

<https://doi.org/10.48061/SAN.2025.26.2.97>

UTILIDAD DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN PACIENTES DIABÉTICOS CON ULCERAS EN MIEMBROS INFERIORES

USEFULNESS OF PLATELET-RICH PLASMA IN DIABETIC PATIENTS WITH LOWER LIMB ULCERS

Ricardo Antonucci¹, María Inés Carduz¹, Alejandra Vellicce², Carla Cicero², Penélope Arto², Natalia Bello³, Sandra Etchenique⁴, Yamila Jiance⁴ y Paula Oneto⁵

¹ División Nutrición, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

² Departamento de Hemoterapia e Inmuno-hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

³ División Infectología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Dirección de Enfermería, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Becaria Doctoral CONICET, Academia Nacional de Medicina, Argentina.

Correspondencia: Ricardo Antonucci

E-mail: ricardo.antonucci13@gmail.com

Presentado: 31/1/25. Aceptado: 3/6/25

RESUMEN

Las úlceras asociadas a pie diabético tienen un origen multicausal, suelen presentar retrasos en el proceso de cicatrización y requieren tiempos prolongados para su curación. El gel autólogo de plaquetas no fue probado anteriormente en estudios controlados. Este estudio fue diseñado para determinar la utilidad del PRP en los pacientes diabéticos con úlceras en miembros inferiores y con respuesta disminuida frente al tratamiento habitual o estándar. Se estudiaron 41 pacientes con úlceras asociadas a pie diabético divididos en dos grupos en forma aleatoria: un grupo tratado en forma convencional (n:20) y el otro con gel autólogo de plaquetas (PRP=(n:21).

En dos de los 21 pacientes tratados con PRP, se observó una cicatrización completa de las úlceras a las 4 semanas, y el resto de ellos presentaron disminución del diámetro de estas a diferencia de lo ocurrido con los pacientes en tratamiento convencional en los que a la semana 4 se vio un aumento en el tamaño de las úlceras comparado a lo medido al inicio del tratamiento.

El porcentaje de superficie de la herida desde el comienzo del estudio hasta el final, de los pacientes tratados con PRP disminuyó de manera significativa a las cuatro semanas, $p^{****}<0.0001$, a diferencia de lo ocurrido en los pacientes que siguieron el tratamiento convencional, quienes no presentaron diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, el gel autólogo de plasma rico en plaquetas (PRP) ha demostrado su eficacia y utilidad, sin complicaciones clínicas. Se observó una mayor rapidez en la cicatrización de las úlceras y reducción de los costos asociados al tratamiento de estas heridas, lo cual permitiría reducir infecciones, necrosis, hospitalizaciones, amputaciones, y la morbilidad inherente a la evolución de las úlceras crónicas.

Palabras clave: úlceras pie diabético; PRP.

ABSTRACT

Diabetic foot ulcers have multiple causes. Usually present delayed healing, and require a prolonged healing time. Autologous platelet-rich plasma gel (PRP) has not been previously tested in controlled studies. This study was designed to determine the usefulness of PRP in patients with diabetes who suffer leg ulcers and have decreased response to conventional or standard treatment.

Forty-one patients with diabetic foot ulcers were randomly assigned into two groups: one group received conventional treatment (n: 20) and the other received PRP (n: 21).

Two of the patients treated with PRP had a complete ulcer healing at 4 weeks of treatment. In contrast, patients receiving conventional treatment showed an increase in ulcer size at 4 weeks compared to what was measured at the beginning of treatment. The percentage of the wound surface decreased significantly $p^{****}<0.0001$, from the beginning to the end of the study in patients treated with PRP at 4 weeks. In contrast, patients receiving conventional treatment did not show statistically significant differences in wound area.

In our study, PRP demonstrated its efficacy and usefulness, without clinical complications, produced faster ulcer healing, and a reduction in the costs associated with the treatment of these wounds. Consequently, PRP would help to reduce infections, necrosis, hospitalizations, amputations, and the morbidity and mortality related to the development of chronic ulcers.

Keywords: Diabetic foot ulcers; Autologous platelet-rich plasma gel.

INTRODUCCION

De acuerdo con la ultima Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, realizada en 2018, el 12,7% de personas en Argentina tiene glucemia alterada o diabetes. En estos pacientes, el riesgo de desarrollar ulcers de pie diabeticas es del 10-25%¹, con una recurrencia del 30 a 40% durante el primer ano. Mas del 50% de las ulcers se infectan; mientras que, entre el 14 a 24% de las ulcers infectadas, terminan en amputacion². El 50% de las amputaciones no traumaticas son secundarias a diabetes mellitus. Esta patologia, como el resto de las enfermedades cronicas, requiere de tratamientos y cuidados durante toda la vida de los pacientes. Ellos deben aprender a convivir con un conjunto de situaciones nuevas referidas al propio cuidado que incluye alcanzar y sostener profundos cambios en el estilo de vida a largo plazo³.

La cicatrizacion normal de las heridas es el resultado de un equilibrio entre la sintesis y degradacion del tejido. Uno de los procesos clave es la degradacion de la matriz extracelular que, si no se controla, puede conducir a la produccion de ulcers cronicas. Se ha demostrado que el aumento de la actividad proteolitica, debido al incremento de la liberacion de proteasas, contribuye significativamente al retraso de la cicatrizacion de heridas⁴⁻⁵. En las ulcers cronicas, el retraso de la cicatrizacion es atribuida no solo a la degradacion directa de componentes de la matriz extracelular, sino tambien a la degradacion de importantes reguladores de la curacion, tales como factores de crecimiento e inhibidores de la proteasa endogena⁶⁻⁸. Los refinamientos en el manejo de heridas topicas tienen como objetivo modificar el microambiente de la herida cronica y restaurar el equilibrio entre la sintesis de tejidos y la degradacion. Las ulcers asociadas a la diabetes no solo son un serio problema clinico con impactos negativos en la calidad de vida y en la morbilidad del paciente, sino que tambien acarrear grandes costos y prolongadas hospitalizaciones.

El principal objetivo del tratamiento de las ulcers asociadas a la diabetes es que cierren en el menor tiempo posible. Para ello, se puede elegir la terapeutica standard (desbridamiento, disminucion de la presion en el area, agentes locales, desbridantes y epitelizantes, manejo de la infeccion, isquemia e intervenciones quirurgicas) o terapias emergentes como el plasma rico en plaquetas (PRP) obtenido de la sangre del propio paciente. El fundamento biologico de estos protocolos emergentes esta basado en la accion local de factores de crecimiento y otras moleculas liberadas desde las plaquetas que intervienen en la cicatrizacion de las heridas. Por ello, su uso se ha ampliado al tratamiento de diversas lesiones como en artrosis, lesiones musculares, tendinopatias, degeneracion del disco intervertebral, entre otras⁹. A pesar de esta gran variabilidad de aplicaciones, en la actualidad existen muchas controversias acerca del empleo del PRP como terapia regenerativa. Esto es causado por un proceso multifactorial que subyace principalmente en la ausencia de informacion rigurosa acerca de este tema, a la escasez de ensayos clinicos aleatorizados y controlados que prueben su eficacia y seguridad y a la ausencia en el consenso en las tecnicas de preparacion del PRP¹⁰.

A su vez, se ha demostrado que las variables classicamente establecidas para la preparacion de PRP pueden ser optimizadas con el fin de aumentar la capacidad angiogenica y regenerativa de las plaquetas¹¹. En la misma linea de evidencia, en otro trabajo aun inedito del mismo laboratorio, realizaron estudios in vitro con celulas endoteliales para evaluar regeneracion de vasos sanguineos, y estudios in vivo en ratones para analizar la regeneracion dermica. A traves de estos estudios, se demostro que el anticoagulante mas utilizado en el contexto de los tratamientos regenerativos con PRP es el acido citrico dextrosa (ACD), que impacta negativamente retrasando la regeneracion mediada por plaquetas y generando un proceso inflamatorio localizado en la zona de aplicacion. Esto podria explicar los efectos adversos inflamatorios reportados en algunos pacientes que recibieron tratamientos regenerativos con PRP. Por el contrario, estos efectos no fueron observados al obtener el PRP con citrato de sodio (CS), otro anticoagulante que es menos utilizado en el contexto de estos protocolos. Ademas, se demostro que la disminucion de la concentracion del CS a la mitad mejoro significativamente la regeneracion mediada por PRP. En consecuencia, este protocolo tambien requirio ventajosamente el agregado de la mitad de solucion de gluconato de Calcio como aditivo activador. Estos resultados experimentales han sido incorporados en el disenio metodologico de la preparacion y aplicacion del PRP del presente proyecto, lo que permiti6 generar un hemocomponente con el tipo y dosis de anticoagulante optimo.

Este proyecto se propone la aplicacion en fase de investigacion en humanos, a partir de la evidencia obtenida previamente en animales, lo que implic6 una preparacion original del PRP y la comprobacion de su eficacia. Por ello, destacamos que es un proyecto de medicina traslacional, de investigacion basica a la aplicacion clinica en pacientes con pie diabeticas¹¹.

Este es el primer ensayo sistematico con evidencia cientifica que se aplicara en pacientes con lesiones de pie diabeticas. De acuerdo con sus resultados, este procedimiento podra ser utilizado en el tratamiento de lesiones similares presentes en otras patologias. Teniendo en cuenta lo anterior nuestros objetivos fueron:

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad del PRP en los pacientes diabeticos con ulceras en miembros inferiores.

Objetivos especificos

- 1) Establecer el porcentaje de area cerrada (estudiada en fotografias con el empleo de software de analisis digital).
- 2) Determinar tiempo de curacion de la herida (estudiada en fotografias con el empleo de software de analisis digital).
- 3) Analizar el porcentaje de superficie de la herida desde el comienzo del estudio hasta el final (estudiada en fotografias con el empleo de software de analisis digital).
- 4) Evaluar la presencia de complicaciones clinicas (infeccion, necrosis, amputacion).
- 5) Otros eventos adversos a corto plazo (hasta 12 semanas).
- 6) Establecer los costos del tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Los participantes fueron aleatorizados segun la secuencia de reclutamiento en sobres sellados opacos numerados secuencialmente, a traves de una tabla de aleatorizacion. Se incorporaron 41 pacientes que cumplieran criterios de inclusion y no tenian criterios de exclusion. Del total, 21 fueron reclutados para la rama de Plasma Rico en Plaquetas y 20 para la rama con tratamiento convencional.

En la evaluacion inicial se realizaron estudios de laboratorio que incluyeron: hemograma, recuento plaquetario, VSG, PCR, HbA1c, glucemia, urea, creatinina, hepatograma, albumina, proteinas totales, realizados por metodos convencionales. Ademas, se realizó la evaluacion de la ulcera mediante el uso de regla milimetrada y se descartó la infeccion utilizando la clasificacion de la IWGDF/IDSA y los estudios complementarios: radiografia de pie y realizacion de prueba de sonda osea. Tambien se valoró el indice tobillo-brazo (ABI) por medio del Doppler bidireccional.

El tratamiento estándar de las úlceras consiste en desbridamiento (colagenasas), disminucion de la presion en el area (Walker), agentes locales (hidrogeles e hidrocoloides) y epitelizantes.

Preparacion del PRP

Se desarrollo un metodo para la obtencion y preparacion de PRP con base en los estudios previos¹⁰. Se extrajo 3 ml de sangre autologa por cada 2 cm² de ulcera en tubos esteriles anticoagulados con citrato de sodio al 3,2%. Posteriormente, se centrifugo el contenido a 257 xg por 8 min. y se recuperó la fase plaquetaria evitando la contaminacion con leucocitos. En simultaneo, se obtuvo suero autologo a partir de 7 ml de sangre recogida en tubo seco para activar la formacion del coagulo (activador: 2 volúmenes de suero + 1 volumen de gluconato de calcio al 10%). El PRP se trasvaso a tubo esteril de plastico de 15 ml (Falcon), se sometio a -80°C durante 15 minutos para lizar las plaquetas y aumentar la cantidad de factores de crecimiento en el producto final. A continuacion, se descongelo en un bano seco a 37°C y se anadio 1 volumen de activador por 10 de PRP. La mezcla se diluyo a la mitad con solucion fisiologica esteril y se agito suavemente durante 12 minutos para lograr un gel con optimas propiedades angiogenicas y regenerativas. La recoleccion del PRP, su activacion, y dilucion se realizaron dentro de una cabina de seguridad biologica clase 2. Se realizo una aplicacion en forma semanal, durante 3 semanas.

Aplicacion del PRP

Se realizo limpieza de la ulcera asociada a pie diabetico con solucion fisiologica y gasa hospitalaria esteril, se efectuo captura fotografica de la lesion con regla milimetrada antes de la aplicacion del gel. Se coloco en los bordes perilesionales en forma de cordón, con un grosor de 0.5 cm, para contener el gel, una crema con oxido de zinc mas vitamina A (Gersitol zinc) que evito la maceracion. Se destapo el tubo etiquetado. con una pinza esteril se extrajo el gel plaquetario y se colocó sobre la lesion. Luego del procedimiento mencionado, se empleó una gasa con propilenglicol y polietilenglicoles (Hidrobás) para mantener la humedad de la lesion. Seguidamente, se aplicó gasa humectada con el liquido sobrante del tubo y se procedio a vendar todo el pie, sin destaparlo hasta la siguiente aplicacion, siete dias mas tarde.

Costos

Incluyo a) costos de los pacientes asociados a la movilidad y tratamiento ambulatorio de sus heridas; b) costos del tratamiento (control o PRP), y c) costos asociados al tratamiento de las complicaciones clínicas (internación, amputación, infección o necrosis).

Estadística

La naturaleza de la distribución de las variables cuantitativas se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Shapiro-Wilk, lo que permitió determinar si las variables seguían una distribución normal o no. Las diferencias en términos de porcentaje de área o perímetro de cerrado de las úlceras entre los tratados con PRP y los individuos del grupo control se estudió por ANOVA (de una o dos vías), o con su variante no paramétrica en caso de que la distribución fuera diferente de la normal, con el posterior análisis por test de comparaciones múltiples de Dunn o Sidak según correspondiera. Se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$, dos colas.

Consideraciones éticas

Se mantuvo la confidencialidad de toda la información de este estudio, según pautas de la legislación nacional e internacional vigente. El nombre de los sujetos de estudio, cuyas muestras o información han sido utilizadas solidariamente, no será almacenado en ningún registro ni revelado en ninguna publicación o presentación de los resultados del estudio. Se cumplieron con los requisitos éticos, legales y jurídicos establecidos en las normas bioéticas nacionales –Disposición ANMAT 6677/10– e internacionales –Código de Nuremberg, Declaración de Helsinki y sus modificaciones; así como también la Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, del 11/11/1997–. Este estudio ha sido aprobado por el CODEI y CEI del Hospital de Clínicas José de San Martín, de la UBA.

RESULTADOS

Las características clínicas de los pacientes reclutados se observan en la Tabla 1. De un total de 41 pacientes, la rama de los tratados con PRP fueron 21 y a los que se les brindó tratamiento convencional fueron 20.

1. Porcentaje de área de cierre de las úlceras tanto en pacientes con tratamiento con PRP como en tratamiento convencional, estudiada a partir de las fotografías de estas con el empleo de software de análisis digital. Como se puede observar en la Figura 1A, los pacientes tratados con PRP presentan un aumento en el porcentaje de cierre de las úlceras con el paso de las semanas de manera significativa. En cambio, en aquellos pacientes que siguieron el tratamiento convencional (Figura 1B) se pudo visualizar una disminución en el área de las úlceras en las dos primeras semanas, una estabilización en la semana 3, pero esta vuelve a su condición inicial en la semana 4, no mostrando cambios significativos.

Otra forma de representar los cambios observados en el porcentaje de área de cierre de las heridas es a partir de comparar las medias de semana 0 (100%) vs las de las semanas post-tratamiento para cada grupo (PRP o convencional). En la Figura 2, al comparar el porcentaje de área de cierre de las heridas entre pacientes tratados con PRP y aquellos que siguieron el tratamiento convencional, se observa que la evolución o cierre fue mejor en el grupo de pacientes con PRP.

2. Tiempo de cicatrización de la herida estudiada en fotografías con el empleo de software de análisis digital, tanto en pacientes con tratamiento con PRP como en tratamiento convencional. Luego de finalizado el protocolo para ambos tratamientos, solo en 2 de los 21 pacientes tratados con PRP se observó un cierre completo de las úlceras a las 4 semanas, tiempo prematuro para establecer el cierre de esta, por lo que el seguimiento continuara hasta el cierre definitivo. A diferencia de lo ocurrido en los pacientes con tratamiento convencional en los que a la semana 4 se ve un aumento en el tamaño de las úlceras similar a lo medido al inicio del tratamiento.

3. Porcentaje de superficie (en perímetro) de la herida desde el comienzo del estudio hasta el final, tanto en pacientes con tratamiento con PRP como en tratamiento convencional, estudiada a partir de las fotografías de estas con el empleo de software de análisis digital. Siguiendo un comportamiento similar a lo observado en la Figura 1A/B, la superficie de las úlceras de los pacientes tratados con PRP (Figura 3A) disminuye de manera significativa en cuatro semanas, a diferencia de lo ocurrido en los pacientes que siguieron el tratamiento convencional (Figura 3B).

No presentaron complicaciones clínicas (infección, necrosis) en ninguna de las dos ramas, durante las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Los pacientes de ambas ramas no presentaron eventos que re-

quirieran amputacion.a) Los costos de los pacientes, asociados a la movilidad y tratamiento ambulatorio de sus heridas, fueron similares en ambas ramas ya que todos los pacientes fueron tratados en forma ambulatoria sin necesidad de internacion.

b) El costo de los insumos para cada preparacion de gel plaquetario fue de 18 dolares, un total de 54 dolares para los tres procedimientos. El costo de cada curacion, que se le realizo a los pacientes de la rama tratamiento convencional cada dos dias, fue de 8 dolares lo que hizo un total de 120 dolares.

c) Los pacientes estudiados de ambos grupos no presentaron complicaciones clinicas (internacion, amputacion, infeccion o necrosis) por lo que no se agregaron costos.

DISCUSION

La evidencia actual de la eficacia de la liberacion de factores de crecimiento de las plaquetas para el tratamiento de las ulceras del pie diabeticoproviene principalmente de un estudio observacional que evaluo retrospectivamente su efecto en la curacion de ulceras neuropaticas del pie diabeticoen un periodo de 32 semanas¹².

Las dificultades para controlar los sesgos de seleccion y las diferencias sistematicas con otros tratamientos representan las principales limitaciones de los estudios retrospectivos observacionales. La efectividad del gel autologo de plaquetas para el tratamiento de la ulceracion del pie diabeticonunca se ha probado en un estudio controlado. Saldalamacchia y cols.¹³ reportaron en un pequeno grupo de pacientes, observaciones controladas sobre la seguridad y eficacia de la aplicacion de gel de plaquetas autologas ademas de la atencion estandar para el tratamiento de las ulceras cronicas del pie diabetico. Estudiaron 14 pacientes diabeticos (6 hombres y 8 mujeres) con tratamiento estandar mas aplicacion topica semanal de gel de plaquetas autologas (PG) durante cinco semanas. El area promedio de la herida no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento (273 vs 170 mm²). La tasa de reduccion promedio despues de cinco semanas fue significativamente mayor en pacientes tratados con gel de plaquetas, 71.9 ± 22.5 vs 9.24 ± 67.8 con una $p=0.039$. Otro estudio clinico prospectivo¹⁴, aleatorizado, controlado, ciego y multicentrico evaluaron la seguridad y la eficacia del gel de plasma autologo rico en plaquetas para el tratamiento de las ulceras del pie diabeticoque no cicatrizaban. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: el grupo de atencion con gel de plasma rico en plaquetas o el grupo de vendaje de control (gel salino) y evaluados cada dos semanas durante 12 semanas o hasta la curacion. En el grupo del gel de plasma rico en plaquetas 13 de 19 (68,4%) y nueve de 21 (42,9%) de las heridas de control cicatrizaron. Despues de ajustar los valores atipicos del tamano de la herida ($n = 5$), una cantidad significativamente mayor de gel de plasma rico en plaquetas (13 de 16, 81,3 %) que el gel de control (ocho de 19, 42,1 %) de las heridas tratadas cicatrizo, $p=0,036$. El tiempo de curacion utilizando la curva de Kaplan-Meier tambien fue significativamente diferente entre los grupos (rango logaritmico, $p=0,0177$). En este trabajo para la preparacion del gel utilizaron trombina bovina.

El estudio de Kakagia y cols.¹⁵ prueba la hipotesis de que la adicion de una matriz moduladora de proteasa mejora la eficacia de los factores de crecimiento autologos en las ulceras diabeticas. Cincuenta y un pacientes con ulceras cronicas del pie diabeticofueron tratados como pacientes ambulatorios en el Hospital Universitario Democritus de Alexandroupolis y cols. durante 8 semanas. Todas las ulcerastenian $> 0 = 2,5$ cm en cualquier dimension y habian sido tratadas previamente solo con gasa humeda. Los pacientes fueron asignados al azar en tres grupos de 17 pacientes cada uno: el grupo A fue tratado solo con el biomaterial de celulosa/colageno regenerado oxidado el grupo B fue tratado solo con factores de crecimiento autologos administrados por Gravitational el Sistema de Separacion de Plaquetas (GPS, Biomet) y al Grupo C se les administraron una combinacion de ambos. El analisis revelo que hubo una reduccion significativamente mayor de las tres dimensiones de las ulceras en el Grupo C en comparacion con los Grupos A y B ($p<0,001$). Concluyeron en que los apositos moduladores de proteasas actuan de forma sinergica con los factores de crecimiento autologos y potencian su eficacia en las ulceras del pie diabetico.

Li y cols.¹⁶ disenaron un estudio para examinar la seguridad y la eficacia de la aplicacion topica de gel autologo rico en plaquetas (APG) para facilitar la cicatrizacion de ulceras cutaneas diabeticas refractarias cronicas. Fue disenado como un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado. A los pacientes hospitalizados elegibles se les prescribio aleatoriamente un tratamiento estandar de las ulceras durante 12 semanas (el grupo control) o tratamiento estandar mas APG de aplicacion topica (el grupo APG). El tratamiento estandar mas el tratamiento con APG fue estadisticamente mas eficaz que el tratamiento estandar ($p<0,05$). No se identificaron efectos secundarios despues de la aplicacion topica de APG. Las tasas de recurrencia y supervivencia a largo plazo fueron comparativas entre los grupos ($p>0,05$). Mostraron que la aplicacion topica de APG mas el tratamiento

estandar es segura y bastante efectiva en las ulcerascutaneas refractarias cronicas diabeticas, en comparacion con el tratamiento estandar. Para determinar si la aplicacion topica de plasma rico en plaquetas (PRP) a las ulceras del pie diabetico (UPD) da como resultado tasas de curacion superiores, se buscaron investigaciones de nivel I-IV de la aplicaciontopica de PRP en UPD en multiples bases de datos¹⁷. La heterogeneidad de los estudios y la naturaleza mayoritariamente no comparativa de las pruebas impidieron el meta analisis. Compararon una media ponderada de la tasa de curacion por semana entre el grupo de PRP y los controles mediante pruebas z de dos muestras utilizando un valor de p de menos de 0,05 para la significacion.

Analizaron once articulos (322 sujetos con PRP, 126 controles, edad media del sujeto con PRP 58,4±7,2 anos, edad media del control 58,7±5,9 anos). La tasa de curacion fue significativamente mas rapida con la aplicacion de PRP en comparacion con los controles (0,68±0,56 cm2/semana frente a 0,39±0,09 cm2/semana; p<0,001). Se informaron efectos adversos significativamente menores con la aplicacion de PRP en comparacion con los controles (7 infecciones de heridas, 1 dermatitis de contacto frente a 14 infecciones de heridas, 1 maceracion; p<0,001).

Demostraron que la aplicaciontopica de PRP para UPD da como resultado tasas de curacion estadisticamente superiores y tasas de complicaciones mas bajas comparadas con los pacientes tratados convencionalmente. Izzo y cols.¹⁸ reportaron un estudio en 12 pacientes con ulceras diabeticas cronicas utilizando inyecciones de PRP administradas en intervalos de tres semanas. Ocho de ellos lograron una curacion completa de sus ulceras del pie diabetico, mientras que los cuatro restantes mostraron una mejoria significativa con una reduccion de mas del 50% en el tamano de la lesion inicial.

Limitaciones del estudio

Se puede reconocer como una limitación de nuestro estudio, que, para recomendar la utilización del Plasma Rico en Plaquetas en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, nuestros resultados deberán ser replicados en otras poblaciones.

En nuestro estudio, poblacion anosa, con menores niveles de albumina circulantes, mostraron en forma co-incidente con trabajos similares como los citados anteriormente, un mayor cierre de heridas con PRP, seguro, con mayor rapidez y menores costos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos con la aplicacion del gel autologo de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en ulceras de miembros inferiores en pacientes con diabetes acelera y posibilita la curacion de dichas ulceras en un menor tiempo.

Al comparar ambas ramas de pacientes (PRP vs convencional) encontramos diferencias significativas en el porcentaje de cierre de las ulceras y en el tiempo de cicatrizacion de las mismas. Los pacientes no presentaron complicaciones clinicas. El tratamiento con PRP resulto un 50 % mas economico que el tratamiento convencional.

Cabe destacar que este estudio también denotó que se detiene la extensión de las úlceras de pie diabético, dado que en el grupo control hubo progresión a pesar de una pequeña mejoría inicial y en el grupo PRP la evolución fue lineal y significativa. Este hecho es de suma importancia porque se debe evitar por todos los medios la evolución a la cronicidad que determina un gran riesgo de complicaciones como infecciones, necrosis, hospitalizaciones, sepsis, y morbimortalidad.

Se puede concluir que el gel autólogo de plaquetas es seguro, acelera la curación de las úlceras del pie de los pacientes con diabetes y detiene su extensión, con reducción de los costos asociados al tratamiento de estas heridas; esto permitiría mejorar el pronóstico y los resultados clínicos.

Conflictos de interes

Los autores declaran no tener ningun conflicto de interes.

REFERENCIAS

1. Martins-Mendes D, Monteiro Soares M, Boyko EJ, Ribeiro M, Barata P, Soares R. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk. J Diabetes Complications, 2014. 28(5): p. 632-8.

2. Frykberg RG, Marston WA, Cardinal M. The incidence of lower-extremity amputation and bone resection in diabetic foot ulcer patients treated with a human fibroblast-derived dermal substitute. *Adv. Skin Wound Care*, 2015. 28(1): p. 17-20.
3. Pautas para la prevención y el abordaje del pie diabético. Ministerio de Salud de la Nación. 2021.
4. Rao C.N, Ladin DA, Liu YY, Chilukuri K, Hou ZZ, Woodley DT. Alpha 1- antitrypsin is degraded and non-functional in chronic wounds but intact and functional in acute wounds: the inhibitor protects fibronectin from degradation by chronic wound fluid enzymes. *J Invest Dermatol*, 1995. 105(4): p. 572-8.
5. Wysocki AB, Staiano-Coico L and Grinnell F. Wound fluid from chronic leg ulcers contains elevated levels of metalloproteinases MMP-2 and MMP-9. *J Invest Dermatol*, 1993. 101(1): p. 64-8.
6. Lauer G, Sollberg S, Cole M, Krieg T, Eming S, Flamme I, Sturzebecher J, Mann K. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *J Invest Dermatol*, 2000. 115(1): p. 12-8.
7. Wlaschek M. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds. *Br J Dermatol*, 1997. 137(4): p. 646.
8. Yager DR, Chen SM, Ward SI, Olutoye OO, Diegelmann RF, Kelman Cohen I. Ability of chronic wound fluids to degrade peptide growth factors is associated with increased levels of elastase activity and diminished levels of proteinase inhibitors. *Wound Repair Regen*, 1997. 5(1): p. 23-32.
9. Anitua E, Nurden P, Prado R, Nurden A, Padilla S.. Autologous fibrin scaffolds: When platelet- and plasma-derived biomolecules meet fibrin. *Biomaterials*, 2019. 192: p. 440-460.
10. Etulain J. Platelets in wound healing and regenerative medicine. *Platelets*, 2018. 29(6): p. 556-568.
11. Etulain J, Mena HA, Meiss R, Frechtel G, Gutt S, Negrotto S, y Schattner M. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 1513
12. Margolis DJ, Kantor J, Jill Santanna, Strom BL, Berlin J. Effectiveness of Platelet Releasate for the Treatment of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers *Diabetes Care* 2001, 24:483-488.
13. Saldalamacchia G, Lapice E, Cuomo V, De Feo E, D Agostino E, Rivellese AA. A controlled study of the use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2004. 14(6): p. 395-6.
14. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*, 2006. 52(6): p. 68-70, 72, 74 passim.
15. Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, Karanikas M, Georgiadis GS, Tripsiannis G, Manolas C. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complications*, 2007. 21(6): p. 387-91.
16. Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Liping W, Yang Y, Chen L, Guan Jian L, Li X, Ran X. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound Repair Regen*, 2015. 23(4): p. 495-505.
17. Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes*, 2018. 9 (10): p. 172-179.
18. Izzo P, De Intinis C, Molle M, Polistena A, Codacci-Pisanelli M, Biacchi D, Di cello P, Santini D Izzo L. Case report: The use of PRP in the treatment of diabetic foot: case series and a review of the literature. *Front. Endocrinol.* 17 December 2023 *Sec Clinical Diabetes*. Volume 14 - 2023

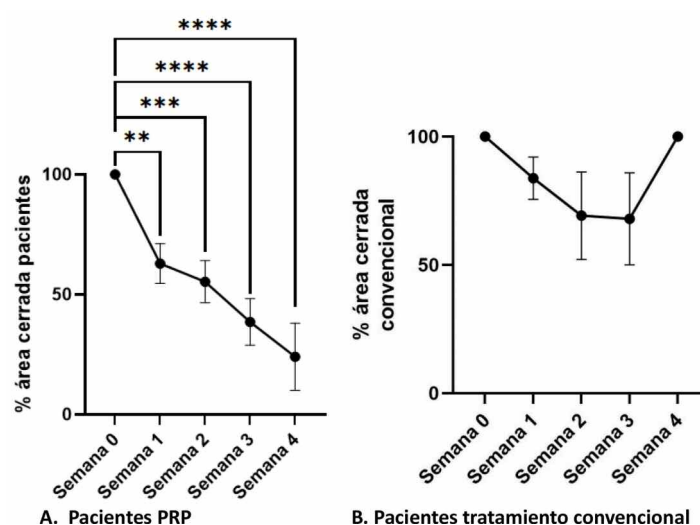
Tabla 1.

	PRP	Tratamiento habitual	P
N	21	20	
Sexo M/F (%)	22/0	15/8	0,002
Edad (años)	68±8	63±6	0,027
Antigüedad Diabetes (años)	15±5	17±4	0,135
HbA1c (mg/dL)	7,86±0,64	8,1±0,79	0,275
Albúmina (g/dL)	3,3±0,26	3,7±0,32	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,22	0,9±0,15	0,010
Índice T/B	0,85±0,14	0,82±0,13	0,460

Variables expresadas como Media± desviación estándar y porcentaje para la variable sexo. P<0.005 significativo. Análisis diferencia de medias para muestras independientes (Prueba t y Chi cuadrado para comparar proporciones).

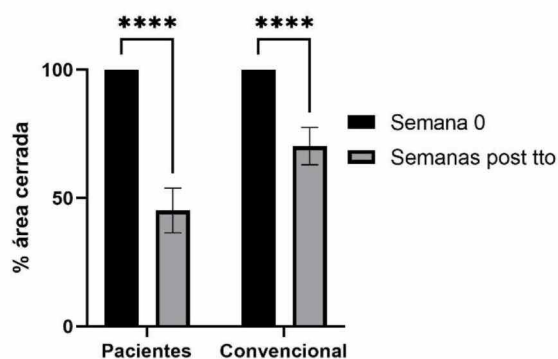
- Albumina y creatinina mantienen la significancia incluso con el ajuste por sexo y edad (valores de p= 0,001 y <0.001 respectivamente).
- También mantienen la significancia con el ajuste por antigüedad de la diabetes (valores de p= <0.001 y 0.008 respectivamente)

Figura 1. Porcentaje de área de cerrado de herida de pacientes tratados con PRP o tratamiento convencional



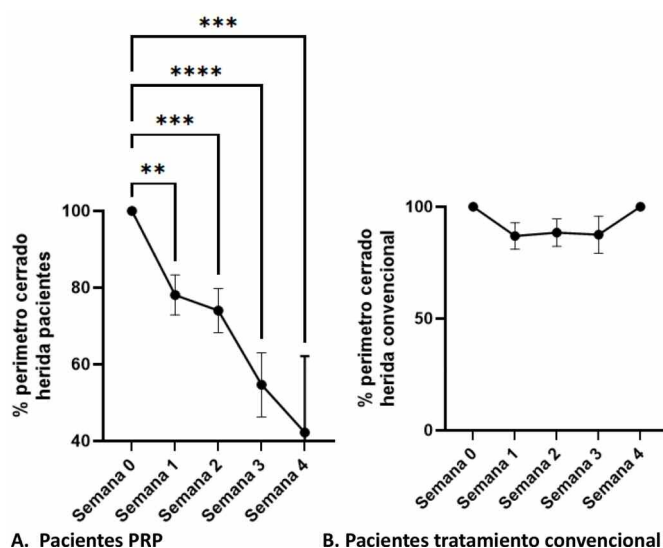
Cada punto representa el porcentaje de área de cierre de las úlceras expresado como media ±SEM, Test de Kruskal Wallis, Test de comparaciones múltiples de Dunn Semana 0 vs demás semanas, p**<0.01, p***<0.001, p****<0.0001, Pacientes n=21, Convencionales n=20

Figura 2. Porcentaje de área de cierre de herida entre semana 0 y semanas post tratamiento de ambos grupos de pacientes



Cada barra representa el porcentaje de área de cierre de la herida expresado como media $\pm$ SEM de semana 0 vs semanas post tratamiento, ANOVA de dos vías, test de comparaciones múltiples de Sidaks semana 0 vs semanas post tratamiento, $p^{****} < 0.0001$, Pacientes $n=21$, Placebo $n=20$

Figura 3. Porcentaje de superficie de las heridas de pacientes tratados con PRP o tratamiento convencional



Cada punto representa el porcentaje de perímetro de cerrado de la herida expresado como media $\pm$ SEM, Test de Kruskal Wallis, Test de comparaciones múltiples de Dunn Semana 0 vs demás semanas, $p^{**} < 0.01$, $p^{***} < 0.001$, $p^{****} < 0.0001$, Pacientes $n=21$, Convencionales p NS $n=20$