



.UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

***PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA CICATRIZACIÓN
DE LESIONES ISQUÉMICAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE VASOS TIBIALES NO CANDIDATOS A
CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN

ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

PRESENTA:

DR. PABLO MARTÍN BOADA SANDOVAL

ASESOR

DR. OSCAR ANDRÉS RODRÍGUEZ JIMÉNEZ



CIUDAD DE MEXICO

2024



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Roberto Carlos Serrato Auld

Profesor titular del curso de especialización en
Angiología y Cirugía Vascul
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Oscar Andrés Rodríguez Jiménez

Jefe de servicio
Angiología y Cirugía Vascul
y Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Pablo Martín Boada Sandoval

Alumno
Departamento de Angiología y Cirugía Vascul
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional “La Raza”
Instituto Mexicano del Seguro Social

No. Protocolo

R-2022-3501-069

Índice

Resumen	4
Introducción	6
Material y métodos	11
Resultados	14
Discusión	19
Conclusión	22
Bibliografía	23
Anexos	28

Resumen

Título: Plasma rico en plaquetas en la cicatrización de lesiones isquémicas en pacientes con enfermedad de vasos tibiales no candidatos a cirugía de revascularización.

Material y métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, analítico, en pacientes del servicio de Angiología del HECMNR, con diagnóstico de enfermedad de vasos tibiales y úlceras isquémicas, no candidatos a revascularización, infiltrándoles PRP perilesional con seguimiento a dos meses, midiendo tamaño de la lesión al inicio y al final. Se realiza el análisis estadístico con prueba ANOVA, coeficiente de correlación de Spearman y un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes, con edad promedio 65.9 ± 10.5 años. La superficie de las lesiones disminuyó después de dos aplicaciones ($p < 0.0001$), no encontramos correlación con otros factores de riesgo ($p = 0.459$). Hubo desaparición del dolor isquémico en el 100% de los pacientes que lo presentaron.

Conclusiones: El PRP en pacientes con enfermedad de vasos tibiales, promueve la cicatrización de úlceras isquémicas, mejorando la calidad de vida y funcionalidad.

Palabras clave: Enfermedad de vasos tibiales, úlceras, plasma rico en plaquetas.

Abstract:

Title: Cicatrization of ischemic lesions using platelet-rich plasma in patients with tibial vessel disease who are not candidates for revascularization surgery.

Material and methods: We carried out a prospective, descriptive, analytical study in patients from the HECMNR vascular surgery department, with a diagnosis of tibial vessel disease and ischemic ulcers, not candidates for revascularization procedures, by infiltrating these patients with PRP with a two-month follow-up, measuring the size of the injury at the beginning and at the end. Statistical analysis was done with ANOVA test and Spearman's correlation coefficient, with $p < 0.05$.

Results: 13 patients were included. Average age of patients 65.9 ± 10.5 years. Wound area decreased after two applications ($p = < 0.0001$). No correlation between risk factors were found ($p = 0.459$). Ischemic pain decreased in all patients who presented it (100%).

Conclusions: PRP in patients with tibial vessel disease improves the healing of ischemic ulcers, their quality of life and functionality.

Keywords: Tibial vessel disease, ulcers, platelet-rich plasma.

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como una enfermedad oclusiva, crónica y aterosclerótica sistémica¹. A nivel global, afecta a más de 200 millones de personas, lo que representa un aumento de 23.5% de incidencia en un lapso de 10 años^{1,2}. Una placa de ateroma puede causar estenosis de arterias de gran o pequeño calibre, lo que ocasiona una disminución o abolición del flujo sanguíneo hacia las porciones distales de la extremidad. La rotura de las placas ocasiona trombosis in situ lo que disminuye el calibre del vaso, al igual que el proceso de cicatrización que esto conlleva causa fibrosis de la íntima, que conlleva a oclusión del vaso³. Existen múltiples factores de riesgo que asociadas con la EAP. Aquellos más relacionados incluyen tabaquismo, antecedente de enfermedad cardiovascular previa, diabetes mellitus y la edad^{1,2}. Otros factores de riesgo se encuentran en la tabla 1.

Una forma de clasificar a los pacientes es mediante su presentación clínica. En etapas iniciales, la extensión de la afectación puede ser mínima o pasar desapercibida por la compensación del flujo arterial mediante arcos anastomóticos o por vasos de neoformación. Las manifestaciones dependen de múltiples factores como la severidad de las lesiones, la extensión, localización y la presencia de circulación colateral. Se puede manifestar como claudicación intermitente o progresar a dolor isquémico en reposo, úlceras isquémicas o gangrena de las extremidades¹. Otra forma de clasificar la enfermedad es por la localización de los segmentos anatómicos afectados: aortoiliaco, femoropoplíteo o de vasos tibiales¹. El nivel de afectación se encuentra relacionado con los factores de riesgo que presenta el paciente y de éste, depende la sintomatología. Pacientes más jóvenes, del género masculino, fumadores, suelen presentar enfermedad proximal (aortoiliaca), mientras que los pacientes diabéticos y de edad avanzada debutan con enfermedad distal (vasos tibiales)².

Factores de Riesgo Para Enfermedad Arterial Periférica
• Tabaquismo
• Diabetes mellitus
• Hipertensión arterial sistémica
• Antecedente de enfermedad cardiovascular previa
• Obesidad
• Dislipidemia <ul style="list-style-type: none"> ○ Colesterol total aumentado ○ Colesterol LDL disminuido ○ Colesterol HDL aumentado
• Enfermedad renal crónica
• Contaminación del aire
• Inflamación crónica sistémica
• Sexo masculino
• Edad >65 años
• Bajo estatus socioeconómico
• Estrés crónico mental y psicopsocial

Tabla 1: Factores de riesgo asociados con enfermedad arterial periférica^{1,2,4}

En el 25% de los pacientes, la sintomatología progresa hacia la claudicación incapacitante o limitante, la cual de acuerdo a la clasificación de Leriche-Fontaine (1954) ⁶, se definió como “la incapacidad de caminar más de 150 m”; en casos más graves, se presenta dolor isquémico en reposo, úlceras o lesiones necróticas¹. En estos casos, se debe considerar la cirugía de revascularización, la cual se basa en tres pilares importantes para seleccionar el procedimiento adecuado. El primero es la distribución anatómica de las lesiones, para las cuales, existen varias clasificaciones como TASC, WIFI, GLASS^{2,7,8,9} las cuales permiten estadificar las características anatómicas de las lesiones y determinar la conducta quirúrgica con mayor probabilidad de éxito y que permita la mayor permeabilidad del vaso sanguíneo a largo plazo. Pacientes cuyos vasos de salida no son adecuados, ya sea por calcificación, lesiones estenóticas severas y múltiples, oclusión sin recanalización del vaso afectado, ausencia de arcos anastomóticos distales y con inadecuado flujo de entrada, son ejemplos de aquellos que por cuestiones anatómicas, no son buenos candidatos para cirugía de revascularización ^{11,12}.

Otro aspecto importante, es la valoración preoperatoria del paciente. Los pacientes con EAP se acompañan de múltiples comorbilidades que los ponen en riesgo alto ante un procedimiento de revascularización, superando el riesgo al que se pone al paciente, comparado con el beneficio que se busca obtener ⁵. Por otro lado, tenemos a los pacientes que ya no caminan, o su estatus funcional se encuentra deteriorado a tal grado, que ya no son independientes, por lo que no se verán beneficiados de un tratamiento quirúrgico ⁵.

Por las condiciones anteriores, al no poder revascularizar una extremidad, la probabilidad de que una úlcera isquémica cicatrice disminuye, aumentando los riesgos de progresión y de complicaciones. En éste caso, hablamos de pacientes no candidatos a revascularización.

En algunos pacientes al no existir la posibilidad de tratamiento de revascularización, se considera como tratamiento la amputación primaria de la extremidad, la cual abarca aproximadamente el 25% de los pacientes con isquemia crítica que amenaza la extremidad. Incluso, el 32% de los pacientes debutan con extremidades no revascularizables que ameritan de amputación primaria¹².

Diversos estudios han demostrado la posibilidad de mejorar la perfusión tisular mediante el uso de factores de crecimiento, tales como proteínas recombinantes, genoterapia o tratamiento celular (angiogenia terapéutica), sin embargo, en todas estas alternativas, aun no se ha establecido la forma de tratamiento, dosis, vías de administración, ni dilucidado los posibles efectos adversos, puesto que todavía están en fase de estudio¹¹.

Existen otros métodos terapéuticos como los tratamientos farmacológicos como la prostaglandina E. Sin embargo, no existen metaanálisis a largo plazo que demuestren la eficacia y seguridad de diferentes prostanoides en los pacientes con isquemia crítica y sí, reportes de efectos secundarios como cefalea, emesis, rubor facial y diarrea⁴.

Otras terapias alternativas para el manejo de úlceras crónicas de múltiples etiologías, incluyendo las de origen isquémico son: proteínas de matriz extracelular, agentes regeneradores como CACIPLIQ20, factores de crecimiento, células madre mesenquimales, células mononucleares de sangre periférica autólogas, terapia fotobiomoduladora y plasma rico en plaquetas (PRP) ¹¹. El PRP se define como un volumen de plasma extraído del mismo paciente el cual está concentrado de plaquetas. Marx establece la definición funcional como, concentrado de 1,000,000 de plaquetas/L en 5 ml de volumen de plasma ¹³.

Las plaquetas tienen un rol importante en el proceso de la cicatrización; no solo previenen la pérdida de sangre formando un tapón plaquetario, sino al activarse, liberan citocinas y factores de crecimiento que se encuentran dentro de los gránulos-alfa de la plaqueta que tienen un rol importante en el proceso de la cicatrización y angiogénesis. Entre ellos se incluyen¹⁴:

- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF): Promueve la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos, re-epitelización, formación y remodelación de la matriz extracelular.
- Factor de crecimiento transformante beta (TGF-B): Inhibe la proliferación de macrófagos, linfocitos, células mesenquimales y quimiotaxis de neutrófilos y monocitos.
- Factor de crecimiento fibroblástico (FGF): Promueve la angiogénesis. Tiene un efecto mitógeno sobre fibroblastos, células endoteliales, células mesenquimales, condroblastos y osteoblastos.
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF): Promueve la proliferación de fibroblastos.
- Factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF): Al igual que el FGF, promueve la angiogénesis y aumenta la permeabilidad de vasos sanguíneos.
- Factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF): Promueve la adhesión plaquetaria, migración de leucocitos y angiogénesis. Regula la síntesis de colágeno.

El uso del PRP en diferentes estudios ha evidenciado resultados favorables para la cicatrización de úlceras de diversas etiologías. Un metaanálisis de dos estudios aleatorios controlados encontró mejora en la cicatrización comparado con tratamientos estándares en pacientes con úlceras diabéticas¹⁵. Massara et al. encontraron una reducción promedio del 65.3% del tamaño de las úlceras isquémicas tratadas con PRP, previamente sometidos a procedimientos de revascularización¹⁶. Kontopodis et al. investigaron el efecto en úlceras de pacientes diabéticos con EAP, donde encontraron una reducción de más del 50% del área de la lesión en 58 de 72 pacientes que participaron en el estudio¹⁷. Li et al, encontraron 13 pacientes con úlceras diabéticas refractarias, con mejor tasa de cicatrización en el grupo tratado con PRP, comparado a un grupo control¹⁸. Enríquez-Vega et al. determinaron que la infiltración de PRP en pacientes diabéticos, redujo el tamaño úlceras isquémicas en un 79.2% y favoreció la cicatrización en más del 70% de la perimetría¹⁹. Mohammadi et al., estudiaron úlceras crónicas en pacientes con pie diabético, encontrando una reducción del 51.9% del tamaño de las úlceras después de cuatro semanas de tratamiento con parche impregnado de PRP con recambio cada semana²⁰. Hossam et. al compara la inyección de PRP en heridas en pacientes diabéticos con úlceras no isquémicas, con el tratamiento convencional con parches húmedos, encontrando que el grupo tratado con PRP alcanzó una reducción más rápida del tamaño de la úlcera en más del 50% que el grupo con el tratamiento convencional. De igual forma, el grupo tratado con PRP no presentó complicaciones como infección; ninguno de sus pacientes sufrió complicaciones mayores como para ameritar la amputación de la extremidad ²¹. Sakata et al, reportaron el cierre de úlceras en pacientes diabéticos con EAP concomitante con un tiempo promedio de tratamiento de 45.4 días; consiguieron la cicatrización total en el 83% de los pacientes, encontrando diferencia estadísticamente significativa tanto en el área, profundidad y volumen de las úlceras en aquellos pacientes tratados con PRP ²².

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, descriptivo y analítico, en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del hospital Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza, en el Departamento de Angiología y Cirugía Vascular, de junio del 2022 a diciembre del 2022, de los derechohabientes de nuestra unidad, con diagnóstico de enfermedad de vasos tibiales Rutherford categoría 5 ó 6 hospitalizados o que estén en seguimiento en la consulta externa.

Los criterios de selección fueron:

Criterios de Inclusión:

- Derechohabientes mayores de 18 años
- De ambos sexos
- Diagnóstico de enfermedad de vasos tibiales Rutherford categoría 5 ó 6.
- No candidatos a cirugía de revascularización por alguno de los siguientes motivos:
 - Anatomía desfavorable (extensa enfermedad aterosclerótica en múltiples segmentos de la vasculatura de los miembros pélvicos con ausencia de vasos de salida)
 - Alto riesgo quirúrgico (contraindicación en valoración preoperatoria)
 - Pacientes que ya no deambulen o presenten una limitación mayor que impida deambular de forma independiente
 - Paciente rechaza procedimiento quirúrgico de revascularización
- Que entienden, aceptaron y firmaron el consentimiento informado para este estudio.

Criterios de No inclusión:

- Pacientes que no acepten acudir a citas de seguimiento.
- Pacientes con úlceras isquémicas con datos de infección
- Pacientes con plaquetopenia (plaquetas <150,000 k/uL) o con trastornos de las plaquetas

Criterios de Exclusión:

- Muestra insuficiente para la obtención del plasma rico en plaquetas
- Que retiren su consentimiento informado
- Que no acudan a citas de seguimiento
- Muerte

Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de la muestra se seleccionó la N en base a estudios de aplicación de PRP en pacientes diabéticos, sin embargo, al existir escasos estudios, nos basamos en estudios previos (Martínez-Zapata ¹⁵ y el de Mohammadi ²⁰) en los que incluyeron de 29 y 30 pacientes, por lo que seleccionamos 20 pacientes como muestra de estudio piloto.

Metodología:

Se identificó a los pacientes del servicio de angiología y cirugía vascular con sintomatología y exploración física compatible con enfermedad arterial periférica, corroborada mediante estudios de imagen y gabinete, captados a través de la consulta externa, pacientes referidos de unidades de segundo nivel que acudan a valoración de angiología y cirugía vascular o pacientes captados mediante interconsultas internados por otro motivo que presenten el diagnóstico de enfermedad de vasos tibiales Rutherford categoría 5 y 6 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

En la primera valoración, se realizó la entrevista con el paciente, interrogando los antecedentes y comorbilidades presentes. Posteriormente, se realizó la exploración física, evaluando los pulsos en los miembros inferiores con la toma del ITB; se identificó y describió por medio de imagen las lesiones isquémicas. Las mediciones que se tomarán fueron el diámetro mayor, tanto en plano longitudinal y vertical como la superficie de la lesión.

Posteriormente se procedió a la toma de muestras de sangre periférica (40 ml), la cual se distribuyó en tubos con citrato de sodio de 2.7 ml y se centrifugaron a una velocidad de 4,500 rpm durante 10 minutos. Posteriormente se extrajo el plasma de las muestras y se sometió nuevamente a centrifugación a 2,000 rpm durante 5 minutos, para extraer el PRP (aproximadamente 20 ml en total). Finalmente, se mezcló con 0.5 ml de gluconato de calcio (1 gr en 10 ml aforado con el volumen de PRP), para la activación plaquetaria. Una vez obtenido el PRP previa asepsia de la lesión y sus alrededores con clorhexidina, se infiltró de forma perilesional sobre lesión isquémica e intralesional, con aguja tamaño 27 G. Se aplicó de forma controlada y observando que tejido perilesional mantenga llenado capilar y que no presente aumento de volumen que pudiera aumentar la isquemia de la herida. Se cubrió la lesión con gasa estéril impregnada con PRP, la cual se mantuvo sobre la lesión por 24 horas. Posteriormente indicándole al paciente que se realice lavados con agua y jabón neutro, sin aplicarse algún otro componente. Se citaron a las 4 semanas para una segunda sesión de aplicación de PRP, con seguimiento a las 8 semanas de la primera aplicación para medir el tamaño de la úlcera isquémica final.

Análisis estadístico

Se recolectaron los datos especificados en la hoja de recolección de datos (anexo) en el programa Microsoft Office Excel, posteriormente se transfieren al programa GraphPad Prism versión 9, se analizó la información mediante estadística descriptiva de tendencia central y dispersión, así como estadística analítica prueba de test de ANOVA univariado y análisis de correlación de Spearman para analizar relación entre el tamaño de las úlceras como la disminución; se analizaron las variables demográficas, antropométricas y factores de riesgo, estableciendo como estadísticamente significativo, un valor de $p < 0.05$. Se realizó la discusión y conclusiones respectivas del estudio por parte de los investigadores principales.

Resultados

Se estudiaron 21 pacientes que acudieron a nuestra unidad médica, por medio de la consulta externa u aquellos hospitalizados, en el periodo estipulado, que cumplieron con los criterios de selección; de éstos, se excluyó a 8 pacientes, 4 por presentar infección al momento de la aplicación del tratamiento; el otro paciente se excluyó por haber sido sometido a cirugía de amputación mayor por otro médico; mientras que otro paciente se sometió a amputación por progresión de las heridas por mala técnica de aplicación y uno no acudió a las citas de seguimiento. Por último, se excluyó un paciente por infección de la herida posterior a la primera aplicación, que terminó en la amputación del dedo.

En total, 13 pacientes completaron el tratamiento, los 13 eran hombres. El rango promedio de edad fue 65.9 ± 10.5 años. El 100% de pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el 53.8% de hipertensión arterial sistémica y el 92.3% tenían antecedente de tabaquismo positivo con promedio de años de diagnóstico de 24.38 años. El resto de datos demográficos y características de las comorbilidades de los pacientes, se muestran en la tabla 2 y 3.

Variables Demográficas / Antropométricas	Promedio \pm Desviación Estándar
Total Pacientes (n)	13
Sexo (Porcentaje)	Masculino (100%)
Edad (Años)	65.92 ± 10.57
Peso (kg)	64.92 ± 5.664
Talla (m)	1.678 ± 0.02862
IMC	23.04 ± 1.678
Plaquetas (k/uL)	$334,700 \pm 9,971$

Tabla 2. Variables demográficas y antropométricas.

Comorbilidades se muestran en la tabla 3.

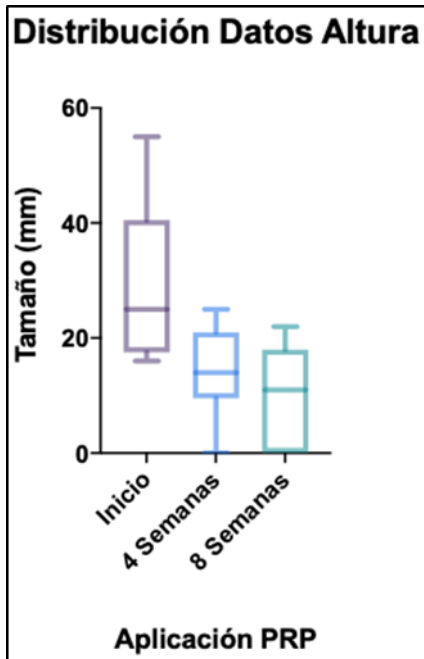
Comorbilidades	Promedio ± Desviación Estándar
Diabetes Mellitus tipo 2	13 (100%)
<i>Años de diagnóstico</i>	18.92 ± 10.79
Hipertensión Arterial Sistémica	7 (53.8%)
<i>Años de diagnóstico</i>	10.62 ± 14.64
Hipercolesterolemia	0 (0%)
Tabaquismo	12 (92.3%)
<i>Años de consumo</i>	24.38 ± 14.57
<i>Cigarros al día</i>	3.092 ± 4.349
<i>Paquetes-Año</i>	4.035 ± 6.401
Alcohol	12 (92.3%)
<i>Años de consumo</i>	31.69 ± 13.34
Índice Tobillo Brazo	Vasos no compresibles (100%)

Tabla 3. Comorbilidades

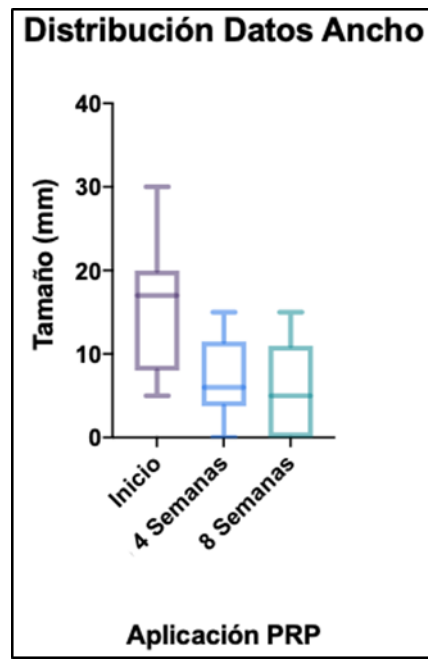
El tamaño inicial de las úlceras previo al tratamiento se encontraron en un rango entre 16 y 55 mm de alto, 5 y 30 mm de ancho y de 90 a 1206 mm² de superficie con promedio de 520.2 mm². Al final del tratamiento, la disminución de la superficie de la lesión tuvo un rango entre 64 y 1177 mm² con un promedio de 432.5 mm². El porcentaje de disminución de la superficie de la lesión tuvo un rango entre 50% y 100%, con un promedio del 78% (Tabla 4).

	Promedio ± Desviación Estándar
Tamaño inicial (mm)	
<i>Alto</i>	29.92 ± 13.57
<i>Ancho</i>	15.31 ± 7.685
<i>Superficie (mm²)</i>	520.2 ± 419.3
Tamaño 4 semanas (mm)	
<i>Alto</i>	14.38 ± 8.150
<i>Ancho</i>	7.423 ± 5.147
<i>Superficie (mm²)</i>	136 ± 120.3
Tamaño 8 semanas (mm)	
<i>Alto</i>	10 ± 8.165
<i>Ancho</i>	5.923 ± 5.33
<i>Superficie (mm²)</i>	87.62 ± 94.88
Disminución de Superficie (mm²)	
<i>Inicio – 4 semanas</i>	384.1 ± 395.8
<i>Inicio – 8 semanas</i>	432.5 ± 395.7
<i>4 semanas – 8 semanas</i>	48.42 ± 70.36

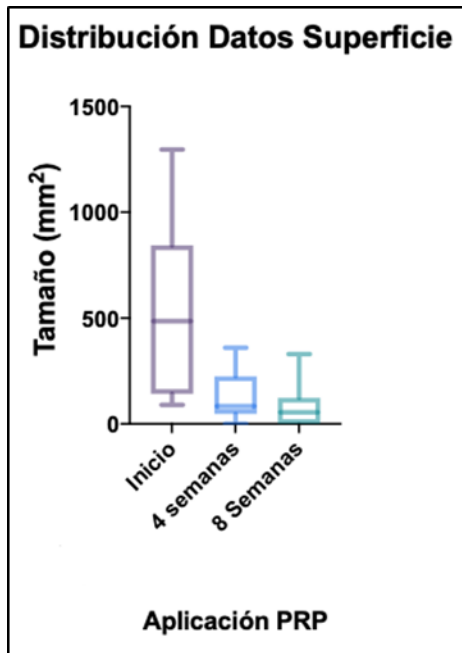
Tabla 4. Tamaño de la lesión inicial y después de 2 meses



Gráfica 1: Rango de datos de altura al inicio y durante seguimiento.



Gráfica 2: Rango de datos de ancho al inicio y durante seguimiento.



Gráfica 3: Rango de datos de superficie total al inicio y durante seguimiento.

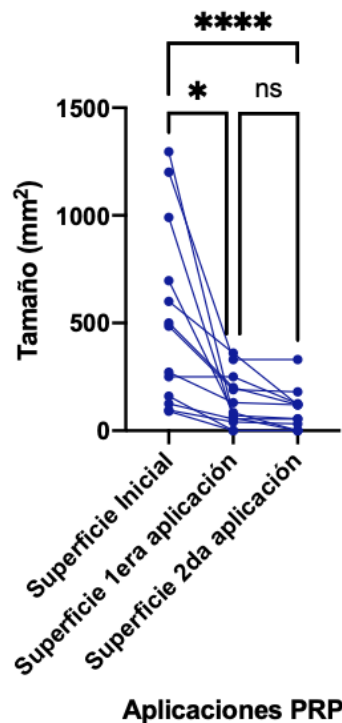


Imagen 1. Evolución de las heridas después del tratamiento con PRP de dos casos. **Caso 1.** (A) Lecho de amputación de 2do dedo con inadecuada cicatrización. (B) Después de la primera aplicación de PRP. (C) Después de la segunda aplicación de PRP. **Caso 2.** (D) Herida en talón crónica con inadecuada cicatrización. (E) Después de primera aplicación de PRP. Nótese la presencia de tejido de granulación en el fondo de la úlcera. (F) Después de la segunda aplicación de PRP.

Al comparar la superficie de las úlceras a lo largo del estudio, se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la superficie inicial y después de la primera aplicación (4 semanas de seguimiento) ($p=0.0181$) al igual que después de la segunda aplicación (8 semanas de seguimiento) ($p<0.0001$) (Gráfica 4).

Comparando la disminución de tamaño entre las 4 semanas y 8 semanas de seguimiento, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

No hubo correlación entre la superficie inicial de las lesiones y las comorbilidades de los pacientes, es decir, no se encontró que las comorbilidades tengan influencia en los tamaños iniciales de las lesiones. Sin embargo, al medir la superficie final después de la primera aplicación, se encontró que pacientes con mayor consumo de cigarrillos al día tenían úlceras más grandes (rs 0.6298, $p=0.0238$). También, después de la segunda aplicación, se encontró que pacientes con más años de padecer DM2 (rs 0.5686, $p=0.459$), HAS (rs 0.5707, $p=0.0450$) y número de cigarrillos consumidos al día (rs 0.5884, $p=0.0375$) tenían úlceras más grandes comparado con el resto de los pacientes. Al analizar la disminución de tamaño de las lesiones, no se encontró asociación estadísticamente significativa con ninguna de las comorbilidades y sus características, factores de riesgo ni tampoco con factores antropométricos de los pacientes que pudieran haber influenciado en mayor o menor tasa de disminución de tamaño de las lesiones. (Gráfica 4).



Gráfica 4: Tamaño de úlceras isquémicas al inicio del tratamiento y posterior a la aplicación de plasma rico en plaquetas. Se observa como todas las lesiones presentaron disminución del tamaño después de la primera aplicación ($p=0.0181$) al igual que después de la segunda aplicación ($p<0.0001$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tamaño de las lesiones posterior a primera aplicación y posterior de la segunda aplicación.

NS: No significativo, *: $p=0.0181$, ****: $p<0.0001$.

Discusión

Los efectos del plasma rico en plaquetas en la cicatrización de úlceras han sido ampliamente estudiados y sus resultados se comparan con los resultados encontrados en este estudio. Kontopodis et al. realizó un estudio retrospectivo de un solo centro en del uso de PRP en pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica, clasificándolos en dos grupos, aquellos con EAP clasificación de Fontaine I y IIb y aquellos con clasificación Fontaine III y IV, observando reducción de la superficie de la herida >50% en ambos grupos ¹⁷. Massara et al. por otro lado aplicó plasma rico en plaquetas en tres pacientes clasificados como enfermedad arterial periférica Rutherford categoría 6. Después de 8 semanas, se observó una reducción promedio 65.3% ¹⁶. Goda et al. aplicó tratamiento con plasma rico en plaquetas en pacientes con úlceras por pie del diabético, observando tasa de reducción por semana de 0.66 ± 0.04 cm comparado con 0.49 ± 0.03 cm del grupo control ²⁶. Los resultados de nuestro estudio arrojaron resultados similares a los mencionados en los estudios previos con reducción de tamaño arriba del 50% con promedio del 78%, con reducción estadísticamente significativa entre el tamaño inicial y aquel después de las dos aplicaciones. Aunque existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del plasma rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras ²⁹⁻³², nuestro estudio se constituye como estudio piloto por incluir una población de pacientes con úlceras isquémicas no candidatos a tratamiento de revascularización, que a nuestro conocimiento no se ha estudiado los efectos del plasma rico en plaquetas de forma exclusiva. Existen estudios como el realizado por Kontopodis donde incluyeron pacientes no candidatos a procedimiento quirúrgico de revascularización, sin embargo, también se incluyeron pacientes que si eran candidatos a cirugía de revascularización y recibieron dicho tratamiento previo a la aplicación del PRP, por lo que no se puede distinguir si los resultados se debieron por el tratamiento de revascularización o el plasma rico en plaquetas.

Uno de los beneficios derivados del tratamiento visto a lo largo del estudio fueron los efectos analgésicos del PRP. Más de la mitad de los pacientes previo al tratamiento padecían de dolor isquémico en reposo que a pesar de utilizar analgesia opioide, no presentaban mejoría algunos por más de medio año. Dos

días posterior a la aplicación de PRP, los pacientes refirieron mejoría del dolor, incluso refirieron poder dormir después de meses de no lograr concebir sueño por la intensidad del dolor. Una explicación a este fenómeno es la relación de la enfermedad arterial periférica con el dolor neuropático, pérdida axonal y desmielinización nerviosa ²⁷. Estudios con pacientes que padecen de dolor neuropático secundario a trauma vieron mejoría de sintomatología en 94% de los pacientes tratados con PRP ²⁸. El PRP induce la regeneración axonal mediante la liberación de los factores IGF-1 y VEGF, cuyo mecanismo disminuye el dolor neuropático ²⁸. Sin embargo, amerita más estudios clínicos para corroborar este fenómeno. Otro beneficio de este tratamiento es la accesibilidad a los materiales para preparar y el bajo costo que su generación requiere lo que hace el tratamiento universalmente accesible a todo tipo de población, incluso centros de atención médica de bajos recursos.

Cabe hacer mención, que durante el estudio se presentaron varias limitantes. La primera fue la falta de un grupo control. Aunque se presentó disminución del tamaño de las lesiones, al no contar con un grupo control no podemos aseverar por completo, que la buena evolución de los pacientes haya sido por completo por el PRP. Sin embargo, al tratarse de pacientes con lesiones isquémicas y con lesiones arteriales significativas, el aplicar un placebo como en el caso de un grupo control, ponía en riesgo a que las lesiones de los pacientes se extendieran y se presentaran complicaciones como aumento del dolor, infección e incluso pérdida de la extremidad, por lo que no sería ética nuestra investigación, por tal motivo, un grupo control con placebo era inviable. Otra de las desventajas fue la falta de accesibilidad de los pacientes a la unidad hospitalaria, lo que condicionó que no se pudiera aplicar el tratamiento en más ocasiones al paciente, comparado con otros estudios parecidos cuya aplicación fue múltiples veces por semana ²⁰.

Finalmente, la aplicación de PRP en úlceras isquémicas puede resultar técnicamente difícil y requiere curva de aprendizaje ya que la aplicación excesiva alrededor de tejido isquémico genera efecto de masa que comprime el tejido y la escasa vasculatura que tiene, por lo que empeora la isquemia haciendo que

progresen las lesiones, poniendo en mayor riesgo de pérdida de la extremidad como lo mencionamos anteriormente.

Aún queda pendiente, realizar estudios más amplios, con mejor diseño y control de las variables; protocolizar la obtención del PRP, frecuencia y el método ideal de la aplicación para así, evaluar su efectividad ante los tratamientos estándar y además, como mencionan algunos autores, incluir estudios histológicos que detallen los aspectos microscópicos de la reparación tisular ²⁵.

Conclusión

El tratamiento con plasma rico en plaquetas en pacientes con enfermedad de vasos tibiales se mostró efectivo y accesible para la reducción de tamaño y cicatrización de úlceras isquémicas, mejorando la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes. Sin embargo, no podemos emitir una conclusión generalizable, por el pequeño número de pacientes. Se necesitan ensayos clínicos bien diseñados y con un poder estadístico suficiente.

Bibliografía.

1. Conte MS. Lower Extremity Arterial Occlusive Disease: Epidemiology and Natural History. In: *Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p. 1412–21.
2. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White, J V., Dick, F., Fitridge, R., et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019 Jul;58(1S):S1-S109.DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.05.006.
3. Ho KJ. Atherosclerosis. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p. 41–50.
4. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes N R., Corriere M A., Drachman D E., et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017 Mar 21;135(12):e686-e725. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000470.
5. Simons JP, Schanzer A. Lower Extremity Arterial Occlusive Disease: Decision Making and Medical Treatment. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p. 1422-1433.
6. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die Chirurgische behandlung der peripheren durch-lutungstörugen. *Helv Chir Acta*. 1954;21 (5-6):499-533.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg*. 2007;45(1). doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
8. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity threatened limb classification system: Risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1). doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003

9. Wijnand JG, Zarkowsky D, Wu B, et al. The Global Limb Anatomic Staging System (glass) for CLTI: Improving inter-observer agreement. *J. Clin. Med.* 2021;10(16). doi:10.3390/jcm10163454
10. Fernández-Samos R. Angiosomas y cirugía vascular. *Angiología*, 2009; 61(5): 247-257.
11. Lara-Hernández R, Lozano-Vilardell P, Cordobés-Gual J. Nuevos tratamientos de la enfermedad arterial periférica oclusiva no revascularizable: angiogenia terapéutica. *Medicina clínica*, 2008, vol. 131(17): 665-669.
12. Leong BV, Abou-Zamzam AM. Lower Extremity Amputations: Epidemiology, Procedure Selection, and Rehabilitation Outcomes. In: *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2023. p. 1422-1433.
13. Marx R E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004; 62(4): 489-496.
14. Gonchar IV, Lipunov AR, Afanasov IM, Larina V., Faller A P., and Kibardin A V. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects. *Diabetes and Metabolic Syndrome: 2018 Clinical Research & Reviews*, 12(2), 189-194. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.09.007
15. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 25;(5):1-58.DOI:10.1002/14651858.CD006899.pub3
16. Massara M, Barillà D, De Caridi G, Serra, R., Volpe A., Surace R et al. Application of autologous platelet-rich plasma to enhance wound healing after lower limb revascularization: A case series and literature review. In *Semin Vasc Surg* (Vol. 28, No. 3-4, pp. 195-200). WB Saunders. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2016.01.002.

17. Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, Pantidis, D., Kafetzakis A., Chalkiadakis G et al. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016 Mar;15(1):45-51. DOI: 10.1177/1534734615575829
18. Li L, Wang C, Wang Y, He LP, Yang YZ, Chen LH, et al. Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012; 43(5):762-765.
19. Enríquez-Vega ME, Bobadilla-Flores N, Rodríguez-Jiménez OA, Guerra-Márquez A, Carrasco-Nava L, Varela-Silva J. Plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras isquémicas del paciente diabético. *Rev Mex Angiol* 2012 Abr-Jun; 40(2):51-56.
20. Mohammadi MH, Molavi B, Mohammadi S, Nikbakht M., Mohammadi AM., Mostafaei S., et al. Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial. *Transfusion and Apheresis Science*. 2017; 56(2):160-164.
21. Hossam EM, Alserr AHK, Antonopoulos CN, Zaki A., Eldaly W. Autologous platelet rich plasma promotes the healing of non-ischemic diabetic foot ulcers. A randomized controlled trial. *Annals of Vascular Surgery*. 2022; 82:165-171. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.10.061
22. Sakata J, Sasaki SA, Handa, K., Uchino, T., Sasaki, T., Higashita, R., et al. A retrospective, longitudinal study to evaluate healing lower extremity wounds in patients with diabetes mellitus and ischemia using standard protocols of care and platelet-rich plasma gel in a Japanese wound care program. *Ostomy Wound Manage* 2012 Apr;58(4): 36-49.
23. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki>.

24. Ley General de Salud. Título Quinto. Investigación para la salud, capítulo único. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf.
25. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Feb 16]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.
26. Goda A, Metwally M, Ewada A, Ewees H. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind study. *The Egyptian Journal of Surgery*. 2018 Apr;37(2):178–84. doi:10.4103/ejs.ejs_139_17
27. Ugalde V, Rosen BS. Ischemic Peripheral Neuropathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001 May;12:365–80.
28. Kuffler DP. Platelet-rich plasma and the elimination of neuropathic pain. *Mol Neurobiol*. 2013;48(2):315–32. doi:10.1007/s12035-013-8494-7
29. Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ, Nasser F, Azarafza M, Teimourian S. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care*. 2017 Dec 2;26(12):784-787. doi: 10.12968/jowc.2017.26.12.784.
30. Eleftheriadou I, Tentolouris A, Tentolouris N, and Papanas, N. Advancing pharmacotherapy for diabetic foot ulcers. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jun;20(9):1153-1160. DOI: 10.1080/14656566.2019.1598378.
31. Malekpour Alamdari N, Shafiee A, Mirmohseni A, Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2021 Mar-Apr;15(2):621-626. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.03.005.

32. Burón-Álvarez I, Fernández-Tresguerres A, Calvo M, Alfageme, F., Villegas, C., & Fernández, R. Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas. *Piel*. 2012 Abr 26;27(8):429–434. DOI: 10.1016/j.piel.2012.04.016.

33. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J., Concepción-Rodríguez NA., Riera-de-Cubas L. Uso de Plasma rico en plaquetas para Cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *ActasDermosifiliogr*.2014 Mar 12; 105(6):597-604. DOI: 10.1016/j.ad.2013.12.011.

Anexos.

Glosario de términos.

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
CTGF	Factor de crecimiento de tejido conectivo
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EAP	Enfermedad arterial periférica
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
GLASS	Global Limb Anatomic Staging System
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IAM	Infarto agudo al miocardio
ICMI	Isquemia crítica de los miembros inferiores
IMC	Índice de masa corporal
ITB	Índice tobillo brazo
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PRP	Plasma rico en plaquetas.
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease.
VEGF	Factor de crecimiento vascular-endotelial
WIFI-SVS	Wound, Ischaemia and foot Infection de la Society of Vascular Surgery.

Hoja de Recolección de Datos

Datos Personales						
Nombre Completo:		NSS:		Edad:		
Peso:		Talla:		Índice de masa corporal		
Antecedentes Personales Patológicos						
¿Presenta alguna de las siguientes enfermedades?	Marque con una "X"					
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	Si ()	No ()	¿Cuántos años tiene de diagnóstico?		¿Qué tratamiento está recibiendo actualmente?	
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	Si ()	No ()	¿Cuántos años tiene de diagnóstico?		¿Qué tratamiento está recibiendo actualmente?	
<i>Hipercolesterolemia</i>	Si ()	No ()	Colesterol total:	___mg/dl	Colesterol LDL:	___mg/dl
¿Usted fuma?	Si ()	No ()	¿Cuántos cigarrillos fuma al día?		¿Cuántos años ha fumado?	
¿Usted consume alcohol?	Si ()	No ()	¿Cuántos ml de alcohol toma a la semana?		¿Cuántos años ha tomado?	
Exploración Física						
Pulsos:						
Miembro pélvico derecho	Femoral: / 2	Poplíteo: / 2	Tibial posterior: / 2	Pedio: / 2		
Miembro pélvico izquierdo	Femoral: / 2	Poplíteo: / 2	Tibial posterior: / 2	Pedio: / 2		
Descripción de lesiones: Localización topográfica de la úlcera						
Miembro pélvico derecho						
Miembro pélvico izquierdo						
Tamaño de lesiones:						
Inicio:						
Miembro pélvico derecho:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm
Miembro pélvico izquierdo:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm
Cuatro semanas:						
Miembro pélvico derecho:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm
Miembro pélvico izquierdo:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm
Ocho semanas:						
Miembro pélvico derecho:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm
Miembro pélvico izquierdo:	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm	___ cm X ___ cm