

## Aplicación de las plaquetas en la extrofia vesical

### Use of platelet in bladder exstrophy

Aray Nuñez García,<sup>I</sup> Lianet Martínez Pérez,<sup>I</sup> Rosario Calviac Mendoza,<sup>I</sup> María del Carmen Castro Prada,<sup>I</sup> Olga M Agramonte Llanes,<sup>II</sup> Celia Pérez Pereda<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Hospital Pediátrico Docente "William Soler", La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La extrofia vesical es una anomalía congénita grave del tracto urinario inferior que afecta la vejiga, los huesos pelvianos, la pared abdominal, los genitales externos, el perineo y, en algunos casos, el intestino. Los tratamientos convencionales están basados en técnicas quirúrgicas, para lograr reconstruir la vejiga, los genitales y cerrar el defecto de la pared. Se presenta el caso de una niña de 3 años de edad, en la que el tratamiento quirúrgico se había aplicado en 6 ocasiones sin resultados. Se decidió combinar el tratamiento quirúrgico con la aplicación de medicina regenerativa. Se le aplicó lisado de plaquetas en la pared de la vejiga y los bordes de la pared abdominal a razón de 1 mL semanal, durante 4 semanas. Se logró la regeneración de los tejidos que permitió afrontar los bordes de dichas estructuras y realizar la técnica quirúrgica convencional. Como resultado se logró cierre total de vejiga, uretra y pared abdominal, sin fístulas entre estas estructuras ni al exterior. La utilización del lisado de plaquetas favorece el crecimiento y regeneración de los tejidos que componen el tracto urinario. La cirugía puede ser una solución definitiva, después de haber aplicado los factores de crecimiento plaquetarios, que preparan el tejido en cuanto a calidad y cantidad, favoreciendo el afrontamiento de los bordes, la cicatrización y disminuyendo las complicaciones posquirúrgicas.

**Palabras clave:** extrofia vesical; medicina regenerativa; lisado plaquetario.

## **ABSTRACT**

Bladder exstrophy is a severe congenital anomaly of lower urinary tract that affects the bladder, pelvic bones, abdominal wall, external genitalia, perineum and in some cases intestine. Conventional treatments are based on surgical techniques, in order to reconstruct bladder, genitals and close wall defect. We present a case of a 3 year old girl, in which surgical treatment was applied 6 times without results. It was decided to combine the surgical treatment with application of regenerative medicine. It was applied platelet lysate in the bladder wall and the edges of the abdominal wall at the rate of 1 mL weekly for 4 weeks, achieving tissue regeneration. It enabled to face the edges of those structures and perform conventional surgical technique. As a result, we achieved a total closure of bladder, urethra and abdominal wall, without fistulas either between these structures or outside. Therefore, the use of platelet lysate promotes growth and tissue regeneration comprising the urinary tract, decreasing number of interventions, time exposition structures of the abdominal cavity, and post surgical complications such as fistulas.

**Keywords:** bladder exstrophy; regenerative medicine; platelet lysate.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La extrofia vesical es una anomalía congénita del tracto urinario inferior que afecta la vejiga, los huesos pelvianos, la pared abdominal, los genitales externos, el perineo y en algunos casos el intestino, donde se observa que la vejiga y la pared anterior del abdomen no están cerradas, al igual que la uretra en toda su extensión. Además, falta el cuerpo esponjoso, hay bifurcación de los cuerpos cavernosos y el clítoris según el sexo, lo que da a los genitales externos una apariencia desagradable y provoca una incontinencia de orina permanente.<sup>1</sup> El arco reflejo de la micción está interrumpido y no es recuperable. Esto tiene importancia anatomofisiológica y socioeconómica en la vida de los pacientes.

La extrofia vesical es parte de la gama de padecimientos causados por el desarrollo anormal de la membrana cloacal que va desde la epispadia hasta la extrofia cloacal.<sup>1-3</sup>

No se conoce la causa exacta de esta anomalía, no está ligada a factores hereditarios ni regionales y se considera que aparece en 1 de cada 30 000 a 40 000 nacimientos. Se observa con mayor frecuencia en el sexo masculino en proporción de 2-3:1.<sup>4,5</sup>

El tratamiento de la extrofia es básicamente quirúrgico mediante la reconstrucción de vejiga, cuello vesical y uretra. Se necesitan varias intervenciones para corregir el defecto, espaciadas en el tiempo y son frecuentes las complicaciones como fistulas, incontinencia urinaria y, en ocasiones no se logra afrontar los bordes por lo que llegar al cierre total toma años.

Los extraordinarios avances en los conocimientos de diferentes ramas biomédicas, han abierto un nuevo capítulo: la llamada medicina regenerativa (MR), término introducido por Leland Kaiser en 1992, que se sustenta fundamentalmente en el empleo de la terapia celular, los factores bioactivos, la ingeniería de tejidos y la terapia génica para reemplazar por células sanas las células de órganos dañados.<sup>6</sup>

---

La aplicación terapéutica de los factores solubles que intervienen en los procesos biológicos, es uno de los pilares en que se sustenta la MR. En los últimos años, múltiples investigaciones han mostrado la participación de los factores de crecimiento en la regeneración de diferentes tejidos. Las plaquetas pueden considerarse como una bomba o coctel de biomoléculas, por su contenido en factores de crecimiento que son liberados por los gránulos plaquetarios después de su activación. Desde hace más de dos decenios, se han publicado los beneficios del uso de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas en la reparación y regeneración de diferentes tejidos, pero en los años recientes su uso se ha extendido con el empleo de diferentes métodos para su obtención y utilización, tanto de plaquetas autólogas, como alogénicas. El procedimiento para su obtención es fácil, rápido y económico y los resultados referidos en la mayoría de las publicaciones son alentadores, sin que se hayan comunicado reacciones adversas.<sup>7,8</sup>

El uso de estos factores de crecimiento de origen plasmático se ha incrementado en diferentes situaciones clínicas en especialidades como ortopedia, angiología, y odontología. En el caso de las enfermedades urológicas se encontraron referencias mínimas del uso en fistulas uretrales,<sup>9</sup> en especial en la extrofia vesical, no se encontraron referencias anteriores de su uso. No obstante, por los principios básicos de la función de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas, se consideró que pueden obtenerse resultados alentadores para lograr corregir el defecto de cierre, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y reduciendo la morbilidad.

En busca de una solución menos invasiva y con mejores resultados para lograr la regeneración, calidad del tejido y el cierre total, se decidió aplicar una combinación de la MR, en específico los factores de crecimiento derivados de plaquetas, con la cirugía en una paciente con extrofia vesical.

## **PRESENTACIÓN DEL CASO**

Se presenta el caso de una paciente femenina de 2 años de edad, con diagnóstico de extrofia vesical que había sido operado en cuatro ocasiones mediante la técnica convencional de cierre vesical, sin obtener resultados satisfactorios.

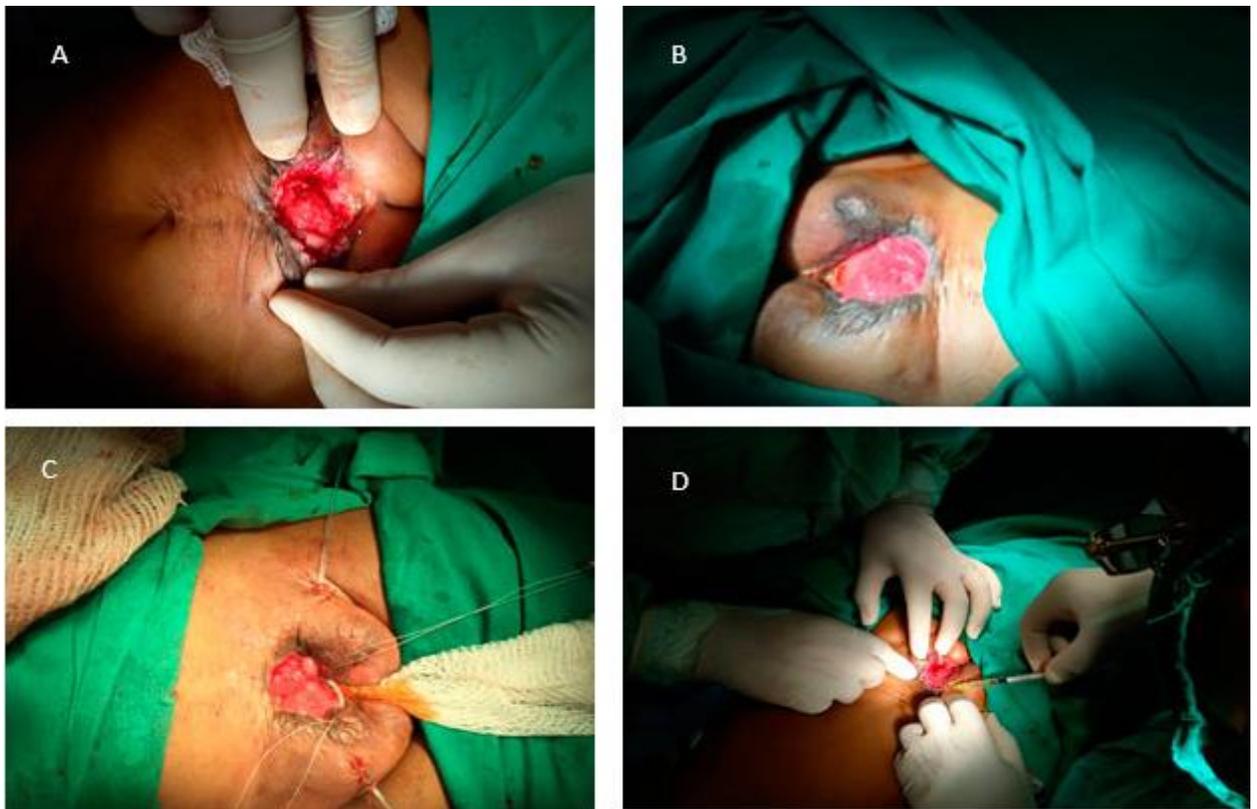
Tenía expuesta la vejiga, con una apertura en cavidad abdominal de aproximadamente 10 cm, con emisión de la orina al exterior (Fig. 1A). La incontinencia urinaria permanente que le provocó una dermatitis urinosa en la piel circundante.

En sesión de trabajo conjunta de los servicios de Urología y Hematología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler" se decidió aplicar de forma combinada los factores de crecimiento derivados de plaquetas con la cirugía, como alternativa de tratamiento.

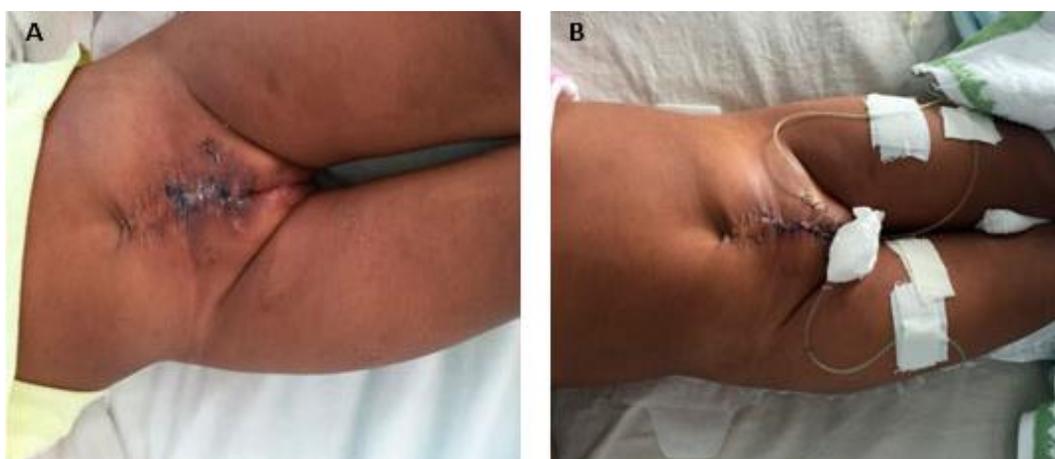
Se extrajeron 15 mL de sangre total, para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP), el cual se distribuyó en alícuotas de 1 mL que fueron sometidas a tres ciclos de congelación y descongelación, para la obtención del lisado plaquetario (LP).

Se aplicaron inyecciones de LP autólogo una vez por semana, a razón de 1 mL en los bordes de la vejiga, pared abdominal y uretra. Desde la primera semana de tratamiento se comenzó a observar la mejoría en cuanto a la regeneración y calidad del tejido, con la consecuente disminución del espacio entre los bordes (Fig. 1B).

Después de cinco aplicaciones había una distancia de 3 cm en la zona de la vejiga; a nivel de cuello y en la uretra la distancia entre los bordes llegó a 1 cm, (Fig. 1D), lo que permitió afrontar los bordes quirúrgicamente sin tensión (Fig. 2). No aparecieron complicaciones quirúrgicas postoperatorias inmediatas, ni tardías. La dermatitis urinosa desapareció a los siete días. Actualmente presenta una continencia urinaria de 2 h, con capacidad de vejiga de aproximada de 40 mL en reposo. (Figs. 3 A, B).



**Fig. 1.** Aplicación del lisado plaquetario autólogo en la extrofia vesical. **A.** Antes del tratamiento; **B.** Una semana después de la primera aplicación; **C.** 15 días después del inicio del tratamiento (2 aplicaciones); **D.** 45 días de tratamiento (5 aplicaciones).



**Fig. 3.** Evolución posquirúrgica. **A.** Dos días después de la cirugía; **B.** A la semana de la cirugía.

## DISCUSIÓN

La extrofia vesical es una anomalía que involucra la vejiga, los huesos pelvianos, la pared abdominal, los genitales externos y el perineo,<sup>1-3</sup> en estos casos existe defecto del cierre de la cavidad y órganos genitourinarios marcado por lo que con las técnicas quirúrgicas convencionales no se han obtenido resultados alentadores. Los pacientes son sometidos a varias intervenciones espaciadas en tiempo con una calidad de vida disminuida. Estos pacientes al verter la orina al exterior, crean además de los problemas psicológicos, otros físicos como la dermatitis urinosa, con infecciones sobreañadidas. También son frecuentes las complicaciones postquirúrgicas como las fistulas, y la incontinencia urinaria, que no tienen solución inmediata.<sup>3-5</sup>

Son conocidas las propiedades de las plaquetas en los procesos de reparación de tejidos, sobre todo de los componentes de los gránulos plaquetarios que se liberan durante su activación, los que influyen sobre otras células como: el factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF, del inglés *platelet derived growth factor*), potente agente quimiotáctico que estimula la proliferación celular, y el factor de crecimiento transformante beta (TGF b, del inglés *transforming growth factor beta*), que estimula el depósito de matriz extracelular. Ambos factores han demostrado desempeñar una actividad significativa en la regeneración y reparación del tejido conectivo.<sup>8</sup>

Otros factores de crecimiento producidos por las plaquetas y asociados con los procesos regenerativos incluyen: el factor de crecimiento básico del fibroblasto, el factor de crecimiento-1 asociado con la insulina, factor de crecimiento epitelial (EGF, del inglés *epidermal growth factor*), el factor de crecimiento del hepatocito y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*).<sup>8</sup>

Por los resultados alentadores del uso de los factores de crecimiento de origen plasmático en la regeneración y reparación de tejidos; la aplicación local de altas concentraciones de estos, como PRP o LP, ha sido utilizada con la finalidad de acelerar el proceso curativo de diferentes lesiones. Además, se conoce que los factores de crecimiento que provienen de los gránulos alfa plaquetarios son muy potentes para acortar el proceso de cicatrización de los tejidos.<sup>8,10-12</sup>

La liberación del contenido de los gránulos alfa de las plaquetas incluye PDGF, TGF b, VEGF y EGF que atraen macrófagos, células del mesénquima, osteoblastos y células responsables de remover el tejido necrosado y secretar de proteínas presintetizadas. La segregación de los factores de crecimiento pro y antiangiogénicos fomenta la reacción tisular a la inflamación y el reclutamiento de células progenitoras del tejido conectivo.<sup>13</sup>

Además, con el LP se añade la acción del contenido de las plaquetas por encima de lo fisiológico que, teóricamente, puede acelerar el proceso de curación y contribuir a inhibir el crecimiento bacteriano, por el aporte de los factores de crecimiento, macrófagos y su acción microbicida.<sup>12,13</sup>

En este caso se utilizó LP autólogo, para disminuir el riesgo de infecciones relacionadas con la utilización de derivados plaquetarios alogénicos. En la preparación del lisado, la desintegración plaquetaria se logra mediante crioconservación de las plaquetas entre -20 °C y -80 °C durante más de 1 h y su descongelación posterior a temperatura ambiente momentos antes de su aplicación. Se ha planteado que cuando se realizan varios ciclos de congelación-descongelación ocurre una mayor liberación

de las sustancias. Algunos autores han repetido estos ciclos de 6-12 veces, pero esta no es una conducta general. Lo más frecuente es emplear 3 ciclos, con lo que se puede conseguir el 100 % de liberación de las proteínas bioactivas. El LP es equivalente a una activación inmediata y permite la conservación del contenido de las plaquetas durante un tiempo más prolongado.<sup>10,13,14</sup>

Los pacientes diagnosticados con extrofia vesical que son tratados mediante la cirugía convencional son sometidos a varias intervenciones, el cierre total demora años en lograrse y mientras esto no ocurre, la exposición de la vejiga, el defecto de cierre de la pared anterior del abdomen y la incontinencia urinaria se mantienen; creando no solo trastornos físicos y psicológicos, sino también sociales ya que no pueden realizar las actividades de la vida diaria. Por lo que la cirugía puede ser una solución definitiva, con alentadores resultados, después de haber aplicado los factores de crecimiento ya descritos, que preparan el tejido en cuanto a calidad y cantidad con lo que favorecen el afrontamiento de los bordes y la cicatrización, como en el caso que se presenta, en un periodo de cinco semanas con una sola intervención posterior al lisado.

En la literatura revisada nacional e internacional no se encontraron antecedentes de uso de la MR en ninguna de sus modalidades para el tratamiento de la extrofia vesical. Los resultados obtenidos en este caso permiten afirmar que el uso del LP en combinación con la cirugía resulta una herramienta eficaz en el tratamiento de las extrofias vesicales, con buenos resultados.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wild AT, Sponseller PD, Stec AA, Gearhart JP. The role of osteotomy in surgical repair of bladder exstrophy. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(2):71-8.
2. Rojas Rojas R, Escobar Pupo M, Betancourt Gavilán M, Núñez Rodríguez M. Extrofia vesical, una anomalía congénita. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet].* 2015 [citado 2016 Nov 1];38(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/593>
3. Novak TE. Failed exstrophy closure. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(2):97-101.
4. Suson KD, Sponseller PD, Gearhart JP. Bony abnormalities in classic bladder exstrophy: The urologist's perspective. *J Pediatr Urol.* 2013 Apr;9(2):112-22. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.08.007.
5. Palacios-Palacios L, Salazar-Ramirez KJ. Anaesthesia and analgesia for bladder exstrophy correction. *Case reports.Colombian J Anesthesiol.* 2015;43(3):254-8.
6. Nunden AT. Platelet inflammation and tissue regeneration. *Tromb Haemost.* 2011, 105(Suppl. 1):S13-3.
7. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta CA, Saavedra-Martínez N, González-Cordero F, Sanabria-Negrín JG, et al. Aplicación local de lisado plaquetario en úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2012;28(4):374-84.
8. Gámez Pérez A, Rodríguez Orta CA, Arteaga Báez JM, Díaz Rodríguez DR, Concepción León A, Ricardo Sosa O, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2015;16 (2):164-74.

9. Núñez Vasquez N, Jara Ormazabal N, Sanchez C. Reconstrucción uretral con plasma rico en plaquetas (prp) en fístula uretral compleja. Rev Chil Urol. 2015;80(3):65.
10. González-Iglesias AI, Fernández-Delgado N, Forrellat-Barrios M, Hernández-Ramírez P. Caracterización de los concentrados plaquetarios utilizados en medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014;30(2):171-8.
11. Balbo R, Avonto I, Marenchino D, Maddalena L, Menardi G, Peano G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. Blood Transfus. 2010;8(4):255-9.
12. Castegnaro S, Chiericato K, Maddalena M, Albiero E, Visco C, Madeo D, et al. Effect of platelet lysate on the functional and molecular characteristics of mesenchymal stem cells isolated from adipose tissue. Curr Stem Cell Res Ther. 2011 Jun 2;6(2):105-14.
13. Backly RE, Ulivi V, Tonachini L, Cancedda R, Descalzi F, Mastrogiacomo M. Platelet lysate induces in vitro wound healing of human keratinocytes associated with a strong proinflammatory response. Tissue Eng: Part A. 2011;17(13 y 14):1787-1800.
14. Alió JL, Arnalich-Montiel F, Rodríguez AE. The role of Eye platelet rich plasma (E-Prp) for wound healing in ophthalmology. Curr Pharm Biotechnol. 2012 Jun;13(7):1257-65.

Recibido: 25 de octubre de 2016.  
Aprobado: 18 de agosto de 2017.

*Dra. Aray Núñez García.* Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [arayng@infomed.sld.cu](mailto:arayng@infomed.sld.cu)