

Efectos clínicos e histopatológicos del lisado plaquetario en quemaduras de segundo grado profundas

Dra .C María del Carmen Franco Mora¹
Dra. Rosa Julia Robinson Rodríguez².
Dra. Jenny Teresa Sera García¹

1 Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología, Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: mcfrancomora@gmail.com

2 . Facultad de Medicina No.2 Universidad de Ciencias Médicas Santiago de Cuba. Banco de Sangre Provincial “Renato Guitart Rosell”. Santiago de Cuba.
Correo electrónico: rosa.robinson@infomed.sld.cu

Resumen:

Introducción: Las terapias regenerativas con lisado plaquetario se utilizan por ser reservorios fisiológicos de factores de crecimiento y proteínas, capaces de acelerar la regeneración de tejidos. Se realizó un estudio cuasiexperimental en el Servicio de Caumatología y Cirugía Plástica, hospital General Clínico-Quirúrgico “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”, entre febrero de 2015 y febrero de 2016. **Objetivo:** Se evaluó los efectos del lisado plaquetario isogrupo obtenido de plaquetas alogénicas en pacientes con quemaduras de segundo grado profundo producidas por agua hirviendo con una superficie corporal quemada $\leq 5\%$ **Método:** Los pacientes se dividieron en dos grupos: 30 tratados con lisado plaquetario y 30 tratados con sulfadiazina de plata 1 %. Se usaron variables clínico-epidemiológicas, humorales, histopatológicas, eventos adversos, complicaciones asociadas a las terapias, características de la piel y evaluación terapéutica. **Resultados:** El tiempo de curación estuvo en el rango 11,0-13,2 y 16,6-19,4 días, para los pacientes tratados con lisado plaquetario y sulfadiazina de plata 1 %, respectivamente. Histopatológicamente se demostró que el lisado plaquetario promovió la formación de vasos sanguíneos, redujo el infiltrado inflamatorio, y estimuló la proliferación de fibroblastos y formación de colágeno, lo que aceleró la regeneración tisular. **Conclusiones:** La aplicación del lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas fue segura, no provocó complicaciones ni alteraciones de los parámetros humorales, aceleró la regeneración tisular, redujo el tiempo de curación de las quemaduras y se obtuvo una piel final con mejor calidad respecto a los de la sulfadiazina de plata 0,1 %, con eventos adversos mínimos.

Palabras clave: lisado plaquetario, quemaduras, regeneración tisular

I. INTRODUCCIÓN

Los procesos de curación de las quemaduras no siempre son rápidos y pueden conducir a daños tisulares que repercuten en la biomecánica y en los aspectos psicosociales del paciente quemado. El tiempo requerido para la curación y la recuperación temprana del tejido dañado por quemaduras, determina el éxito del tratamiento, disminuciones de la aparición de complicaciones y costos.

La llegada de nutrientes y factores regeneradores del lecho vascular hasta la zona lesionada se dificulta debido a las alteraciones en el tejido inducidas por las quemaduras de segundo grado profundo [1]. Estos factores regeneradores facilitan la reparación tisular y se estimulan cuando el lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas (LPa) se administra directamente en el tejido lesionado. Lo que se explica a partir de la gran cantidad de factores de crecimiento (FCs) y moléculas bioactivas que se liberan en el sitio de la lesión después de la aplicación de este lisado plaquetario isogrupo congelado obtenido de plaquetas que intervienen en la rápida regeneración de los tejidos, lo que garantiza menor tiempo de curación de la quemadura. Entre los factores de crecimiento plaquetarios (FCP), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés, *platelet derived growth factor*) resulta importante para la regeneración tisular debido a que se une a los vasos sanguíneos y actúa como mitógeno de células mesenquimales. Además, el PDGF potencia la actividad de las células con receptores para los FCP, lo que en su conjunto ayuda a mantener y prolongar la acción iniciada por el resto de los FCs, en concordancia con otros autores[1,2].

En Cuba, las primeras aplicaciones clínicas de plaquetas con fines regenerativos se realizan en el 2004 y se generalizan en el 2008. Desde entonces, los usos de las plaquetas autólogas y alogénicas se han incrementado progresivamente[3,4]. Múltiples han sido las aplicaciones independientemente del método utilizado para la activación de las plaquetas. Se documentan sus beneficios como sustratos básicos para la obtención de biomateriales, por lo que puede resultar prometedor. Para esto, se exige de forma razonable, la delimitación de sus indicaciones y mejor comprensión de los procesos biológicos que conducen a la regeneración [5].

Se han revelado resultados alentadores que confirman la existencia de evidencias científicamente válidas que acreditan el uso del lisado plaquetario luego de la congelación/descongelación del concentrado plaquetario en la práctica clínica [2-5]. Sin embargo, en Cuba, no se ha reportado el efecto del lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas en las quemaduras de segundo grado profundas, lo que se convierte en el propósito de nuestra investigación.

II. MÉTODO

A. Características generales

Se realizó un estudio cuasiexperimental en 60 pacientes adultos con quemaduras de segundo grado profundas con agua hirviente con una superficie corporal quemada ≤ 5 %, atendidos

ambulatoriamente en el Servicio de Caumatología y Cirugía Plástica del hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba, durante el período de febrero de 2015 - febrero de 2016. Los pacientes se dividieron en dos grupos de 30 sujetos cada uno:

Grupo tratado con lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas (LPa) (GT1): se les realizó tratamiento local con LPa ABO compatibles obtenido en el Banco de Sangre “Renato Guitar” de Santiago de Cuba. las cuales resultaron negativas para las pruebas de pesquisaje de infecciones, y que según las normas y procedimientos establecidos para el uso de hemocomponentes ya no eran útiles para su empleo como agente hemostático, aplicándose el método de congelación-descongelación (bolsas con 55×10^{10} plaquetas en 30 ml de plasma para mantener el $\text{pH} > 6$).

Grupo tratado con sulfadiazina de plata 1% (GT2): tratamiento local convencional con sulfadiazina de plata 1% mediante cura oclusiva en días alternos hasta la cicatrización total.

Criterios de exclusión: Pacientes con valores de plaqueta basal $\leq 150 \times 10^9/\text{L}$ y hemoglobina $\leq 110 \text{ g/l}$ y no aceptación mediante el consentimiento informado Pacientes con enfermedades del sistema hemolinfopoyético, enfermedades del colágeno y neoplásicas malignas confirmadas. Pacientes que consumían anticoagulantes o antiinflamatorios no esteroideos. Embarazadas y pacientes con déficit inmunológico celular o humoral.

A todos los pacientes se les midió el área de la lesión mediante trazado por contacto o trazado en láminas de acetato transparente de PVC. La hoja que estuvo en contacto directo con la lesión se desechó. El cálculo del área total de la lesión se obtuvo por la siguiente fórmula [6]:

$A_t = A_c + \frac{1}{2}A_i$, donde, donde A_t fue el área total de la lesión; A_c , la suma de todos los cuadrados ocupados completamente por la lesión y A_i , la suma de todos los cuadrados que fueron abarcados parcialmente (50 % o menos) por la lesión. Estas tres áreas fueron dadas en cm^2 y se midieron cada 4 días a partir del día 6.

Las aplicaciones del LPa fueron realizadas con un intervalo de 2 días hasta la total curación de la lesión. Se evaluó la evolución de la epitelización por medio del método clínico, la medición del área de cicatrización y la toma de fotografías después de la segunda y la tercera aplicación. El tiempo máximo del tratamiento evaluado fue a los 21 días y las evaluaciones de la seguridad y eventos adversos fueron realizadas por la autora.

Se realizó biopsia incisional al 70,0 % (21/30) de los pacientes del GT1 al noveno día, luego de tres aplicaciones con el LPa, para sus estudios histopatológicos.

Se evaluó las características de la piel (la calidad de la piel final posquemadura) en ambas modalidades de tratamiento a los 30 días postratamientos utilizando la Escala de *Vancouver (VSS; del inglés Vancouver Scar Assesment)*.

La evaluación de los tratamientos aplicados se realizó de forma individual. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Curación de la lesión en un 90 % antes de los 21 días de ocurrida la misma, evaluada clínicamente por la aparición de islotes epidérmicos, la confluencia de islas epidérmicas, y el alisamiento y/o uniformidad de la piel.
- Ausencia de complicaciones, como profundización e infección de las quemaduras.
- Característica de la piel evaluada a los 30 días con un puntaje ≤ 5 , según la VSS.

Se consideró: *Tratamiento satisfactorio:* cuando el paciente cumplió con todos los criterios de evaluación al tratamiento.

Tratamiento no satisfactorio: cuando el paciente satisfizo uno o ninguno de estos criterios.

B. Criterios bioéticos

La investigación se llevó a cabo según los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Estuvo aprobada por los Comités de investigaciones y de Ética del hospital. A todos los pacientes se les solicitó un consentimiento informado después de explicársele las características del estudio, así como la posibilidad de retirarse del estudio.

C. Análisis estadístico

Se calcularon porcentajes y totales para las variables cualitativas. Se realizó el cómputo del promedio (\bar{X}) y la desviación estándar, estadígrafos de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Fueron computados intervalos de confianza del 95 % para las variables continuas normalmente distribuidas y rangos de variación para las que no se distribuyeron normalmente. Se aplicó la prueba Chi-cuadrado de asociación para determinar la asociación entre los tipos de tratamiento y cada una de las variables analizadas. Se aplicó la prueba paramétrica t-student para conocer si hubo diferencias significativas o no entre las medias de los tiempos de epitelización de las quemaduras de los pacientes en los GT1 y GT2.

III. RESULTADOS

Al analizar el tiempo de curación (en días) de cada paciente en los GT1 y GT2 se afirmó para el 95 % de confiabilidad, que el tiempo de curación promedio fue entre 11,0 y 13,2 días para los pacientes del GT1 y entre 16,6 y 19,4 días para GT2.

El tiempo de curación de las quemaduras de los pacientes del GT1 se logró antes de los 21 días, siendo notable para el rango de tiempo 7-13 días, en el cual el 66,7 % (20/30) de los pacientes se curaron. En el GT2, el tiempo de curación se observó fundamentalmente a partir de los 14 días, siendo marcado para el intervalo de tiempo de curación 14-20 días (tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes por intervalo de tiempo de epitelización de la quemadura por grupo de tratamiento.

Intervalo de tiempo de curación (días)	Grupos de tratamiento			
	GT1		GT2	
	n ₁	%*	n ₂	%*
7 – 13 (n = 24)	20	66,7	4	13,3
14 – 20 (n = 29)	10	33,3	19	63,3
≥ 21 (n = 7)	0	0,0	7	23,4
Total (n = 60)	30	100,0	30	100,0

$$\chi^2_{obs} = 20,46$$

$$p = 0,000$$

Desde el punto de vista clínico, la curación de las quemaduras en los pacientes del GT1 se caracterizó por la aparición de islas epidérmicas firmes y confluentes. Además, la aparición de los primeros islotes epidérmicos fue después de la segunda aplicación del LPa y la aparición de islas firmes y confluentes luego de la tercera aplicación (al noveno día de iniciado el tratamiento).

En nuestro estudio se evidencia que al utilizar localmente LPa el tiempo de curación promedio de las quemaduras se reduce en un 32,89 % con respecto al grupo donde se utiliza la sulfadiazina de plata 1%. La epitelización más rápida que se obtiene con el LPa encontrados concuerda con la que se observa en la córnea y el ojo de 10 pacientes con quemaduras oculares tratadas con PRP [7]; heridas traumáticas y quemaduras por fricción tratadas con PRP en forma de gel [8] y úlceras venosas [2].

Las medias \pm errores estándar de cada parámetro humoral en los GT1 y GT2 para los instantes de tiempo evaluados: t = 0; 10 y 20 días de iniciados ambos tratamientos se comportaron de forma similar en GT1 y GT2 en los instantes de tiempo evaluados.

Variables humorales (t = 0 y 20 días) ($0,6 \leq p\text{-valor} \leq 1$)

Se reportó eventos adversos en el 86,7 % (52/60) del total de los enfermos estudiados en los GT1 y GT2. Los mismos fueron observados en el 80 % (24/30) de los pacientes del GT1 y en el 93,33 % (28/30) de los pacientes del GT2. Los eventos adversos que prevalecieron en estos 52 pacientes fueron el prurito (32,7 %) y el dolor (30,8 %). Los pacientes tratados con LPa no mostraron ninguna complicación. Sin embargo, el 23,3 % (7/30) de los pacientes tratados con la SAg 1 % (GT2) mostraron complicaciones asociadas. En todos (siete pacientes), la infección local condujo a la profundización de las lesiones, lo que las convirtió en lesiones hipodérmicas, con cambios de coloración, fundamentalmente en blanca, con abundantes punteados hemorrágicos, secreciones y fetidez. Esta infección local fue corroborada por estudios microbiológicos y se encontró como gérmenes frecuentes la *Klebsiella* y el *Enterobacter*.

Los estudios histopatológicos revelaron el predominio la respuesta inflamatoria crónica moderada y en menor medida la severa, la angiogénesis severa, fibroblastos muy abundantes y abundante colágeno. El epitelio neoformado (reepitelización) estuvo presente en el 85,71 % (18/21) de las muestras estudiadas. En ninguna de las muestras estudiadas de estos pacientes tratados con LPa se observó edema. Estas características histopatológicas fueron evidenciadas mediante imágenes (Figura 1).

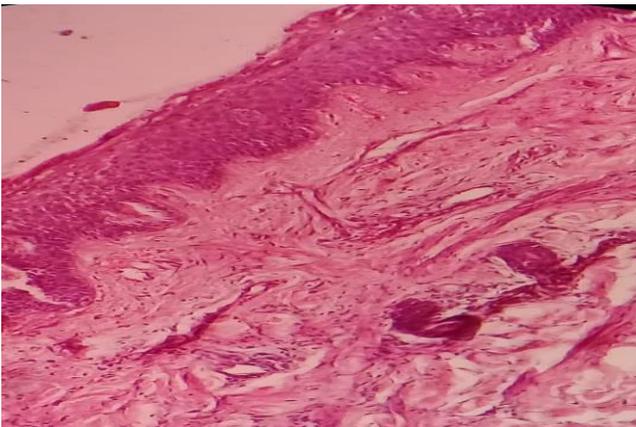


Figura 1. Hallazgos histopatológicos de las muestras tratadas con LPa al noveno día. RIC moderada; colágeno y angiogénesis moderadas; fibroblastos abundantes; reepitelización presente; edema ausente.

Los hallazgos histopatológicos indicaron que las sustancias bioactivas liberadas por los gránulos alfa de las plaquetas del LPa, modularon la inflamación aguda y por ende, la misma es leve. Esto se logró mediante la elevada y rápida proliferación de los fibroblastos con importante nivel de proliferación vascular temprana y de la aceleración del proceso de fibrogénesis,

Localmente en las lesiones por quemaduras, el proceso inflamatorio es mucho más intenso y se prolonga en el tiempo. Por ende, los macrófagos y los neutrófilos producen gran cantidad de mediadores químicos, enzimas, radicales libres y especies reactivas del oxígeno, los cuales pueden ser responsables de la extensión del daño tisular y el agrandamiento del lecho quemado [9].

Del análisis de la calidad de la piel resultante del proceso de curación se apreció que las puntuaciones obtenidas fueron directamente proporcionales al aspecto de la piel; es decir, a menor puntuación mejor aspecto de la piel. Para el GT2 la mediana de los puntajes fue 10,5. Para el GT1 la mediana de puntaje fue 3. Estos pacientes presentaron cicatrices posquemaduras con pigmentación y vascularización normales, flexibles, con adecuada sensibilidad y con grosor/altura normal. Acorde a esto el resultado final fue satisfactorio.(Figura 2),.

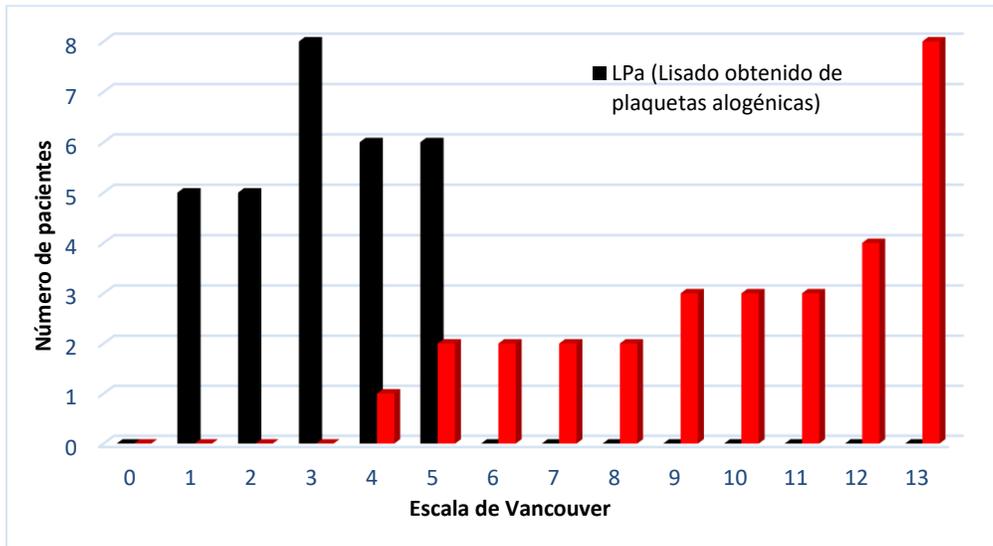


Figura 2. Distribución de los pacientes tratados con cada tipo de tratamiento según la escala de Vancouver

La evaluación terapéutica fue satisfactoria en los 30 pacientes (100 %) del GT1; sin embargo, la misma se observó solamente en tres pacientes (10 %) del GT2 acorde a los criterios establecidos para la evaluación. Los 30 pacientes del GT1 cumplieron con los tres criterios evaluados (tabla 2).

Tabla 2. Evaluación terapéutica de los pacientes por grupo de tratamiento y criterios de evaluación al tratamiento

Criterios de respuesta al tratamiento y evaluación terapéutica		GT1		GT2	
		n ₁	%*	n ₂	%*
90 % o más del área curada antes de los 21 días	Si	30	100,0	23	76,7
	No	0	0,0	7	23,3
Complicaciones	Si	0	0,0	7	23,3
	No	30	100,0	23	76,7
Escala de Vancouver	0-5	30	100,0	3	10,0
	6-13	0	0,0	27	90,0
Evaluación terapéutica	Satisfactoria	30	100,0	3	10,0
	No satisfactoria	0	0,0	27	90,0

La calidad de la cicatriz posquemadura fue satisfactoria (escala 0-5) en los 30 pacientes del GT1 y solo en tres del GT2 a los 30 días de evolución. Estos tres últimos pacientes cumplieron con los criterios 1 y 2 de evaluación al tratamiento .

III: CONCLUSIONES

1. La aplicación del LPa es segura, induce eventos adversos mínimos, acelera la regeneración tisular, reduce el tiempo de curación de las quemaduras en menos de 21 días, no trae consigo complicaciones, no altera los parámetros humorales y se logra una piel final con mejor calidad respecto a los que son tratados con la SAg 0,1 %.
2. Los hallazgos histopatológicos revelan que el LPa promueve la formación de vasos sanguíneos, reduce el infiltrado inflamatorio y estimula la proliferación de fibroblastos y formación de colágeno, lo que acelera la regeneración tisular
3. El LPa puede convertirse en un bioproducto potencial para promover la regeneración de tejidos en las quemaduras de segundo grado profundas por agua hirviendo.

V. REFERENCIAS

1. Rossani G, Hernández I, Alcolea JM, Castro Sierra R, Pérez Soto W, Trelles MA. Tratamiento de quemaduras mediante plasma rico en plaquetas (PRP). Parte I. Rev Cir Plast Iberolatinoam [Internet]. 2014 [citada 12 ene 2020]; 40(2):229-38. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=046da5ab-9af8-4286-845c-f838b87f3b8d%40pdc-v-sessmgr06>

2. Gámez Pérez A, Rodríguez Orta DA, Arteaga Báez JM, Díaz Rodríguez DR, Concepción León A, Ricardo Sosa O, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas. *Rev Cub Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2015 [citada 12 ene 2020]; 16(2):164-74. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-003720150002000053.
3. Hernández Ramírez P. Aplicación de la medicina regenerativa en Cuba entre 2004-2017: avances y beneficios. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2018 [citada 12 ene 2020]; 34(1):1-4. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/895>
4. Fernández Delgado ND, Hernández Ramírez P. Aplicación de las plaquetas con fines regenerativos en Cuba. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017 [citada 12 ene 2020]; 33(1):1-10. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/561/284>
5. Isaza Mejía CA, Henao Bonilla J, Aranzazu Osorio DE. La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. *Rev Méd Risaralda* [Internet]. 2018 [citada 12 ene 2020]; 24(2):119-24 Disponible en: <file:///C:/Users/JULIO/AppData/Local/Temp/14291-Texto%20del%20art%C3%ADculo-52871-1-10-20181206.pdf>
6. Samadi P, Sheykhhasan M, Khoshinani HM. The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2019 [citada 18 ene 2021]; 43(3):803-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00266-018-1293-9>
7. Anitua E, Muruzabal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Lloves J. et al. Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2015 [citada 12 ene 2020]; 93: e605-e14. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/aos.12710>
8. Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, Carrillo-Poveda JM, Cuervo-Serrato B, Peláez-Gorra P, Sopena-Juncosa JJ. Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management. *J Funct Biomater* [Internet]. 2018 [citada 12 ene 2020]; 18;9(1):10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872096/>
9. Mimura ECM, Favoreto JPM, Favero ME, Bonifacio KL, Peixe TS, Morita AA, et al. Silver serum levels in burned patients treated with silver sulfadiazine and its toxicity on inflammatory cells. *Burns* [Internet]. 2020 [citada 31 dic 2020]; 46(5):1120-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036505962030585>