

Título Eficacia y seguridad de la fibrina rica en plaquetas y leucocitos en el paciente quemado

Title Efficacy and safety of fibrin rich in platelets and leukocytes in the burned patient

Autor  Orlando Bismark Rodríguez Salazar <https://orcid.org/0000-0002-2323-5131> Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey.

Autor Zaily Fuentes Díaz <https://orcid.org/0000-0001-6334-9400> Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Provincial Docente en Oncología María Curie. Camagüey.

Autor Tania Puerto Pérez <https://orcid.org/0000-0003-2873-8413> Departamento de Metodología de la investigación y Estadística. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey.

Correo electrónico: ors.cmw@infomed.sld.cu

Resumen:

Fundamentación: la fibrina rica en plaquetas y leucocitos es un concentrado plaquetario que constituye un biomaterial sólido de fibrina de alta densidad. No requiere activación exógena para la degranulación plaquetaria. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad de la fibrina rica en plaquetas y leucocitos en el paciente quemado. **Método:** estudio experimental aleatorizado en pacientes con quemaduras hipodérmicas, en el Servicio de Caumatología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, de febrero 2022 hasta enero 2023. Una muestra de 60 pacientes que se dividió en dos grupos de tratamiento de 30 pacientes cada uno: grupo experimental y grupo convencional. Para medir eficacia se utilizaron las variables de respuesta: aparición del tejido de granulación útil, tiempo de cicatrización y resultado final. **Resultados:** la aparición del tejido de granulación ocurrió en el grupo experimental a los 6 días de realizada la necrectomía y aplicación de fibrina, media 5,93 y desviación estándar 1,680. En comparación en el grupo convencional se produjo el día 33, media 33,40 y desviación estándar 12,773. La prueba U de Mann-Whitney rechaza la igualdad de las medias de los grupos. El tiempo de cicatrización en el grupo experimental de 15,37 días y en el grupo convencional de 45,43 días. El 61,7 % (37/60) de los pacientes mostraron buen prendimiento del injerto. El no prendimiento fue mayor en el grupo convencional, 15,0 %. El 58,3 % (35/60) no reportaron eventos adversos. **Conclusiones:** la fibrina rica en plaquetas y leucocitos resultó eficaz y segura para la bioestimulación de fibroblastos en quemaduras hipodérmicas.

Palabras Clave: Fibrina Rica en Plaquetas; Quemaduras; Eficacia; Tejido de Granulación; Cicatrización de Heridas

Summary:

Background: fibrin rich in platelets and leukocytes is a platelet concentrate that constitutes a solid high-density fibrin biomaterial. It does not require exogenous activation for platelet degranulation. **Objective:** to evaluate the efficacy and safety of fibrin rich in platelets and leukocytes in the burned patient. **Method:** randomized experimental study in patients with hypodermic burns, at the Caumatology Service

of the Manuel Asuncion Domenech University Hospital, from February 2022 to January 2023. A sample of 60 patients was divided into two treatment groups of 30 patients each: experimental group and conventional group. To measure efficacy, the response variables were used: appearance of useful granulation tissue, healing time, and final result. **Results:** the appearance of granulation tissue occurred in the experimental group 6 days after the necrectomy and fibrin application, mean 5,93 and standard deviation 1,680. In comparison, in the conventional group, it occurred on day 33, mean 33,40 and standard deviation 12,773. The Mann-Whitney U test rejects the equality of group means. The healing time in the experimental group of 15,37 days and in the conventional group of 45,43 days. 61,7 % (37/60) of the patients showed good graft engraftment. Non-grasping was higher in the conventional group, 15,0 %. 58,3 % (35/60) did not report adverse events. **Conclusions:** fibrin rich in platelets and leukocytes was effective and safe for the biostimulation of fibroblasts in hypodermic burns.

Key words: Platelet-Rich Fibrin; Burns; Efficacy; Granulation Tissue; Wound Healing

Introducción

La cicatrización es un proceso fisiológico encaminado a restituir la continuidad de los tejidos para restablecer la estructura y función. Donde se suceden acontecimientos humorales, celulares y bioquímicos y no culmina con la formación de la cicatriz, sino, con la remodelación de esta en el curso de meses o años.¹

A pesar de ser un proceso fisiológico, la cicatrización no está exenta de complicaciones. Castellanos.² informó sobre la formación de cicatrices anómalas como el queloide, la cicatriz hipertrófica y la cicatriz dolorosa. De igual forma en el curso del proceso de cicatrización, la infección local es un riesgo permanente. Este autor también comunicó los riesgos de separación de los bordes de una herida o dehiscencia de sutura y la evisceración.

Laloze, *et al.*³ revisaron los trastornos de la cicatrización e informaron de problemas agudos y crónicos. Entre los agudos se manifestó el retardo en la cicatrización por déficit y la cicatriz hipertrófica y el queloide por cicatrización excesiva, mientras los defectos de larga evolución se constituyeron en heridas crónicas.

El retardo en la cicatrización es una complicación del proceso de cicatrización, caracterizada por el enlentecimiento en el mismo.⁴ En el paciente quemado la profundización de las lesiones y la infección local, presenta probabilidad de cronificación, elevación de la morbilidad y mortalidad.⁵

Fernández, *et al.*⁶ describieron las plaquetas como células sanguíneas anucleadas derivadas de la fragmentación de los megacariocitos. Con forma de disco biconvexo de 2 a 3 μm de diámetro, concentración normal en sangre periférica de 150 a 400x10⁹/L, vida media entre 7 a 10 días e indispensables en la hemostasia. En cambio, en los últimos años el descubrimiento en ellas de moléculas bioactivas, como los factores de crecimiento (FC), suscita gran interés científico.

El efecto biológico de los FC se logra mediante concentraciones pequeñas y se describen beneficios en la cicatrización, alivio del dolor crónico, angiogénesis, proliferación y migración celular.⁷ La fibrina rica en plaquetas y leucocitos es un concentrado plaquetario que constituye un biomaterial sólido de fibrina de alta densidad. No requiere activación exógena para la degranulación plaquetaria. Motivados por lo antes expuesto, se realiza la presente investigación con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la fibrina rica en plaquetas y leucocitos en el paciente quemado.

Métodos

Se realizó un estudio experimental aleatorizado en pacientes con quemaduras hipodérmicas, en el servicio de Caumatología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech de la provincia Camagüey, de febrero 2022 hasta enero 2023.

Universo y muestra:

El universo estuvo constituido por el total de 100 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Paciente con diagnóstico de quemadura hipodérmica de hasta 1,5 % de superficie corporal quemada, con edad de 20 años y más.
- Consentimiento informado.
- Paciente con predicción de retardo en la cicatrización de la quemadura.

Criterios de exclusión:

- Embarazada.
- Lactancia.
- Imposibilidad de seguimiento del paciente hasta su cicatrización.
- Negativa a la cirugía.
- Desnutrición proteico energética.
- Medicación inmunosupresora o antiinflamatoria (interfieren con la etapa inflamatoria de la cicatrización).
- Medicación anticoagulante: ácido acetil salicílico, clopidogrel y ticlopidina (afectan cantidad y calidad plaquetaria, riesgo de sangrado).
- Conectivopatías (falta de estudios al respecto).
- Enfermedad oncológica: probable efecto proliferativo en las células neoplásicas (falta de estudios al respecto), vitronectina promueve adhesión y diseminación celular con probable producción de metástasis (falta de estudios al respecto).

Criterios de salida:

- Traslado del paciente a otro servicio o unidad asistencial.
- Egreso en condición de fallecido.

Se calculó la muestra por EPIDAT versión 1.3, y quedó conformada por 60 pacientes con quemaduras y predicción de retardo en la cicatrización. Fueron divididos en dos grupos de tratamiento de 30 pacientes cada uno:

- Grupo experimental al que se le aplicó la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L)
- Grupo convencional con tratamiento acorde a protocolos del servicio.

Variables del estudio:

Para medir eficacia se utilizaron las variables de respuesta: aparición del tejido de granulación útil, tiempo de cicatrización y resultado final. La seguridad comprendió el tipo de evento adverso.

Metodología de obtención

- Se realizó toma de muestra de sangre periférica de las venas del antebrazo para la extracción de 20 mL.
- La sangre fue repartida a partes iguales en tubos de ensayo milimetrados de 10 mL de capacidad.
- Se centrifugó garantizando una separación suficiente de los hematíes del plasma.
- Se realizó retirada del coágulo del tubo de ensayo con pinza.

Metodología de aplicación

- El bioproducto es aplicado directamente sobre el lecho cruento.
- Colocación de apósitos y vendajes.

Se observaron las medidas de bioseguridad universales.

Se realizó una base de datos de forma computarizada mediante el paquete estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25.0 con error aceptable y valor de confianza del 95 %.

Se constataron los resultados alcanzados con la bibliografía nacional e internacional para formular las conclusiones.

Resultados

En la tabla 1 se aprecia como la aparición del tejido de granulación útil ocurrió en el grupo experimental a los 6 días de realizada la necrectomía y aplicación del bioproducto, media 5,93 y desviación estándar 1,680, en comparación con el grupo de tratamiento convencional, donde se produjo el día 33, media 33,40 y desviación estándar 12,773. La prueba U de Mann-Whitney rechaza la igualdad de las medias de los grupos, es decir, rechaza la hipótesis nula, por lo que el comportamiento de los dos grupos es diferente. Lo que demuestra que la FRP-L favorece la aparición del tejido de granulación útil.

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupos acorde a la aparición de tejido de granulación útil.

Aparición de tejido de granulación útil	Grupo FRP-L		Grupo convencional		Prueba U Mann-Whitney
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
	5,93	1,680	33,40	12,773	0,000

Media (\bar{x}) Desviación estándar (DE)

Fuente: historia clínica

La tabla 3 muestra la media y desviación estándar para el tiempo de cicatrización en ambos grupos, siendo en el grupo experimental de 15,37 días y desviación estándar de 2,697, en contraste, en el grupo convencional la media fue 45,43 días y desviación estándar de 15,444. La prueba U de Mann-Whitney rechaza la igualdad de las medias de los grupos, lo que demuestra que la FRP-L acorta el tiempo de cicatrización en el paciente con quemadura hipodérmica.

Tabla 2. Distribución de los pacientes por grupos acorde al tiempo de cicatrización.

Tiempo de cicatrización	Grupo FRP-L		Grupo convencional		Prueba U Mann-Whitney
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
	15,37	2,697	45,43	15,444	0,000

Media (\bar{x}) Desviación estándar (DE)

Fuente: historia clínica

El resultado final obtenido se expresa en la tabla 3, donde el 61,7 % (37/60) de los pacientes mostraron buen prendimiento del injerto, con diferencias entre grupos de tratamiento de 35,0 % (21/30) para el grupo FRP-L y 26,7 % (16/30) para el grupo convencional.

El número de pacientes con no prendimiento de injerto fue mayor en el grupo convencional con 9 casos (15,0 %). No se observaron diferencias significativas entre los grupos, en los pacientes que cicatrización de forma espontánea.

Tabla 3. Distribución de los pacientes por grupos acorde al tiempo de cicatrización.

Resultado final	Grupo FRP-L		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Prendimiento del injerto	21	35,0	16	26,7	37	61,7
Cicatrización espontánea	7	11,7	5	8,3	12	20,0
No prendimiento del injerto	2	3,3	9	15,0	11	18,3
Total	30	50,0	30	50,0	60	100,0

Fuente: historia clínica

El análisis de los eventos adversos, tabla 4, muestra como la mayor parte de los pacientes 58,3 % (35/60) no presentaron evento adverso. El grupo experimental reportó 5 eventos (8,3 %) y el grupo convencional 20 (33,4 %). Todos los eventos fueron no graves. En su mayoría corresponden a dolor cuando aparece el tejido de granulación. Se reportaron 2 alergias medicamentosas a la sulfadiazina de plata al 1 % en el grupo convencional.

Tabla 4. Distribución de los pacientes por grupos acorde al tipo de evento adverso.

Tipo de evento adverso	Grupo FRP-L		Grupo convencional		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sin evento adverso	25	41,7	10	16,6	35	58,3
No grave	5	8,3	20	33,4	25	41,7
Muerte	0	0	0	0	0	0
Amenaza la vida	0	0	0	0	0	0
Hospitalización	0	0	0	0	0	0
Prolongada hospitalización	0	0	0	0	0	0
Produce incapacidad	0	0	0	0	0	0
Produce anomalía congénita	0	0	0	0	0	0
Total	30	50,0	30	50,0	60	100,0

Fuente: planilla de reporte de eventos adversos

Discusión

Desde finales del siglo pasado una nueva forma de medicina, que busca la autoreparación se desarrolló. En referencia a ello, Quesada, *et al.*⁸ definieron la medicina regenerativa (MR) como un campo interdisciplinario emergente basado en la sustitución o regeneración de células, tejidos y órganos humanos para restablecer su función normal. Su empleo está sustentado en la aplicación de las Ciencias Básicas como: Fisiología, Anatomía, Histología y Bioquímica. La MR desarrolla investigaciones en células madres combinada o no con ingeniería de tejidos y terapia génica. Siendo “barata”, por disminución de los costos económicos vinculados a fármacos y la carencia de efectos secundarios.

En la serie estudiada los autores emplean un concentrado plaquetario de segunda generación, la FRP-L, acorde a la clasificación de Dohan Ehrenfest citado por Rufato, *et al.*⁹ Este tratamiento forma parte de la terapia celular, que no solo incluye las células madres, sino también las moléculas bioactivas generadas por las células, como es el caso de los FC.

Con referencia al análisis del tejido de granulación en modelos animales, Chen, *et al.*¹⁰ estudiaron 100 ratones, de ellos 24 sometidos a herida quirúrgica, 38 a quemadura dérmica y 38 a quemadura hipodérmica, reportando aparición de tejido de granulación en el primer grupo a los 7 días, mientras en los grupos con quemaduras no ocurrió hasta los 15 días. La reepitelización también se halló enlentecida en los ratones quemados. De igual manera, Chen, *et al.*¹⁰ observaron menor expresión de CD31 y factor de crecimiento vascular endotelial, ambos marcadores de angiogénesis, en el tejido de granulación de los ratones quemados, en consecuencia, con una neovascularización peor. Por otra parte, la infiltración de células inflamatorias en la herida fue máxima a los 7 días en el grupo operado y en los grupos quemados no se alcanzó hasta los 15 días. Se concluyó que en la piel dañada por la quemadura se pierde el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria.

Por consiguiente, el tejido de granulación útil en el proceso de cicatrización es el andamio para la proliferación y migración celular. Este tejido brinda nutrición y sustento a los queratinocitos durante la epitelización, rellena zonas cruentas como las dejadas por el desprendimiento espontáneo de la escara y el desbridamiento. Por el contrario, la infección e hipertrofia de las granulaciones enlentecen la cicatrización. En resumen, el logro de forma rápida de un tejido de granulación útil es paso determinante para una cicatrización óptima.

Por otra parte, Tomic-Canic, *et al.*¹¹ señalaron en las heridas que no cicatrizan, el desarrollo de “una comunidad microbiana compleja que contiene bacterias y hongos rodeada por una matriz polimérica compuesta de polisacáridos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos”. Estas biopelículas son un factor predictor de cronificación de la cicatrización y demandan desbridamiento de forma aguda.^{11,12,13}

La necrectomía realizada por los autores del estudio, paso previo a la aplicación del bioproducto, busca la retirada, no solo del tejido desvitalizado, sino de la carga bacteriana en la zona y acorta la etapa inflamatoria de la cicatrización.

El riesgo de cronificación de la herida, proceso situado entre los 45 y los 90 días aumenta de forma significativa el riesgo de malignización de la cicatriz, con elevada carga económica para el paciente y la sociedad.^{14,15}

En la actualidad la atención al paciente quemado parte de cuatro pilares: fluidoterapia de reposición, prevención o tratamiento de la infección, nutrición y rehabilitación. Estos pilares se fundamentan en la necesidad de una rápida y efectiva cicatrización de la herida por quemadura. Motivo de la aparición de soluciones innovadoras en el proceso.

Conclusiones

La fibrina rica en plaquetas y leucocitos resultó eficaz y segura para la bioestimulación de fibroblastos en quemaduras hipodérmicas. Se obtuvo un bioproducto y se desarrolló una

metodología para su obtención y aplicación a pacientes con quemaduras con disminución del tiempo de cicatrización.

Referencias bibliográficas

- 1.- González Tuero JH. Heridas. Génesis, evolución y tratamiento. [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;2022. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/heridas-genesis-evolucion-tratamiento>
- 2.- Castellano González JA. Cicatrización. En: Soler Vaillant R, Mederos Curbelo ON. Cirugía Generalidades. La Habana: Ecimed;2018. p.57-70. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/cirugia-generalidades-tomo-i/>
- 3.- Laloze J, Fiévet L, Desmoulière A. Células estromales mesenquimales derivadas de tejido adiposo en medicina regenerativa: estado de juego, ensayos clínicos actuales y perspectivas futuras. Avances en el cuidado de heridas [Internet]. 2021 Ene [citado 2023 Ene 04];10(1):24-48. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/epub/10.1089/wound.2020.1175>
- 4.- Zapata Sampedro MA, Castro Varela L, Tejada Caro R. Retraso en la cicatrización. Index Enferm [Internet]. 2013 Sep [citado 2022 Nov 01]; 22(3):184-184. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962013000200015&lng=es
- 5.- Pham T, Gibran NS, Heimbach DM. Evaluación de la quemadura: decisiones de tratamiento. En: Herndon DN. Tratamiento integral de las quemaduras. Barcelona: Elsevier España S.L.;2009. p.87-92.
- 6.- Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Jul-Sep 2012 [citado 2022 Nov 13];28(3):[aprox. 11p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300002
- 7.- Moya-Rosa E, Moya-Corrales Y. Bioestimulación facial con plasma rico en plaquetas. Archivo Médico Camagüey [Internet]. 2015 [citado 2022 Dic 25];19(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/2791>
- 8.- Quesada-Leyva L, Gracia-Barrios C, Fuentes-Díaz Z. Ética en el ámbito de la investigación en medicina regenerativa. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2021 [citado 2023 Ene 08];37(4). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1413>
- 9.- Rufato CED, Prado MC, Luft RL, Zauza D, Silva-Sousa YTC, Santos MFBF, et al. Uso de concentrados de plaquetas en cirugía oral de pacientes con osteonecrosis: una revisión de alcance. Braz Dent J [Internet]. 2023 [citado 2023 May 25];34(2):1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10208296/>

- 10.- Chen Y, Zhang X, Liu Z, Yang J, Chen C, Wang J, et al. La obstrucción de la formación de tejido de granulación conduce a un retraso en la cicatrización de heridas después de una lesión por quemadura escaldadura en ratones. Burns & Trauma [Internet]. 2021 Abr [citado 2022 Dic 25];9:tkab004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8240558/>
- 11.- Tomic-Canic M, Burgess JL, O'Neill KE, Strbo N, Pastar I. Skin Microbiota and its Interplay with Wound Healing. Am J Clin Dermatol [Internet]. 2020 Sep [citado 2023 Ene 12];21(S1):36-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584558/>
- 12.- Maslova E, Eisaiankhongi L, Sjöberg F, McCarthy RR. Burns and biofilms: priority pathogens and in vivo models. NPJ Biofilms Microbiomes [Internet]. 2021 Sep [citado 2022 Dic 20];7(1):73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8429633/>
- 13.- Tinoco Chavarria V, Brenes Leñero E. Biofilms: ¿enemigos de la cicatrización? Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD [Internet]. 2021 [citado 2023 Ene 18];11(1):12-19. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/37005>
- 14.- Chen L, Cheng L, Gao W, Chen D, Wang C, Ran X. Telemedicine in Chronic Wound Management: Systematic Review And Meta-Analysis. JMIR Mhealth Uhealth [Internet]. 2020 [citado 2023 Ene 18];8(6):e15574. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381084/>
- 15.- Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. Adv Wound Care (New Rochelle) [Internet]. 2021 [citado 2023 Ene 26];10(5):281-292. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024242/>