12).

La progresión de los síntomas clínicos es directamente proporcional con los cambios morfológicos en 60% de los pacientes con esclerodermia (13), presentando daño microvascular. Las lesiones microvasculares constituyen una característica predominante de la esclerodermia y tienen un papel patogénico fundamental, ya que se correlacionan con el subtipo de la enfermedad, así como con la gravedad del involucro cutáneo, vascular periférico, cardíaco y pulmonar (14).

La lesión endotelial aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM, 2VCAM 1 y E-selectina), y endotelina-1, disminuye la producción de prostaciclina, con producción elevada de moléculas de oxígeno y péptidos protrombóticos, lo que produce mayor reclutamiento de células inflamatorias, así

como producción de TGF- β y endotelina-1 que causan cambios vasculoproliferativos severos. Estos cambios incluyen la proliferación elevada de células de músculo liso, marcada acumulación de tejido fibroso en las capas de la pared vascular, agrupación de plaquetas y trombosis intravascular (15).

Las lesiones vasculares fibroproliferativas y la trombosis intravascular de la esclerodermia, resultan en la obliteración progresiva de los vasos sanguíneos y en hipoxia en los tejidos afectados, produciendo aún más fibrosis en los tejidos (16). En las pacientes con esclerodermia, este fenómeno ha sido evaluado por capilaroscopia, donde se ha confirmado que los cambios vasculares tienen relevancia pronóstica siendo peor el pronóstico cuanto más han desaparecido los capilares ungueales (13). La evidencia clínica de la vasculopatía es demostrada no solo por alteraciones en los pliegues vasculares de las uñas, sino también por la presencia de telangiectasias cutáneas, hipertensión arterial pulmonar, estasis vascular antral gástrica y crisis renal con hipertensión maligna (17).

La regresión vascular contribuye a fibrosis e identifica la presencia de células vasculares apoptóticas como posibles reguladores de fibrosis. Un entendimiento de los mecanismos celulares de la fibrosis puede sugerir nuevos métodos para la reducción de la respuesta fibrótica y promoción de la regeneración (12).

El tratamiento de las úlceras tiene como objetivo mejorar la integridad y viabilidad tisular, promover la cicatrización de la úlcera y reducir la formación de nuevas úlceras (6,7). Los tratamientos con bloqueadores de canales de calcio (4) reducen la intensidad y frecuencia de los ataques de Raynaud, pero son de limitado uso en general debido a la pobre eficacia y la elevada frecuencia de sus efectos colaterales. Los análogos de prostaciclina intravenosa (iloprost) a dosis de 0.5 a 2.0 ng/kg por minuto en infusión intravenosa por 6 horas durante 9 semanas presentan una reducción de al menos 50% en el número de lesiones (3,4), han sido efectivos para el tratamiento de Raynaud refractario y úlceras digitales en ensayos con escaso número de pacientes, pero tiene el inconveniente de requerir

estricta monitorización del paciente en ámbito hospitalario (2). Los antagonistas de receptores de endotelina han mostrado resolución de las úlceras en 36% a 50% de los casos, en el tratamiento a 12 meses (2). Los antagonistas de ET-1 como bosentan (4), son fármacos de muy alto costo y no disponibles en el cuadro básico del IMSS.

Durante la década pasada, muchos estudios que utilizaron plasma rico en plaquetas han sido aplicados en varios campos de la medicina (9), resultando en aplicaciones clínicas exitosas y resolución del 79.2 % en el manejo de heridas y/o úlceras crónicas difíciles (10). En pacientes con úlceras asociadas a esclerodermia, no ha sido investigada esta modalidad de tratamiento. En la literatura mundial no existen estudios preclínicos y/o de investigación básica realizados para valorar el potencial terapéutico de la administración de plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras en esclerodermia. La fisiopatología de la formación de las úlceras (1) permite suponer que puede ser de gran utilidad.

Dentro de los inconvenientes de su aplicación cabe mencionar el dolor condicionado durante la infiltración perilesional, el cual es tolerado de acuerdo al umbral del dolor de cada paciente. En este estudio se ha incluido solo a 3 pacientes, en total 14 úlceras, dada la baja frecuencia de esta patología y los estrictos criterios de inclusión, y difícilmente se podría realizar un tipo de estudio ideal como lo es el ensayo clínico en este tipo de pacientes. Considerando la cronicidad de las úlceras y el tiempo de resolución de las mismas, solo faltará incrementar el número de pacientes para verificar su reproducibilidad de manera mas precisa.

Por otra parte, es importante mencionar que en el caso de la paciente 3, las úlceras estuvieron acompañadas de calcinosis, la cual remitió posterior a la aplicación del tratamiento, lo que permitirá abrir una nueva línea de investigación.

Será necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes (úlceras), llevar a cabo un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con esta modalidad para evaluar la recurrencia de las úlceras o de las calcinosis.

También será importante evaluar la presencia y modificación de los factores de crecimiento derivados de la degranulación plaquetaria en la cicatriz mediante estudios de inmunohistoquímica.

CONCLUSIONES

El tratamiento de úlceras crónicas en pacientes con esclerodermia mediante la aplicación de plasma rico en plaquetas:

- ✓ Mejora la integridad y viabilidad tisular, promueve la cicatrización de la úlcera y reduce la formación de nuevas úlceras.
- ✓ Es un procedimiento sencillo de realizar, es replicable, eficaz, inocuo, seguro el cual puede ser empleado como una nueva modalidad de tratamiento adyuvante en este tipo de pacientes.
- ✓ Presentó una Eficacia y seguridad del 100%
- ✓ La tolerancia a la aplicación del mismo depende del umbral del dolor de cada paciente.
- ✓ Induce la remisión de úlceras asociadas y no asociadas a calcinosis en pacientes con esclerodermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003
2. Nitsche A. Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia. *Reumatol Clin* 2012;8:270-277
3. Matucci-Cerinic M, Seibold J.R. Digital ulcers and outcomes assessment in scleroderma. *Rheumatology* 2008;47:467
4. Steen V, Denton C.P., Pope J.E., Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:19-24
5. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S et al. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009;49:918-23
6. Choi J, Won Minn K, Chang H. The Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells: An Update. *Arch Plast Surg* 2012;39:585-592
7. Lacci K, Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale J Biol Med* 2010;83:1-9
8. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, et al. Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering Therapies in Regenerative Surgery. *Stem Cells Trans Med* 2012;1:230-236
9. Scimeca C, Bharara M, Fisher T.K, et al. Novel Use of Platelet-Rich Plasma to Augment Curative Diabetic Foot Surgery. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4:1121-1126

10. Enríquez-Vega ME, Bobadilla-Flores NO, Rodríguez-Jiménez OA. Evaluación de la eficacia del plasma rico en factor de crecimiento plaquetario en el tratamiento de las úlceras isquémicas en el pie del diabético en el servicio de angiología y cirugía vascular del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Tesis 2010.
11. Segært S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
12. Johnson A, DiPietro LA. Apoptosis and angiogenesis: an evolving mechanism for fibrosis. *FASEB J* 2013;27:3893-3901.
13. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, et al. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012;64:821-5.
14. Fe'le'tou M, Vanhoutte P. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:985-1002.
15. Cooke JP, Dzau VJ; Nitric oxide Synthase: Role in the Genesis of Vascular Disease; *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
16. Cruz-Domínguez MP, Cortés-Cepeda MA. Daño endotelial en la piel de pacientes con esclerodermia. Tesis 2010.
17. Fleming JN, Schwartz SM. The Pathology of Scleroderma Vascular Disease *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:41-55.