

Hemofilia A y terapia regenerativa con plaquetas

Hemophilia A and regenerative therapy with platelets

MsC. Odalis García Hadfeg,^I MsC. Lidia Clara Suárez Beyrís,^I MsC. Niurka Alí Pérez,^{II} MsC. Yulina Rivaflecha Torres^I y MsC. Iradelmis Vaillant Beltrán^{II}

^I Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Banco de Sangre Provincial "Renato Guitart Rosell", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente con hemofilia A, atendido en el Servicio de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, con hematoma en la región posterolateral del muslo izquierdo, en los músculos bíceps crurales, con un área cruenta de 19 cm de largo por 10,5 de ancho, por lo cual se indicó tratamiento local con concentrados de plaquetas alogénicas congeladas 2 veces por semana. No se registraron reacciones adversas y a los 3 meses se logró el cierre de la lesión sin complicaciones.

Palabras clave: hemofilia A, terapia regenerativa con plaquetas, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

The case report of a patient, with hemophilia A, assisted in the Hematology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba, with hematoma in the posterior and lateral region of the left thigh, in the biceps femoris muscles, with a bloody area of 19 cm length and 10,5 wide, reason why local treatment was indicated with concentrates of frozen allogeneic platelets 2 twice a week. Adverse reactions were not observed and after 3 months the healing of the lesion was achieved without complications.

Key words: hemophilia A, regenerative therapy with platelets, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada al cromosoma X, producida por mutaciones en el gen F8. La enfermedad afecta a uno de cada 10 000 varones en todo el mundo, de todos los grupos étnicos. El sexo masculino es el más afectado clínicamente porque las mujeres, que son portadoras de un solo gen mutado, por lo general son asintomáticas.

Según los niveles de factor VIII se clasifica como sigue: grave (menos de 1%), moderada (1-5 %) o leve (6-30 %). En las formas graves y moderadas, la enfermedad se caracteriza por episodios hemorrágicos de las articulaciones (hemartrosis), partes blandas y músculos después de un traumatismo menor o incluso en forma espontánea.¹

En los años 90, un grupo de investigadores dirigidos por Marx (1998), estudiaron el elemento de la sangre responsable de la reparación celular, las plaquetas, y encontraron 3 factores de crecimiento. Más tarde (2004) ese mismo autor refirió que eran 7. En

estudios posteriores se dieron a conocer muchas más sustancias biológicas relacionadas con las plaquetas que intervienen o influyen en la reparación de tejidos lesionados.²

Las plaquetas se definen como fragmentos anucleares de los megacariocitos, con una forma discoide, cuya cantidad normal en sangre habitualmente varía entre 150 a 400 X 10⁹/L. Estas desempeñan una función importante, ya que constituyen la principal fuente de actividad mitógena y quimiotáctica del plasma sanguíneo, además de que funcionan como vehículo portador de factores de crecimiento y de algunas proteínas, que también facilitan la cicatrización del tejido, como lo son la fibronectina y otras proteínas adhesivas.³

Los factores de crecimiento son una familia de señales peptídicas moleculares, capaces de modificar las respuestas biológicas celulares, relacionadas con el control del crecimiento y la diferenciación celular; asimismo, constituyen mediadores biológicos que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular.³

Por otra parte, los factores de crecimiento plaquetario (FCP) son pequeños fragmentos proteicos, biológicamente activos, que pertenecen al grupo de las citoquinas. Algunos pueden actuar como "agentes señalizadores" o como factores de transformación del crecimiento (TGF, por sus siglas en inglés). Los FCP son mediadores biológicos que regulan los procesos de la regeneración / reparación tisular, quimiotaxis, mitosis, angiogénesis, proliferación, diferenciación y modulación celular, síntesis de componentes de la matriz extracelular y la comunicación intercelular. Múltiples células (plaquetas, fibroblastos, osteoblastos) y tejidos (riñón, glándulas salivales y glándulas lagrimales) pueden producir y almacenar estos factores. Las plaquetas transportan los principales FC en los llamados gránulos alfa y proteínas útiles en la regeneración y reparación tisular, algunas procedentes de su célula precursora (megacariocito) y otras plasmáticas, capturadas por endocitosis en el torrente circulatorio.⁴

La utilización de lisado plaquetario alogénico a partir de sangre segura, abre otra posibilidad terapéutica en cirugía estética, ortopedia, maxilofacial y angiología.⁵ Generalmente, los queratinocitos y fibroblastos no expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), por lo cual esta condición permite el uso de células obtenidas de donantes. Esta alternativa de tratamiento ha sido utilizada en otras investigaciones médicas.⁵⁻⁷

Al respecto, diversos autores han obtenido resultados muy convincentes en los últimos 10 años en numerosas especialidades.⁶⁻⁹

CASO CLÍNICO

Se describe el caso clínico de un paciente de 43 años de edad, con hemofilia A, ingresado en el Servicio de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, con hematoma en la región posterolateral del muslo izquierdo. No se precisaba la forma en que se originaba el hematoma, pero le ocasionaba dolor, así como aumento progresivo del volumen, incremento de la temperatura en el lugar de la lesión y cambio de coloración.

- Examen físico
 - Mucosas hipocoloreadas y húmedas

- Rigidez de las articulaciones del hombro derecho, rodillas y tobillos, con disminución del volumen muscular relacionado con ellas, lo cual dificultaba los movimientos activos.
- En la región posterolateral del muslo izquierdo, se observó aumento de volumen de 10 cm aproximadamente, que se alargaba en la parte inferior, ocasionaba dolor, calor y cambio de coloración (rojo violáceo). A los 7 y 8 días del ingreso presentó fiebre de 39 °C.
- Exámenes complementarios
 - Hemoglobina: 104 g/L
 - Tiempo de sangrado: prolongado
 - Tiempo parcial de tromboplastina: prolongado
 - Grupo sanguíneo: O positivo

Inicialmente se le indicó tratamiento con crioprecipitados (10 unidades cada 12 horas), concentrados de eritrocitos (500 mL) y fomentos fríos en el área del hematoma; asimismo, se administró antibioticoterapia según el resultado del antibiograma realizado a las secreciones de la herida.

A los 14 días se abrió el hematoma (figura 1) y eliminaba sangre y tejido necrótico, con un área de 19 cm de largo por 10 de ancho y 3 de profundidad, con un pequeño coágulo que sangraba moderadamente.



Fig.1. Día en que se abrió la herida

Luego de consultar con otros especialistas para el posible tratamiento, no hubo opción para realizar el autoinjerto, por tratarse de un paciente hemofílico, de manera que, prácticamente sin opciones, se decidió aplicar concentrado de plaquetas alogénicas tópicas en el sitio de la lesión (2 veces por semana con el paciente hospitalizado) y luego de forma ambulatoria, a partir de la novena semana y hasta el cierre definitivo de la herida, para 40 curas en total.

Características del producto: concentrado de plaquetas alogénicas del grupo O positivo, concentración promedio de $5,5 \times 10^9$ en 10 mL, congeladas a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Para su aplicación, primeramente se hizo una limpieza amplia con solución salina fisiológica al 0,9 % y después se aplicó el concentrado de plaquetas descongelado a 37°

C, al cual se le agregó 0,5 mL de cloruro de calcio al 10 %. Se instiló con una jeringuilla en toda el área de la lesión y se cubrió la zona afectada con un apósito embebido del producto; luego con apósito seco y vendaje.

A continuación se muestra la evolución de la herida luego de aplicado el proceder terapéutico (figura 2). A los 3 meses se obtuvo el cierre de la herida sin complicaciones.



Fig.2. A) Primera semana de tratamiento; B) Cuarta semana; C) Novena semana

COMENTARIOS

Como bien se conoce, la práctica terapéutica del concentrado de plaquetas o plasma rico en plaquetas, como también se le denomina, se fundamenta en que las plaquetas constituyen el elemento de la sangre responsable de la reparación celular por sus propiedades moduladoras y estimuladoras de la proliferación de las células derivadas de células madre de origen mesenquimal (fibroblastos, osteoblastos, células endoteliales, células epiteliales, adipoblastos, miocitos y condrocitos, entre otros), a través de los factores de crecimiento presentes en ellas, iniciadores universales de casi todo el proceso de regeneración.¹⁰

Los concentrados de plaquetas utilizados contienen de 5 a 8 veces la concentración de la sangre normal, se componen de suero, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento, de manera que la presencia conjunta de todos estos elementos favorecen el proceso de cicatrización o regeneración, pero son los factores de crecimiento los que ejercen la función fundamental y sus niveles aumentan en relación lineal con el número de plaquetas (factor de crecimiento de origen plaquetario, factor de crecimiento de transformación-beta, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento insulínico, el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento epidérmico).

Por otra parte, las plaquetas retienen su actividad proliferativa hasta 21 días después de ser obtenidas y almacenadas a temperatura ambiente;⁹ la criopreservación plaquetaria reduce el riesgo de colonización bacteriana y ocasiona activación plaquetaria irreversible, pero no deteriora las propiedades biológicas de los productos liberados, lo cual favorece, además, la creación de una reserva del componente sanguíneo que garantiza la terapia iniciada.

En este paciente fue una estrategia evitar nuevas agresiones a sus tejidos, lo que resultaría en nuevos sangrados y consumo de factores de la coagulación, incluyendo el VIII, que ya se le estaba suministrando a través de los crioprecipitados, por el déficit que presentaba.

La opción de emplear concentrados de plaquetas alogénicas fue una solución acertada en este paciente con antecedente de hemofilia A. Esta es una nueva modalidad terapéutica para acelerar la cicatrización de heridas en diferentes circunstancias y especialidades médicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E. Harrison. Principios de medicina interna. 17 ed. México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005.
2. Lobato Carreño M, Criado Pascual A. Plasma rico en plaquetas en la clínica dental. [citado 12 Nov 2011].
3. Benito M, Benito M, Piletti G, González M. Plasma rico en plaquetas y su aplicabilidad en periodoncia. Una revisión. Ciencia Odontológica. 2011 [citado 12 Nov 2011]; 8(1): 44-56.
4. Escobar HM. Terapia de bioestimulación con plasma rico en plaquetas para el envejecimiento cutáneo. Rev Argent Dermatol. 2012 [citado 4 Abr 2012]; 93(1).
5. Gámez Pérez A. Cuba: un escenario particular para brindar lisado plaquetario alogénico a partir de sangre segura. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río. 2011 [citado 4 Abr 2012]; 15(4).
6. Rozman P, Bolta Z. Use of platelet growth factors in treating wounds and soft-tissue injuries. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2007 [citado 12 Nov 2011]; 16(4): 156-65.
7. Riccardo Balbo IA, Marenchino D, Maddalena L, Menardi G, Peano G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. Blood Transfus. 2010 [citado 12 Nov 2011]; 8(4): 255-9.
8. Monclús Fuertes E, Velasco Velasco R, Gómez-Escolar Larrañaga L, González Perrona E. Nuestra experiencia en el tratamiento de úlceras crónicas mediante PRF-Vivostat®. Serie de 10 casos. Cir Plást Iberolatinoam. 2009 [citado 12 Nov 2011]; 35(2).
9. Mateo de Acosta AD, Porres Aguilar M, Vázquez Saldaña DG, Makipour J, Bedolla E. Actualización bibliográfica sobre el uso de preparaciones ricas en plaquetas en la cicatrización de heridas. Cir Plást Iberolatinoam. 2010 [citado 12 Nov 2011]; 36(3).
10. Rodríguez Flores J, Palomar Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2012 [citado 4 Abr 2012]; 34(1).

Recibido: 10 de enero de 2013.

Aprobado: 21 de febrero de 2013.

Odalís García Hadfeg. Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: odalis.garcia@medired.scu.sld.cu