

1. Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de úlceras neuropáticas del pie diabético

EFFICACY AND SAFETY OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT NEUROPATHIC ULCERS

Sonia Pariente Reílló

Enfermera en el Hospital Universitario La Paz de Madrid.

RESUMEN

Las úlceras neuropáticas del pie diabético (UPND) son una de las complicaciones más serias y costosas de la diabetes mellitus, representa una complicación crónica de difícil manejo, siendo la principal causa de amputaciones de miembros inferiores no traumáticas. Pese al tratamiento estándar, un porcentaje significativo de estas úlceras se cronifica debido a la deficiencia de factores de crecimiento y la alteración de la matriz extracelular en el lecho de la herida que impide la progresión normal de la cicatrización.

Este trabajo de desarrollo tiene como objetivo fundamental revisar y sintetizar la evidencia científica actual respecto a la eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo como terapia complementaria en el manejo de las UPND refractarias.

El PRP es un concentrado de plaquetas que, al activarse, libera una alta concentración de factores de crecimiento (PDGF, VEGF y TGF- β). Estos factores bioactivos son esenciales para reiniciar el proceso de curación al promover la angiogénesis, la proliferación celular (fibroblastos y queratinocitos) y la modulación de la inflamación, acciones cruciales que suelen estar comprometidas en la herida diabética crónica.

La revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios comparativos sugiere que la aplicación de PRP en el lecho ulceroso:

- Aumenta la tasa de cicatrización completa en comparación con el cuidado estándar.

- Reduce el tiempo de curación y el área de la úlcera en plazos de 8 a 12 semanas.
- Presenta un excelente perfil de seguridad, siendo una terapia autóloga con un riesgo mínimo de efectos adversos o transmisión de enfermedades.

Es una alternativa terapéutica adyuvante prometedora y bien tolerada capaz de mejorar los resultados clínicos en pacientes con UPND crónicas. El desafío pendiente radica en la estandarización de los protocolos de obtención y aplicación del PRP para maximizar su potencial terapéutico.

Palabras clave: Úlceras, neuropáticas, diabetes, cicatrización, prp, plaquetas, angiogénesis.

ABSTRACT

Diabetic foot neuropathic ulcers (UPNDs) are one of the most serious and costly complications of diabetes mellitus, representing a chronic complication difficult to manage, being the main cause of non-traumatic lower limb amputations. Despite standard treatment, a significant percentage of these ulcers are chronified due to the deficiency of growth factors and the alteration of the extracellular matrix in the wound bed that prevents normal progression of healing.

This development work aims fundamentally to review and synthesize current scientific evidence regarding the efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) autologous as complementary therapy in the management of refractory UPNDs.

PRP is a platelet concentrate that, when activated, releases a high concentration of growth factors (PDGF, VEGF and TGF- β). These bioactive factors are essential to restart the healing process by promoting angiogenesis, cell proliferation (fibroblasts and keratinocytes), and modulation of inflammation - crucial actions that are often compromised in chronic diabetic wound.

The systematic review of clinical trials and comparative studies suggests that PRP application in the ulcer bed:

- Increases the rate of complete healing compared to standard care.
- Reduces healing time and ulcer area in 8-12 weeks.
- It has an excellent safety profile, being an autologous therapy with a minimal risk of adverse effects or transmission of diseases.

It is a promising and well-tolerated adjuvant therapeutic alternative capable of improving clinical outcomes in patients with chronic UPND. The remaining challenge lies in standardizing PRP procurement and application protocols to maximize its therapeutic potential.

Keywords: Ulcers, neuropathies, diabetes, healing, prp, platelets, angiogenesis.

Vía de daño	Descripción bioquímica	Consecuencia celular
Vía del poliol	La enzima aldosa reductasa convierte glucosa en sorbitol, agotando cofactores esenciales (NADPH) y generando estrés osmótico por acumulación.	Hinchazón y disfunción de las células nerviosas y de Schwann.
Formación de AGEs	La glucosa se une a proteínas de forma no enzimática (glicación), creando productos finales de glicación avanzada (AGEs).	Daño estructural e inflamatorio a la mielina, los axones y los vasos sanguíneos.
Estrés oxidativo	Todas las vías anteriores generan un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) que superan la capacidad antioxidante.	Destrucción de ADN y lípidos en el nervio, promoviendo la apoptosis y degeneración.
Isquemia microvascular	El daño endotelial por AGEs y ROS estrecha y ocluye los vasa nervorum (vasos que nutren al nervio).	Hipoxia y falta de nutrientes en el nervio, acelerando su muerte y degeneración.

INTRODUCCIÓN

Contexto clínico y epidemiológico

La diabetes mellitus (DM) ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y con ella, una de sus complicaciones crónicas más devastadoras: la úlcera del pie diabético (UPD). La UPD es la principal causa de hospitalización y amputación no traumática de las extremidades inferiores. Se estima que entre el 19% y el 34% de los pacientes con DM desarrollarán una UPD a lo largo de su vida.

Dentro de la etiología compleja de la UPD, la neuropatía diabética periférica (NDP) juega un papel dominante en la génesis de las úlceras. La NDP conduce a la pérdida de la sensibilidad protectora y a deformidades osteoarticulares (pie de Charcot), resultando en presiones plantares anómalas y microtraumatismos repetidos que inician la ulceración.

La NDP es la forma más común de neuropatía en personas con diabetes mellitus. Se define como el daño a los nervios periféricos que típicamente afecta a las extremidades inferiores de manera simétrica. Es el principal factor de riesgo para el desarrollo del pie diabético.

Causas y fisiopatología

La úlcera neuropática del pie diabético (UPND) es la consecuencia final y visible de una compleja patología silenciosa que comienza con un control glucémico deficiente a largo plazo. Es un excelente ejemplo de cómo la bioquímica crónica puede llevar a un problema biomecánico agudo.

Causas

La etiología de toda la enfermedad radica en la hiperglucemia crónica mantenida por la DM mal controlada. La presencia constante de un exceso de glucosa actúa como un tóxico metabólico, desencadenando procesos anómalos que dañan selectivamente los tejidos más sensibles, especialmente los nervios periféricos y la microvasculatura.

Fisiopatología

La hiperglucemia activa simultáneamente múltiples vías metabólicas aberrantes en las células nerviosas, conduciendo a la pérdida progresiva de la función nerviosa (NDP).

Resultado clínico: La úlcera neuropática

La úlcera se desarrolla cuando los efectos de la NDP convergen en un punto de estrés mecánico.

- **Presión anormal:** Las deformidades óseas (neuropatía motora) concentran la fuerza del peso corporal en puntos específicos (principalmente las cabezas de los metatarsianos).
- **Traumatismo repetido:** Al caminar, la presión concentrada y repetida sobre estos puntos no es detectada (neuropatía sensorial), lo que lleva a un daño tisular profundo.
- **Formación de callo:** Como mecanismo de defensa, se forma una gruesa capa de piel muerta (hiperqueratosis o callo) sobre el punto de máxima presión.
- **Necrosis subyacente:** La presión extrema provoca isquemia y necrosis del tejido debajo del callo.
- **Úlcera perforante:** El tejido colapsa, formando una úlcera central, redondeada, profunda y con bordes callosos, característica del tipo neuropático. Debido a la neuropatía autonómica y el riesgo de fisuras, la entrada de bacterias es común, llevando rápidamente a la infección.

Síntomas clínicos

La NDP puede afectar a diferentes tipos de fibras nerviosas, dando lugar a tres categorías principales de síntomas en el pie:

Tipo de neuropatía	Fibras afectadas	Consecuencias en el pie
Sensitiva	Fibras largas y pequeñas (dolor, temperatura, tacto, vibración)	Pérdida de la sensibilidad protectora (entumecimiento), hormigueo, sensación de ardor o dolor punzante (neuropatía dolorosa), y mayor riesgo de lesiones inadvertidas.
Motora	Fibras que controlan los músculos	Debilidad muscular intrínseca del pie, lo que lleva a desequilibrios y deformidades (ej: Dedos en garra/martillo) que cambian la distribución de la presión al caminar.
Autonómica	Fibras que controlan el sudor y el flujo sanguíneo	Piel seca y agrietada debido a la falta de sudoración (anhidrosis), y cambios en el flujo sanguíneo que, en última instancia, contribuyen al pie de Charcot.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NDP es principalmente clínico e incluye:

- **Historia clínica:** Preguntar sobre síntomas sensitivos (dolor, ardor, hormigueo), que a menudo empeoran por la noche.
- **Examen físico:** Se realiza la exploración de la sensibilidad con herramientas específicas:
 - Monofilamento de 10 g: La prueba estándar para evaluar la pérdida de la sensibilidad protectora.
 - Diapasón de 128 Hz: Para evaluar la sensibilidad vibratoria (uno de los primeros déficits).
 - Evaluación de reflejos (especialmente el reflejo aquileo).
- **Estudios complementarios:** La electromiografía y la velocidad de conducción nerviosa confirman el diagnóstico y evalúan la gravedad del daño.

Manejo y tratamiento

El tratamiento de la NDP se centra en:

- **Control etiológico**
 - Control glucémico estricto: Es la medida más importante para prevenir la progresión del daño nervioso. Es esencial el control óptimo de la glucemia (HbA1c).
 - Control de factores de riesgo: Manejo de la hipertensión y la dislipidemia.
- **Tratamiento sintomático**

Para la neuropatía diabética dolorosa, los fármacos de primera línea incluyen:

- Gabapentina o pregabalina.
- Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina.
- Inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina: Duloxetina o venlafaxina.
- También se pueden utilizar tratamientos tópicos (ej: Parches de capsaicina o lidocaína) y, en casos refractarios, terapias no farmacológicas como TENS (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea).

Prevención de complicaciones

El cuidado diario y riguroso del pie es la estrategia más efectiva y de menor costo para prevenir las úlceras neuropáticas, que son la principal causa de amputación de miembros inferiores de origen no traumático. Este cuidado se basa en tres pilares:

- Educación y autoinspección
- Manejo de la piel y las uñas
- Prevención de la presión y trauma.

Educación y autoinspección

Debido a la neuropatía sensitiva, los pacientes pierden la capacidad de sentir dolor o lesiones menores. La educación es determinante para que el paciente asuma la vigilancia activa.

- **Inspección visual diaria:** El paciente debe inspeccionar ambos pies y tobillos todos los días, incluyendo las plantas, los espacios interdigitales y los talones.
 - Uso de espejo: Se debe utilizar un espejo de mano o pedir ayuda a un familiar para revisar áreas de difícil acceso.
 - Búsqueda de signos: Se debe buscar cualquier signo de alarma: Eritema, inflamación, ampollas, cortes, raspaduras, hematomas, o la aparición de hongos o grietas.
- **Inspección del calzado:** Antes de ponerse los zapatos, se debe revisar el interior en busca de objetos extraños (piedras, arena) o costuras rotas que puedan causar fricción sin ser percibidas.

Manejo de la piel y las uñas

El objetivo es mantener la piel sana e intacta, ya que las fisuras son puertas de entrada para las infecciones.

- **Higiene:** Lavar los pies diariamente con agua tibia y jabón neutro. La temperatura debe ser probada con el codo o con un termómetro para evitar quemaduras inadvertidas debido a la neuropatía.
- **Secado exhaustivo:** Secar los pies suavemente pero completamente, prestando especial atención a los es-

pacios interdigitales. La humedad residual favorece el crecimiento de hongos y la maceración de la piel.

- **Hidratación:** Aplicar una crema hidratante (sin perfume ni alcohol) en la piel de los pies, evitando los espacios interdigitales (para prevenir el exceso de humedad).
- **Cuidado de uñas e hiperqueratosis:**
 - **Uñas:** Cortarlas rectas y limarlas para evitar bordes afilados que puedan dañar la piel adyacente. Se debe evitar cortar las cutículas.
 - **Hiperqueratosis, callo o heloma:** Nunca deben ser tratados con tijeras, cuchillas, ni químicos abrasivos. Su manejo debe ser realizado exclusivamente por un podólogo especializado en pie diabético.

Prevención de la presión y el trauma

La neuropatía motora y las deformidades del pie (como el pie de Charcot) cambian la distribución de la presión, creando puntos focales de alto riesgo.

- **Calzado terapéutico:** El uso de calzado adecuado y terapéutico es la medida preventiva más importante. El calzado debe:
 - Ser amplio en la puntera y el empeine para evitar la compresión de los dedos.
 - Tener suelas firmes y amortiguadoras para absorber el impacto.
 - No tener costuras internas prominentes.
 - Utilizar un cierre de velcro o cordones para garantizar un ajuste adecuado.
- **Uso de medias:** Usar medias sin costuras, de materiales que permitan la transpiración y que no aprieten el tobillo o la pierna (para no comprometer la circulación).
- **Prohibición de andar descalzo:** Nunca se debe caminar descalzo, ni siquiera dentro de casa, para evitar lesiones inadvertidas por objetos punzantes o quemaduras.
- **Evitar fuentes de calor:** Evitar el contacto directo de los pies con fuentes de calor (bolsas de agua caliente, estufas, radiadores), ya que el paciente no sentirá el peligro de una quemadura.

El cuidado preventivo del pie es un compromiso diario que requiere la participación activa del paciente, la educación continua y el apoyo periódico de profesionales de la salud.

JUSTIFICACIÓN DE LA TERAPIA REGENERATIVA CON PRP

El manejo estándar de la UPD incluye el control glucémico, el desbridamiento quirúrgico, la descarga total del pie y el tratamiento de la infección. Sin embargo, una proporción significativa de úlceras no cicatriza a pesar del cuidado óptimo, prolongando el sufrimiento del paciente, aumentando los costes sanitarios y elevando el riesgo de amputación mayor.

Las úlceras neuropáticas a menudo se estancan en la fase inflamatoria crónica, caracterizada por un desequilibrio molecular donde existe una sobreexpresión de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y un déficit de FC y de angiogénesis.

Este microambiente catabólico dificulta la formación de tejido de granulación viable y la reepitelización, convirtiendo la úlcera en una herida refractaria al tratamiento convencional.

Ante esta limitación, la medicina regenerativa busca intervenciones biológicas que promuevan activamente la reparación tisular. El PRP surge como una de las terapias biológicas más investigadas y accesibles.

La terapia con PRP se justifica como una estrategia terapéutica biológica y mínimamente invasiva que busca acelerar, potenciar y modular los procesos naturales de curación del cuerpo, especialmente cuando estos han fallado.

OBJETIVO DEL TRABAJO DE DESARROLLO

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis y una síntesis crítica de la eficacia y seguridad del PRP, utilizado como terapia adyuvante al cuidado estándar, en la aceleración del cierre y la curación completa de las úlceras neuropáticas crónicas del pie diabético, basándose en la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas.

Para lograr el objetivo general, el trabajo de desarrollo puede desglosarse en los siguientes puntos:

- Describir el mecanismo de acción: Explicar cómo los factores de crecimiento liberados por el PRP influyen en las fases de la cicatrización de la herida crónica.
- Evaluar la eficacia en términos de resultados clínicos: Analizar la evidencia sobre el impacto del PRP en las tasas de curación completa, el tiempo de cicatrización y la reducción del área de la úlcera.
- Determinar el perfil de seguridad: Identificar y resumir los efectos adversos, las complicaciones y los riesgos asociados al uso del PRP autólogo en esta población de pacientes.
- Comparar los protocolos de aplicación: Revisar las diferentes metodologías de preparación del PRP y las pautas de aplicación (frecuencia, volumen) utilizadas en los estudios clínicos para identificar tendencias o la metodología más favorable.
- Identificar limitaciones y líneas futuras de investigación: Señalar las controversias metodológicas y las áreas que requieren más investigación para estandarizar el tratamiento con PRP.

FUNDAMENTO BIOLÓGICO Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL PRP

Composición molecular y fisiología plaquetaria

El PRP es un producto autólogo (sangre del propio paciente) obtenido por centrifugación, cuya principal característica es una alta concentración de plaquetas (3 a 7 veces el valor basal).

Las plaquetas, o trombocitos, son células sanguíneas anucleadas conocidas principalmente por su papel en la hemostasia. Sin embargo, también son una especie de "reservorio" natural de moléculas con potentes efectos biológicos.

- **Gránulos alfa (α):** Son la fuente principal de los factores de crecimiento. Una vez activadas, las plaquetas liberan el contenido de estos gránulos en el lugar de la lesión.
- **Gránulos densos o delta (δ):** Contienen serotonina, ADP, ATP y calcio, que promueven la activación y agregación de más plaquetas.

Tras su activación, las plaquetas liberan una mezcla sinérgica de factores de crecimiento (FC) almacenados en sus gránulos alfa, incluyendo:

- **PDGF** (Factor de crecimiento derivado de plaquetas).
- **VEGF** (Factor de crecimiento endotelial vascular), fundamental para la angiogénesis.
- **TGF-β** (Factor de crecimiento transformante beta).
- **EGF** (Factor de crecimiento epidérmico).

Estos FC actúan directamente sobre el lecho de la herida para:

- **Estimular la angiogénesis:** Mejorando el aporte vascular al tejido hipóxico.
- **Promover la proliferación celular:** Atrayendo y activando fibroblastos y queratinocitos.
- **Modular el ambiente proteolítico:** Aportando componentes que ayudan a neutralizar la actividad excesiva de las MMPs.

Efectos biológicos del PRP

La acción conjunta y coordinada de estos FC en el lugar de la lesión modula las tres fases principales de la curación:

- **Fase inflamatoria:** Aunque inicialmente el PRP participa en la inflamación, sus componentes también tienen un efecto antiinflamatorio temprano que ayuda a resolver el edema y el dolor.
- **Fase proliferativa:** Los FC actúan como agentes quimiotácticos, reclutando células reparadoras (células madre mesenquimales, fibroblastos, condrocitos) al área. También son mitógenos, estimulando la división y proliferación de estas células para formar nuevo tejido de granulación.
- **Fase de remodelación:** Promueve la angiogénesis (VEGF), la síntesis de colágeno y de matriz extracelular (TGF- β), lo que resulta en una mejor regeneración y reparación estructural del tejido (tendón, cartílago, hueso o piel) con una disminución de la cicatrización fibrosa.

En esencia, el PRP es una terapia que busca acelerar y potenciar los propios mecanismos de curación y reparación del paciente al concentrar y liberar localmente las moléculas biológicas que inician este proceso.

Interacción del PRP con el microambiente crónico de la úlcera

El PRP no es solo un reservorio de FC, es un agente terapéutico que actúa multifactorialmente para revertir el estado de estancamiento de una herida crónica, que se caracteriza por inflamación persistente, degradación excesiva y falta de respuesta celular.

- **Desequilibrio bioquímico central**
 - **Bajos niveles de FC:** A diferencia de una herida aguda que tiene un pico de FC en las primeras 48 horas, el ambiente crónico es deficiente en estos promotores de la curación.
 - **Alta actividad de metaloproteinasas de matriz:** Las MMPs son enzimas que degradan la matriz extracelu-

Factor de crecimiento	Función molecular
PDGF (factor derivado de plaquetas)	Quimio-atracción de macrófagos y fibroblastos. Esencial para la síntesis de colágeno y la formación de vasos de gran calibre.
VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)	El principal inductor de la angiogénesis. Promueve la migración y proliferación de células endoteliales, mejorando la perfusión del lecho de la herida.
TGF- β (factor transformador de crecimiento beta)	Modulación de la inmunidad local y promoción de la producción de matriz extracelular (MEC), incluyendo fibronectina y colágeno.
EGF/KGF (factores de crecimiento epidérmicos/queratinocítico)	Estimulan la migración y mitosis de queratinocitos, crucial para la reepitelización y el cierre de los bordes.
IGF (factor de crecimiento insulínico)	Promueve la proliferación y diferenciación celular, y la síntesis de colágeno.
FGF (factor de crecimiento fibroblástico)	Estimula la proliferación de fibroblastos, osteoblastos y condrocitos.

lar (MEC). En las úlceras crónicas, están sobre expresadas y destruyen constantemente el colágeno, la fibronectina y los propios FC antes de que puedan actuar, impidiendo la formación de tejido de granulación.

- **Células senescentes:** Presencia de fibroblastos senescentes que han perdido su capacidad de dividirse y sintetizar colágeno, deteniendo la fase proliferativa.

• Inflamación persistente e infección

- **Inflamación crónica:** El ambiente está dominado por un estado inflamatorio de bajo grado y persistente que, en lugar de facilitar la curación, la inhibe.
- **Biopelícula (biofilm):** La presencia de microorganismos organizados en un biofilm actúa como barrera física e inmunológica, haciendo la infección más resistente y manteniendo el ciclo inflamatorio.

El PRP revierte este microambiente patológico mediante una triple acción biológica en el lecho de la úlcera:

- **Aporte masivo de FC:** La inyección o aplicación tópica de PRP activado inunda el lecho de la úlcera con una alta concentración de factores de crecimiento esenciales (PDGF, TGF- β , EGF, VEGF, etc.). Este aporte supera el déficit presente en el tejido crónico, actuando como el "interruptor" para reactivar el proceso de curación.
- **Modulación de las MMPs y la inflamación:** El PRP no solo aporta FC, sino que también modula las moléculas que los destruyen:
 - **Inhibición de MMPs:** El PRP contiene inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) que neutralizan la acción excesiva y destructiva de las MMPs. Al reducir la degradación de la MEC, se permite que los FC y el colágeno recién formado perduren y logren la reconstrucción tisular.
 - **Efecto antiinflamatorio:** El PRP ayuda a modular el estado de inflamación crónica, promoviendo el cambio a una fase proliferativa controlada.
- **Andamiaje y protección antiinfecciosa:** El PRP, especialmente cuando se aplica en forma de gel o fibrina, ofrece beneficios estructurales y antimicrobianos:
 - **Matriz de fibrina:** Al activarse, el PRP forma un andamio de fibrina que actúa como soporte físico para la migración celular (quimiotaxis) y protege los FC liberados.
 - **Propiedades antimicrobianas:** Las plaquetas y los leucocitos (dependiendo del tipo de preparación de PRP) liberan péptidos con actividad bactericida, fungicida y viricida (como las trombocidinas y defensinas), ayudando a combatir la carga bacteriana local.

Antagonismo proteolítico: Reversión del desequilibrio MMP/TIMP

El término antagonismo proteolítico se utiliza para describir la acción del PRP en contrarrestar la actividad excesiva de las enzimas que degradan proteínas en el lecho de una úlcera crónica, específicamente las MMPs.

El equilibrio entre las MMPs y sus inhibidores es el factor bioquímico central que determina si una herida cura (aguda) o se estanca (crónica). El PRP actúa para restaurar este balance.

En un proceso de curación normal y rápido (herida aguda), las MMPs y los TIMPs trabajan en una relación equilibrada:

- **MMPs:** Degradan selectivamente la MEC dañada para hacer espacio al nuevo tejido.
- **TIMPs:** Regulan la actividad de las MMPs, deteniendo la proteólisis una vez que se ha logrado la remodelación necesaria.

En la úlcera crónica, este equilibrio se rompe, dominando el ambiente proteolítico.

Causas del desequilibrio proteolítico crónico:

- **Hiperactividad de MMPs:** Hay una sobreexpresión y activación de ciertas MMPs (especialmente MMP-2 y MMP-9), liberadas principalmente por células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos) atrapadas en el ciclo inflamatorio crónico.
- **Destrucción no controlada:** Las MMPs activas no solo degradan el tejido dañado, sino que también destruyen:
 - **Factores de crecimiento (FC):** Destruyen los FC endógenos y los que se apliquen terapéuticamente, impidiendo la señalización celular.
 - **Proteínas estructurales:** Degradan el colágeno, elastina y fibronectina, evitando la formación de tejido de granulación estable.
- **Déficit relativo de TIMPs:** La concentración de los TIMPs endógenos es insuficiente para contrarrestar el exceso de MMPs, lo que perpetúa la fase destructiva.

Una característica distintiva de las úlceras crónicas es el desequilibrio entre las MMPs y sus TIMPs.

- **Patología crónica:** En las UPD que no cicatrizan, las MMPs (especialmente MMP-2 y MMP-9) están sobre expresadas y sobre activadas. Estas enzimas degradan indiscriminadamente las proteínas de la MEC (como el colágeno y la fibronectina) y también degradan los FC liberados, impidiendo que alcancen sus receptores y ejerzan su efecto regenerativo. Esto crea un ciclo vicioso de destrucción.
- **Acción del PRP:** El PRP introduce TIMPs y alpha 2 macroglobulina (una proteína plasmática con fuerte actividad anti proteasa) en el lecho de la herida.
 - **Protección de FC:** Los TIMPs se unen a las MMPs, neutralizando su actividad proteolítica. Esto permite que los FC liberados por el PRP (y los endógenos) permanezcan intactos y biológicamente activos por más tiempo.
 - **Estabilización de la MEC:** Al proteger el colágeno y la fibronectina de la degradación, el PRP permite

que el tejido de granulación inmaduro se estabilice y madure en un ambiente menos destructivo. Esta estabilización es esencial para que las células proliferativas puedan migrar sobre una base estructural firme.

Andamiaje biológico

Cuando el PRP líquido es activado, se desencadena una cascada de coagulación que lo transforma inmediatamente en un coágulo de fibrina tridimensional. Esta matriz no es un simple tapón, sino un andamio biológico que desempeña funciones críticas en el sitio de la lesión.

• Soporte estructural y relleno

- **Matriz extracelular temporal:** La red de fibrina actúa como una MEC provisional en la zona dañada. Proporciona un soporte físico inmediato para rellenar defectos o huecos, como en el lecho de una úlcera.
- **Guía celular (quimiotaxis):** La estructura porosa de la red de fibrina facilita la migración celular. Las células reparadoras clave, como los fibroblastos, las células endoteliales y las células madre mesenquimales, utilizan este andamio para moverse hacia el centro de la lesión, un proceso conocido como quimiotaxis.

• Fijación y protección local

- **Retención local:** Al pasar de líquido a gel, el PRP se adhiere al sitio de aplicación (tendón, cartílago, herida). Esto es crucial para evitar que los FC sean arrastrados por el flujo sanguíneo o linfático, asegurando su acción local y prolongada.
- **Protección biológica:** La matriz de fibrina protege a las células recién llegadas y a los FC de la acción de las proteasas destructivas presentes en el microambiente crónico, como las MMPs.

Liberación sostenida

Una de las limitaciones de simplemente inyectar factores de crecimiento purificados es que su efecto es transitorio y de corta duración. El PRP supera esto al ofrecer una liberación de FC bifásica:

Fase 1: Liberación inmediata (efecto burst)

- Ocurre en los primeros 10-15 minutos tras la activación del PRP (generalmente con cloruro de calcio o trombina).
- Las plaquetas sufren una degranulación masiva, liberando aproximadamente el 70-80% de sus factores de crecimiento almacenados (PDGF, TGF- β , VEGF, etc.).
- Esta alta concentración inicial proporciona un estímulo quimiotáctico y mitógeno, iniciando de inmediato la respuesta regenerativa.

Fase 2: Liberación sostenida

- La fibrina actúa como un reservorio biológico. El 20-30% restante de los FC y el contenido de las plaquetas atrapadas son liberados lentamente a medida que la matriz de

fibrina se degrada de forma controlada por la actividad enzimática del tejido (fibrinolisis).

- Esta liberación puede durar entre 7 y 14 días (variando según la preparación, como en el caso del plasma rico en fibrina o PRF, que puede durar más).
- Garantiza un suministro constante de señales regenerativas en el sitio de la lesión durante la fase crucial de proliferación y remodelación. Esta es esencial para:
 - **Mantener la angiogénesis:** El suministro constante de VEGF asegura la formación y maduración de nuevos vasos sanguíneos.
 - **Estimular la síntesis de colágeno:** La liberación sostenida de TGF- β y PDGF mantiene activos a los fibroblastos y osteoblastos para que sigan produciendo colágeno y MEC.

Impacto terapéutico del andamiaje/liberación

La combinación de andamiaje y liberación sostenida es lo que confiere al PRP una ventaja sobre otras terapias inyectables:

- **Regeneración organizada:** El andamiaje de fibrina garantiza que la reparación no sea solo un crecimiento celular desorganizado, sino una regeneración guiada que lleva a la formación de tejido estructuralmente superior (ej: La regeneración de hueso o la reparación de tendón).
- **Eficacia en tejidos con pobre riego:** En tejidos con mala vascularización (tendones, cartílago o úlceras crónicas), la capacidad del PRP de fijarse y estimular la angiogénesis prolongada (VEGF) supera el déficit circulatorio local.

El PRP funciona como un sistema de liberación y soporte "in situ" autólogo, utilizando su propia estructura de fibrina para asegurar que los factores de crecimiento actúen de manera eficaz y a largo plazo.

Regulación de la hipoxia y angiogénesis

La hipoxia crónica, agravada por la microangiopatía diabética, es un sello distintivo de la UPD. El PRP interactúa con esta condición:

- **Activación del VEGF:** El PRP es una fuente concentrada de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Este factor es el principal inductor de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos).
- **Mejora de la perfusión:** La liberación constante de VEGF por el PRP estimula la migración y proliferación de células endoteliales. La formación de nuevos capilares mejora el suministro de oxígeno y nutrientes al lecho de la herida, esencial para que el tejido de granulación sobreviva y madure. Sin una revascularización adecuada, ninguna célula podrá proliferar eficazmente.

Modulación de la senescencia celular

En las úlceras crónicas, las células como los fibroblastos y queratinocitos entran en un estado de senescencia (envejecimiento celular prematuro), perdiendo su capacidad mitótica y migratoria.

- **Efecto mitógeno:** Los FC del PRP (principalmente PDGF y EGF) son potentes mitógenos y quimio atrayentes. Al aplicarse en altas concentraciones, pueden rescatar a las células senescentes de su estado inactivo, induciendo su proliferación y migración, lo que es vital para que los bordes de la úlcera avancen hacia el cierre.

En conjunto, el PRP actúa como un interruptor biológico, cambiando el microambiente de un estado crónico y catabólico (dominado por la degradación) a un estado regenerativo y anabólico (dominado por la síntesis de MEC, la angiogénesis y la proliferación celular).

CLASIFICACIÓN DEL PRP

El PRP no es un producto homogéneo. La variación en el proceso de centrifugación determina la concentración de plaquetas y la presencia de leucocitos y glóbulos rojos, elementos que influyen en su mecanismo de acción y potencial terapéutico.

No existe un único tipo de PRP, sino una variedad de preparados cuya composición se define por el protocolo de centrifugación. La clasificación más aceptada, como la propuesta por Dohan Ehrenfest y colaboradores (2014), se basa en dos criterios principales:

La presencia de leucocitos y la estructura de la fibrina tras la activación.

Relevancia para las úlceras

- P-PRP / LP-PRP en heridas limpias y superficiales, regeneración rápida y mínima inflamación.
- Si la herida está infectada o requiere acción inmunológica y regeneración profunda: Los preparados ricos en leucocitos (L-PRP / LR-PRP) son generalmente preferidos para heridas crónicas, ya que los leucocitos aportan un mayor

número de factores antimicrobianos y contribuyen a la modulación de la inflamación crónica, además de las plaquetas.

- PRF / L-PRF: Heridas profundas, quirúrgicas o crónicas; liberación sostenida de factores. El L-PRF es ideal para el concepto de "andamiaje", ya que forma un coágulo de fibrina denso y estable que asegura la liberación más lenta y prolongada de los factores de crecimiento y las células.
- Si la herida requiere cobertura rápida, sellado y hemostasia: Gel de plaquetas (PRP activado). Tiene un efecto inmediato, pero de corta duración.

METODOLOGÍA DE OBTENCIÓN

La obtención del PRP es un proceso autólogo (se utiliza la propia sangre del paciente) que se basa en la centrifugación diferencial para separar los componentes sanguíneos.

La eficacia clínica del PRP en el tratamiento de las UPND está intrínsecamente ligada a la metodología de su obtención y a su composición final. La falta de estandarización en los protocolos es el principal reto científico y clínico en este campo.

Preparación aséptica

Esta es la fase de prevención y alistamiento.

- **Identificación del paciente:** Se confirma la identidad del paciente para asegurar que el PRP se obtenga y se aplique a la persona correcta (principio autólogo).
- **Preparación del paciente:** Se selecciona la vena y se realiza una limpieza rigurosa de la zona para minimizar el riesgo de contaminación bacteriana de la muestra.
- **Preparación del material:** Se utilizan kits de extracción y tubos de centrifugación estériles y específicos para PRP. Los tubos deben contener la cantidad y tipo de anticoagulante requerido (usualmente citrato de sodio) para evitar que la sangre coagule antes de la centrifugación.

Clasificación	Abreviatura	Concentración plaquetaria	Contenido leucocitario	Matriz de fibrina	Indicación terapéutica general
Plasma rico en plaquetas puras/ PRP pobre en leucocitos	P-PRP / LP-PRP	Alta	Bajo o nulo	No (líquida)	Tejidos no inflamatorios (ej: Tendones, articulaciones).
Plasma rico en plaquetas/ plaquetas y leucocitos	L-PRP / LR-PRP	Alta	Alto	No (líquida)	Heridas crónicas, úlceras y tejidos sépticos o inflamados.
Matriz de fibrina rica en plaquetas/ plaquetas y leucocitos	PRF / L-PRF	Alta	Alto	Sí (coágulo natural)	Andamio biológico, relleno de defectos, úlceras crónicas.
Gel de plaquetas (PRP activado)	PG	Alta	Variable	Sí (gel químico)	Aplicación tópica y sostenida en úlceras.

Extracción de sangre (flebotomía)

El proceso de obtención del PRP se inicia con la extracción de sangre del paciente. Se extraen entre 8-60 ml de sangre venosa del paciente. Es crucial utilizar un anticoagulante, generalmente citrato sódico al 3.2% o ACD-A (ácido cítrico, citrato de dextrosa), para evitar la activación prematura de las plaquetas. Esta fase sigue los principios estándar de la flebotomía clínica, pero con consideraciones específicas para garantizar la calidad y esterilidad del producto autólogo.

Es el momento de la toma de la muestra.

- **Punción venosa:** Se introduce una aguja estéril en la vena para comenzar la extracción.
- **Toma de la muestra:** La sangre fluye por vacío hacia los tubos de extracción. Es crucial mezclar suavemente la sangre con el anticoagulante en el tubo inmediatamente después de la extracción para evitar la formación de micro coágulos que inactivarían las plaquetas.
- **Estabilidad:** El proceso debe ser rápido para asegurar que las plaquetas se mantengan viables antes de la centrifugación.

¿Cuánto se extrae?

La cantidad de sangre extraída varía significativamente y depende del protocolo de preparación de PRP y del volumen final de PRP concentrado que se necesite para la aplicación clínica.

Uso del PRP	Cantidad de sangre extraída (aproximada)	Concentración típica (PRP final)
Aplicaciones estéticas/ dermatológicas	8 ml a 20 ml	1 ml a 3 ml
Traumatología (articulaciones pequeñas/ tendón)	10 ml a 30 ml	3 ml a 5 ml
Cirugía oral/ defectos óseos (necesidad de volumen)	30 ml a 60 ml	5 ml a 10 ml

Principio general

- Para obtener un PRP clínicamente efectivo, se busca una concentración de plaquetas que sea generalmente 3 a 7 veces superior al recuento basal en la sangre periférica.
- Esto implica que solo una pequeña fracción del volumen de sangre extraída (el plasma rico en plaquetas) se utiliza en el producto final. Por lo tanto, se extrae una cantidad de sangre que permite obtener la concentración deseada en el volumen final requerido.

MANEJO Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA ANTES DE LA CENTRIFUGACIÓN

El manejo y la conservación de la muestra de sangre entre la extracción y la centrifugación son críticos para garantizar la viabilidad y funcionalidad de las plaquetas, lo que impacta directamente la calidad final del PRP.

Las siguientes consideraciones son esenciales para preservar las plaquetas en un estado "dormido" (no activado) y optimizar la separación:

Homogeneización suave e inmediata

- Inmediatamente después de la extracción, los tubos deben invertirse varias veces y mezclarse suavemente.
- Para asegurar que el citrato de sodio (anticoagulante) se mezcle completamente con la sangre. Una mezcla incompleta puede provocar la formación de micro coágulos, lo que activaría y consumiría las plaquetas antes de la centrifugación, reduciendo drásticamente el rendimiento y la eficacia del PRP.

Temperatura y tiempo

- **Temperatura:** La muestra debe mantenerse a temperatura ambiente (18°C - 25 °C).
 - Evitar la exposición a temperaturas extremas. La refrigeración (por debajo de 15 °C) puede inducir la activación de las plaquetas y la liberación prematura de FC, mientras que el calor excesivo también puede dañarlas.
- **Tiempo de espera:** La centrifugación debe realizarse lo más pronto posible, idealmente dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a la extracción.
 - Aunque el anticoagulante evita la coagulación, el tiempo prolongado puede causar la pérdida de la viabilidad plaquetaria y cambios metabólicos que comprometen la calidad del concentrado. Cuanto menor sea el tiempo, mayor será la funcionalidad de las plaquetas obtenidas.

Evitar la agitación excesiva

- La muestra debe ser transportada y manejada con sumo cuidado.
- Evitar cualquier forma de agitación mecánica o vibración fuerte. El estrés mecánico puede activar las plaquetas de manera prematura, causando su degranulación y la liberación de FC dentro del tubo en lugar de en el tejido del paciente.

Posicionamiento en la centrífuga

- Los tubos deben colocarse en la centrífuga de manera simétrica y balanceada para garantizar una distribución uniforme de la fuerza centrífuga.

- Asegurar una separación celular limpia y precisa durante el soft spin y el hard spin. Un desequilibrio podría afectar la formación de la capa leuco plaquetaria (buffy coat) y comprometer la precisión de la separación.

El cumplimiento estricto de estos pasos garantiza que el proceso comience con plaquetas viables y funcionales, esenciales para obtener un PRP terapéuticamente eficaz.

PROTOCOLO DE DOBLE CENTRIFUGACIÓN

El proceso más común para obtener un PRP con la concentración plaquetaria adecuada ($\geq 1,000,000$ plaquetas/ μ l) es la doble centrifugación diferencial (DCD).

Primera centrifugación (soft spin)

La primera centrifugación (comúnmente denominada soft spin o "*centrifugación suave*") es el paso inicial y fundamental en el proceso de separación y concentración del PRP.

El objetivo principal de esta etapa es separar los componentes sanguíneos por densidad, aislando la porción que contiene las plaquetas para el siguiente paso.

- La sangre entera, mezclada previamente con un anticoagulante (generalmente citrato de sodio), para evitar que coagule.
- Se aplica una fuerza centrífuga baja (generalmente entre 100 g y 300 g) durante un tiempo relativamente corto (normalmente entre 5 y 10 minutos).
- Mecanismo de separación: La baja fuerza G permite que las células más pesadas sedimenten primero, mientras que las plaquetas, más ligeras, permanecen dispersas en la capa de plasma.

Tras el soft spin, la muestra de sangre se divide en tres capas bien diferenciadas por densidad:

- Glóbulos rojos: La capa más pesada, sedimentada en el fondo del tubo. Se descarta para el proceso de PRP.
- Plasma: La capa superior y líquida, que contiene la mayor parte de las plaquetas, el plasma y, en su límite inferior, los leucocitos.
- Capa leuco plaquetaria (buffy coat): Una capa fina y blanquecina situada inmediatamente por encima de los glóbulos rojos. Contiene la mayoría de los leucocitos y una alta concentración de plaquetas.

El resultado del soft spin se procesa a continuación para aislar el concentrado final:

- Aislamiento del plasma: Se aspira cuidadosamente el plasma y la capa leuco plaquetaria y se transfiere a un tubo nuevo.
- Preparación para el hard spin: Este plasma transferido, aunque ya es más rico en plaquetas que la sangre total, aún necesita ser concentrado. Esta es la muestra que se someterá a la segunda centrifugación (hard spin) para concentrar el pellet de plaquetas.

La precisión en la velocidad y el tiempo del soft spin es crucial, ya que un error puede dejar demasiadas plaquetas en la capa de glóbulos rojos (reduciendo el rendimiento) o mezclar demasiados glóbulos rojos con el plasma (comprometiendo la pureza).

Transferencia de plasma: Se aspira cuidadosamente la capa de plasma y el buffy coat (si se busca obtener L-PRP) y se transfiere a un segundo tubo estéril.

11.2. Segunda centrifugación (hard spin)

La segunda centrifugación (denominada hard spin o "*centrifugación dura*") es la etapa crucial en la metodología de obtención del PRP que determina la concentración final de plaquetas y, en muchos protocolos, la inclusión o exclusión de leucocitos.

Esta fase se realiza después de que la primera centrifugación (soft spin) ha separado los glóbulos rojos del resto de los componentes.

El objetivo principal de la segunda centrifugación es concentrar las plaquetas que se encuentran dispersas en el volumen de plasma obtenido tras la primera fase, compactándolas en el fondo del tubo.

- El tubo contiene el plasma pobre en plaquetas (PPP) en la parte superior y la capa leuco plaquetaria (buffy coat) en la parte inferior, sobre los glóbulos rojos sedimentados.
- Se aplica una fuerza G mayor que la utilizada en el soft spin (generalmente entre 300 g y 700 g o incluso más, dependiendo del protocolo y del kit comercial) durante un período de tiempo predefinido.
- La fuerza centrífuga empuja a las plaquetas y, si el protocolo lo requiere, a los leucocitos hacia el fondo del tubo, formando un pellet o sedimento plaquetario.

Las condiciones de la segunda centrifugación son determinantes para clasificar el PRP, especialmente en relación con su contenido de leucocitos y la concentración plaquetaria.

Concentración de plaquetas

- La relación entre el volumen de plasma original y el volumen final de resuspensión es lo que define la concentración.
- Al compactar las plaquetas en un pequeño pellet, se puede descartar gran parte del plasma sobrenadante (que ahora es plasma pobre en plaquetas - PPP).
- El pellet se resuspende suavemente en el pequeño volumen de plasma restante, logrando concentraciones que típicamente son 3 a 7 veces superiores al nivel basal en sangre periférica.

Definición leucocitaria

La forma en que se realiza el descarte del plasma define si el preparado es rico en leucocitos (L-PRP) o pobre en leucocitos (P-PRP):

Característica	PRP pobre en leucocitos (P-PRP)	PRP rico en leucocitos (L-PRP)
Descarte	Se descarta cuidadosamente el plasma hasta dejar solo el pellet plaquetario.	Se incluye intencionalmente parte o la totalidad de la capa leuco plaquetaria (buffy coat) y el plasma.
Objetivo	Minimizar la respuesta inflamatoria inicial (útil en tejidos sensibles).	Aportar células inmunes para la liberación de péptidos antimicrobianos y citoquinas pro-regenerativas (útil en úlceras crónicas e infectadas).

Una vez finalizado el hard spin:

- **Aspiración del PPP:** Se aspira y descarta el volumen excesivo de PPP que queda sobre el pellet compactado.
- **Resuspensión:** El pellet plaquetario se mezcla suavemente con el pequeño volumen de plasma residual. Este paso es delicado para evitar la activación prematura de las plaquetas.
- **Activación:** El concentrado de PRP líquido resultante está listo para ser activado (generalmente con cloruro de calcio o trombina) justo antes de su aplicación en el lecho de la úlcera, iniciando el proceso de andamiaje y la liberación sostenida de factores.

ACTIVACIÓN Y FORMACIÓN DEL GEL DE PLAQUETAS (PG)

La activación y formación del PG es el paso final y esencial en la preparación del PRP, ya que transforma el concentrado líquido en el andamio biológico activo que se aplica al tejido. El PRP líquido por sí solo tiene una actividad biológica limitada. Para liberar los FC y formar el andamio biológico (matriz de fibrina), el PRP debe ser activado.

La activación es el proceso mediante el cual las plaquetas concentradas, que se mantienen inactivas por el anticoagulante (citrato de sodio), son estimuladas para degranularse (liberar sus factores de crecimiento) y formar un coágulo de fibrina (el gel o andamio).

El desencadenante de la activación: Iones de calcio

El PRP líquido contiene plaquetas y plasma, pero el citrato sódico ha quelado los iones de calcio (Ca²⁺) esenciales, deteniendo la coagulación.

- **Agente activador principal:** El agente más común es el cloruro de calcio (CaCl₂) en una solución acuosa.
- **Mecanismo:** Al añadir CaCl₂ al PRP concentrado, se produce la neutralización del citrato y se restablece la concentración de Ca²⁺. Esto permite que la cascada de coagulación se reactive.

El proceso de degranulación plaquetaria

Una vez que se restablece el Ca²⁺ y se inicia la cascada, las plaquetas concentradas se activan:

- **Cambio morfológico:** Las plaquetas cambian de su forma discoide a una forma esférica con pseudópodos (proyecciones) que aumentan su superficie.
- **Agregación:** Las plaquetas se adhieren unas a otras (agregación plaquetaria).
- **Degranulación (efecto burst):** Este es el paso crucial. Las plaquetas liberan el contenido almacenado en sus gránulos alfa (que contienen los factores de crecimiento) y gránulos densos.
 - Se produce una liberación masiva e inmediata de factores clave como PDGF, TGF-β, VEGF, y EGF, proporcionando el estímulo inicial ("burst") para la regeneración tisular.

Formación del gel de fibrina

La reactivación de la cascada de coagulación conduce a la formación de la matriz de fibrina, el PG.

- **Conversión de fibrinógeno:** La trombina, una enzima clave activada por el calcio, cataliza la conversión del fibrinógeno soluble (presente en el plasma) en monómeros de fibrina insolubles.
- **Polimerización:** Estos monómeros se auto ensamblan para formar una red tridimensional y entrecruzada que atrapa las plaquetas (ahora degranuladas).
- **El andamio biológico (scaffold):** Esta red es el PG. Este gel:

Agente activador	Mecanismo	Forma de aplicación en úlceras
Cloruro cálcico CaCl₂	Imita el efecto del calcio liberado in vivo, induciendo la cascada de coagulación.	El PRP se mezcla con CaCl ₂ justo antes de la aplicación para formar un gel estable sobre el lecho de la herida.
Trombina (autóloga o bovina)	Actúa directamente sobre el fibrinógeno para formar la red de fibrina, resultando en un gel/coágulo rápido.	Usado para formar el gel "ex vivo" y aplicarlo como un apósito biológico.
Contacto tisular ("in vivo")	El PRP se aplica directamente sobre el colágeno expuesto de la herida, que actúa como activador natural.	Menos controlada, pero a menudo ocurre durante la infiltración perilesional.

- **Fija el PRP:** Asegura su permanencia en el sitio de la lesión (ej: Dentro de una úlcera o en un tendón).
- **Protege los FC:** La red de fibrina funciona como el reservorio que permite la posterior liberación sostenida y protege los FC de la degradación enzimática (antagonismo proteolítico).

Agentes activadores alternativos

Aunque para las UPD, la activación “*ex vivo*” con cloruro de calcio es la práctica más común, ya que permite la aplicación de un gel de plaquetas (PG) estable, el cual actúa como el andamio biológico necesario para la adhesión celular y la liberación sostenida de FC en el microambiente crónico, existen otros métodos.

En resumen, la activación transforma un concentrado líquido y biológicamente inerte en un hidrogel bioactivo y estructural (el gel de plaquetas), que es capaz de ejercer las funciones de andamiaje y liberación sostenida de factores de crecimiento.

CONTROL DE CALIDAD

El control de calidad (CC) es un aspecto fundamental del PRP, ya que su eficacia terapéutica depende directamente de la composición y concentración del producto final. Un riguroso CC garantiza la seguridad y la potencia biológica del tratamiento.

El control de calidad se centra en evaluar tres parámetros principales de la muestra final de PRP:

La concentración de plaquetas, la presencia de leucocitos y la ausencia de contaminación.

Cuantificación y concentración de plaquetas

Este es el parámetro de calidad más importante, ya que las plaquetas son la fuente de los FC.

- **Objetivo terapéutico:** Se considera que un PRP es clínicamente efectivo cuando alcanza una concentración de plaquetas de 3 a 7 veces el nivel basal en la sangre periférica del paciente (generalmente entre 1.000.000 y 1.500.000 plaquetas por microlitro).
- **Metodología de control:** Se realiza un recuento celular del PRP final utilizando un contador hematológico automatizado o, menos idealmente, un hemocitómetro (cámara de Neubauer).
- **Cálculo de eficiencia:** Se compara el recuento final del PRP con el recuento basal de la sangre total para obtener el factor de concentración (ej: $\text{PRP/sangre total} = \text{factor de concentración}$). Un CC debe validar que este factor esté dentro del rango terapéutico definido por el protocolo.

13.2. Cuantificación de leucocitos

La concentración y el tipo de leucocitos determinan la clasificación del PRP y son cruciales para controlar la respuesta inflamatoria posterior a la inyección.

- **P-PRP (pobre en leucocitos):** Si el objetivo es un P-PRP (para minimizar la inflamación), el CC debe verificar que la concentración de leucocitos sea igual o inferior al nivel basal del paciente.
- **L-PRP/L-PRF (rico en leucocitos):** Si el protocolo requiere leucocitos (por ejemplo, en úlceras crónicas para aprovechar sus propiedades antimicrobianas), el CC debe confirmar que la concentración de leucocitos se haya elevado según el diseño del kit.
- **Control de neutrófilos:** Es importante limitar la concentración excesiva de neutrófilos, ya que estas células son una fuente potente de MMPs, que podrían exacerbar el desequilibrio proteolítico en el tejido.

Integridad celular y estabilidad del pH

El control de calidad evalúa que las plaquetas estén intactas y no se hayan activado o dañado prematuramente durante el proceso de centrifugación.

- **Integridad de las plaquetas:** Se utiliza microscopía o citometría de flujo para evaluar la morfología plaquetaria y la ausencia de agregados o signos de lisis.
- **Viabilidad (pH):** La muestra de PRP debe tener un pH fisiológico (alrededor de 7.0 a 7.4). Un pH bajo puede indicar daño celular o contaminación.

Control microbiológico

Debido a que el PRP es un producto que se inyecta o aplica directamente en el tejido, la esterilidad es obligatoria.

- **Muestra final:** Se debe tomar una alícuota de la muestra final de PRP y someterla a un cultivo bacteriano y fúngico para descartar contaminación durante los pasos de extracción, manipulación y centrifugación.
- **Protocolo:** Este control es crítico para garantizar la seguridad del paciente y prevenir infecciones en el sitio de aplicación, especialmente importante en el manejo de heridas y úlceras.

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE UN CONTROL DE CALIDAD FALLIDO EN EL PRP

Un fallo en el control de calidad de la muestra de PRP se traduce directamente en una pérdida de eficacia terapéutica o, peor aún, en un aumento del riesgo de efectos adversos para el paciente. Los fallos más comunes se centran en la concentración, la composición leucocitaria y la esterilidad.

Fracaso en la concentración plaquetaria (dosis insuficiente)

El fallo más frecuente es obtener una concentración de plaquetas demasiado baja, lo que se conoce como “*plasma pobre en plaquetas*” (PPP) en lugar de PRP.

- **Pérdida de potencia regenerativa:** La liberación inicial de FC será insuficiente. No se alcanzará el umbral

Fallo en el CC	Causa típica	Consecuencia clínica
Exceso de glóbulos rojos	Separación deficiente en el soft spin.	La hemoglobina libre puede ser tóxica para los fibroblastos, inhibiendo la curación. Causa dolor e inflamación innecesarios.
Exceso de leucocitos (neutrófilos)	Técnica de hard spin que incluye demasiada capa leuco plaquetaria.	Aumenta la actividad proteolítica por la liberación excesiva de MMPs de los neutrófilos, exacerbando el desequilibrio MMP/TIMP y la inflamación.
Pérdida de leucocitos (en L-PRP)	Descarte excesivo de la capa buffy coat.	Se pierde el potencial antimicrobiano y antiinflamatorio de los leucocitos, importante para modular el microambiente de las úlceras.

de concentración necesario para desencadenar la señalización celular (mitogénesis y quimiotaxis) en el tejido dañado.

- **Fallo del antagonismo proteolítico:** Una baja concentración de plaquetas implica una baja concentración de TIMPs (inhibidores tisulares de las metaloproteinasas). El ambiente proteolítico de la úlcera crónica no se neutralizará de manera efectiva, y los pocos FC liberados serán degradados rápidamente por las MMPs restantes.
- **Resultado clínico:** Falta de respuesta o curación lenta. El tratamiento no logra "reiniciar" el proceso de curación de la úlcera o del tejido blando.

Contaminación o concentración inapropiada de leucocitos

La composición celular incorrecta puede intensificar la patología en lugar de resolverla.

Fallo en la esterilidad

Este es el fallo más grave y es una consecuencia de un manejo aséptico deficiente.

- **Riesgo de infección:** Si la muestra se contamina durante la extracción o manipulación, la aplicación del PRP introduce directamente bacterias u hongos en el sitio de tratamiento (articulación, tendón o, críticamente, una úlcera abierta).
- **Consecuencia clínica:** Desarrollo de infección local o sistémica. En una úlcera, esto puede empeorar dramáticamente la condición, llevando a celulitis, osteomielitis o sepsis, lo que requiere intervención médica urgente.

Activación prematura de plaquetas

Un CC debe indicar la funcionalidad, la cual se pierde si las plaquetas se activan antes de la aplicación.

- **Pérdida de la carga de FC:** Si las plaquetas se activan por agitación o temperaturas incorrectas antes de la centrifugación, liberarán los FC dentro del tubo.
- **Fallo en la liberación sostenida:** El PRP final contendrá plaquetas que ya están "vacías" o parcialmente degranuladas. El andamio de fibrina se formará, pero la liberación sostenida de FC será ineficaz, ya que ya no hay un reservorio dentro de las plaquetas.

- **Resultado clínico:** El paciente recibe un andamiaje estructural vacío, sin el estímulo biológico necesario para la regeneración.

Un riguroso control de calidad es la única forma de asegurar que el PRP no es solo plasma, sino un producto terapéutico estandarizado y biológicamente activo, capaz de cumplir con sus funciones de antagonismo proteolítico, andamiaje y liberación sostenida.

PROTOCOLO DE APLICACIÓN EN ÚLCERAS NEUROPÁTICAS

La aplicación de PRP en las úlceras neuropáticas frecuentemente asociadas al pie diabético requiere un protocolo estricto que integre el tratamiento biológico con el manejo estándar de heridas crónicas, enfocándose en neutralizar el ambiente proteolítico y promover el andamiaje biológico.

Preparación de la herida y del paciente

Antes de la aplicación del PRP, la úlcera debe estar optimizada para recibir el estímulo biológico.

- **Desbridamiento:** El desbridamiento es el paso más importante, ya que el tejido necrótico, el esfacelo o el biofilm consume los factores de crecimiento y los inhibidores.
- **Desbridamiento exhaustivo:** Eliminación de todo tejido desvitalizado, fibrina no viable y callo hiperqueratósico de los bordes. El objetivo es dejar un lecho de la herida viable y sangrante (si el flujo sanguíneo lo permite).
- **Control de la infección:** Las úlceras neuropáticas suelen estar colonizadas o infectadas. El PRP debe aplicarse en una herida clínicamente libre de infección activa. Si existe infección, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano apropiado (guiado por cultivo) antes de la aplicación del PRP.
- **Descarga de presión (offloading):** La aplicación de PRP fracasará si la herida sigue sometida a presión.

Se debe garantizar la descarga total de peso en el área de la úlcera (ej: Mediante plantillas a medida, botas inmovilizadoras, o dispositivos de descarga total). Este paso es obligatorio y se considera parte integral del protocolo de PRP.

Obtención y activación del PRP

El protocolo ideal para úlceras crónicas favorece las preparaciones con leucocitos y alta capacidad de andamiaje.

- **Tipo de PRP:** Se prefiere el PRP rico en leucocitos (L-PRP) o, idealmente, el plasma rico en fibrina y leucocitos (L-PRF). La presencia de leucocitos es crucial por su capacidad para liberar péptidos antimicrobianos y ayudar a modular el ambiente crónico (MMP/TIMP).
- **Activación:** El PRP concentrado se activa *"in situ"* o *"ex vivo"* mediante la adición de cloruro de calcio y/o trombina, siguiendo las siguientes modalidades:
 - **Inyección líquida:** El PRP líquido se inyecta y se permite que coagule *"in vivo"*.
 - **Gel de plaquetas (PG):** El PRP se activa en una jeringa o recipiente para formar un PG o una membrana antes de ser aplicado.

Técnica de aplicación

La aplicación debe ser doble, una para estimular el tejido circundante y otra para rellenar la herida.

- **Inyección perilesional:** Esta técnica busca estimular la angiogénesis y la migración celular en la zona de la herida.
 - **Sitio de inyección:** Se inyecta PRP líquido o parcialmente activado en la dermis o hipodermis sana que rodea los bordes de la úlcera (tejido perilesional).
 - **Propósito:** Crear un *"campo de siembra"* de factores de crecimiento para inducir la migración celular y mejorar la vascularización desde los bordes hacia el centro de la herida.
- **Aplicación directa en el lecho:** Aquí es donde se utiliza la capacidad de andamiaje del PRP.
 - **Aplicación del gel:** El PG o la membrana de L-PRF se coloca directamente sobre todo el lecho de la úlcera.
 - **Propósito:**
 - » **Andamiaje (scaffold):** Proporcionar la matriz tridimensional que sirve de soporte físico para la migración de fibroblastos y queratinocitos.
 - » **Liberación sostenida:** Actuar como reservorio que libera los FC lentamente durante 7 a 14 días.
 - Se asegura que el gel o la membrana contacte íntimamente con todo el lecho de la úlcera. Si la úlcera es cavitada, se puede rellenar la cavidad.

Post-aplicación y frecuencia del tratamiento

El cuidado posterior es tan importante como la aplicación misma para mantener el ambiente regenerativo.

- **Cobertura de la herida.** Inmediatamente después de la aplicación:

- Apósito primario: Se cubre el PRP con un apósito no adherente y estéril para proteger el gel de fibrina y evitar que se retire al cambiar el apósito.
- Apósito secundario: Se utiliza un apósito secundario que mantenga un ambiente húmedo, lo que favorece la actividad biológica del andamio sin saturarlo.
- Prohibición: Evitar el uso de sustancias que puedan desactivar los FC, como soluciones antisépticas fuertes.
- **Frecuencia del tratamiento.** La frecuencia depende de la respuesta del paciente y de la duración de la liberación sostenida del PRP.
 - Intervalo típico: Las aplicaciones se suelen realizar semanalmente (cada 7 días) o cada dos semanas (cada 14 días).
 - Criterio de reaplicación: Se debe reaplicar cuando el gel de PRP se ha degradado o cuando la herida muestra signos de estancamiento en la fase proliferativa (es decir, deja de crecer el tejido de granulación).
 - Duración total: El tratamiento continúa hasta que se alcanza el cierre completo de la herida o se logra una base sólida de tejido de granulación viable.

Este protocolo, que combina la manipulación biológica (PRP) con la mecánica (descarga de presión) y la gestión de la infección, es esencial para revertir el estado crónico de las úlceras neuropáticas.

IMPACTO EN LA SEGURIDAD Y COMORBILIDAD

El uso del PRP en pacientes con UPND se considera generalmente seguro y bien tolerado, en gran parte debido a su naturaleza autóloga (proviene del propio paciente). El impacto en la seguridad y las comorbilidades se evalúa en términos de efectos adversos directos y su interacción con las condiciones preexistentes del paciente.

Perfil de seguridad del PRP

La seguridad del PRP es alta, siempre y cuando se sigan protocolos estrictos de manejo y esterilidad.

- **Riesgo mínimo de reacciones alérgicas:** Al ser un producto autólogo, el riesgo de rechazo inmunológico o reacciones alérgicas es prácticamente nulo.
- **Dolor transitorio en el sitio de aplicación:** El efecto adverso más común es el dolor leve a moderado en el sitio de la aplicación o inyección. Este dolor suele ser transitorio y manejable con analgesia simple.
- **Riesgo de infección:** El riesgo de introducir una nueva infección es bajo, pero existe, y se relaciona casi exclusivamente con una ruptura en la técnica aséptica (contaminación del PRP durante la extracción o manipulación). En pacientes diabéticos e inmunocomprometidos, este riesgo exige un control de calidad y esterilidad riguroso de la muestra de PRP.

- **Ausencia de toxicidad sistémica:** No se han reportado efectos tóxicos o adversos sistémicos significativos, ya que la acción del PRP es estrictamente localizada al lecho de la úlcera.

Impacto en las comorbilidades de la diabetes

Las UPND se presentan en pacientes con múltiples comorbilidades (enfermedad vascular, inmunodeficiencia, neuropatía). El PRP interactúa positivamente o neutralmente con estas condiciones.

- **Neuropatía y dolor.** El PRP puede ofrecer un beneficio potencial más allá de la curación de la herida:

Efecto neuro protector/neurotrófico: Algunos factores de crecimiento presentes en el PRP (como el PDGF y el NGF) tienen propiedades neurotróficas. Se postula que el PRP podría contribuir a la regeneración axonal o la protección nerviosa, ofreciendo un potencial beneficio en la neuropatía local, aunque la evidencia es aún limitada.

- **Enfermedad arterial periférica (EAP).** La isquemia es el principal factor de no curación en el pie diabético.

– Mejora de la vascularización: Los FC del PRP, especialmente el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), promueven la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos). En úlceras con isquemia leve a moderada, el PRP puede mejorar la perfusión local, esencial para la curación.

– Limitación: Si la isquemia es severa, el PRP no sustituye la necesidad de revascularización quirúrgica. Su papel es complementario; no puede compensar un flujo sanguíneo macrovascular críticamente deficiente.

- **Inmunocompromiso y riesgo de cáncer.** Estas son dos áreas de preocupación teórica en pacientes diabéticos.

– **Control de la infección:** El uso de PRP rico en leucocitos (L-PRP/L-PRF) resulta beneficioso porque estas células liberan péptidos con actividad antimicrobiana (como las defensinas) que ayudan a reducir la carga bacteriana de la úlcera. Esto permite controlar la infección local sin depender tanto de una respuesta inmune sistémica fuerte por parte del paciente.

– **Riesgo de neoplasia:** Existe una preocupación teórica de que los factores de crecimiento puedan estimular el crecimiento de células tumorales preexistentes. Sin embargo, no hay evidencia clínica documentada que relacione el uso local y autólogo de PRP con el aumento del riesgo de cáncer o metástasis. Dada la concentración limitada y el uso local, este riesgo se considera insignificante.

El PRP se considera una intervención de bajo riesgo que puede interactuar positivamente con las comorbilidades clave de la diabetes (isquemia leve y neuropatía) al ofrecer un potente estímulo regenerativo localizado. La clave para la seguridad en las UPND radica en la exclusión de infecciones activas antes del tratamiento y el estricto cumplimiento de la técnica aséptica durante la preparación y aplicación.

LIMITACIONES Y SESGOS METODOLÓGICOS

A pesar de los resultados prometedores del PRP, la calidad y uniformidad de la evidencia clínica a menudo se ven comprometidas por diversas limitaciones metodológicas y sesgos inherentes al diseño de los estudios.

Heterogeneidad y ausencia de estandarización

Esta es la principal limitación que dificulta la comparación y la generalización de los resultados.

- **Protocolos de preparación variables:** Los estudios utilizan una amplia variedad de protocolos de obtención de PRP, lo que resulta en productos finales muy diferentes. Esto incluye variaciones en:

– **Clasificación del PRP:** Uso de PRP pobre en leucocitos (P-PRP), rico en leucocitos (L-PRP), o plasma rico en fibrina (L-PRF). La presencia o ausencia de leucocitos altera la respuesta inflamatoria y el potencial antimicrobiano.

– **Concentración de plaquetas:** Los factores de concentración varían desde 1.5x hasta más de 7x la línea base. Un producto con baja concentración podría ser ineficaz.

– **Activación:** Uso de CaCl_2 , trombina o contacto con el tejido.

- **Ausencia de "dosis" definida:** No existe una dosis óptima estandarizada (ej: Volumen, concentración de FC) para una patología específica, lo que complica la reproducibilidad de los resultados.

Limitaciones en el diseño de los ensayos clínicos

Aunque la tendencia actual es hacia los ensayos controlados aleatorizados (ECAs), persisten fallos en el diseño.

- **Dificultad en el enmascaramiento:** Es difícil realizar estudios doble ciego. Los pacientes y los médicos que aplican el PRP a menudo saben si se está utilizando PRP activo, gel de plaquetas o el placebo (solución salina / PPP). Este sesgo de desempeño puede influir en la percepción de los resultados reportados por el paciente (ej: Dolor) y en el manejo post-tratamiento por parte del clínico.

- **Falta de medición de la línea base:** Muchos estudios fallan en realizar un CC riguroso del PRP aplicado. Sin saber la concentración exacta de plaquetas y leucocitos inyectados, es imposible correlacionar la calidad del producto con el resultado clínico.

Sesgos de selección y población

Específicos en el contexto de las UPND:

- **Criterios de inclusión variables:** Los estudios sobre UPND a menudo incluyen pacientes con diferentes grados de isquemia, diferentes tiempos de evolución de la úlcera (cronicidad) y diversos niveles de control glucémico. El PRP es menos efectivo en úlceras con isquemia

severa o infección no controlada, y la inclusión de estos casos puede sesgar negativamente la eficacia general del tratamiento.

- **Sesgo de publicación:** Existe una tendencia natural a que los estudios con resultados positivos sean más propensos a ser publicados que aquellos con resultados negativos o nulos. Esto puede inflar la percepción general de la eficacia del PRP en la literatura.

Limitaciones específicas en la evaluación de la úlcera

Las métricas de resultado pueden ser inconsistentes:

- **Definición de curación:** Los estudios utilizan diferentes criterios para definir la curación completa (ej: Cierre del 90% versus 100% de reepitelización), lo que dificulta la comparación de las tasas de éxito entre meta-análisis.
- **Cumplimiento de la descarga de presión (offloading):** La descarga de presión es un tratamiento fundamental para las UPND. Si el grupo de control no cumple rigurosamente con la descarga o si este cumplimiento no se monitoriza objetivamente, el efecto positivo del PRP puede ser simplemente un reflejo de un mejor manejo integral en el grupo de intervención.

El reconocimiento de estas limitaciones es esencial. La literatura debe interpretarse críticamente, dando mayor peso a los estudios que demuestran un riguroso control de calidad del PRP y que utilizan diseños ciegos y aleatorizados.

EVIDENCIA CLÍNICA: PRP VS TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN UPND

El tratamiento estándar de las UPND incluye el desbridamiento, la descarga de presión (offloading), el control estricto de la glucemia y el uso de apósitos avanzados (hidrogeles, alginatos, espumas, etc.) para mantener un ambiente húmedo. La investigación clínica ha buscado determinar si la adición del PRP (como terapia adyuvante biológica) ofrece un beneficio superior a este cuidado estándar.

Superioridad en la tasa de curación y tiempo de cierre

La mayoría de la evidencia disponible, incluyendo ensayos controlados aleatorizados (ECAs) y meta-análisis, sugiere una superioridad significativa del PRP en parámetros clave de cicatrización en comparación con el tratamiento estándar solo.

- **Aumento de la curación completa:** La combinación del PRP con el tratamiento estándar aumenta la proporción de úlceras que alcanzan la curación completa dentro de un período de tiempo definido (normalmente 12 a 20 semanas).
- **Reducción del tiempo de curación:** Los estudios demuestran consistentemente que la aplicación de PRP (especialmente en forma de gel o membrana) acorta el tiempo requerido para la cicatrización de las UPND, lo cual es vital, ya que el tiempo prolongado de la herida se correlaciona con un mayor riesgo de infección y amputación.

Impacto en la reducción de complicaciones y amputaciones

El beneficio más significativo del PRP a nivel sanitario y de comorbilidad es su potencial para prevenir las consecuencias más graves de las UPND:

- **Prevención de infecciones y amputaciones:** Al acelerar el cierre de la herida, el PRP disminuye el período de riesgo en el que la úlcera está abierta y susceptible a la infección. Varios estudios sugieren que el uso del PRP evita un número significativo de casos de infecciones y amputaciones asociadas a la cronicidad de la úlcera, reduciendo la morbilidad inherente.
- **Coste-efectividad:** Aunque el PRP tiene un coste directo de preparación, su capacidad para acortar los tiempos de tratamiento y evitar complicaciones costosas (hospitalizaciones, antibióticos prolongados, cirugías mayores y amputaciones) lo posiciona en algunos análisis como una terapia altamente coste-efectiva a largo plazo.

Consideraciones y limitaciones de la evidencia

A pesar de los resultados positivos, la evidencia del PRP presenta ciertas limitaciones:

- **Heterogeneidad de las muestras:** Los resultados varían entre los estudios debido a la heterogeneidad de las úlceras (diferentes tamaños, grados y duración de la cronicidad) y los pacientes (diferentes niveles de isquemia y comorbilidades).
- **Variabilidad en la preparación del PRP:** No todos los ensayos utilizan el mismo producto. La diferencia entre PRP pobre en leucocitos (P-PRP), rico en leucocitos (L-PRP) o plasma rico en fibrina (L-PRF), y las variaciones en los protocolos de activación y concentración, influyen en los resultados. Un CC fallido puede invalidar la eficacia del tratamiento.
- **Necesidad de estudios a largo plazo:** Se requiere más investigación para confirmar la durabilidad del cierre de la herida y las tasas de recurrencia a largo plazo en comparación con el tratamiento estándar.

REVISIÓN CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA DEL PRP EN ÚLCERAS NEUROPÁTICAS DEL PIE DIABÉTICO

La revisión de la literatura sobre el uso del PRP como terapia adyuvante para las UPND muestra un panorama de eficacia consistente, respaldado por múltiples ensayos y meta-análisis, pero matizado por una calidad metodológica heterogénea y la falta de estandarización del producto.

Consistencia de la evidencia positiva

La evidencia clínica sugiere que incorporar el uso de PRP al manejo habitual (desbridamiento, descarga y control de la infección) ofrece un beneficio adicional.

- **Aceleración de la curación:** La evidencia, incluyendo revisiones sistemáticas y meta-análisis de ECAs, indica que el PRP reduce significativamente el tiempo necesario para lograr el cierre completo de la herida en comparación con los grupos de control. Esta es la métrica más robusta.
- **Aumento de la tasa de cierre:** El PRP se asocia con una mayor tasa de curación completa dentro del periodo de seguimiento del estudio, lo que sugiere que rompe eficazmente el ciclo de cronicidad de la úlcera.
- **Ventaja biológica:** El éxito se atribuye a la capacidad única del PRP para revertir el desequilibrio MMP/TIMP (antagonismo proteolítico) y proporcionar un andamiaje de fibrina con liberación sostenida de FC, algo que los apósitos pasivos no pueden lograr.

Limitaciones críticas que debilitan la evidencia

La principal debilidad de la literatura no radica en si el PRP funciona, sino en cuándo, cómo y con qué producto específico funciona mejor.

La diabetes mellitus puede alterar la función plaquetaria y la liberación de algunos factores de crecimiento (por lo que en algunos pacientes el PRP puede tener menor actividad biológica), pero los ensayos clínicos y metaanálisis muestran que el PRP autólogo mejora la tasa de cicatrización y reduce el tiempo de curación en úlceras del pie diabético comparado con los cuidados convencionales en la mayoría de estudios. Por tanto, la decisión debe individualizarse: revisar recuento plaquetario, control glucémico, fármacos que afectan a las plaquetas, isquemia local e infección.

Qué dice la evidencia

- **Diabetes puede afectar las plaquetas y la composición del PRP.** Estudios de laboratorio y clínicos han encontrado alteraciones en la reactividad plaquetaria, mayor activación crónica y en algunos trabajos menor liberación de factores de crecimiento por PRP procedente de pacientes diabéticos.
- **Algunos estudios experimentales reportan menor contenido o liberación de factores de crecimiento en PRP de diabéticos,** lo que podría traducirse en menor "potencia" biológica en ciertos pacientes. Esto no es universal y depende del método de preparación y del estado clínico del paciente.
- **A nivel clínico, meta-análisis y revisiones indican beneficio del PRP frente a tratamiento convencional:** Mejor tasa de cierre y menor tiempo de curación en múltiples estudios y metaanálisis.
- **Guías y revisiones recientes** reconocen que las intervenciones regenerativas tienen evidencia variable; la práctica clínica aconseja evaluar cada caso (isquemia, infección, offloading, control metabólico) antes de terapias adyuvantes.
- **Alternativas y consideraciones prácticas:** Si existe trombocitopenia, tratamiento antiagregante, pobre control glucémico o isquemia crítica, la eficacia del PRP autó-

logo puede reducirse, en esos casos valorar correcciones (optimizar glucemia, suspender/ajustar fármacos cuando sea seguro, revascularización si procede) o considerar otras opciones.

Falta de estandarización del producto

Heterogeneidad de la "dosis": Los estudios fallan en definir y reportar uniformemente el factor de concentración de plaquetas, y la inclusión/exclusión de leucocitos.

– El efecto de un L-PRF (rico en leucocitos y fibrina) es fundamentalmente diferente al de un P-PRP (pobre en leucocitos y líquido). Al agrupar estos productos en los meta-análisis, se corre el riesgo de subestimar el potencial de los productos óptimos o sobreestimar el de los productos subóptimos.

– Es imposible establecer un protocolo clínico uniforme (la "dosis biológica óptima").

Deficiencias metodológicas de diseño

– **Sesgo de desempeño y dificultad del ciego:** Es muy difícil mantener el cegamiento en los estudios de PRP, especialmente cuando se aplica como gel o membrana. Este riesgo de sesgo puede influir en la evaluación subjetiva de los resultados (dolor) y en la adherencia al tratamiento de descarga por parte del equipo clínico.

– **Control de la descarga de presión:** Si el cumplimiento de la descarga (offloading) no se monitoriza de manera rigurosa y objetiva en ambos grupos, cualquier superioridad observada en el grupo de PRP podría ser erróneamente atribuida al PRP en lugar de a una mejor adherencia al manejo estándar.

Comorbilidades no controladas

– **Isquemia:** Muchos ECAs no excluyen rigurosamente a pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) severa. Dado que la ausencia de flujo sanguíneo adecuado (isquemia crítica) es la principal causa de falla en la curación, incluir estos pacientes sesga negativamente la eficacia biológica del PRP, ya que ningún factor de crecimiento puede compensar la falta de oxígeno y nutrientes.

– **Infección:** La falta de desbridamiento exhaustivo o de control de la infección bacteriana antes de la aplicación del PRP anulará su efecto, ya que las bacterias y la inflamación no resuelta consumirán los FC.

ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DEL PRP EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS NEUROPÁTICAS DEL PIE DIABÉTICO

El análisis de la coste-efectividad es un componente esencial de cualquier trabajo científico de desarrollo, ya que trasciende la mera eficacia clínica para evaluar si una intervención terapéutica representa un uso eficiente de los recursos sanitarios limitados. En el contexto de las úlceras neuropáticas del pie diabético, el PRP se evalúa contra el

alto costo asociado a la cronicidad y las complicaciones de esta patología.

El problema económico

Las UPND crónicas imponen una carga económica masiva a los sistemas de salud. El coste de la UPND se deriva de:

- **Tratamiento prolongado:** Curas semanales, apósitos avanzados, visitas médicas y podológicas frecuentes.
- **Hospitalizaciones:** Ingresos por infecciones graves (celulitis, osteomielitis), que requieren antibióticos intravenosos y procedimientos quirúrgicos.
- **Amputación:** El evento más costoso, que incluye la cirugía, la rehabilitación postoperatoria, el ajuste de prótesis y la pérdida de productividad del paciente.

En este escenario, cualquier terapia, aunque sea de mayor costo inicial, puede considerarse coste-efectiva si logra reducir el tiempo de curación o prevenir una complicación costosa.

Componentes del costo

La inversión inicial en la terapia con PRP es significativamente mayor que la aplicación de apósitos convencionales.

Costos directos de la terapia

Componente del costo	Descripción
Materiales y kits	Adquisición de los kits de centrifugación y procesamiento (tubos estériles, anticoagulantes, activadores como CaCl_2).
Tiempo de personal	Tiempo requerido por el personal de enfermería o laboratorio para la extracción de sangre y la preparación del concentrado (doble centrifugación).
Tiempo de aplicación	Tiempo del cirujano, podólogo o personal sanitario para el desbridamiento y la aplicación de la terapia (gel de plaquetas o infiltración), típicamente en sesiones semanales.
Equipo inicial	Amortización de la centrífuga especializada, si no está disponible.

La paradoja del alto costo inicial

El reto del PRP es justificar su precio por aplicación, que puede ser varias veces superior al de un apósito avanzado. Esto solo se logra si el beneficio clínico (la curación) se obtiene en un plazo sustancialmente menor.

Componentes del ahorro

La coste-efectividad del PRP se logra a través de:

- **Reducción del tiempo de curación:** Es el factor más influyente. Si el PRP acelera el cierre de la úlcera en 4-8 semanas, se ahorran los costes de los apósitos, el tiempo de personal y las visitas asociadas a ese periodo.

- **Prevención de hospitalizaciones:** Al crear un microambiente regenerativo y potencialmente antimicrobiano (en el caso de L-PRP), se reduce la incidencia de infecciones que requieren ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico parenteral, que son eventos de alto costo.
- **Reducción de la tasa de amputación:** La prevención de una amputación mayor es el máximo generador de ahorro. Una amputación implica costes quirúrgicos, de estancia en la UCI, rehabilitación, y los costos indirectos de por vida asociados a la discapacidad.
- **Mejora de la calidad de vida:** Los desenlaces se miden a menudo en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC). La curación más rápida y la prevención de la amputación mejoran drásticamente la calidad de vida del paciente.

Análisis de coste-efectividad (ACE)

Los estudios de ACE utilizan la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) como métrica principal.

La RCEI es la pendiente de la línea que une dos intervenciones en un plano de coste-efectividad.

- **Tendencia general:** La mayoría de los análisis económicos de la literatura sugieren que el PRP es coste-efectivo o incluso coste-dominante (es decir, menos costoso y más efectivo) en el tratamiento de UPD, especialmente cuando el grupo de estudio se compone de úlceras crónicas refractarias que tienen un alto riesgo intrínseco de amputación o ingreso hospitalario.
- **Sensibilidad al desenlace:** El resultado de la RCEI es altamente sensible a la tasa de curación completa y a la reducción de amputaciones. Si el PRP logra prevenir solo unas pocas amputaciones, los altos costos iniciales de la terapia se compensan fácilmente.
- **Dependencia de la selección de pacientes:** El PRP es más coste-efectivo si se aplica a pacientes cuidadosamente seleccionados y no de forma indiscriminada.

CONCLUSIÓN

El PRP representa una herramienta biológica autóloga de vanguardia cuya eficacia en el manejo de heridas crónicas, particularmente en las UPND, se basa en un mecanismo de acción multifacético y potente.

El fundamento del PRP reside en la capacidad de las plaquetas concentradas para liberar una gran cantidad de FC que actúan como señales maestras para la regeneración tisular.

El PRP debe considerarse como una terapia de rescate biológico para UPND que no muestren reducción del área del 40-50% después de 4 semanas de tratamiento estándar. La evidencia sugiere que la aplicación de PRP no solo acelera el cierre, sino que también puede ser coste-efectiva al reducir las estancias hospitalarias y las curas.

El éxito del PRP en las UPND se explica por su intervención en tres niveles cruciales que revierten el estancamiento de la herida:

- **Antagonismo proteolítico:** El PRP revierte el desequilibrio destructivo MMP/TIMP característico de la úlcera crónica. La liberación de TIMPs neutraliza la actividad excesiva de las MMPs, protegiendo tanto el colágeno como los FC liberados y permitiendo que la fase de construcción (anabolismo) prevalezca sobre la destrucción (catabolismo).
- **Andamiaje biológico:** La activación del PRP crea un PG o matriz de fibrina. Este andamio tridimensional no solo provee soporte estructural (scaffold) para la migración de células reparadoras (fibroblastos y queratinocitos), sino que también asegura la retención y protección de los FC en el sitio de la lesión.
- **Liberación sostenida de FC:** El andamio de fibrina actúa como un reservorio biológico, garantizando una liberación lenta, constante y fisiológica de los FC durante días. Esta crono-programación mantiene el estímulo regenerativo (angiogénesis y síntesis de colágeno) durante el período crítico de granulación, superando la limitación de la rápida degradación de otros tratamientos.

La evidencia clínica, a pesar de las limitaciones metodológicas relacionadas con la heterogeneidad de los protocolos de preparación, respalda la aplicación del PRP como un adyuvante seguro y eficaz que acelera el tiempo de curación y aumenta la tasa de cierre completo de las UPND en comparación con el cuidado estándar solo.

Para que esta terapia biológica sea exitosa, es fundamental un estricto CC que garantice un factor de concentración de plaquetas óptimo y la esterilidad del producto final. Además, el PRP debe ser siempre aplicado en el contexto de un manejo integral de la herida, incluyendo el desbridamiento exhaustivo y la descarga total de presión, para maximizar su potencial regenerativo y minimizar el riesgo de complicaciones.

En definitiva, el PRP es una bio-terapia personalizada que utiliza los propios recursos curativos del paciente para interrumpir el ciclo de cronicidad y guiar al tejido hacia una regeneración efectiva y organizada.

Sin embargo, para que el PRP se consolide como un tratamiento de primera línea respaldado por guías de práctica clínica (GPC), se requiere:

- **ECAs estandarizados:** Realización de estudios rigurosos utilizando protocolos de PRP definidos y comparando con un grupo control que reciba un CE verdaderamente optimizado.
- **Definición del subgrupo:** Identificar qué subgrupo de úlceras neuropáticas (por ejemplo, basadas en el grado de cronicidad, tamaño o presencia de isquemia leve) se beneficia más del PRP.

Perspectivas futuras y recomendaciones: Estandarización, se requiere un consenso internacional sobre el protocolo de preparación óptimo para UPD. Más investigación sobre el efecto del PRP en la modulación de las MMPs y la neuroregeneración local.

La terapia con PRP para las UPND es un ejemplo clásico de una tecnología que, a pesar de su elevado costo inicial, puede ser económicamente ventajosa para el sistema sanitario. Los estudios concluyen que la inversión en PRP se justifica por el ahorro a medio y largo plazo que se obtiene al sacar rápidamente a la úlcera de su fase crónica y reducir la probabilidad de eventos catastróficos y costos como la hospitalización por infección y la amputación.

Por lo tanto, la implementación del PRP debe considerarse no solo desde la perspectiva de la eficacia clínica, sino como una estrategia de gestión de riesgos económicos en el manejo de las UPD de alto riesgo.

El plasma rico en plaquetas es una terapia eficaz y segura para el manejo avanzado de las úlceras neuropáticas del pie diabético. Su uso, integrado en un enfoque multidisciplinario, ofrece una herramienta clave para mejorar la tasa de curación y reducir el riesgo de amputación, mejorando así la calidad de vida de los pacientes diabéticos.

El PRP no es un sustituto del desbridamiento y la descarga de presión, sino un potente adyuvante biológico. La evidencia actual lo respalda como una opción terapéutica segura y eficaz para mejorar las tasas de cicatrización y reducir los tiempos de curación en úlceras del pie diabético que se han estancado o son de difícil manejo. Su ventaja reside en la capacidad única de su matriz de fibrina y sus FC para romper el ciclo de cronicidad y promover el anabolismo sobre el catabolismo proteolítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Torre Barbero, M. J., Luna, M. J. E., & Moreno, J. R. (2020). Uso del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de las úlceras de Miembro Inferior. Estudio Piloto. *Revista de Enfermería Vascular*, 3(6), 15-21. Disponible en: <https://revistaevascular.es/index.php/revistaenfermeriavascular/article/view/77>
2. Fernández Flores, N. D., Calderón Burgoa, M. R., & Burgoa Campos, D. D. (2023). Beneficios del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético. *Revista Médica La Paz*, 29(2), 86-99. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582023000200086&script=sci_arttext
3. Brescia, S., Posdeley, D. M., Torres, C. M., & Ledesma, M. (2023). Úlceras de pie diabético y plasma rico en plaquetas. *Salud (i) Ciencia*, 25(7), 405-409. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1667-89902023000400405&script=sci_arttext
4. Brescia, S., Ramos, R., Jemar, G. N., & Ruiz, A. (2022). Plasma rico en plaquetas autólogo tópico para el tratamiento de la úlcera de pie diabético. *Salud (i) Ciencia*, 25(3), 145-153. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1667-89902022000300145&script=sci_arttext
5. Azam MS, Azad MH, Arsalan M, Malik A, Ashraf R, Javed H. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *Cureus*. 2024 May

- 23;16(5):e60934. doi: 10.7759/cureus.60934. PMID: 38910752; PMCID: PMC11193474. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11193474/>
6. Smith, J., y Rai, V. (2024). Plasma rico en plaquetas en la cicatrización de úlceras del pie diabético: reflexiones sobre los hechos. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (23), 12864. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms252312864>
 7. Castro-Piedra, S. E., & Arias-Varela, K. A. (2019). Actualización en plasma rico en plaquetas. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 142-151. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142
 8. Orellano Pablo, Torres Negreira Matías, Colombo Agustín, Lamela Natalia, Saliwonczyk Daniela, Berro Maximiliano et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Rev. Méd. Urug. [Internet]*. 2021 Sep; 37(3): e201. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902021000301201&script=sci_arttext
 9. Fernández Flores, N. D., Calderón Burgoa, M. R., & Burgoa Campos, D. D. (2023). Beneficios del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas por pie diabético. *Revista Médica La Paz*, 29(2), 86-99. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1726-89582023000200086&script=sci_arttext
 10. Finnigan, C. J., San Miguel, M. C., García, S. R., Pérez, A. B. D., Callejo, E. J., & Lázaro, D. F. (2025). Medicina regenerativa en el cuidado de las úlceras del pie diabético: Una Revisión Sistemática. *Enfermería global: revista electrónica trimestral de enfermería*, 24(2), 228-245. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=10395988>
 11. Antonucci, R., Vellicce, A., Cicero, C., Arto, P. L., Bello, N., Etchenique, S., & Jance, Y. (2025). Utilidad del plasma rico en plaquetas en pacientes diabéticos con úlceras en miembros inferiores. *Actualización en Nutrición*, 26(2). Disponible en: https://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_26/num_2/RSAN_26_2_97.pdf
 12. García, L. B., Martínez, L. M., Martínez, A. M., Cisneros, S. P. M., Juste, M. S., & Enciso, A. C. (2021). Avanzando paso a paso. Protocolo para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético con plasma rico en plaquetas. *Revista Sanitaria de Investigación*, 2(3), 29. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7877290>
 13. Antúñez Hernández, C., Blanco Paradelo, G., & Fernández Lucas, A. M. Uso de plasma autólogo rico en plaquetas en úlceras de pie diabético. Disponible en: <http://publicacionescientificas.es/wp-content/uploads/2024/08/5581-Carolina.pdf>
 14. Guezala Morales, I. (2021). Plasma rico en plaquetas. ¿Una terapia útil en el abordaje de las heridas crónicas? Disponible en: <https://addi.ehu.es/handle/10810/53398>
 15. Fibrini, D., y Lister, INE (2023). Estudio piloto sobre el efecto del plasma rico en plaquetas activado autólogo en la cicatrización de úlceras del pie diabético y los niveles séricos de HbA1c. *J Pharm Pharmacogn Res*, 11 (2), 263-9. Disponible en: https://jppres.com/jppres/pdf/vol11/jppres22.1555_11.2.263.pdf
 16. Al pai, d. d. a., & de salud, c. o. n. s. e. j. e. r. í. a. Pie diabético. Disponible en: https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2024/01/DA_PieDiabetico_FINAL.pdf
 17. Barrera, P. B., & Barrera, Y. B. (2024). y el manejo del pie diabético. *Manejo integral del pie diabético. Cómo evitar amputaciones*, 295.
 18. González, A. S., & Segura, J. A. S. (2024). Tratamientos alternativos del pie diabético. Qué no y qué sí. *Manejo integral del pie diabético. Cómo evitar amputaciones*, 121.
 19. Estala Arias, I. (2024). Revisión sistemática de actuaciones enfermeras en la cura de úlceras del pie diabético. Disponible en: <http://titula.universidadeuropea.com/handle/20.500.12880/9041>
 20. Muñoz Gómez, N. (2022). Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/25486>
 21. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM; Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Manage*. 2006 jun;52(6):68-70, 72, 74 passim. PMID: 16799184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16799184/>
 22. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009. Epub 2009 Jan 31. PMID: 19187989. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19187989/>
 23. Serrano aal. plasma rico en plaquetas en el tratamiento local de úlceras de pie diabético difíciles de cicatrizar. *revisión bibliográfica narrativa [internet]*. Ucm.es. Disponible en: <https://docta.ucm.es/bitstreams/39cf-bf29-17c0-47f8-b9f5-83bb9de886da/download>
 24. Tsachiridi M, Galyfos G, Andreou A, Sianou A, Sigala F, Zografos G, Filis K. Autologous Platelet-Rich Plasma for Nonhealing Ulcers: A Comparative Study. *Vasc Specialist Int*. 2019 Mar;35(1):22-27. doi: 10.5758/vsi.2019.35.1.22. PMID: 30993104; PMCID: PMC6453601. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6453601/>
 25. Trevissón Redondo, B. (2021). Estudio ex vivo de la eficacia de la autoinfusión de plasma rico en células blancas en úlceras infectadas. Disponi-

- ble en: <https://ruc.udc.es/rest/api/core/bitstreams/84d0000c-5c3e-4f25-ac8b-0443ba0ab4bb/content>
26. Brescia, S. A. (2024). Guía esencial para la cicatrización de heridas crónicas: herramientas prácticas y fundamentales. Editorial Autores de Argentina.
 27. Triana-Ricci, R., Martínez-de-Jesús, F., Aragón-Carreno, M. P., Saurral, R., Tamayo-Acosta, C. A., García-Puerta, M., ... & Herrera-Arbeláez, J. M. (2021). Ortopedia y Traumatología. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Juan-Herrera-4/publication/358518431_Recomendaciones_de_manejo_del_paciente_con_pie_diabetico_Curso_de_instruccion/links/62a8fd4ac660ab61f87c7ffa/Recomendaciones-de-manejo-del-paciente-con-pie-diabetico-Curso-de-instruccion.pdf
 28. DE CHARCOT, P. I. E. NEURO ARTROPATÍA DE CHARCOT. PIE DIABÉTICO. Disponible en: <https://repositorio.cmp.org.pe/bitstream/handle/20.500.12971/65/LIBRO%20PIE%20DIABETICO.pdf#page=69>
 29. Álvarez Cristóbal, S. (2024). Intervenciones de enfermería para el tratamiento de las úlceras venosas (Bachelor's thesis). Disponible en: <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/71474>
 30. Gómez, T. S., Veciana, E. G., Moncasí, P. I., Martínez, J. L. L., & García, J. R. M. (2024). Úlceras de pie diabético. Cuidados de heridas crónicas para estudiantes de Enfermería y otras Ciencias de la Salud, 124.
 31. García Clemente, S. (2022). Revisión sistemática de L-PRF en heridas crónicas. Disponible en: <https://minerva.usc.es/rest/api/core/bitstreams/d0e1e763-00d9-4444-ab05-02f2f44eaa3c/content>
 32. Cabrera Cabrera, N. (2025). La calidad de vida en pacientes que presentan úlceras en las extremidades inferiores. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/41077/La%20calidad%20de%20vida%20en%20pacientes%20que%20presentan%20ulceras%20en%20las%20extremidades%20inferiores.pdf?sequence=1>
 33. OuYang H, Tang Y, Yang F, Ren X, Yang J, Cao H, Yin Y. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 18;14:1256081. doi: 10.3389/fendo.2023.1256081. PMID: 38169990; PMCID: PMC10760804. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38169990/>
 34. Peng Y, Wang J, Liu X, Zhou Y, Jia S, Xu J, Zheng C. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2024 Jan;98:365-373. doi: 10.1016/j.avsg.2023.05.045. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37355015. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355015/>