UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO LA RAZA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

TITULO: USO DE TERAPIA CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DE ULCERAS CRÓNICAS (VASCULARES, POR PRESION Y METABOLICAS) FUERA DE TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL ANGEL SOTO MIRANDA

No. REGISTRO: R-2008-3506-6

ASESOR:

DRA. MARIA DEL PILAR RIVERA

Mexico D.F., Febrero 2010

Investigador principal: Dra. Maria del Pilar Rivera.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

HOJA DE AUTORIZACIONES Y FIRMAS

Dr. Arturo Gayosso Rivera.
Director Medico. Hospital de Especialidades. Centro Medico La Raza. Instituto

Mexicano del Seguro Social

Dr. Pedro Grajeda Lopez.
Profesor Titular del Curso de Especialización en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Hospital de Especialidades Centro Medico La Raza. IMSS.

Dr. Jesus Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud.

Hospital de Especialidades, Centro Medico La Raza. IMSS

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Maria del Pilar Rivera
Cirugía Plástica y Reconstructiva

Hospital de Especialidades, Centro Medico La Raza. IMSS

Presenta

Dr. MIGUEL ANGEL SOTO MIRANDA

RESUMEN

Las úlceras crónicas conforman una entidad nosológica cuya etiología es diversa; lamentablemente, todas coinciden en un defecto de los procesos normales de cicatrización donde se ven involucradas la participación de fibroblastos, macrofagos, monocitos, celulas entodeliales, plaquetas y sus productos respectivos. En décadas pasadas, en muchos casos, la única opción terapéutica era la amputación para evitar complicaciones y mortalidad, ya que de lo contrario los pacientes irremediablemente sufrían descompensación fatal. Actualmente se cuentan con varios recursos terapéuticos que permiten manejar estas úlceras, entre estas se encuentra la terapia celular.

En este ensayo clinico controlado se medirá la efectividad del plasma rico en plaquetas para el manejo de ulceras cronicas.

Se dividio para su estudio en dos grupos, uno recibio plasma rico en plaquetas más injerto cutáneo mallado y otro recibio solo injerto cutáneo mallado. Se evaluó la presencia de re-epitelización en el dia 7 del postoperatorio y la presencia de angiogenesis y proliferación fibroblástica en el dia 21 del postoperatorio.

Hubo significancia estadística entre el grupo experimental y el grupo control con un valor de la $p < 0.001$.

ABSTRACT

Chronic ulcers are a nosologic entity with diverse etiology. Unfortunately, all of them have a defect en the normal healing tissues process, in which, are involved many cells and their products. In past decades, frequently the only therapeutic option was to amputate in order to avoid complications and mortality. Otherwise, patients frequently would undergo descompensation and death. Nowadays, we have several therapeutic options for the treatment of chronic ulcers. Among these, we have cell therapy .

In this researching, we are going to asses the effectiveness of the platelet-enriched plasma for treatment of chronic ulcers non-candidates for traditional surgical treatment.

We assigned the patients to 2 groups. One of them treated with platelet-enriched plasma plus meshed skin graft. The other one treated only with meshed skin graft. Re-epithelization was evaluated in the 7th postoperative day. Angiogenesis and fibroblastic proliferation was evaluated in the 21th postoperative day.

We got statistic significance between the control and experimental groups. We got a value of $p < 0.001$.

INDICE

RESUMEN	3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	6
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	21
DISCUSION	27
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	33

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La piel funciona como una barrera protectora contra el medio ambiente; bajo ciertas condiciones esta barrera pierde su integridad como resultado de lesiones que pueden condicionar (de acuerdo al área involucrada) una inestabilidad del organismo y hasta la muerte. Las condiciones que mas comúnmente producen perdida de la integridad de la piel son las quemaduras, alteraciones vasculares y condiciones metabólicas (Ejemplo Diabetes)[1] La Diabetes Mellitus (DM) , es una enfermedad que ocasiona múltiples complicaciones a diferentes niveles del organismo incluyendo la piel; actualmente es un problema de salud y de gran impacto en la población derechohabiente del IMSS[2,3].

Cuando la integridad de la piel se pierde, puede cursar de dos maneras: una hacia la recuperación total de la lesión mediada por activación de elementos celulares (Queratinocitos, Fibroblastos, Células Endoteliales, Macrófagos y Plaquetas) y sus productos (TGF-α, TGF-β, bFGF, PDGF, VEGF, KGF, HGF, IGF entre otras) sucediendo en la mayoría de las ocasiones; la segunda opción es hacia la cronicidad formando una ulcera crónica (UC), esta condición se presenta cuando se combinan una serie de factores que impiden el adecuado proceso de la cicatrización; estos factores incluyen factores sistémicos (Diabetes, Vasculopatias, Envejecimiento, Intervenciones Terapéuticas y Genéticos) así como factores locales (cuerpos extraños, infecciones) que condicionan la inadecuada cicatrización, estos favorecen un estado de inflamación prolongado, desbalance entre las proteasas y sus inhibidores, especies reactivas de oxigeno e inactivacion de los factores de crecimiento impidiendo la adecuada cicatrización y condicionando la UC.

Las úlceras crónicas se definen como aquellas úlceras que no se han resulto en por lo menos tres meses, aunque algunos autores consideran que deben pasar seis meses, la

mayoría de los autores considera que una úlcera crónica es aquella que no se ha resuelto en los primeros tres meses[1, 4,6.]..

La formación de una UC condiciona una torpida evolución del paciente llevando a complicaciones locales y generalizadas como desnutrición, sepsis, gangrena, amputaciones y dolor que condicionan un aumento en la morbilidad y mortalidad así como un gasto importante a los sistemas de salud por la atención requerida y la invalidez que condiciona [7-10].

El manejo convencional de las UC incluye debridamiento, control de la infección, soporte nutricional, disminución de la presión y revascularización arterial cuando es posible.[10] Lamentablemente no todos los pacientes que sufren estas son candidatos para manejo quirúrgico y otros no responden de manera adecuada al manejo convencional, debido a sus condiciones clínicas de fondo y/o a las características propias de la úlcera. Estas UC constituyen un reto terapéutico y multidisciplinario que en fechas recientes con el avance en el conocimiento de la fisiopatología de las UC y el advenimiento de la terapia celular se ha iniciado una nueva forma de abordaje.

La terapia celular es el uso de células autologas, alogenicas o xenogenicas para la prevención, tratamiento o atenuación de una enfermedad[12-14.] Actualmente se han empleado diferentes tipos de terapias celulares para disminuir el tiempo de cicatrización o por lo menos reducir el área involucrada, con sus subsecuentes ventajas, disminución del dolor, la recuperación de la nutrición así como la prevención de la infección. Dentro de estas intervenciones terapéuticas se encuentra el uso de piel cultivada la cual ha demostrado una disminución en los costos de atención de un 12% así como un aumento en el número de pacientes con recuperación de hasta 65% de los tratados, siendo la piel cultivada de las primeras opciones de terapia celular aprobadas por la FDA (Federal Drugs Administration) para uso clínico.[11, 15,16]. Otras técnicas de terapia celular han

utilizado el plasma rico en plaquetas y el gel rico en plaquetas bajo el fundamento de que las UC tienen condicionantes generalizadas como locales que impiden un adecuado funcionamiento de las células y sus productos para llevar acabo una adecuada cicatrización por lo que se le aporta a la región involucrada de manera directa estos componentes celulares así como sus productos, estos investigadores han reportado la curación de úlceras crónicas de difícil manejo así como una disminución de tiempo hospitalario; debido a que son células autólogas hasta la fecha no se han reportado efectos adversos y técnicamente es una maniobra terapéutica sencilla.[17-22.]

Siendo las UC un problema de salud pública consideramos necesario la evaluación de estas terapias en nuestros medios para mejorar la atención de nuestros derechohabientes.

JUSTIFICACION

El Servicio De Cirugía Plástica Del HE de CMN La Raza considera la utilización de terapia celular para el manejo de pacientes con úlceras crónicas (pacientes sin mejoría en tres meses a pesar del manejo) y que por sus condiciones generales de fondo o propias de la úlcera, se encuentran fuera de cualquier otra opción de tratamiento condicionando complicaciones que no en pocos casos compromete la vida. Es factible evaluar la utilización de la terapia celular en este tipo de pacientes en base de que se cuenta con los recursos e infraestructura necesaria y dicha terapia no se han reportado a la fecha efectos adversos, tomando en cuenta que se disminuirá los tiempos de estancia hospitalaria y la calidad de vida de los pacientes al poder disminuir el numero de amputaciones y complicaciones infecciosas y metabólicas por falta de cubierta cutánea. Asimismo, en la actualidad, la literatura medica mundial, cuenta con evidencia científica que apoya el uso de plasma rico en plaquetas en ulceras crónicas [12, 13, 17, 18-22]. Sin embargo, dada la naturaleza anecdótica de los estudios previamente señalados, consideramos necesario la realización de un ensayo clínico controlado para evaluar en forma precisa el impacto de esta modalidad terapéutica en nuestra población derechohabiente.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Valorar la efectividad de la terapia celular con uso de plasma rico en plaquetas en úlceras crónicas.

Objetivos Específicos:

Medir La Presencia De Re-Epitelización

Medir Angiogenesis

Medir la Fibroplasia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La población derechohabiente del IMSS presenta alta prevalencia de enfermedades que condicionan la formación de ulceras crónicas de difícil manejo que en un porcentaje elevado cursan con una evolución tórpida cayendo en un circulo vicioso que condiciona el deterioro físico y de calidad de vida del paciente. Lamentablemente un porcentaje de pacientes evolucionan hacia la cronicidad tornandose dificil una decision terapeutica para dar cubierta cutanea. Actualmente existen técnicas de terapia celular de reciente implementación y que han demostrado ser una opción para este tipo de pacientes.

HIPOTESIS DEL TRABAJO

"***El uso de terapia celular en úlceras crónicas es efectiva para su tratamiento al favorecer la integración del injerto"***

MATERIAL Y MÉTODOS.

Universo De Trabajo: Pacientes Portadores De Úlcera Crónica Atendidos En El Hospital De Infectología Del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Tipo De Estudio: Ensayo Clínico Abierto.

Tamano de la muestra:

Al ser un estudio piloto, se decidio incluir en el estudio los pacientes que se captaron en los meses de Julio del 2008 a Noviembre del 2008.

Variables

Independiente:

Terapia Celular:

Definición Conceptual: Uso de células autologas o alogénicas para el tratamiento de alguna entidad nosológica.

Definición Operacional: Uso de plasma rico en plaquetas (prp) autólogo, para el tratamiento de úlceras crónicas

Categoría De La Variable.- Nominal Dicotomica

Escala De Medición: Ausente o Presente

Dependientes:

Presencia De Re-Epitelizacion

Definición Conceptual: Es el proceso mediante el cual, migran queratinocitos y a continuación se dividen para recubrir la perdida de espesor de piel o mucosa.

Definición Operacional: La presencia de epitelio de características normales documentado por inspección clinica.

Categoría De La Variable.- Nominal Dicotomica

Escala De Medición: Ausente o Presente.

Angiogenesis

Definición Conceptual: Es la neoformación de vasos sanguíneos en un tejido.

Definición Operacional: Es la medición de la angiogenesis por medio de microarreglos, marcadores (Anexo1):

VEGF Factor De Crecimiento Vascular Endotelial

HIF- 1α Factor Inducible De Hipoxia

CD – 34 Factor Marcador De Vasos Sanguíneos (Angiogenesis)

Categoría De La Variable Cuantitativa: Continua

Escala De Medición: Intensidad de expresión en píxeles (200 micrómetros al cuadrado)

Fibroplasia

Definición conceptual: Es la proliferacion de fibroblastos en el tejido conectivo.

Definición operacional: Es la evaluacion de este proceso por un patologo experto de nuestro hospital.

Categoria de la variable: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: ausente o presente.

Tiempo De Integración Del Injerto

Definición Conceptual: Es tiempo que transcurre desde la colocación del injerto hasta la unión del tejido injertado con el lecho receptor.

Definición Operacional: Es la evaluación subjetiva por parte de un cirujano plástico por juicio clínico de la adecuada unión del tejido injertado.

Categoría De La Variable Cuantitativa: Discreta

Escala De Medición: Días.

Confusoras

Edad cronológica

Definición Conceptual: Es tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la muerte de un individuo.

Definición Operacional: Años trascurridos desde el nacimiento a la actualidad registrada en la historia clínica

Categoría De La Variable Cuantitativa: Discreta

Escala De Medición: Años

Definición Operacional: Es la evaluación objetiva por parte del clínico asignando los años trascurridos entre el nacimiento y el momento actual en cada uno de los individuos.

Categoría De La Variable Cuantitativa discontinua.

Escala De Medición: 0-100 años cumplidos

Trastorno vascular

Definición Conceptual: Todas aquellas entidades nosologicas que condicionan estados de hipoperfusion a nivel cutaneo.

Definición Operacional: La presencia de trastornos circulatorios valorados por el médico tratante.

Categoría De La Variable Cualitativa. Nominal Dicotómica

Escala De Medición: Presente –Ausente

Descompensación Metabólica

Definición Conceptual: Toda aquella condición nosológica que provoque alteración en el adecuado funcionamiento del metabolismo.

Definición Operacional: La presencia de Descompensación Metabólica valorados por el médico tratante.

Categoría De La Variable Cualitativa. Nominal Dicotómica

Escala De Medición: Presente –Ausente

Criterios De Inclusión:

Pacientes Mayores de 18 años

Hombres ó Mujeres

Con úlceras crónicas, metabólicamente controlados al momento de la intervención que acepten participar en el estudio por medio de consentimiento informado.

Criterios De Exclusión:

Historia o evidencia de Cicatrización Queloide

Historia o evidencia de Cicatrización Hipertrófica

Zona Involucrada Con Infección activa

Con Insuficiencia Vascular Grave

Paciente Con Síndrome De Abandono Familiar (Léase como aquellos pacientes que por múltiples circunstancias no puedan garantizar los cuidados de la úlcera por falta de una red familiar)

Descripción General del Estudio.-

Es un ensayo clínico controlado que pretende evaluar la efectividad del uso del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras crónicas fuera de tratamiento convencional.

El estudio consitió en la selección de los pacientes con los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. Se dio cobertura cutánea con la aplicación de injertos cutáneos mallados y el enriquecimiento del medio con plasma rico en plaquetas (en el grupo experimental). En el grupo control se utilizo un placebo.

Se realizó toma de biopsia el día de la intervención en forma preoperatoria. Se realió la inspección clínica de la zona injertada al dia 7 del postoperatorio por parte del Cirujano Plástico para valorar la presencia o ausencia de re-epitelización. Posteriormente en el dia 21 del postoperatorio se realió nueva toma de biopsia para evaluar por parte de un Patólogo experto de nuestro hospital la presencia o ausencia de angiogénesis y proliferación fibroblástica.

Es importante mencionar que el estudio se realizó con doble cegamiento: Por parte del paciente y por parte de el equipo de atención de la salud (Cirujano Plástico, Residentes de Cirugía Plástica, etc.). Asimismo la selección de los pacientes en cada grupo se realizó en forma cronológica secuencial de tal forma que aquellos pacientes identificados con numeros impares, corresponden al grupo experimental y aquellos

pacientes identificados con números pares corresponden al grupo control.

Análisis Estadístico.-

Las variables a evaluar fueron: Presencia o ausencia de re-epitelización, presencia o ausencia de angiogénesis y presencia o ausencia de proliferación fibroblásica. Estas variables corresponden a la categoria de nominales dicotómicas por lo que no requieren evaluación de estadistica descriptiva. Asimismo son variables de comportamiento no - paramétrico motivo por el cual se realizó su análisis estadístico por medio de tablas de 2x2 y el uso de pruevas de Chi cuadrada y Fisher para el cálculo del valor de p. Se realió asimismo el graficado de las variables estudiadas. Se utilizó el programa StatPlus para Mac para la comparación entre grupos.

Tamaño De La Muestra

Se hará a conveniencia en base a la frecuencia histórica de pacientes en el Servicio. Se ha decidio incluir 30 pacientes en este estudio como estudio piloto. 15 de ellos se asignaron al grupo experimental y 15 de ellos al grupo control.

Aspectos Éticos.

El presente proyecto no interferirá en ningún momento con la atención del derechohabiente, se le informara de manera amplia y clara en que consistirá su

participación asegurando la confidencialidad, además de que los procedimientos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas con el código de Núremberg y el informe de Belmont, se anexa carta de consentimiento informado (Anexo 1).

Cabe mencionar que no se han reportado efectos adversos al uso de terapia celular ya que se utiliza plasma rico en plaquetas autólogo, de igual forma el riesgo de transmisión de infecciones por usar esta terapia es prácticamente nulo ya que se trata células del mismo paciente.

Carta De Consentimiento Informado Para Participación Proyectos De Investigación

Científica.

México D.F., a _____de_____del 2008

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación:

"USO DE TERAPIA CELULAR PARA EL TRATAMIENTO DE ULCERAS CRONICAS"

Registrado ante el comité local de investigación con el número: R-2008-3506-6.

El objetivo de este estudio es medir la efectividad del plasma rico en plaquetas autologo en el tratamiento de ulceras crónicas. El cual consiste en la extracción de aproximadamente 150 mL de sangre por veno-punción para la elaboración del plasma rico en plaquetas autológo el cual será utilizado durante la intervención quirúrgica para el tratamiento de la úlcera. Los posibles riesgos del procedimiento son hematoma (moretón) en el sitio de la punción. Ya que el plasma rico en plaquetas proviene de la misma sangre del paciente el riesgo de transmisión de alguna infección es nulo. En caso de pertenecer al grupo control no se le realizara extracción de sangre para la preparación de plasma rico en plaquetas.

El investigador principal se ha comprometido responder las preguntas o cualquier duda que yo le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme en cualquier momento del estudio sin que esto influya sobre la atención que recibo en esta institución, así como que dicha participación no tendrá ningún costo (no pagaré por la participación en el estudio).

El investigador principal me ha dado la seguridad de que los datos obtenidos serán

manejados en forma confidencial y no se me identificara en ninguna publicación o trabajo que emane de este estudio, garantizando mi anonimato. También se ha comprometido a proporcionar la información actualizada que se obtenga durante el estudio.

_____	_____
Nombre y firma del participante	Nombre y firma del investigador
_____	_____
Nombre y firma de testigo	Nombre y firma de testigo

RESULTADOS

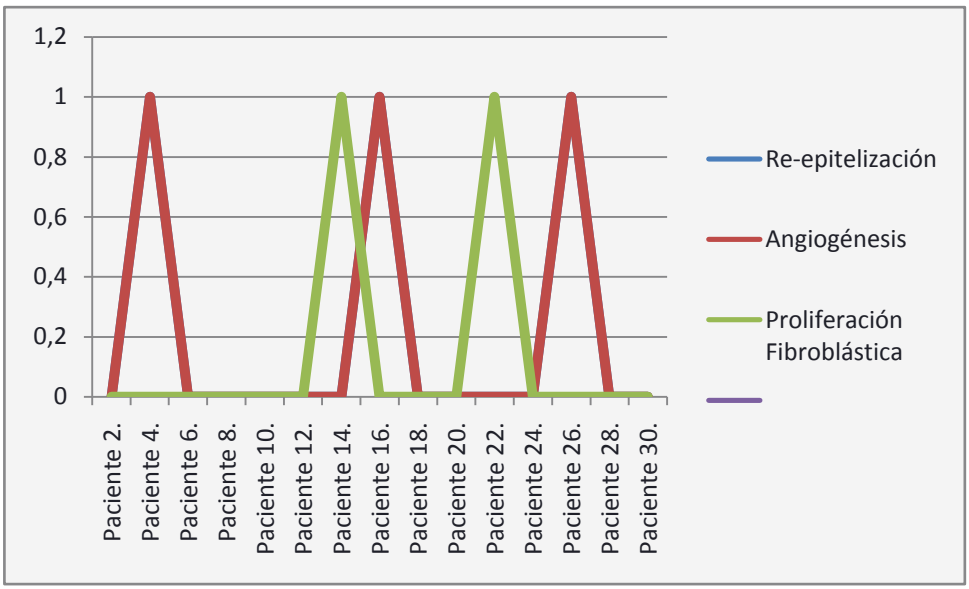
Los resultados de los pacientes en el grupo experimental y el grupo control con respecto a las 3 variables estudiadas se presentan a continuación:

GRUPO EXPERIMENTAL

	Re-epitelización	Angiogénesis	Proliferación Fibroblástica
Paciente 1.	Si	Si	Si
Paciente 3.	Si	Si	Si
Paciente 5.	Si	Si	No
Paciente 7.	Si	No	Si
Paciente 9.	Si	Si	Si
Paciente 11.	No	Si	Si
Paciente 13.	Si	Si	Si
Paciente 15.	No	No	Si
Paciente 17.	Si	Si	Si
Paciente 19.	Si	Si	Si
Paciente 21.	Si	Si	Si
Paciente 23.	Si	Si	Si
Paciente 25.	Si	Si	Si
Paciente 27.	Si	Si	Si
Paciente 29.	Si	Si	Si

GRUPO CONTROL

	Re-epitelización	Angiogénesis	Proliferación Fibroblástica
Paciente 2.	No	No	No
Paciente 4.	Si	Si	No
Paciente 6.	No	No	No
Paciente 8.	No	No	No
Paciente 10.	No	No	No
Paciente 12.	No	No	No
Paciente 14.	No	No	Si
Paciente 16.	Si	Si	No
Paciente 18.	No	No	No
Paciente 20.	No	No	No
Paciente 22.	No	No	Si
Paciente 24.	No	No	No
Paciente 26.	Si	Si	No
Paciente 28.	No	No	No
Paciente 30.	No	No	No



Se realizó el graficado de las tablas de 2x2 y el análisis estadístico (comparación entre grupos) de cada una de las variables. Los resultados se presentan a continuación:

TABLA 2X2 PRESENCIA DE REEPITELIZACION

	POSITIVO	NEGATIVO
EXPERIMENTAL	13	2
CONTROL	3	12

PRESENCIA DE RE-EPITELIZACION

2x2 Tables Analysis

	Column 1	*Column 2*	*Row Totals*
Frequencies, row 1	*13.*	*13.*	*26.*
Percent of total	*0.325*	*0.325*	*0.65*
Frequencies, row 2	*2.*	*12.*	*14.*
Percent of total	*0.05*	*0.3*	*0.35*
Column totals	*15.*	*25.*	*40.*
Percent of total	*0.375*	*0.625*	

	Value	*p-level*
Chi-square (df=1)	*4.95238*	*0.02605*
Yates corrected Chi-square	3.54579	0.0597
Fisher exact p		0.02689
Phi-square	0.35187	
Cramer's V	0.35187	
Pearson's Contingency	0.33192	
McNemar Test (d.f.=1)	8.06667	0.00451

TABLA 2X2 PRESENCIA DE ANGIOGENESIS

	POSITIVO	NEGATIVO
EXPERIMENTAL	13	2
CONTROL	3	12

PRESENCIA DE ANGIOGENESIS

2x2 Tables Analysis

	Column 1	*Column 2*	*Row Totals*
Frequencies, row 1	*13.*	*13.*	*26.*
Percent of total	*0.325*	*0.325*	*0.65*
Frequencies, row 2	*2.*	*12.*	*14.*
Percent of total	*0.05*	*0.3*	*0.35*
Column totals	*15.*	*25.*	*40.*
Percent of total	*0.375*	*0.625*	

	Value	*p-level*
Chi-square (df=1)	*4.95238*	*0.02605*
Yates corrected Chi-square	3.54579	0.0597
Fisher exact p		0.02689
Phi-square	0.35187	
Cramer's V	0.35187	
Pearson's Contingency	0.33192	
McNemar Test (d.f.=1)	8.06667	0.00451

TABLA 2X2 PRESENCIA DE PROLIFERACION FIBROBLASTICA

	POSITIVO	NEGATIVO
EXPERIMENTAL	14	1
CONTROL	2	13

PRESENCIA DE PROLIFERACION FIBROBLASTICA

2x2 Tables Analysis

	Column 1	*Column 2*	*Row Totals*
Frequencies, row 1	*14.*	*2.*	*16.*
Percent of total	*0.46667*	*0.06667*	*0.53333*
Frequencies, row 2	*1.*	*13.*	*14.*
Percent of total	*0.03333*	*0.43333*	*0.46667*
Column totals	*15.*	*15.*	*30.*
Percent of total	*0.5*	*0.5*	

	Value	*p-level*
Chi-square (df=1)	*19.28571*	*0.00001*
Yates corrected Chi-square	16.20536	0.00006

Fisher exact p		0.00001
Phi-square	0.80178	
Cramer's V	0.80178	
Pearson's Contingency	0.62554	
McNemar Test (d.f.=1)	0.33333	0.5637

Presentamos a continuación algunos ejemplos clínicos de pacientes exitosamente tratados en el grupo experimental:

DISCUSION

Las úlceras crónicas conforman una entidad nosológica cuya etiología es diversa; lamentablemente, todas coinciden en un defecto de los procesos normales de cicatrización donde se ven involucradas la participación de fibroblastos, macrofagos, monocitos, células entodeliales, plaquetas y sus productos respectivos. En décadas pasadas, en muchos casos, la única opción terapéutica era la amputación para evitar complicaciones y mortalidad, ya que de lo contrario los pacientes irremediablemente sufrían descompensación fatal. Actualmente se cuentan con varios recursos terapéuticos que permiten manejar estas úlceras, entre estas se encuentra la terapia celular.

Una de las modalidades mas utilizadas como forma de "terapia celular", consiste en el enriquecimiento del microambiente de la úlcera con el uso de plasma rico en plaquetas. Esto tiene como finalidad el cambio del microambiente de uno pobre en factores de crecimiento, a uno rico en los mismos y por lo tanto favorecer los procesos de reparación tisular y cicatrización. Con esto se pretende favorecer la integración de los injertos cutaneos de espesor parcial mallados que se utilizaron en este protocolo.

Uno de los instrumentos de medición que utilizamos en este protocolo fue la microscopía óptica para valorar la presencia o ausencia tanto de angiogénesis como de proliferación fibroblástica.. Con esto pretendemos obtener datos estadisticos "duros" para demostrar los procesos de reparación tisular y la angiogenesis.

Los resultados que obtuvimos en este estudio demostraron la efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras crónicas obteniendo una diferencia significativa en cada una de las variables evaluadas cuando se compararon el grupo

experimental con el grupo control siempre con valores de $p <$ de 0.001 en las 3 variables estudiadas.

CONCLUSION

Las úlceras crónicas conforman una entidad nosológica cuya etiología es diversa; lamentablemente, todas coinciden en un defecto de los procesos normales de cicatrización.

El uso de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de úlceras crónicas es eficaz al favorecer la integración del injerto en los pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Estas conclusiones estan basadas en los resultados obtenidos mediante la realización de este ensayo clínico controlado obteniendo una significancia estadistica con probabilidad de un error alfa de menos del 1% y una $p <$ de 0.001 en cada una de las variables estudiadas.

BIBLIOGRAFIA.

1. - Singer, Adam J.; Clark, Richard A.F. Mechanisms of Disease: Cutaneous Wound Healing. N Engl J Med. 1999; 341(10): 738-746.

2. - Rathur HM, Boulton AJM.The Neuropathic Diabetic Foot. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. 2007; 3 (1):14-25.

3. - Arredondo A, Zuñiga A. Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries. Diabetes Care 27:104–109, 2004

4. - Brem H, Tomic-Canic M. Cellular And Molecular Basis Of Wound Healing In Diabetes. J. Clin. Invest. 117:1219–1222.

5. - Eming SA, Krieg T, Davidson JM.Gene Therapy and Wound Healing. Clin Dermatol. 2007 ; 25(1): 79–92.

6.- Jones KR, Fennie K, Lenihan A. Chronic Wounds: Factors Influencing Healing Within 3 Months and Nonhealing After 5–6 Months of Care. Wounds 2007; (19): 51 - 63 .

7. - Barron GS, Jacob SE, Kirsner RS. Dermatologic complications of chronic venous disease: medical management and beyondAnn Vasc Surg. 2007;21(5):652-62.

8. - Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. Clin Dermatol. 2007; 25(1):19-25.

9. - Brem H, Tomic-Canic M, Tarnovskaya A, Ehrlich HP, Baskin-Bey E, et al Healing of elderly patients with diabetic foot ulcers, venous stasis ulcers, and pressure ulcers. Surg Technol Int. 2003;11:161-7.

10. -.McIsaac C. Managing wound care outcomes Ostomy Wound Manage. 2005;51(4):54-6.

11. – Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C,Sommaria M, Dalla Noche S. HYAFF 11–

Based Autologous Dermal and Epidermal Grafts in the Treatment of Noninfected Diabetic Plantar and Dorsal Foot Ulcers. Diabetes Care 26:2853–2859, 2003

12. - Hervé P.and Tiberghien P. The emergence of cell therapy in France. Public health, regulations and other controversial issues. Hematol Cell Ther .1997; 39: 189-192.

13. - Halme DG and Kessler DA. FDA Regulation of Stem-Cell–Based Therapies. N Engl J Med 2006; 355 (19);1730-1735

14. - Kessler DA, Siegel JP, Noguchi PD, Zoon KC,. Feiden KL, and Woodcock J. Regulation of Somatic-Cell Therapy and Gene Therapy by the Food and Drug Administration N Engl J Med. 1993;329(16)1169-1173.

15. - Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. Clin Interv Aging. 2007;2(1):93-8

16. - Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z. The Cost Effectiveness of Apligraf(R) Treatment of Diabetic Foot Ulcers. Pharmacoeconomics. 21(16):1171-1183, 2003.

17. - Anitua E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. J Orthop Res. 2005;23(2):281-6.

18. - Mazzucco L, Médici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, et al.The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. Transfusion 2004;44:1013-1018

19. - Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, et al. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. Plast Reconstr Surg. 2007;119(3):950-9

20. - Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor

analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. Plast Reconstr Surg. 2004;114(6):1502-8.

21. - Roukis TS, Zgonis T, Tiernan B. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products Adv Ther. 2006 ;23(2):218-37.

22.- Steenvoorde P, van Doorn LP, Naves C, Oskam J. Use of autologous platelet-rich fibrin on hard-to-heal wounds J Wound Care. 2008 ;17(2):60-3.

ANEXOS

Anexo 1

Técnica quirúrgica.

En el protocolo, se incluyeron pacientes con los criterios de inclusión siguientes:

Pacientes mayores de edad

Hombres o mujeres

Con ulceras crónicas ubicadas entre el abdomen y los muslos con falla a tratamiento convencional, o no sometidos a tratamiento por anticipar falla terapéutica. Metabólicamente controlados al momento de la intervención

Que acepten participar en el estudio por medio de consentimiento informado.

La técnica quirúrgica se describe en forma secuencial a continuación:

1. Una vez en la sala de operaciones, se realiza el protocolo preoperatorio estándar por parte del equipo encargado de la sala correspondiente de quirófano, incluyendo asegurarse de la disponibilidad del equipo a utilizar como equipo de cirugía fina, dermatomo, hojas para dermatomo, electrocauterio, etc.
2. El tipo de anestesia a utilizar es seleccionado por el medico anestesiólogo a cargo, mas frecuentemente anestesia general IV.
3. El equipo quirúrgico realiza el lavado de manos, vestido y enguantado habitual.

4. Se realiza la antisepsia de la zona operatoria con isodine espuma. Se realiza el vestido del paciente con campos estériles en forma habitual.
5. Se tomara biopsia de 2 cms cuadrados como parte del protocolo de estudio
6. Previa anestesia por parte del equipo de anestesiología, se realiza infiltración con una solución preparada de solución fisiológica con epinefrina en una concentración 1:400,000.
7. Se realiza desbridamiento mediante excisión tangencial del tejido de granulación hasta encontrar lecho receptor adecuado.
8. Se realiza hemostasia cuidadosa del sitio receptor.
9. Se realiza toma de injertos de espesor parcial medios (16 pulgadas/100) de un área donadora adecuada con un dermatomo motorizado Padgett.
10. Se realiza el mallado de los injertos en una relación 1:1.5.
11. Se realiza la fijación del injerto en el sitio receptor mediante puntos con sutura nylon 4-0.
12. En el grupo experimental, se realiza la aplicación de plasma rico en plaquetas autológo.
13. Se realiza la cobertura de la zona injertada mediante colocación de gasa con petrolato, papel microporado, algodón, gasas y presilla.
14. Se maneja de manera habitual el área donadora con colocación de papel microporado.

Se tomara una biopsia inicial al momento de la intervención.
Se le dará manejo cerrado (apósitos y vendaje) al área tratada, se descubrirá al 7º día, valorando integración del injerto por un cirujano plástico ajeno a la intervención y que será el mismo en todos los grupos y en ese momento se tomara una biopsia, para valorar integración y reepitelizacion. A los 21 días se revaloraran los mismo criterios y se tomara biopsia. La primera biopsia será de 2cms cuadrados, la segunda biopsia será de

1 cm cuadrado