

NUEVAS TENDENCIAS TERAPEUTICAS

INVESTIGACIÓN PRELIMINAR: ÚLCERAS VASCULÍTICAS Y ÚLCERAS VENOSAS DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA SU TRATAMIENTO MEDIANTE: FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS AUTÓLOGAS: ESTUDIO PILOTO

Por **Dr. Lifitz S.; Dr. Lifitz A.; Dr. Chavez C.**

Instituto de Flebología & Estética, Hospital Privado del Sur; Laboratorios IACA
Bahía Blanca- Argentina

RESUMEN

Se describe la técnica del procedimiento de obtención de los Factores de Crecimiento Derivados de Plaquetas Autólogas, y nuestra experiencia en el tratamiento de las úlceras de los miembros inferiores, vasculíticas y venosas de evolución tórpida.

Los factores de crecimiento derivados de plaquetas juegan un rol fundamental en la restauración biológica de la arquitectura tisular de las úlceras. Si bien nuestra experiencia estuvo en un principio dirigido al tratamiento de las úlceras vasculíticas donde los mecanismos inmunológicos constituyen la llave de la comprensión de su génesis y desarrollo, queremos enfatizar que con buen resultado lo implementamos en aquellas úlceras venosas atónicas de evolución tórpida.

Se trata de un procedimiento sencillo, que no exige de una infraestructura compleja, sino tan solo de un laboratorio bioquímico confiable y que permite tratar úlceras difíciles de curar.

ABSTRACT

Chronic, nonhealing, cutaneous ulcers are a serious clinical problem. Ulcers healing is a complex biologic process that involves chemotaxis and division of cells, neovascularization, synthesis of extracellular matrix proteins, and remodelling of scar. Peptide growth factors derived have been shown to regulate many of these important phases to stimulate active wound repair.

Nevertheless at the beginning of our experience, we treated vasculitic ulcers; we want to emphasize that when treating chronic nonhealing venous ulcers, using platelet rich plasma, we have also achieved good results. This procedure doesn't need a complex infrastructure, but only a trust worthy bio-chemical laboratory.

INTRODUCCIÓN

Las úlceras vasculíticas, denominadas úlceras por vasculitis necrotizantes, constituyen una patología común a varias enfermedades inflamatorias agudas que tienen como órgano de choque, los capilares arteriales. Específicamente en las úlceras vasculíticas, los mecanismos “inmunitarios constituyen la llave de la comprensión de su génesis y desarrollo”. Se trata de una enfermedad de autoinmunidad donde en el interior del citoplasma de los neutrófilos existiría una proteína antigénica, proteína que es genéticamente codificada pero no reconocida como propia por el organismo del paciente, esta proteína produciría anticuerpos específicos anti citoplasma de neutrófilos, por acción de estímulos de variada naturaleza, como microtraumáticos, infecciosos, climáticos, desestabilización emocional etc. que actuarían como factor gatillo provocando una cascata de eventos reactivos que se inician con una acción leucoclastica con destrucción de neutrófilos que adhieren al endotelio vascular, con activación de los factores de coagulación, anticuerpos que se unen a los fosfolípidos del endotelio vascular, agregación plaquetaria con liberación de serotonina que actúa como un potente vasoconstrictor, contribuyendo así a la trombosis capilar arterial, necrosis fibrinoide de la capa media y ulterior necrosis dermoepidérmica, provocando de este modo macroscópicamente el surgimiento de una lesión ulcerativa que topográficamente se localiza en las piernas mayormente en la cara externa y anterior infrapatelar y a diferencia de las úlceras venosas raramente en la cara interna. Un hecho que permite inferir el origen autoinmune de la enfermedad es su carácter recidivante, es decir pacientes que repiten las úlceras en distintos períodos de sus vidas, ante estímulos reactivos específicos y teniendo a las piernas como áreas de choque, pudiendo constatar en ellos secuelas cicatrizales de episodios ulcerosos anteriores. Las úlceras no llegan a ser de gran tamaño ni profundidad, pero como común denominador se manifiestan por un dolor muy severo, dolor neuropático, hiperalérgico, urente, terebrante, tanto en reposo como en deambulación, insoportable y refractario a la medicación antiinflamatoria analgésica común y de pobre respuesta a los tratamientos habituales de las úlceras. (Fotografía 1)

MATERIAL Y MÉTODOS:

En base a esta realidad preconizamos un protocolo de estudio del perfil inmunológico del paciente.

- a) Determinación del factor antinuclear (Fan), su positividad induce a sospechar fenómenos de autoinmunidad, por ser el anticuerpo más frecuente en las enfermedades autoinmunes.
- b) Determinación de auto anticuerpo anti citoplasma de neutrófilos (A.N.C.A). Los autoanticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos interactúan destruyéndolos y provocando su adherencia al endotelio vascular.
- c) Determinación de anticuerpos anti fosfolípidos, en especial anticardiolipina, ya que se los asocia con la trombosis vascular.
- d) Determinación de inmunocomplejos, como IgG, IgE, y de complemento 3 ya que su deficiencia adquirida puede explicar ciertas formas de vasculitis.
- e) Se efectuó en los pacientes toma biopsia de la lesión ulcerosa para evaluación histopatológica de capilares arteriales.

Resultados de estudios efectuados:

20 pacientes fueron sometidos al protocolo de estudio y los resultados fueron los siguientes:

- a) Determinación de A.N.C.A. (Auto anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) positivo en 10 casos. O sea el 50 % de los pacientes estudiados.
- b) Determinación de F.A.N. (factor antinuclear) 18 casos positivos lo que representa el 90 %.
- c) Determinación de anticuerpos anti fosfolípidos, positivo en 8 casos, 40 % de los pacientes.
- e) Determinación de complemento 3, positivo en 2 casos, 10 % de los casos.
- d) Estudio histopatológico: en todos los pacientes se halló necrosis fibrinoide de la capa media de los capilares arteriales, trombosis hialina intravascular y leucocitos destruidos adheridos al endotelio vascular.

Tratamiento:

Efectuamos un doble enfoque:
sistémico y local

Tratamiento sistémico:

a) Corticoterapia: Al advertir en la primera consulta que el paciente padece úlcera vasculítica, usamos betametasona de depósito que actúa como un inmunosupresor débil. Si en el control a la semana no se obtuvo una respuesta satisfactoria, comenzamos con el uso de inmunosupresores como la ciclofosfamida.

b) Ciclofosfamida: Se trata de un inmunosupresor citostático, y se lo puede administrar en forma de venoclisis lenta cada 20 días, se dosifica a razón de 20 a 40 mg./kg. de peso, con paciente bien hidratado antes y después del tratamiento por posible cistitis irritativa. Puede producir leucopenia por lo que se exige control hematológico.

c) Tratamiento del dolor: dado la severidad del dolor y siguiendo las indicaciones de la escala analgésica de la O.M.S. indicamos, Analgésicos: Tramadol vía oral. Asociados a co-analgésicos: como los anticonvulsivantes, que elevan el umbral del dolor, tales como carbamazepina 400mg. 2 tomas diarias y antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina 75mg. Al acostarse.

Tratamiento Local:

Factores de crecimiento derivados de plaquetas autólogas.

La curación de una úlcera se lleva cabo mediante un complejo proceso biológico, donde tienen lugar tres fases evolutivas, una primera fase inflamatoria celular, le sigue la fase proliferativa celular y finalmente la fase de remodelación cicatrizal.

Los factores de crecimiento juegan un rol decisivo en la reparación de la arquitectura tisular de las heridas y úlceras.

Cuando se produce una herida, lo primero que ocurre es la formación de un coágulo y

una degranulación plaquetaria. Los factores de crecimiento contenidos en el interior de los gránulos plaquetarios al ser liberados durante el proceso de degranulación son degradados por proteasas. Se trata de gránulos conformados químicamente por péptidos integrados por cadenas dobles de aminoácidos, "dímeros", la primer cadena tiene una acción quimiotáctica causa por la cual las células inflamatorias son direccionadas al centro lesional, y la segunda cadena, tiene una acción mitogénica, que provoca una división celular dando origen a varios factores de crecimiento bien diferenciados tales como a) factores de crecimiento que estimulan la proliferación de células endoteliales que dan origen a la neo angiogénesis, b) factores de crecimiento que producen fibroblastos, que promueven la formación de los brotes de granulación, c) factores de crecimiento que dan lugar a la formación de la matriz proteica extracelular, y factores de crecimiento que estimulan la producción de células epiteliales que dan origen a la remodelación cicatrizal.

En nuestra experiencia trabajamos con un preparado hemoderivado autólogo por lo que no existe ningún tipo de rechazo.

Protocolo para la formación del preparado de factores de crecimiento derivado de plaquetas autólogas.

20 pacientes fueron sometidos a este protocolo.

1) Extracción de 60 cc de sangre, y colocación en tubo estéril con citrato de sodio como anticoagulante, para tratar úlceras chicas, si el tamaño de la úlcera lo requiere se duplica el volumen de la extracción de sangre. (Fotografía 2)

2) Recuento basal de plaquetas.

3) Centrifugado a 1700 r.p.m durante 7 minutos, a 280 gravedades. Se logra así la separación neta del plasma en la parte superior del tubo de ensayo y de los otros elementos como glóbulos rojos y leucocitos en la parte inferior del tubo, el plasma nuevamente se re-centrifuga con lo que se obtiene una mayor con-

centración de plaquetas, logrando de este modo un aumento de 3 a 4 veces del número basal.

Lo que se obtiene es un 10 % de plasma rico en plaquetas, es decir 6cc de una extracción de 60cc de sangre. (Fotografía 3 y 4)

4) En tubos separados se tiene preparado cloruro de calcio al 10%, a razón de 50 microlitros por cc de plasma, y trombina bovina a razón de 50 U.I. por cc.

5) Se agrega al tubo que contiene el plasma, el cloruro de calcio iniciando así un proceso de aglutinación del mismo, y luego de unos 5 minutos, se lo mezcla con la trombina bovina que en muy poco tiempo 1 a 2 minutos termina por lograr una solución muco gelatinosa lista para cubrir la superficie de la úlcera. (Fotografía 5)

6) Se cubre en forma homogénea la superficie de la úlcera con el preparado de plasma rico en plaquetas. (Fotografía 6)

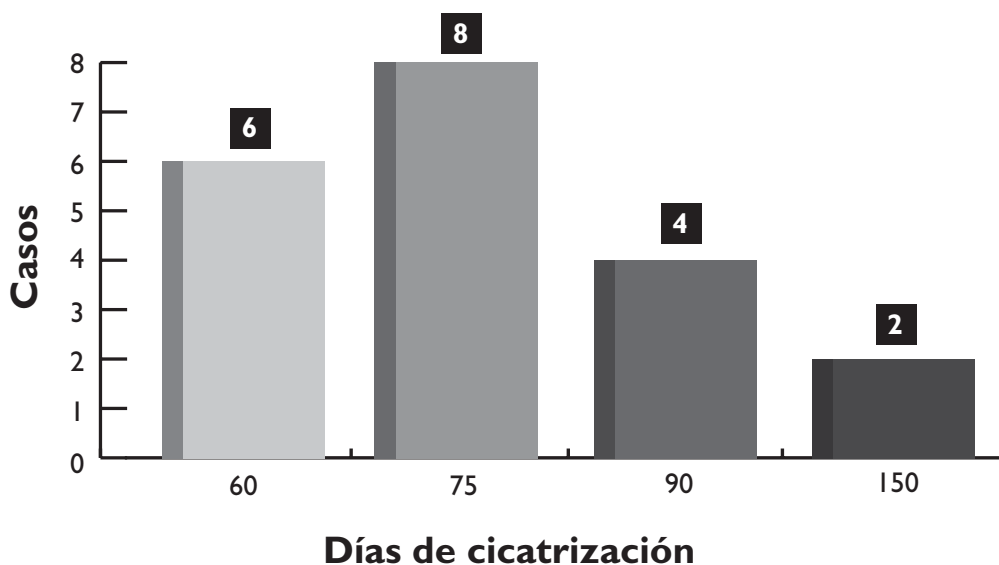
7) Se venda con gasa estéril envaselinada, y venda de gasa para contener todo, sugiriendo al paciente un reposo de 2-3 días.

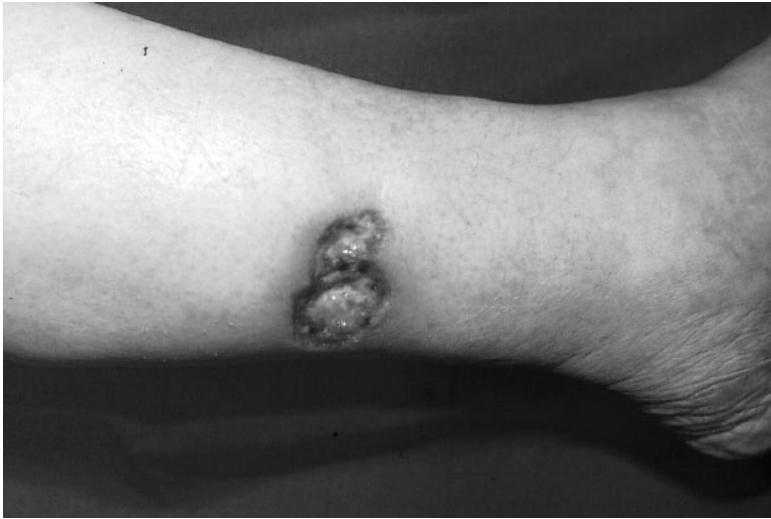
8) Al cabo de una semana se repite el mismo procedimiento, pudiendo ya constatar por lo general la aparición de francos brotes de granulación. Después de repetir 3 veces el procedimiento y comprobando buena evolución, seguimos el tratamiento de las úlceras mediante las curas tradicionales, y en caso de úlceras muy grandes habiendo logrado un buen lecho de granulación, efectuamos un injerto libre de piel. Los resultados pueden variar según tamaño y profundidad de la úlcera, cuidados por parte del paciente, edad y co-morbilidad. (Fotografía 7, 8 y 9)

RESULTADOS

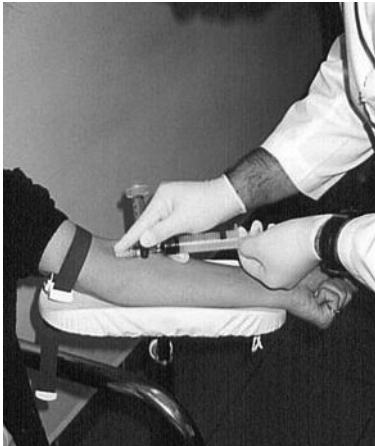
Casística sobre 20 casos (17 úlceras vasculíticas + 3 úlceras venosas de evolución tórpida). 6 pacientes: cicatrizaron en aproximadamente 60 días; 8 pacientes: en 75 días; 4 pacientes: en 90 días; 2 pacientes: en 150 días. Tabla 1.

Tabla 1: Casística sobre 20 casos

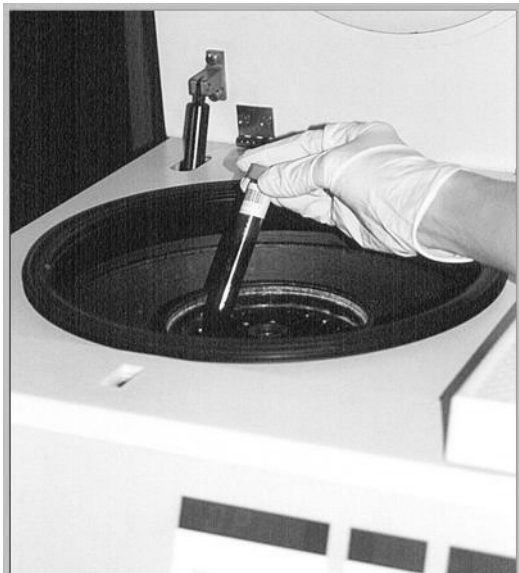




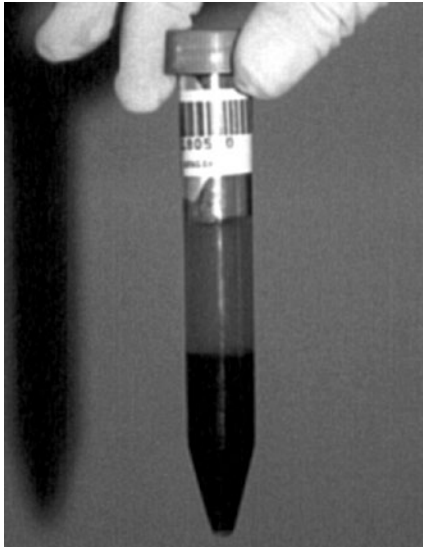
Fotografía 1



Fotografía 2



Fotografía 3



Fotografía 4



Fotografía 5



Fotografía 6



Fotografía 7



Fotografía 8



Fotografía 9

BIBLIOGRAFÍA

1. Knighton, D.R., Fiegel; V.D., Austin,L.,and others. Classification and treatment of chronic non healing wounds. *ANN.Surg*, 1986, 204: 322-330.
2. Raines, E.W; and Ross, R. Platelet- derived growth factor. *J.Biol.Chem.*,1982, 257: 5154-5160.
3. Michaeki, D., Hunt,T.K., and Knighton,D.R. The role of platelets in wound healing: demonstration of an angiogenic activity. In: *Soft and hard Tissue Repair: Biological and clinical aspects*. Edited by T.K.Hubt;Pp380-394. New York: Praeger, 1984.
4. Neil T.Bennett,MD, Gregory S.Schultz,PhD, Gainesville, Florida. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. Department of Gynecology, University of Florida.Health Sciences Center, Box 100294, FL 32610.
5. Bobrovsky Eduardo; Matteacchio Alejandra, Mitchel Elsie y col. Factores de Crecimiento en Cicatrización. XV Congreso Argentino de Flebología y Linfología Mendoza, 20 de mayo 2003.
6. Bacon P.A: Systemic Vasculitis syndromes.Department of Rheumatology, University of Birmingham, Edgbaston, U.K. "Curr-opin, Reumatol." 1993 jan,5(1):55-10.
7. Ewert B.H.,Jenette J.C. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill. "Am- j- Kidney Dis" August 1991, 18(2):188-95.
8. Jenette J.C. Ewert B.H, Falk R.J. Do antineutrophil cytoplasmic autoantibodies cause Wegener's Granulomatosis and other form of necrotizing vasculitis?. Department of Pathology, University of North Carolina, "Rheumat-Dis- Clin North Am"feb. 1993, 19819: 7-14.
9. Vasculitis, a histopathologic and clinical review.Department of Dematology, Mayo Clinic, Rochester.*J-AM-Acad_dermatol*". 1992,26(3): 441-8.