

TRABAJO FIN DE MASTER



**MÁSTER EN GESTIÓN INTEGRAL E
INVESTIGACIÓN DE LAS HERIDAS
CRÓNICAS**

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

DESBRIDAMIENTO BIOLÓGICO FRENTE A DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO EN HERIDAS CRÓNICAS: COMPARACIÓN DE TIEMPO Y COSTOS

**“Biological Debridement Versus Enzymatic
Debridement in Chronic Wounds: Time and Cost
Comparison”**

AUTORA: Alba Sanz Díaz

TUTOR: J. Javier Soldevilla Ágreda

Curso 2020-2021

Dedicatoria

A mis padres y mis abuelos, por acompañarme siempre en el camino y darme ánimos ante cualquier circunstancia, especialmente en este último año tan duro.

A mis amigas, en especial a Sandra por esos cafés rápidos para desconectar, y a mis compañeras de turno (y de vida) del Área Polivalente de Críticos del Hospital San Pedro. Gracias por apoyarme y comprender mi ausencia en numerosos planes en los que me seguíais incluyendo a pesar de que ya conocíais la respuesta. Qué bonita casualidad encontraros.

Agradecimientos

A todas las enfermeras que se han cruzado en mi camino este último año y me han demostrado que la enfermería, hasta en el peor de los escenarios, sigue siendo la profesión más bonita del mundo.

A mis compañeros del Máster por soportar llantos y agobios, por la ayuda recíproca, pero sobre todo por su valía tanto como personas como profesionales.

Y por último, pero no menos importante, a mi tutor, mentor y compañero de andaduras, J. Javier Soldevilla. Gracias por tu accesibilidad, tus consejos y sobre todo por tu confianza en mí.

Resumen

Introducción/Justificación: las heridas crónicas se encuentran en la sociedad desde tiempos inmemorables y hoy en día, continúan siendo un problema a nivel mundial que acarrea consecuencias tanto sociales como económicas. El desbridamiento o eliminación del tejido no viable en las heridas crónicas tiene un papel fundamental en el progreso favorable hacia la cicatrización. Una de las técnicas de desbridamiento más empleadas en la práctica clínica habitual es el desbridamiento enzimático con colagenasa, mientras que para el desbridamiento biológico todavía existe reticencias en su uso, a pesar de haber demostrado su efectividad. No se han encontrado estudios que comparen el efecto del desbridamiento biológico frente al desbridamiento enzimático, y los datos sobre costos en relación con ambas terapias son inespecíficos.

Objetivos: Comparar el tiempo necesario para el total desbridamiento de las heridas crónicas, y los costos asociados, que precisa la Terapia Larval frente al tiempo y costo que requiere el desbridamiento enzimático con colagenasa.

Metodología: Se diseña un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), abierto, paralelo, multicéntrico y prospectivo. Se tomará una muestra representativa de 171 sujetos para cada grupo. En el Grupo A se aplicará la Terapia Larval para el desbridamiento biológico, y en Grupo B se llevará a cabo el desbridamiento enzimático con colagenasa. El análisis descriptivo se llevará a cabo con el cálculo de medias y desviaciones típicas para variables homogéneas, y medianas y cuartiles para variables asimétricas. Para el análisis inferencial, se empleará la prueba paramétrica t de student, y S de Spearman o Tau de Kendall como pruebas no paramétricas.

Plan de trabajo: Se llevará a cabo un proceso de captación de pacientes los meses previos al inicio del estudio. Tras este periodo, se informará a los participantes y se firmarán los consentimientos informados. El inicio del ensayo y la recogida de datos comenzará el 1 de Mayo de 2022 y finalizará el 30 de Mayo del mismo año. En la inclusión de pacientes se tendrá en cuenta la edad (mayores de 64 años), el tipo de lesión y la presencia de tejido necrótico blando y/o esfacelado en al menos un 60% de la superficie de la lesión, entre otros. En ambos grupos se recogerán datos demográficos, etiología de la lesión, y tipos de tejidos presentes en las heridas que puedan influir en la velocidad de desbridamiento. Además, se evaluarán las lesiones los días 1^o, 8^o, 15^o, 22^o y 30^o, mediante el análisis de fotografías con la herramienta HELCOS y la cumplimentación de los formularios de registro de costos de ambas terapias.

Palabras clave: Desbridamiento biológico, biocirugía, desbridamiento enzimático, colagenasa, heridas crónicas

Abstract

Introduction / Justification: Chronic wounds have been present in our society since ancient times and today they continue to be a worldwide problem which involves many Social and Economic consequences. Debridement, or the removal of non-viable tissue from chronic wounds plays an essential role in wound healing process. One of the most common debridement technique used in clinical practice is enzymatic debridement with collagenase, whereas for biological debridement there are still reluctances for its use, despite its proven effectiveness. No studies comparing enzymatic debridement vs biological debridement have been found, and costs data about both therapies are undetermined.

Aims: To compare time required to complete debridement of chronic wounds, and associated costs, that needs Maggot Therapy compared to time and costs of enzymatic debridement with collagenase.

Methods: A Randomized Controlled Trial (RCT), open label, parallel, multicentre and prospective is to be conducted. A representative sample of 171 individuals will be taken for each group. In A Group, Maggot Therapy Will be used for biological debridement, and in B Group will be used enzymatic debridement with collagenase. For descriptive analysis, means and standard deviations will be calculated for homogeneous variables, and medians and quartiles for asymmetric variables. For inferencial statistical análisis, parametric t-test will be used, and Spearman test or Kedall's Tau test as non-parametric tests.

Work plan: A patient recruitment process will be carried out on the previous months until the beginning of the study. After this, patients will be informed, and consent forms will be signed. The beginning of the trial and data collect will start on the 1st of May 2022, ending on the 30th of May 2022. Some inclusion criteria will be age of participants (older than 64 y.o.), wound type and necrotic or sloughy tissue present on at least the 60% of the wound surface among others. Demographic data, wound etiology and type of tissue present in the wound bed that could affect the time for debridement will be collected from both groups. Furthermore, the wounds will be evaluated on days 1st, 8th, 15th, 22nd, and 30th, through photograph analysis using HELCOS tool.

Key Words: Biological debridement, Maggot Debridement Therapy, biosurgery, enzymatic debridement, Collagenase, Chronic Wounds

Índice de Contenido

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción: Antecedentes y estado actual del conocimiento..... | 6 |
| - La cicatrización normal de las heridas | 6 |
| - ¿Qué ocurre en las heridas crónicas? | 8 |
| - Heridas crónicas, un gran problema | 8 |
| - Abordaje de las Heridas Crónicas: Preparación del Lecho de la herida - acrónimo TIME | 11 |
| 2. Justificación del estudio | 20 |
| 3. Objetivos | 21 |
| 4. Hipótesis..... | 21 |
| 5. Preguntas de Investigación: | 21 |
| 6. Diseño del Estudio | 22 |
| 6.1 Tipo de diseño | 22 |
| 6.2 Sujetos de estudio | 22 |
| 6.3 Variables de estudio | 24 |
| 6.4 Sesgos..... | 32 |
| 6.5 Duración del ensayo | 33 |
| 7. Selección de sujetos | 34 |
| 7.1 Criterios de inclusión | 34 |
| 7.2 Criterios de exclusión | 34 |
| 7.3 Finalización del ensayo | 35 |
| 7.4. Plan de Trabajo – Cronograma de actividades | 36 |
| 8. Desarrollo de procedimientos | 37 |
| 8.1 Descripción de materiales | 37 |
| 8.2 Descripción de técnicas | 39 |
| 9. Análisis estadístico..... | 42 |
| 10. Aspectos éticos | 43 |
| 11. Limitaciones en el estudio..... | 45 |
| 12. Plan de divulgación | 46 |
| 13. Bibliografía..... | 47 |
| 14. ANEXOS | 51 |

1. Introducción: Antecedentes y estado actual del conocimiento.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, y juega un papel fundamental en distintos procesos tales como hidratación, protección, excreción y regulación (1). En condiciones normales, la piel actúa como una barrera física de protección contra daños ambientales y ayuda al organismo a mantener la homeostasis. Una alteración de la integridad de la estructura cutánea, es decir, una herida, puede significar una puerta de entrada de microorganismos que pueden provocar infecciones y, además, desencadenar la pérdida de fluidos corporales (2). Las heridas se dividen en dos grupos principales: heridas agudas y heridas crónicas. Las primeras son ocasionadas por un repentino daño del tejido, como el que conlleva un traumatismo (3), y avanzan a través de un proceso organizado de reparación, dando como resultado una restauración de la integridad anatómica y funcional (1). En contraste, las heridas crónicas como, por ejemplo, las úlceras de miembros inferiores, normalmente tienen una causa subyacente como la diabetes mellitus o una insuficiencia venosa (3), lo que les impide conseguir esa óptima integridad (1).

- *La cicatrización normal de las heridas*

Una vez se produce el daño tisular, se pone en marcha una secuencia de eventos coordinados que conducen a la regeneración de la barrera protectora que es la piel.

El proceso normal de cicatrización es un proceso continuo (4) y uno de los más complejos existentes en el cuerpo humano, ya que involucra la sincronización espacio- temporal (1) de cuatro fases principales : la hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación (5). Estas se basan principalmente en la acción de mediadores químicos que actúan de forma equilibrada con el fin de conseguir la reparación final de la herida (4,5).

- **Fase I: Hemostasia**

Esta primera fase es inmediata a la lesión y comienza con la respuesta de defensa del organismo mediante la vasoconstricción (4,5), cuya finalidad es limitar el tamaño de la lesión y prevenir su expansión (4). Los vasos se contraen de forma proporcional a la magnitud del daño causado, durante un tiempo muy limitado, pero el suficiente como para producir un “tapón” provisional que evite la posible hemorragia (4). Este tapón se forma debido a la activación plaquetaria mediante la unión del colágeno a la Matriz Extracelular (MEC). Estas plaquetas se adhieren a una matriz provisional formada por fibrina insoluble

formando un coágulo o “tapón” (5) que proporciona una matriz provisional para la migración celular (6). Además, liberan factores químicos que contribuyen al control de la hemorragia (5). Los bordes de los vasos dañados también contribuyen en la hemostasia al replegarse sobre sí mismos para disminuir su luz (4) y secretando un factor (Factor procoagulante tisular) que pone en marcha la cascada de coagulación (6).

- **Fase II: Inflamatoria**

Esta fase se prolonga, normalmente, hasta 4 días después de la lesión inicial (4,5). En ella, se produce una vasodilatación de los vasos circundantes de tal forma que se genera un aumento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad capilar en la zona. Con esto se consigue la liberación y atracción de componentes sanguíneos en la herida como leucocitos (monocitos y neutrófilos) y plaquetas, entre otros, y la salida del plasma hacia el espacio intersticial (4,6). Las plaquetas liberan numerosas proteínas adhesivas, entre ellas, el fibrinógeno, que por la acción de la trombina es convertido en fibrina que se suma al tapón inicial de plaquetas formando una malla y dando como resultado el coágulo (4,6). Además, también secretan citocinas que promueven la generación de tejido nuevo. Los neutrófilos y monocitos migran hacia el tejido lesionado y se ocupan de fagocitar aquellas sustancias extrañas en la lesión, dejándola limpia de gérmenes, células muertas y tejido desvitalizado (5,6). Estas acciones producen síntomas en la zona de la lesión, que cursan con edema, enrojecimiento y aumento de la temperatura alrededor de la herida (4).

- **Fase III: Proliferativa**

Esta fase proliferativa o fase de reparación comienza cuando los neutrófilos secretan factores de activación de fibroblastos y células epiteliales, y los macrófagos liberan factores de crecimiento (5). Esta fase ocurre entre los días 4 y 21 desde la lesión inicial, y se caracteriza por la síntesis, deposición y reticulación del colágeno, y de la formación de una MEC reconstituida (4,5). El tejido de granulación rico en células va dando paso a un tejido definitivo, rico en colágeno. En la cicatrización normal, debe existir un equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno, regulada por la colagenasa (4,5).

Al mismo tiempo, se produce una contracción de la herida por parte de un tipo de fibroblastos diferenciados, los miofibroblastos (5) presentes en el tejido de granulación, con el fin de reducir el tamaño de la misma. Durante este proceso, las heridas pueden disminuir su tamaño en un 40-80%. Tras este proceso, comienza la epitelización en la que

las células epiteliales van avanzando sobre el lecho de la herida cubierto por tejido de granulación para cerrarla por completo (4).

- **Fase IV: De maduración**

También llamada “Fase de remodelación”, comienza desde el día 21 tras la lesión inicial y puede durar años (4,5). Consiste en la reorganización definitiva del tejido de la cicatriz, en la que el Colágeno tipo III depositado inicialmente va siendo sustituido por Colágeno tipo I (4,5) a lo largo de las líneas de tensión (4). La resistencia a la tracción del tejido nuevo puede alcanzar hasta el 70-80% (4,5). No obstante, este nuevo tejido no llegará a tener nunca la misma fuerza tensional que el tejido normal, y carecerá a su vez de pelos, glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y melanocitos (4).

- ¿Qué ocurre en las heridas crónicas?

Después de la lesión inicial, las heridas crónicas en lugar de avanzar a través de las fases anteriormente descritas, se caracterizan por quedarse estancadas en una fase inflamatoria prolongada que impide que las células respondan a los estímulos químicos (1,5), y se vea aumentada la producción de metaloproteasas, la degradación de la MEC y se produzca un consecuente retraso en la migración celular y en la formación del tejido conectivo (7). Además, muchas veces se ven afectadas por la presencia de microorganismos que causan infección o generan biofilm en su lecho, imposibilitando su curación (1,5).

Algunos autores consideran que una herida se puede denominar crónica cuando no ha cicatrizado en un periodo de tiempo (estimado como normal) de 4 a 6 semanas (4). Otros, en cambio, aumentan este periodo de tiempo hasta 3 meses (5).

Existen diversos factores que facilitan la aparición de este tipo de lesiones. Entre los sistémicos destaca la edad avanzada, en la que se producen modificaciones anatomofuncionales de forma natural (4), las enfermedades crónicas como la diabetes, defectos neurológicos o deficiencias nutricionales. Los factores locales más frecuentes son la hipoxia (4), la presión, cizalla, humedad, fricción o el edema (8).

- Heridas crónicas, un gran problema

Las heridas crónicas, en especial las lesiones por presión (LPP), se encuentran presentes en la historia desde tiempos inmemorables, siendo mencionadas incluso en papiros

médicos datados en 1.550 a.C. (9). Han sido consideradas durante mucho tiempo como procesos secundarios, inevitables y silentes, con poca entidad suficiente como para ser consideradas verdaderos problemas de salud (7). Realmente suponen un problema severo, tanto por su prevalencia como por sus repercusiones, influyendo de forma negativa en varios niveles: sobre los propios individuos, minando su autonomía y autoestima y disminuyendo así tanto su calidad de vida como la de sus familiares (10), generando un riesgo elevado de complicaciones directas e indirectas en su estado de salud, provocando un aumento del riesgo de muerte prematura; sobre la sociedad, incapacitando a quienes las padezcan para el desempeño de su actividad laboral, y además atentando contra los derechos de los ciudadanos al permitir que, pese a la existencia de técnicas preventivas, estas continúen apareciendo como consecuencia de una inadecuada atención; y finalmente al propio Sistema de Salud, aumentando su gasto, arriesgando la posible diseminación de gérmenes multirresistentes, y generando repercusiones legales a instituciones y profesionales por inadecuada o inexistente prevención y tratamiento (7).

Según el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP), podemos definir las heridas crónicas o úlceras cutáneas como “toda lesión de la piel con una escasa o nula tendencia a la cicatrización, mientras se mantenga la causa que la produce” (7). Existen varios tipos de heridas crónicas, y se clasifican en función de su etiología. Las más frecuentes son aquellas úlceras de etiología vascular (venosa o arterial), úlceras diabéticas y lesiones por presión (5), aunque también son consideradas heridas crónicas aquellas heridas quirúrgicas abiertas en las que se precise un cierre por segunda intención, quemaduras de evolución crónica y otras úlceras de baja prevalencia (calcifilaxis, epidermólisis bullosas, lesiones neoplásicas...) (7). Todas ellas tienen diferentes causas, pero todas y cada una pueden derivar en heridas de tortuosa evolución (5). En concreto las Lesiones Por Presión (LPP), son consideradas en muchas ocasiones eventos adversos que podrían ser evitables al menos en un 95% de los casos. De hecho, existen evidencias que respaldan que su prevención constituye el mejor tratamiento (4).

El 5º Estudio Nacional de Prevalencia de Lesiones por Presión (LPP) y otras Lesiones Relacionadas con la Dependencia (LCRD) realizado en 2017 por el GNEAUPP, obtuvo información de un total de 13.639 pacientes hospitalizados procedentes de 554 unidades pertenecientes a 70 hospitales españoles (de todas las Comunidades Autónomas,

excepto Navarra y Melilla). En estudios anteriores, los datos se recogían englobando varios tipos de lesiones con diferentes etiologías en un único grupo denominado úlceras por presión. En este último estudio, por primera vez, se recogieron datos epidemiológicos de forma diferenciada de las distintas LCRD (presión, fricción, humedad, laceraciones y lesiones combinadas) en las unidades hospitalarias. Debido a esto, la primera impresión en los resultados obtenidos fue que la prevalencia de LPP, en hospitales de adultos, había disminuido ligeramente en 2017 (7%) respecto al anterior estudio de 2013 (7,87%). Sin embargo, hay que considerar que en el estudio de 2013, como ya se ha comentado, bajo la denominación de úlceras por presión se incluían los diferentes tipos de lesiones, por lo que sería más apropiada su comparación con la prevalencia de cualquier tipo de LCRD en 2017, que fue de 8,7% (11).

Sobre la epidemiología de estas lesiones en Atención Primaria de Salud (APS) en el 5º Estudio Nacional, cabe destacar que, al igual que en los datos anteriormente citados, se comparan con datos de estudios previos en base al nuevo modelo teórico de LCRD. Entre 90.991 personas mayores de 65 años de los 98 centros de APS que participaron, un 14,3% (14 centros) declararon no tener a nadie con alguna LRCD en el momento de la obtención de datos. Un 43,9% (43 centros) tenía entre 1 y 3 personas con LCRD; un 19,3% (19 centros) tenía entre 4 y 6; un 10,3% (10 centros) tenía entre 7 y 9, y un 12,2% (12 centros) tenía 10 más casos de LCRD, destacando así la presencia de lesiones entre las personas estudiadas. En personas mayores de 65 años, la prevalencia total de LRCD fue de un 0,27%, siendo la principal etiología las LPP cuya prevalencia fue de un 0,25%: En atención domiciliaria, la prevalencia de LRCD fue de un 6,11%, siendo las lesiones más frecuentes las LPP con un 4,79% de prevalencia (12).

Las localizaciones más prevalentes de las LPP en APS coincidieron con los datos encontrados en el ámbito hospitalario (sacro, talón y trocánteres por este orden y en más del 80% de los casos) pero, sin embargo, la mayoría de LRCD que presentaban las personas en APS se habían producido en el domicilio, a diferencia de los pacientes hospitalizados cuyas lesiones fueron mayoritariamente de origen nosocomial (12).

En cuanto a las Úlceras de Etiología Venosa (UEV), son consideradas el tipo más prevalente de las Úlceras de la extremidad inferior, situándose en España entre el 0,8 y 0,5%, aumentando hasta entre el 3 y 5% entre la población de edad mayor de 65 años (13) En Centros de Atención Primaria de Salud, según el Primer Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras de Pierna en España (2004), en el que se proporcionó información

de 82.655 pacientes de 65 años o más, se estimó que la prevalencia de UEV aumentaba conforme avanzaba la edad de las personas, siendo de entorno a un 0,24% en personas de 65-74 años, 0,44% de 75 a 84 años, y aumentando hasta 0,75% en la población mayor de 85 años (14).

Las heridas crónicas son, por lo tanto, una dolencia de importancia médica que afecta a un porcentaje considerable de la población adulta, y que tiene un impacto significativo sobre la calidad de vida, especialmente de los adultos mayores (15).

- *Abordaje de las Heridas Crónicas: Preparación del Lecho de la herida - acrónimo TIME*

Un paso importante en la asistencia en el progreso de las heridas crónicas hasta su curación es la preparación del lecho de la herida (16), término desarrollado por Vincent Falanga y Gary Sibbald, quienes lo definieron como “forma de tratamiento global de las heridas que acelera la cicatrización endógena o facilita la eficacia de otras medidas terapéuticas” (17), es decir, que pretende abordar los factores que contribuyen a la cronicidad de las heridas incluidas las enfermedades subyacentes, e identifica medidas para eliminar las barreras para la curación. Con la finalidad de unificar los términos que componen la preparación del lecho de la herida y hacerlos disponibles en un lenguaje orientado a la práctica, se introdujo por el Dr. Falanga el acrónimo TIME, cuyo significado atiende a las palabras anglosajonas “*Tissue (non – viable)*”, o eliminación del tejido no viable; “*Infection or Inflammation*”, o control de la carga bacteriana; “*Moisture*”, o control de la humedad; y “*Edge of wound (non - advancing)*” o bordes de la herida estancados (18). Se debe tener en cuenta que este esquema no es lineal, y que una única intervención puede afectar a más de un elemento, por lo que se debe prestar atención a los diferentes eslabones durante todo el proceso de cicatrización (19).

El primer elemento que aborda el acrónimo TIME, y del que va a tratar este estudio, está relacionado con el Control del Tejido No viable, y corresponde a la letra “T” de TIME. Para el control de este tipo de tejido cuya presencia es habitual en las heridas crónicas, y que además también puede influir en el control de la inflamación y la infección (“I”) (19), se lleva a cabo una técnica esencial denominada desbridamiento, cuya finalidad es la eliminación del tejido desvitalizado, incluyendo esfacelos y escaras (16,20), consiguiendo a su vez una disminución del olor, el exudado (20) y de la carga bacteriana, facilitando así la función celular autolítica (15) y estimulando la formación de tejido sano (19,20).

- Tipos de tejidos presentes en el lecho de la herida

Para intervenir de forma adecuada en este elemento, se deben conocer los distintos tipos de tejido que pueden estar presentes en el lecho de la lesión. Es importante tener en cuenta que el objetivo principal del desbridamiento es la eliminación del tejido desvitalizado o activo (Biofilm), consiguiendo la máxima preservación del tejido sano, con el fin de que la lesión evolucione favorablemente hacia la cicatrización.

- **Tejido de granulación:**

Es de aspecto granuloso, rojo y brillante, blando al tacto y no doloroso (6). Este tipo de tejido indica que la lesión evoluciona favorablemente. No obstante, puede ocurrir que este tejido se vea afectado y se convierta en patológico (Figura 1):

- Tejido de granulación hipergranulado:
se produce una proliferación excesiva del tejido de granulación y su aspecto se torna rojo intenso y friable en función del nivel de colonización (6). No se debe desbridar este tipo de tejido, sino que se tratará con otros métodos como la aplicación tópica de corticoides (6).



Figura 1: Tejido de granulación hipergranulado.
Fuente: Palomar-Llatas et al. (6).

- **Biofilm:**

Se caracteriza por formar una capa sobre el lecho de la herida. Si está formado por fibrina desnaturalizada, tendrá un aspecto amarillo/blanquecino, gelatinoso, gomoso al tacto y no doloroso. No se encontrará adherido al lecho y será fácil de retirar. Por el contrario, si su composición es bacteriana, su coloración puede diferir entre amarillo mate hasta amarillo verdoso-gris, estará adherido al lecho y es muy doloroso al tacto (6) (Figura 2). A pesar de esto, muchas veces es complicado diagnosticarlo dado que su presencia puede llegar a no ser tan evidente (18). Su retirada es crucial ya que significa una colonización crítica que podría complicar la evolución de la herida (6).



Figura 2: Izquierda, Biofilm de fibrina naturalizada. Derecha, Biofilm bacteriano. Fuente: Palomar-Llatas et al. (6).

- **Tejido necrótico:**

El tejido necrótico es el resultado de la muerte celular. A continuación, se describirán los más comunes: la placa necrótica y los esfacelos:

- Necrosis en placa: o escara es el depósito de tejido necrótico duro y compacto (deshidratado), de aspecto grueso y de color negro o marrón oscuro de textura correosa que aumenta en dureza conforme se va desecando (6,21). Tiene gran cantidad de colágeno y fibrina, y es doloroso a la presión (6). Puede encontrarse en textura blanda en fases previas a la formación de la necrosis seca, y cuando el lecho de la herida se encuentra ante humedad constante.

- Esfacelos: son restos de material fibrinoso de consistencia blanda y viscosa, cuyo aspecto puede variar entre color amarillo, verdoso, blanquecino o grisáceo (6,21). Puede ir acompañado de pus, es maloliente y doloroso al estiramiento (6) ya que se encuentra adherida al tejido sano subyacente. Su presencia en la herida está asociada en numerosas ocasiones a la formación de biofilm (18).

- *El desbridamiento*

El desbridamiento consiste en la eliminación de detritus, esfacelos y sustancias extrañas presentes en el lecho de la herida que puedan facilitar la infección o prolongar la fase inflamatoria retrasando a su vez el proceso de reparación (22), facilitando así los procesos de proliferación, granulación, y epitelización de la herida (23). Es un paso esencial en el manejo de las heridas, y juega un papel fundamental en todas las fases del concepto TIME para el abordaje de lesiones de difícil cicatrización (24).

Existe un amplio número de métodos de desbridamiento, los cuales pueden ser clasificados como quirúrgicos, autolíticos, mecánicos, enzimáticos (17,25) y biológicos (larval) (16,17). Además, cabe destacar que estos métodos no son incompatibles entre sí, por lo que su combinación es viable y aconsejable con el fin de obtener mejores resultados (17). La elección de cada método de desbridamiento dependerá de las características y comorbilidades del paciente, el tipo de herida, la tolerancia al dolor por parte del paciente, el potencial de infección y los recursos y habilidades de los profesionales que vayan a llevarlo a cabo (23,24).

- **Desbridamiento quirúrgico y cortante:**

Es aquel que se realiza mediante bisturí, pinzas y tijeras de la forma más aséptica posible (26). Es una retirada rápida de tejido desvitalizado, pero cruenta y poco selectiva, especialmente la quirúrgica, ya que suele realizarse en forma de resecciones amplias que en muchas ocasiones conlleva la retirada también de cierta cantidad de tejido sano, pudiendo acarrear riesgo de sangrado (21). La diferencia entre desbridamiento quirúrgico y cortante estriba principalmente en el lugar de realización de la técnica y al alcance del desbridamiento (26). En el quirúrgico, se realizará normalmente una sola intervención en una sala quirúrgica por parte del cirujano y bajo anestesia, y el cortante es realizado por la enfermera a pie de cama, en varias sesiones y manteniendo las medidas de asepsia (21). En ambos casos se requiere el consentimiento informado del paciente (26).

- **Desbridamiento autolítico:**

Este tipo de desbridamiento ocurre de forma natural en todas las heridas, por acción de los fagocitos, macrófagos y enzimas proteolíticas presentes en el lecho, los cuales digieren el tejido desvitalizado. Por ello, es el método más selectivo e indoloro, pero también el más lento (21) y puede requerir múltiples cambios de apósito durante numerosas semanas (24). Además, numerosos estudios han demostrado que el desbridamiento autolítico podría no ser tan efectivo en pacientes con heridas crónicas, ya que a menudo, se trata de adultos mayores cuyo sistema inmune se ve comprometido debido a sus comorbilidades y la toma de varios medicamentos. Esta técnica precisa de un sistema inmune sano que sea capaz de soportar la autólisis (24).

Se utilizan para ello apósitos que favorezcan la cura en ambiente húmedo, en función del exudado de la propia lesión. El más comúnmente utilizado, y con mayores prestaciones

por su aporte de hidratación extra, son los hidrogeles en estructura amorfa y/o en malla (21,26).

- **Desbridamiento osmótico:**

El desbridamiento osmótico se consigue mediante la aplicación de soluciones hiperosmolares o de apósitos de poliacrilato activados con soluciones hiperosmolares, generando un intercambio de fluidos de distinta densidad. Es un método selectivo, aunque su principal inconveniente es que requiere cambios de apósito cada 12-24 horas (21).

- **Desbridamiento mecánico:**

Es un método de desbridamiento que actualmente se encuentra en desuso por la aparición de otras técnicas más benévolas con el lecho de la herida, debido a que son traumáticas y no selectivas. Consisten en el uso de la abrasión mecánica para la eliminación del tejido desvitalizado, y algunos de ellos pasan por el uso de apósitos de húmedos a secos, la irrigación continua a presión, el baño de remolino y el frotamiento del lecho ulceral (21).

- **Desbridamiento enzimático:**

El desbridamiento enzimático se utiliza a menudo como alternativa al método quirúrgico o al autolítico (22). Es un tratamiento tópico (24) basado en la aplicación local de enzimas exógenas que actúan junto con las endógenas proteolíticas degradando la fibrina, el colágeno desnaturalizado y la elastina (21). Las enzimas proteolíticas en las heridas crónicas no solo son importantes para el desbridamiento, sino también en la migración celular necesaria para la epitelización (24). Algunas de ellas son selectivas y reconocen únicamente el tejido desvitalizado, mientras que otras, no selectivas, no lo diferencian del tejido sano (24). Es un método relativamente lento (22) y es combinable con otras técnicas (21).

Existen numerosos agentes químicos desbridantes desarrollados para la práctica, tales como la tripsina, estreptoquinasa, papaína-urea y la colagenasa. La papaína es una enzima no selectiva que se extrae de la papaya (*Carica papaya*), capaz de descomponer variedad de tejidos desvitalizados y en definitiva cualquier proteína que contenga residuos de cisteína, presente en la mayor parte de proteínas, incluidos los factores de crecimiento.

La urea facilita la acción proteolítica de la papaína, alterando la estructura de las proteínas (24).

En la actualidad, la enzima que cuenta con la aprobación de la FDA (Food And Drug Administration), con mayor evidencia y la más utilizada para su aplicación es la colagenasa bacteriana procedente del *Clostridium histolyticum*, y su acción se ve potenciada con otros productos que aportan humedad al lecho (21). Ha sido utilizada como método de desbridamiento durante más de 50 años (27) y se considera un método selectivo debido a que únicamente rompe un tipo de proteína, el colágeno, un componente importante del tejido desvitalizado presente en el lecho de las heridas (24,27) y cuya degradación selectiva favorece la curación de las heridas (24). Por tanto, el desbridamiento enzimático con colagenasa se ha considerado un método indoloro y el más costo-efectivo (26). Además, aparte de su función desbridante, también existe evidencia sobre su efecto inhibidor de citoquinas inflamatorias, lo cual contribuye a la disminución de la respuesta inflamatoria prolongada, y su capacidad de promover la curación de las heridas mediante la potenciación de la migración y proliferación celular, así como la angiogénesis (27). La pomada con colagenasa derivada del *Clostridium histolyticum* destinado para el desbridamiento enzimático en España es un medicamento incluido en la financiación del SNS (Sistema Nacional de Salud).

- **Desbridamiento biológico:**

La Biocirugía, Larvaterapia o Terapia Larval (TL) es un método de desbridamiento denominado biológico, en el que se utilizan larvas vivas de mosca, principalmente de la especie *Lucilia sericata*, criadas en condiciones de esterilidad para el tratamiento de heridas crónicas de diversas etiologías (8,20,28,29).

Las larvas son necrófagas, por lo que se alimentan de este tejido (30) digiriéndolo de forma extracorpórea mediante la SE de enzimas digestivas como: carboxipeptidasas, colagenasa, serina proteasas (tipo tripsina y quimotripsina) y metaloproteinasa (8,31) que licúan el tejido necrótico, de forma que pueda ser posteriormente ingerido por las larvas (8,32). Además, una de sus características es que las larvas están recubiertas de unas espinas diminutas que, a medida que se desplazan por el tejido, van rozando el lecho y arrastrando los restos celulares a su paso como si de una lima se tratara, lo cual contribuye de forma significativa al desbridamiento (33). Gracias a este proceso, se consigue controlar en cierta medida la inflamación, se limita el mal olor (31) y se elimina

únicamente el tejido afectado dejando el sano intacto, alcanzando zonas de la herida a las cuales no se podría llegar mediante el desbridamiento quirúrgico (34).

El uso de larvas para el desbridamiento de heridas de evolución tortuosa es un método utilizado desde tiempos remotos (3). De hecho, en la literatura se encuentran referencias sobre la aplicación de larvas en heridas abiertas como tratamiento, tanto en la cultura Maya, como en pueblos aborígenes de Australia (35), y actualmente es una técnica que continúa atrayendo el interés de los sanitarios para el tratamiento en heridas crónicas (36).

El primero en percibir sus efectos beneficiosos fue un cirujano francés, Ambroise Paré (1510-1590) (31,35,37) cuando, en la guerra de St. Quentin, se percató de que las heridas supurativas de soldados de guerra que se encontraban infestadas de gusanos, curaban antes (16). Años después, tras la Primera Guerra Mundial, Baer advirtió que las larvas no solo eliminaban el tejido necrótico de las heridas, sino que también mantenía a los soldados que las padecían libres de sepsis, fiebre y sus heridas carecían de exudado purulento (35). Desgraciadamente, estas larvas se encontraban contaminadas, e introdujeron en algunos de sus pacientes infecciones secundarias por Clostridium (16), un problema que Baer identificó y comenzó a desarrollar métodos de desinfección y cría aséptica eficaces (32,35), con la finalidad de producir larvas estériles.

A pesar de esto, los nuevos avances en el tratamiento de las heridas, la aparición de antibióticos a mitad del siglo XX (37), y el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y de asepsia (28) hicieron que la terapia larval fuera paulatinamente cayendo en desuso (35), considerándose ya en 1950 (38) una herramienta anticuada (3) y rara vez utilizada, salvo en casos de extrema dificultad y frecuentemente en heridas incurables (32).

Gracias a Ronald Sherman (31), se comenzó a recuperar el uso de la biocirugía en la actualidad. Retomó la Terapia Larval en los años 80 utilizando larvas en heridas crónicas (37) motivado por el aumento de resistencias bacterianas a los antibióticos existentes (39) y la falta de eficacia de los tratamientos convencionales ante este tipo de heridas (37). Fue a partir de entonces y en la década de los 90 cuando se comenzó a difundir su uso en numerosos países como Reino Unido, Israel, Alemania, Suecia, Austria, Hungría, Suiza, Bélgica, Ucrania, Australia y Tailandia (28). En 2004, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la producción y distribución de larvas para uso médico, bajo

prescripción facultativa (3,29,35), convirtiendo a las larvas en el primer organismo vivo comercializado con fines terapéuticos en los Estados Unidos (16).

En España se emplea desde hace pocos años para estudios de investigación y el tratamiento de casos puntuales. Está autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para su utilización en algunos pacientes como terapia de uso compasivo (40,41), entendiendo este concepto como “la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado” (42). Según Madga Esteve, Product Development de laboratorios SDO Medical (www.sdomedical.com), único proveedor de larvas para la terapia en España sigue siendo un medicamento extranjero que se importa en función de las necesidades, previa solicitud al ministerio. A diferencia del año 2020, no requiere consentimiento informado y en lugar de solicitar la autorización al ministerio en cada cambio de apósito, se puede solicitar la autorización de X unidades, creando un “stock virtual” del cual se van restando cada vez que el hospital solicita un apósito de larvas a través del sistema de medicación extranjera. Este tipo de solicitud tiene caducidad de un año y facilita los trámites para conseguir este producto, especialmente para la farmacia del hospital.

Algunos autores destacan que la TL es un método relativamente económico (43) y con un importante coste-beneficio que hace que adquiera especial importancia en países en vías de desarrollo, donde además de escasez económica, también poseen más dificultades de acceso a métodos convencionales para el tratamiento de este tipo de heridas (30). La revista TIMES reveló, según un estudio que realizó en 2007, que el coste medio de la terapia larval por paciente era de 300€, mientras que otras formas de tratamiento ascendían a un precio de 2.200€ por paciente (44).

Mudge et al. (2014) también destacaron que el número de cambios de apósitos que precisaron los individuos tratados con TL fue significativamente menor que los que necesitaron los sujetos tratados con hidrogel, lo cual podría dar a entender que el tratamiento de las heridas crónicas mediante la terapia larval podría ser más costo-efectivo a largo plazo, aunque no se realizaron evaluaciones específicas sobre este asunto (45).

A pesar de que la Terapia Larval es un tratamiento que ha demostrado ser seguro, simple y eficaz, se requieren más evidencias antes de incorporarla a los planes de tratamiento del día a día (36), especialmente a la hora de determinar en qué estado de la herida debería administrarse el tratamiento, con qué finalidad y cuándo es necesario detener la intervención, así como cuantificar los efectos adversos derivados de la terapia (36).

2. Justificación del estudio

Las heridas crónicas, especialmente las lesiones por presión (LPP), se encuentran presentes en la población de forma silente y muchas veces no se llevan a cabo medidas preventivas o se realizan de forma ineficaz, por lo que estas lesiones continúan apareciendo y evolucionando desfavorablemente. Cuando esto ocurre, se deben abordar de forma adecuada a cada tipo de lesión y sus características, así como a cada paciente. El desbridamiento es un paso fundamental para fomentar la evolución favorable y la posterior cicatrización de estas heridas. Existen varias técnicas para la eliminación del tejido desvitalizado, pero las más rápidas también resultan ser las más cruentas e invasivas (desbridamiento cortante, desbridamiento quirúrgico...) y, a pie de cama, pueden producir complicaciones si no se toman las medidas adecuadas de asepsia como infecciones, o hemorragias si se daña el tejido sano durante la práctica.

La terapia larval es utilizada ampliamente en muchos países como Reino Unido, Suiza, Suecia o Bélgica pero, sin embargo, en España todavía existe reticencia en su uso, en parte por el desconocimiento de la técnica, y debido a la elección de otros métodos menos “desagradables” por parte tanto de los pacientes como de los profesionales.

La revisión de la literatura indica que la terapia de desbridamiento biológico o terapia larval es un método rápido y eficaz. Sin embargo, no existen suficientes ensayos clínicos controlados que demuestren su utilidad, y los pocos ensayos existentes comparan sus efectos con la cura con hidrogel (39) que, como ya se ha comentado, es la técnica de desbridamiento más selectiva pero también la más lenta, por lo que la comparativa entre la velocidad o el porcentaje de desbridamiento entre ambas resulta irrelevante. El desbridamiento enzimático es una técnica comúnmente utilizada en la práctica clínica pero, sin embargo, no se han encontrado estudios reseñables que comparen el efecto de esta terapia frente al desbridamiento enzimático y es por ello por lo que se precisa investigar sobre el efecto de la terapia larval, con el fin de introducirla más a fondo en la práctica clínica habitual, de tal forma que se consiga desarrollar un método de eliminar de forma eficaz, rápida y menos invasiva el tejido desvitalizado que impide la cicatrización y conseguir acelerar el cierre de la lesión, para así aumentar la calidad de vida de las personas que las padecen.

3. Objetivos

- Comparar el tiempo necesario para el total desbridamiento de las heridas crónicas que precisa la Terapia Larval frente al tiempo que requiere el desbridamiento enzimático.
- Contrastar el coste de la Terapia Larval frente al coste que conlleva el desbridamiento enzimático desde el inicio del tratamiento hasta lograr el completo desbridamiento de las heridas crónicas, o hasta el fin del tiempo de estudio.

4. Hipótesis

- El desbridamiento biológico en heridas crónicas elimina de forma más rápida el tejido necrótico blando y/o esfacelado, en comparación con el uso de desbridamiento enzimático mediante colagenasa.
- La terapia larval para el desbridamiento de heridas crónicas conlleva menos costes económicos a largo plazo que el uso de desbridamiento enzimático mediante colagenasa.

5. Preguntas de Investigación:

- ¿El desbridamiento biológico en pacientes con heridas crónicas que presenten tejido necrótico blando y/o esfacelado, disminuye el tiempo de desbridamiento en comparación con el desbridamiento enzimático?
- ¿El desbridamiento biológico en pacientes con heridas crónicas que presenten tejido necrótico blando y/o esfacelado, disminuye los costos asociados al desbridamiento de las lesiones en comparación con el desbridamiento enzimático?

6. Diseño del Estudio

6.1 Tipo de diseño

Se realizará un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), en el que el investigador principal controlará las condiciones de la investigación, lo que permitirá evaluar y comparar el efecto de ambas intervenciones. Este ensayo, será:

- **Abierto:** ambos, paciente e investigador conocerán el tratamiento que se administra en ese momento, debido a la imposibilidad de ocultar ambas técnicas tanto a los pacientes como a los profesionales que las apliquen, y al investigador principal.
- **Paralelo,** en el que se escogerán dos grupos: el grupo intervención al que se le aplicará desbridamiento larval, y un grupo control que será tratado con desbridamiento enzimático.
- **Multicéntrico:** pacientes pertenecientes a tres Centros de Salud Gonzalo de Berceo, Joaquín Elizalde y Centro de Salud Espartero, situados en Logroño (La Rioja).
- **Prospectivo:** ya que se llevará a cabo en un periodo de tiempo de 30 días desde su inicio, con el fin de determinar la rapidez del desbridamiento biológico y sus costos en heridas crónicas, en comparación con el desbridamiento enzimático.

6.2 Sujetos de estudio

Serán pacientes mayores de 64 años con lesiones consideradas crónicas, de más de 4 a 6 semanas de evolución (4), que presenten tejido necrótico blando y/o esfacelado en su lecho, que cumplan los criterios de inclusión, que acudan a los centros donde se va a realizar el estudio y que ellos o sus representantes legales, si los tuviesen, estén dispuestos a participar de forma voluntaria tras recibir la información pertinente y firmar el consentimiento.

- Unidades de estudio

Los pacientes serán captados a través de profesionales sanitarios (médicos de familia y enfermeras) pertenecientes a los Centros de Salud Gonzalo de Berceo, Joaquín Elizalde y Centro de Salud Espartero, todos ellos situados en Logroño (La Rioja). Según los datos estadísticos revisados y obtenidos a través la página oficial del Gobierno de La Rioja (www.larioja.org), estos centros fueron escogidos por poseer el mayor número de usuarios mayores de 64 años en Logroño (La Rioja). El estudio se llevará a cabo tanto en los propios centros, como en los domicilios correspondientes en función de la organización del centro y las características de los pacientes.

- Selección de la muestra

Se escogerán, de entre los usuarios pertenecientes a los centros mencionados anteriormente, aquellos que posean heridas crónicas con tejido esfacelado y/o necrótico blando, que cumplan los criterios de inclusión, que hayan sido informados debidamente y firmado el consentimiento (en ese orden). Se realizará un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, en el que todos los sujetos tendrán las mismas probabilidades de pertenecer tanto al Grupo A (desbridamiento biológico) como al Grupo B (desbridamiento enzimático).

Esta aleatorización se llevará a cabo con la ayuda de un software para asegurar que las características de los participantes son semejantes en ambos grupos, excepto la intervención que se les va a realizar.

- Tamaño de la muestra

No se encontraron estudios que comparen las técnicas de desbridamiento que se pretenden abordar en este proyecto por lo que, el cálculo del tamaño muestral se realizará en base a un estudio previo en el que se comparó el desbridamiento biológico con una técnica de desbridamiento estándar mediante el uso de hidrogel. Se estimó que el 60% de los individuos en el grupo de desbridamiento biológico lograrían alcanzar el desbridamiento de sus lesiones, en comparación con el 25% en el grupo en el que se utilizó hidrogel (45). La diferencia de proporciones se estimó en un 0.35. En base a esta

suposición, se determinará la muestra necesaria mediante la determinación de Riesgo Relativo de desbridamiento, ya que es más epidemiológicamente correcto.

En este caso, utilizando GRANMO y aceptando un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral y una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%, se determinó que la muestra total necesaria debería contar con 342 sujetos, es decir, 171 sujetos en cada grupo de intervención.

6.3 Variables de estudio

Variables independientes

- Desbridamiento biológico (Grupo A):

La biocirugía, Larvaterapia o Terapia Larval (TL) es un método de desbridamiento denominado biológico, en el que se utilizan larvas vivas de mosca, de la especie *Lucilia sericata*, criadas en condiciones de esterilidad para el tratamiento de heridas crónicas de diversas etiologías (8,20,28,29). Para el desbridamiento, las larvas actúan alimentándose del tejido desvitalizado (30) digiriéndolo de forma extracorpórea mediante la secreción y excreción de enzimas digestivas (8,31). Además, las larvas van rozando el lecho y desprendiendo el tejido necrótico, contribuyendo de forma significativa al desbridamiento (33). Para llevar a cabo el desbridamiento biológico, se utilizarán larvas confinadas de la marca Biobag® (SDO Medical). Sus características y forma de uso se encuentran detalladas en el apartado 8 sobre el Desarrollo de Procedimientos.

- Desbridamiento enzimático (Grupo B):

Es un tratamiento tópico (24) basado, en este caso, en la aplicación local de la enzima colagenasa que actúa junto con las enzimas endógenas proteolíticas degradando la fibrina, el colágeno desnaturalizado y la elastina (21).

El desbridamiento enzimático con colagenasa se considera un método selectivo debido a que únicamente rompe un tipo de proteína, el colágeno, un componente importante del tejido desvitalizado presente en el lecho de las heridas (24,27)

En este estudio, se utilizará Irujol Mono® (Smith&Nephew), un desbridante enzimático en forma de pomada, que contiene colagenasa derivada de *Clostridium spp.* Sus características y forma de uso también se encuentran detalladas en el apartado 8 sobre el Desarrollo de Procedimientos.

Variables dependientes

- Cantidad de tejido necrótico

- **Definición conceptual:** valoración objetiva, representada en forma numérica (en este caso, porcentaje) del tejido necrótico y/o esfacelado presente en el lecho de una lesión, definidos como: restos de células muertas y detritus consecuencia de la destrucción de los tejidos (21).
- **Nivel de escala:** Cuantitativa continua, expresada en porcentaje.
- **Definición operativa:** Para su medición se utilizará la herramienta HELCOS, y se evaluará en función del porcentaje de la herida que esté cubierto por tejido necrótico y/o esfacelado. El uso detallado de esta herramienta queda reflejado en el Manual del Usuario, elaborado por la Fundación Sergio Juan Jordán en 2017 (Anexo I). La herida se dará por desbridada por completo cuando menos del 10% de la superficie de la lesión esté cubierta por tejido desvitalizado. Para ello se tomará una fotografía de la lesión, en cada cura, con las siguientes indicaciones:

Se realizará a una distancia de entre 30-50 centímetros, en función del tamaño de la herida. Será preferible que se utilice una moneda como referencia para facilitar a la herramienta HELCOS el cálculo del tamaño de la herida. Esta moneda se deberá colocar cerca de la herida, y a su mismo nivel.

No utilizar flash a la hora de tomar la foto. Puede generar reflejos y alterar el color de ciertas zonas de la herida. Evitar el exceso y carencia de luz.

Procurar realizar la fotografía de la misma herida, siempre en las mismas condiciones de luz, distancia y enfoque para poder compararlas entre sí.

De esta forma, con la herramienta HELCOS, se podrá seleccionar los distintos tipos de tejido presentes en la lesión, y obtener un porcentaje tomando como referencia el tamaño

total de la herida. Las úlceras serán consideradas desbridadas cuando el porcentaje del área de la lesión cubierta por tejido necrótico o esfacelado sea menor al 5%.

Los tipos de tejido presentes en la herida estarán determinados con un código de colores, siendo:

- Negro: tejido necrótico
- Rojo: tejido de granulación
- Amarillo: esfacelos
- Azul: desconocido

La herramienta, por sí misma, asigna automáticamente cada color al tipo de tejido correspondiente, basándose en inteligencia artificial o "Machine Learning", consistente en el autoaprendizaje a través de centenares de imágenes que conforman el procesador. No obstante, cada fotografía será revisada por el equipo investigador, y se modificarán según su criterio.

- Tiempo de desbridamiento:

- **Definición conceptual:** el desbridamiento consiste en la eliminación de detritus, esfacelos y sustancias extrañas presentes en el lecho de la herida que puedan facilitar la infección o prolongar la fase inflamatoria retrasando a su vez el proceso de reparación (22) mediante diversas técnicas.
- **Nivel de medición:** Cuantitativa continua
- **Definición operativa:** se tendrá en cuenta la cantidad de tejido necrótico expresada en porcentaje (%), determinado con la herramienta HELCOS, en función del tiempo medido de forma semanal. Será registrado en los días 1^o (inicio), 8^o, 15^o, 22^o, 30^o (fin) desde el inicio del estudio.

- Costos asociados a cada terapia:

- **Definición conceptual:** Costo, como definición, se refiere a la cantidad que se da o se paga por algo.
- **Nivel de medición:** Cuantitativa continua, expresado como un número de hasta tres decimales, en euros (€).
- **Definición operativa:** se medirán en función de los recursos materiales y humanos necesarios para aplicar cada tratamiento. Se registrarán los datos

solicitados en un formulario (Anexo II) tras cada cura o cambio de apósito. Se tendrán en cuenta los siguientes elementos reflejados en la tabla 1:

| Tabla 1. Aspectos a tener en cuenta para determinar los costos asociados a cada terapia | | |
|---|--|--|
| | GRUPO A Desbridamiento biológico | GRUPO B Desbridamiento enzimático |
| Coste de apósitos | <ul style="list-style-type: none"> • Apósito comercial Biobag® (SDO Medical) seleccionados según el tamaño de la herida • Gasas • Venda para sujeción • Suero Salino Fisiológico | <ul style="list-style-type: none"> • Pomada de Colagenasa (Irujol®) • Hidrogel en estructura amorfa (Intrasite®) • Apósito secundario hidrocélular con adhesivo tipo Allevyn® Adhesive (cantidad y tamaño en función de la extensión de la lesión). |
| Número de curas | Cambio cada 3-5 días en función del exudado y/o el estado de las larvas. | Cura cada 48-72 horas en función del exudado de la herida. |
| Tiempo de enfermería | Reflejado por el personal sanitario en la cumplimentación de los formularios pertinentes (Anexo II). | |
| <p>* No se calculará el coste asociado al uso de SSF y gasas para la limpieza inicial de la herida, ni el uso de apósito barrera en spray, ya que los materiales y el tiempo necesario para su realización tendrán diferencias insignificantes en ambos grupos.</p> | | |

Fuente: Elaboración propia.

Variables demográficas

- **Edad**

- **Definición conceptual:** Tiempo expresado en años que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento, que conste reflejada en su historia clínica.

- **Nivel de medición:** Cuantitativa continua

- **Definición operativa:** Este dato se obtendrá mediante la revisión inicial de la historia clínica de cada paciente, a través del sistema informatizado SELENE.

- **Sexo**

- **Definición conceptual:** Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.

- **Nivel de medición:** Nominal dicotómica (hombre/mujer).

- **Definición operativa:** Este dato se obtendrá mediante la revisión inicial de la historia clínica de cada paciente, a través del sistema informatizado SELENE.

- **Peso**

- **Definición conceptual:** Medida de la masa o peso de cada individuo.

- **Nivel de medición:** Cuantitativa continua

- **Definición operativa:** Esta medición se realizará mediante una báscula calibrada. La medida será expresada en kilogramos, contando con hasta dos decimales.

- **Talla**

- **Definición conceptual:** Estatura o altura de cada individuo, calculada desde los pies hasta la cabeza.

- **Nivel de medición:** Cuantitativa continua

- **Definición operativa:** Se utilizará un tallímetro de pared. Este valor será dado en centímetros.

Variables de control

- **Etiología de las lesiones:**

Se controlará en ambos grupos la presencia de sujetos con la misma proporción de lesiones, cuya etiología serán:

1) Lesiones por Presión (LPP)

Según el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP), las lesiones por presión son: *“Una lesión localizada en la piel y/o el tejido subyacente por lo general sobre una prominencia ósea, como resultado de la presión, o la presión en combinación con las fuerzas de cizalla. En ocasiones, también pueden aparecer sobre tejidos blandos sometidos a presión externa por diferentes materiales o dispositivos clínicos”*

- Categoría III: pérdida total del grosor de la piel

Estadio de una LPP en la que se produce una pérdida completa de la dermis, donde la grasa subcutánea puede ser visible, pero no se encuentran expuestos huesos, tendones o músculos.

Diferenciación: son lesiones decoloradas como consecuencia de la necrosis tisular, de apariencia blanca y esponjosa que puede presentar esfacelos y/o tejido necrótico que no oculta la profundidad de afectación de los tejidos, y pueden presentar tunelizaciones y/o fistulizaciones (46).

- Categoría IV: pérdida total del espesor de los tejidos

Se produce una pérdida completa del espesor del tejido, dejando hueso, tendón o músculo expuestos.

Diferenciación: el músculo y/o el hueso es visible o palpable. Puede presentar esfacelos y/o tejido necrótico, y a menudo presentan cavitaciones y/o tunelizaciones (46).

2) Úlceras de Etiología Venosa (UEV)

Las úlceras de la extremidad inferior se definen como “lesión en la extremidad inferior, espontánea o accidental, cuya etiología pueda referirse a un proceso patológico sistémico o de la extremidad y que no cicatriza en el intervalo temporal esperado” (46). Las UEV son un tipo de úlceras de la extremidad inferior, están asociadas a la Hipertensión Venosa Ambulatoria (HTVA), siendo las UEV el estadio clínico final de tal patología (13).

Sus características clínicas se reflejan en la tabla descrita a continuación (Tabla 2) (13):

| Tabla 2. Diagnóstico clínico: características de la úlcera de etiología venosa | |
|---|---|
| Localización | - Zona lateral interna del tercio distal de la pierna |
| Morfología | - Forma redonda – ovalada con bordes excavados - Sangrantes. Aspecto inflamatorio si existe exudado |
| Tejido periulceroso | - Signos de Insuficiencia Venosa Crónica (IVC) avanzada, con: pigmentación ocre, eczema, lipodermatoesclerosis y/o atrofia blanca |
| Dolor | - Escaso, excepto ante presencia de infección |

Fuente: C.O.N.U.E.I 2018 (13).

- **Tipos de tejido presentes en las heridas**

Se controlará en ambos grupos la presencia de sujetos con los mismos tipos de tejidos y porcentaje, en el lecho de sus lesiones. A continuación, se describen los tipos de tejido detectados en el lecho de las lesiones (Tabla 3) por la herramienta HELCOS:

| Tabla 3. Tipos de tejidos presentes en las heridas, clasificados por la herramienta HELCOS | | |
|---|---|--|
| Tipo de tejido | Características | |
| Tejido de granulación | <ul style="list-style-type: none"> - Aspecto granuloso, rojo y brillante. - Blando, no doloroso. - Indica evolución favorable. |  |
| Tejido necrótico | <p><u>Seco:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspecto grueso, negro o marrón oscuro. - Textura correosa. - Aumenta su dureza conforme se seca. - Se puede convertir en tejido necrótico blando aportándole humedad. |  |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| | <p><u>Blando:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- En fases previas a desecación o ante humedad constante del lecho. |  |
| <p>Tejido esfacelado</p> | <ul style="list-style-type: none">- Consistencia blanda, color amarillo, verdoso, blanquecino o grisáceo.- Maloliente- Doloroso al estiramiento |  |

Fuente: Palomar-Llatas et al. (6) y García Fernández et al. (21)

6.4 Sesgos

- **Sesgo de selección:** La muestra se escogerá de forma aleatoria, con el fin de evitar sesgos de selección, y se dividirá en dos grupos: Grupo A, que recibirá el tratamiento a estudio (Desbridamiento biológico), y el Grupo B (Desbridamiento enzimático) con el que se comparará los efectos y los costes asociados a cada una de las terapias.
- Se utilizará la herramienta HELCOS para el análisis de las imágenes, y el investigador principal, de forma aislada e individual, se encargará de revisar la categorización automática de los tipos de tejido en las lesiones, y la modificará si

lo considera necesario según su criterio, con el fin de evitar **errores en la clasificación**.

- El **sesgo observacional** se minimizará utilizando las indicaciones dadas en el apartado “Variables”, para la toma de las fotografías, de forma que estas sean realizadas en las mismas condiciones o similares. Además, todas las fotografías serán observadas de forma individualizada, en primer lugar, por los profesionales que registren la lesión en HELCOS y posteriormente por el investigador principal.
- Existe riesgo de que aparezcan **sesgos de adaptación** en los que los individuos asignados inicialmente a uno de los grupos en estudio deciden migrar de grupo por preferir un tipo de intervención sobre otro, en este caso del grupo de desbridamiento biológico al grupo de desbridamiento enzimático, dada la literatura existente referente al “factor Yuck” y la aversión que generan las larvas. Se intentaría minimizar informando a los participantes de sus posibles ventajas y su potencial, así como de las técnicas a utilizar para su aplicación y la ausencia de contacto y visualización directa de las larvas.

6.5 Duración del ensayo

Se seleccionarán los pacientes en los periodos comprendidos entre el 15 de febrero de 2022 hasta el 15 abril del mismo año. El 1 de mayo de 2022 se comenzará con el ensayo. Se dedicarán, los 15 días previos al inicio del estudio, a proporcionar la información necesaria a los pacientes, a la firma de consentimientos informados y la tramitación de la solicitud para utilizar la terapia larval. aplicando los tratamientos correspondientes a cada grupo. Una vez iniciado, se realizará el seguimiento de ambos grupos durante 30 días para comprobar y comparar el tiempo necesario para el desbridamiento en las heridas crónicas de los pacientes con ambas terapias. Además, se identificarán y confrontarán los gastos derivados de cada uno de los tratamientos. El fin del tratamiento y de recolección de datos se dará por concluido el 30 de mayo de 2022, y el análisis de datos finalizará su periodo el 30 de Septiembre del mismo año.

Se escogieron estas fechas concretas, y la misma localización territorial de los centros implicados en el estudio, debido a la climatología ya que se cuenta con el uso de

organismos vivos para este estudio, que pueden verse afectados por el calor y el frío extremos.

7. Selección de sujetos

7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes y/o cuidadores, en el caso de actuar como tutores legales, que sean capaces de comprender la información sobre el estudio y firmar el consentimiento informado, y de seguir las instrucciones sobre cambios de apósitos de acuerdo con el protocolo, en su propio domicilio si fuera preciso.
- Pacientes residentes en su domicilio atendidos en los centros de salud incluidos en el estudio.
- Pacientes con lesiones por presión de categoría III y IV, y úlceras de extremidad inferior de etiología venosa.
- Pacientes con flujo arterial adecuado, evidenciado por un Índice Tobillo/Brazo (ITB) $> 0,9$ y ≤ 1.3 (47,48).
- Personas mayores de 64 años, por ser el grupo de edad con máxima prevalencia de LPP y UEV según la literatura científica revisada.
- Lesiones cuyo lecho esté cubierto en más de un 60% de tejido necrótico blando (no escaras duras y compactas) o tejido esfacelado (31,32).

7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes terminales o cuyas heridas sean categorizadas como lesiones cutáneas por compromiso vital severo.
- Heridas con grandes vasos o nervios expuestos (31,32), ya que las larvas podrían dañarlos si la pared de los mismos se encontrase lesionada (49).
- En heridas donde existan tunelizaciones y/o fistulizaciones (48), ya que el confinamiento de las larvas en el apósito impide el acceso de estas al tejido.

- Pacientes con signos de celulitis o sepsis generalizada, ya que podría significar la hospitalización del paciente y, por tanto, el abandono del estudio.
- Pacientes con hipersensibilidad a las larvas o a la pomada de colagenasa (Iruxol®).
- Pacientes en periodo de gestación o en periodo de lactancia, como medida de precaución, excepto si el beneficio potencial derivado de su utilización justificase el riesgo potencial sobre el feto, ya que no está demostrada la seguridad de Iruxol® (50).

7.3 Finalización del ensayo

Se **excluirán** los resultados de aquellos pacientes que, durante su participación en el estudio:

- Abandonen voluntariamente su participación en el estudio, por cualquier razón y en cualquier momento.
- Cuyo seguimiento se pierda por diversos motivos, tales como necesidad de hospitalización, fallecimiento...

Se dará por concluido el estudio, y serán **incluidos** los datos cuando:

- Los participantes alcancen el tiempo de estudio establecido en 30 días.
- Las lesiones se consideren desbridadas, es decir, que posean menos de un 10% de tejido necrótico y/o esfacelado en su lecho.
- Se haya realizado el seguimiento descrito en el diseño del estudio de forma correcta.

7.4. Plan de Trabajo – Cronograma de actividades

| 1º- Captación de pacientes compatibles para el estudio | | | 2º- Información y firma de consentimiento informado | 3º- Intervención: Realización del ensayo clínico y obtención de datos | | | | 4º- Análisis de datos |
|---|------------|---------------|---|--|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| 15 Febrero 2022 | Marzo 2022 | 15 Abril 2022 | 15 Abril- 30 Abril | Semana 1 01/05 – 08/05 | Semana 2 08/05 – 15/05 | Semana 3 15/05 – 22/05 | Semana 4 22/05 – 30/05 | Desde 30 de mayo hasta 30 de septiembre de 2022 |
| Médicos | | | Enfermeras | Enfermeras | | | | Equipo investigador |
| <p>Esta actividad será realizada por un médico perteneciente a cada centro involucrado en la investigación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Captación de pacientes e identificación de aquellos que cumplan los criterios de inclusión, y derivación a su enfermera responsable. - Solicitud de apósitos necesarios para la Terapia Larval a la farmacia hospitalaria, acompañada del informe que justifique dicha petición. | | | <p>Se informará a los pacientes sobre ambas terapias: se incluirán efectos adversos, ventajas e inconvenientes de cada una. Se incidirá especialmente en la ausencia de manipulación y visualización directa de las larvas en el grupo de Terapia Larval.</p> <p>Tras la firma del consentimiento informado por parte de los participantes, solicitarán los permisos para la obtención de larvas para la terapia.</p> | <p>Se realizarán las intervenciones en ambos grupos por enfermeras formadas tanto en el uso de la Terapia Larval, como en desbridamiento enzimático.</p> <p>Se tomarán fotos de las lesiones el primer día y el último de cada semana, siendo las fechas las siguientes:</p> <p style="text-align: center;">01, 08, 15, 22 y 30 de Mayo de 2022</p> <p>Estas fotografías formarán parte de la interpretación de resultados de modo que se analizarán con el programa HELCOS, destinado para tal fin</p> <p>Además, se registrarán posibles efectos secundarios y todos los gastos derivados de cada terapia, así como el tiempo de enfermería requerido para su aplicación.</p> | | | | <p>- Análisis de datos proporcionados por los profesionales encargados de administrar y registrar ambas terapias, siendo estos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desbridamiento de las lesiones • Coste de materiales y tiempo de enfermería y visitas médicas: que será transformado en coste de recursos humanos. |
| Enfermeras | | | Médicos | Investigador principal | | | | |
| De cada centro y participantes en la investigación captarán a pacientes que cumplan los criterios de inclusión. | | | Apoyo en la información a los participantes, y sobre los motivos y relevancia de la investigación. | El investigador principal objetivará los resultados de cada lesión, dados por los profesionales en la herramienta (HELCOS), y modificará aquellos que considere oportunos. | | | | |

8. Desarrollo de procedimientos

8.1 Descripción de materiales

Grupo A: Desbridamiento biológico

- **Apósito Biobag®**

Para llevar a cabo el desbridamiento biológico, se utilizarán larvas confinadas de la marca Biobag® (SDO Medical). Las Biobag® son una bolsita de malla hecha de poliéster que contiene, además de las larvas, pequeños trozos de espuma de poliuretano (45,51) en su interior que protegen a estas en el transporte, y además absorben el exceso de exudado que se genera durante el proceso de desbridamiento (44,51). Dada su composición, mantienen las larvas contenidas a la vez que posibilitan su acción frente al tejido necrótico, mantienen el flujo de SE que estas generan durante la terapia, y permiten la evacuación del exudado (8,29).

Grupo B: Desbridamiento enzimático

- **Pomada de Colagenasa: Irujol Mono®**

El desbridamiento enzimático es un tratamiento tópico (24) basado en la aplicación local de enzimas exógenas, en este caso, Colagenasa, que actúan junto con las endógenas proteolíticas degradando la fibrina, el colágeno desnaturalizado y la elastina (21). Irujol Mono® (Smith&Nephew), un desbridante enzimático en forma de pomada, que contiene colagenasa derivada de *Clostridium* spp., la Clostridiopeptidasa A (1,2 U.I./g), junto con otras enzimas proteolíticas (0,24 U.I./g) (52). Es comercializado ampliamente y el más utilizado en España para el desbridamiento enzimático de las heridas.

- **Hidrogeles:**

Son apósitos cuyo componente principal es el agua, junto con sistemas microcristalinos de polisacáridos y polímeros sintéticos. Su función principal es la hidratación de la lesión, promoviendo así la cura en ambiente húmedo y el desbridamiento autolítico. Además,

poseen un cierto efecto analgésico y utilizados junto a la colagenasa potencia su acción. Precisan apósito secundario y su exceso en la lesión puede producir maceración (10).

- **Apósito de espuma polimérica hidrocelular con adhesivo:**

Este tipo de apósitos están conformados con una estructura multicapa: en la parte exterior se sitúa una capa externa con adhesivo que se adhiere a la piel intacta. Tras esta, se encuentra una capa intermedia con un alto poder de absorción y finalmente una capa porosa, que será la que entrará en contacto con la lesión. Estas características le confieren su función como apósito secundario, actuando como barrera antibacteriana y absorbiendo el exudado, función protectora en zonas sometidas a presión, y como coadyuvante en el desbridamiento junto con hidrogel o colagenasa (10).

En ambos grupos (A y B):

- **Películas cutáneas de barrera no irritantes (PBNI):**

Actúan como agentes protectores de la piel perilesional, mediante su adhesión a la capa córnea de la piel, protegiendo contra heces, orina, exudado y la agresión de los adhesivos (53). Básicamente su objetivo es crear una barrera que impida el contacto de agua e irritantes con la piel sana que rodea la lesión (4). Se deben aplicar como la piel íntegra, seca y libre de restos (10), se desprenden por sí solos a las 72h, no contienen alcohol ni sustancias irritantes y citotóxicas y además permiten observar la piel al tratarse de un producto transparente (4,53). Además, optimiza la adhesión de apósitos y libera la piel perilesional del contacto directo con los pegamentos (10).

8.2 Descripción de técnicas

A continuación, se describen las técnicas que se llevarán a cabo en cada grupo:

| GRUPO A - Desbridamiento biológico |
|--|
| → <u>Limpieza inicial con Suero Salino Fisiológico (SSF)</u> a una presión adecuada para conseguir un arrastre efectivo sin dañar el tejido sano. El procedimiento de elección para la limpieza se realizará provocando la eyección de SSF con una jeringa de 20cc y catéter de 0,9 mm de diámetro sobre el lecho de la herida. |
| → Uso de una <u>película cutánea de barrera no irritante (PBNI)</u> en bordes perilesionales para protección del exudado. Se utilizará este tipo de apósito barrera debido al uso de apósitos hidrocelulares secundarios con adhesivo en el Grupo B. De esta forma, se protegerá la piel perilesional y se favorecerá su adhesión a la superficie cutánea. |
| → <u>Humectación del lecho</u> de la lesión mediante la aplicación manual de SSF antes de la colocación del apósito comercial de larvas. |
| → <u>Emplazamiento del apósito</u> comercial con larvas en su interior. Se realizará de tal forma que cubra completamente el lecho de la herida, incluso si sobrepasa los bordes de la misma ya que las larvas acudirán al tejido desvitalizado. El tamaño del apósito Biobag® será escogido por los profesionales de enfermería encargadas de realizar las curas, en función del tamaño de la herida y de la cantidad de tejido desvitalizado presente en la misma. |
| → <u>Colocación de gasas</u> sin presionar en exceso, con el fin de retener el exudado y evitar el ahogamiento de las larvas. Estas gasas podrán cambiarse habitualmente en función del exudado. |
| → <u>Colocación de venda transpirable*</u> para sujeción. No debe colocarse con mucha fuerza, ya que podría aplastar las larvas. Colocar con tensión suficiente como para no desprenderse. |

* En caso de que la etiología de la úlcera a tratar sea venosa, se suspenderá la Terapia Compresiva durante el tiempo que dure el estudio debido al riesgo de aplastamiento de las Larvas durante el proceso.

GRUPO B - *Desbridamiento enzimático*

→ **Limpieza inicial con Suero Salino Fisiológico (SSF)** a una presión adecuada para conseguir un arrastre efectivo sin dañar el tejido sano. El procedimiento de elección para la limpieza se realizará provocando la eyección de SSF con una jeringa de 20cc y catéter de 0,9 mm de diámetro sobre el lecho de la herida.

→ Uso de una **película cutánea de barrera no irritante (PBNI)** en bordes perilesionales para protección del exudado. Se utilizará este tipo de apósito barrera debido al uso de apósitos secundarios hidrocélulares con adhesivo en el Grupo B. De esta forma, se protegerá la piel perilesional y se favorecerá su adhesión a la superficie cutánea.

→ **Aplicación** de una capa de pomada desbridante (Irujol Mono®) de aproximadamente 2 mm de grosor. Se puede recurrir a la ayuda de una jeringa para su aplicación, y un depresor o paleta para extender la pomada en las zonas que lo requieran.

Se tendrá especial precaución en no aplicar excesiva cantidad de ningún producto de los anteriores. Estos se distribuirán en la lesión de tal forma que, al colocar el apósito secundario, no extravasen los bordes de la herida. Así se evita la maceración y afectación de la piel perilesional.

Indicaciones:

- En caso de **herida de exudado escaso – moderado**: aplicar ligera capa de hidrogel en estructura amorfa (Intrasite ®) para la humectación de la lesión y el aumento de actividad de la colagenasa (Irujol® Mono).
- Si lesión de **exudado moderado – alto**: Aplicar únicamente Irujol®, ya que la

humedad la aportará el exudado de la propia herida.

No se debe aplicar excesiva cantidad de ningún producto de los anteriores. Distribuirlos de tal forma que, al colocar el apósito secundario, no extravase los bordes de la herida.

→ Colocación de **apósito secundario** cubriendo toda la lesión. El apósito de elección será una espuma hidrocelular con adhesivo, ya que tiene capacidad de absorción moderada-alta, así como de manejo leve de la presión (si la hubiera) y la protección del lecho de la herida.

9. Análisis estadístico

El análisis de los datos será ejecutado por el equipo investigador, utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 24.0.

- Para el **análisis descriptivo**, dado que las variables utilizadas son cuantitativas, se comprobará la distribución normal de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov dado que la muestra es mayor de 50 individuos. En el caso de que la distribución resulte normal o simétrica, se calcularán las medias como medida de tendencia central y las desviación típicas como medida de dispersión. Si la distribución de las variables fuera asimétrica, se utilizarán las medianas y los cuartiles.

Se comprobará también la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levine.

- Para el **análisis inferencial**, en caso de que las variables sean cuantitativas con distribución normal, y sus varianzas sean homogéneas, se utilizarán test paramétricos. Se empleará la prueba t de student para dos muestras independientes.

Si la distribución no fuera normal, se aplicarán test no paramétricos como por ejemplo S de Spearman o el test de Tau de Kendall para la comparación de para dos muestras cuantitativas independientes.

Se realizarán tablas y gráficos para el mayor entendimiento de los resultados.

10. Aspectos éticos

El estudio deberá ser aprobado por el **Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR)** tras el envío de la solicitud de aprobación (Anexo III), debido a que los centros participantes, y por tanto los pacientes, se encuentran en esta localidad.

Se contará además con lo descrito en la **Declaración de Helsinki** en relación con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, así como el **Código de Nuremberg** sobre los principios que rigen la experimentación con seres humanos.

Se asegurará la actuación en base a las premisas presentes en el **Convenio de Oviedo** para la protección de los Derechos Humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina.

Se velará la cumplimentación en todo momento, de todos los hechos descritos en la **Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente** y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se velará por el cumplimiento del principio de autonomía mediante la correcta información al paciente y el consentimiento informado (Anexo IV), así como la capacidad del paciente de revocar ese consentimiento en el momento que desee. Además, se responderán a todas las preguntas que realicen tanto el participante como su representante legal en todo momento.

El derecho a la intimidad del paciente (Ley 14/1986, Ley 15/1999, Ley 41/2002, Ley 44/2003) estará garantizado por la codificación de su identidad con un código que solo conocerán los investigadores principales del estudio. La información/resultados derivados del estudio será dada a conocer como números (ID de usuario en HELCOS) y nunca con identidades de los participantes.

Además, se llevará a cabo lo descrito en la **Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales** y las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la OMS. Se asegurará la cobertura de **los derechos ARCO** (Acceso, Rectificación, Cancelación y Oposición) de los pacientes que participen en el estudio, manteniendo así el derecho de acceso a sus datos personales en todo momento, a la

rectificación de sus datos personales si los considera erróneos, a la cancelación de los que considere inadecuados o excesivos, y a oponerse a que sus datos personales continúen siendo tratados.

Se garantizará el **principio de no maleficencia**, al encontrarse disponibles estudios que demuestran la inocuidad de ambas terapias a estudio, **así como el de justicia**, también asegurado dado que a ambos grupos se les asignará una terapia que ha demostrado ser eficaz.

11. Limitaciones en el estudio

- **Posibilidad de abandono** de la Terapia Larval o Desbridamiento Biológico por parte de los pacientes pertenecientes al grupo de intervención, debido al “Factor Yuck” (31,49): rechazo que genera la repugnancia o el asco por el hecho de aplicar larvas en el lecho de la herida, lo que puede inducir **sesgos de adaptación y de abandono** (20).
- **Rechazo de los profesionales** de la salud a la aplicación de la Terapia Larval, por aversión hacia la manipulación de larvas en la práctica clínica. Numerosos autores han descrito que también se encuentra presente el rechazo de la Terapia Larval entre los profesionales sanitarios (30,38,54), e incluso se descubrió en una encuesta que estos eran incluso más tendentes a manifestar aversión hacia la idea de utilizar larvas en la terapia que los propios pacientes (38,44,51).
- Posible **subjetividad** en la recolección e interpretación de resultados por parte de los profesionales, al ser un estudio abierto. Riesgo de **sesgos de procedimientos** por interés de los investigadores en conseguir resultados a favor de la Terapia Larval.

12. Plan de divulgación

La planificación ideal para la divulgación de los resultados consistirá en la publicación del ensayo al año siguiente de su realización, con el fin de que la información obtenida no quede obsoleta. El objetivo principal de la publicación estará en aquellas revistas con impacto en el ámbito de la enfermería. Según el Ranking de Cuiden Citation, las más citadas en Iberoamérica fueron, en 2019: **Escola de Anna Nery** y **Texto & Contexto Enfermagem**, ambas de Brasil. Entre las revista españolas se encuentran **Index de Enfermería**, **Enfermería Intensiva**, **Enfermería Global** y la revista **Gerokomos**, entre otras. También se intentaría publicar en revistas internacionales, como **Journal of Wound Care**, **Journal of Research in Nursing** y **The Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing** (JWOCN).

Además, para completar la divulgación, se difundirán los resultados en plataformas online, así como en congresos, simposios y jornadas, especialmente en aquellos destinados al ámbito de las heridas como:

- Los organizados por el **GNEAUPP** (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas), → Simposio GNEAUPP en Mayo de 2023, en Burgos.
- En el meeting anual de la **EPUAP** (European Pressure Ulcers Advisory Panel)
- En conferencias organizadas por la **EWMA** (European Wound Management Association).

13. Bibliografía

1. Tottoli EM, Dorati R, Genta I, Chiesa E, Pisani S, Conti B. Skin wound healing process and new emerging technologies for skin wound care and regeneration. *Pharmaceutics*. 2020;12(8):1-30.
2. Kaihanfar M, Momeni-Moghaddam M, Moghaddam MJM, Hajar T, Pak VD, Bidi JO. Investigation of antimicrobial effects of treated *Lucilia sericata* larvae extract on bacteria. *Iran J Microbiol*. 2018;10(6):409-16.
3. Ríos Yuil JM, Pérez PM, De Ríos EY, Ríos Castro M. Terapia con larvas de mosca para heridas crónicas: Alternativa en una época de creciente resistencia a los antimicrobianos. *Dermatología Cosmet Medica y Quir*. 2013;11(2):134-41.
4. Paniagua Asensio ML. Lesiones Relacionadas con la Dependencia: prevención , Clasificación y categorización. Documento Clínico 2020. GNEAUPP. 2020;117.
5. Goldberg SR, Diegelmann RF. What Makes Wounds Chronic. *Surg Clin North Am*. 2020;100(4):681-93.
6. Palomar-Llatas F, Pastor-Orduña MI, Bonías-López J, Fornes-Pujalte B, Sierra-Talamantes C, Zamora-Ortiz J, et al. Características y manejo del lecho de las heridas crónicas. *Enferm Dermatológica*. 2018;12(33):10-8.
7. García Fernández FP, López Casanova P, Segovia Gómez T, Soldevilla Agreda JJ, Verdú Soriano J. Unidades Multidisciplinares de Heridas Crónicas: Clínicas de Heridas. Ser Doc posicionamiento GNEAUPP nº10. 2012;1-20.
8. Wilson MR, Nigam Y, Knight J, Pritchard DI. What is the optimal treatment time for larval therapy? A study on incubation time and tissue debridement by bagged maggots of the greenbottle fly, *Lucilia sericata*. *Int Wound J*. 2019;16(1):219-25.
9. García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Pancorbo Hidalgo PL, Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez Palma M. Documento Técnico GNEAUPP N° II «Clasificación-categorización de las lesiones relacionadas con la dependencia». Documento técnico gneaupp nº ii. 2014. 1-50.
10. García-Pliego González-Mohíno A, Soro Moratalla M, Carrilero López C, Rodenas García L, Pérez López N, Herreros Sáez L, et al. Guía de Prevención y Manejo de Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. *BMC Public Health*. 2017;5(1):1-8.
11. Pancorbo Hidalgo P, García Fernández F, Pérez López C. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5º Estudio Nacional de 2017. *Gerokomos*. 2019;30(2):76-86.
12. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Pérez-López C, Agreda JJS. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en centros de atención primaria de salud en España en 2017. *Gerokomos*. 2019;30(3):134-41.
13. Marinello Roura J, Verdú Soriano J (Coord. . Conferencia Nacional de Consenso sobre las Úlceras de la Extremidad Inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid; Ergon; 2018.

14. Torra i Bou JE, Soldevilla Agreda JJ, Rueda López J, Verdú Soriano J, Roche Rebollo E, Arboix i Perejamo M, et al. Primer Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras de Pierna en España. Estudio GNEAUPP-UICF-Smith & Nephew 2002-2003. *Gerokomos*. 2004;15(4):230-47.
15. Téllez GA, Acero MA, Pineda LA, Castaño JC. Larvaterapia aplicada a heridas con poca carga de tejido necrótico y caracterización enzimática de la excreción, secreción y hemolinfa de larvas. *Biomedica*. 2012;32(3):312-20.
16. Naik G, Harding K. Maggot debridement therapy: the current perspectives. *Chronic Wound Care Manag Res*. 2017;4:121-8.
17. Cacicedo González R, Castañeda Robles C, Cossío Gómez F, Delgado Uría A, Fernández Saíz B, Gómez España MV, et al. Manual de Prevención y Cuidados Locales de Heridas Crónicas. Serv Cántabro Salud. 2011;
18. Pritchard DI, Čeřovský V, Nigam Y, Pickles SF, Cazander G, Nibbering PH, et al. TIME management by medicinal larvae. *Int Wound J*. 2016;13(4):475-84.
19. Falanga V. Preparación del lecho de la herida: ciencia aplicada a la práctica. Documento de posicionamiento GNEAUPP. 2004;2-5.
20. Moya-López J, Costela-Ruiz V, Garcíá-Recio E, Sherman RA, De Luna-Bertos E. Advantages of maggot debridement therapy for chronic wounds: A bibliographic review. *Adv Skin Wound Care*. 2020;33(10):515-24.
21. García Fernández, Francisco Pedro; Martínez Cuervo, Fernando; Pancorbo Hidalgo, Pedro L.; Rueda López, Justo; Santamaría Andrés, Elena; Soldevilla Ágreda, J. Javier; Verdú Soriano J. Documento técnico nº IX- GNEAUPP - Desbridamiento de úlceras por presión y otras heridas crónicas. 2005;1-14.
22. Sibbald RG, Elliott JA, Persaud-Jaimangal R, Goodman L, Armstrong DG, Harley C, et al. Wound Bed Preparation 2021. *Adv Skin Wound Care*. 2021;34(4):183-95.
23. Waycaster C, Carter MJ, Gilligan AM, Mearns ES, Fife CE, Milne CT. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. *J Comp Eff Res*. 2018;7(2):149-65.
24. McCallon SK, Weir D, Lantis JC. Optimizing wound bed preparation with collagenase enzymatic debridement. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2014;6(1-2):14-23.
25. Zarchi K, Jemec GB. The efficacy of maggot debridement therapy - a review of comparative clinical trials. *Int Wound J*. 2012;9(5):469-77.
26. Forteza M, Muñoz L, Alonso G, Machota P, Jiménez M, García D, et al. Concepto TIME. Eliminación del tejido no viable. *Smith & Nephew*. 2011. p. 3-29.
27. Waycaster C, Milne CT. Clinical and economic benefit of enzymatic debridement of pressure ulcers compared to autolytic debridement with a hydrogel dressing. *J Med Econ*. 2013;16(7):976-86.
28. Gentil García I, Smirnova P. Larvaterapia. Revisión sistemática de evidencia científica. *Rev Int Ciencias Podol*. 2009;3(1):45-52.
29. Stadler F. The maggot therapy supply chain: a review of the literature and practice.

- Med Vet Entomol. 2019;
30. Yuste-Benavente V, Silva-Bueno M, Rodrigo-Palacios J, Agullo-Domingo A. Revisión sobre el tratamiento de las heridas crónicas mediante larvas de mosca corónida verde. *Med Natur.* 2011;5(2):82-4.
 31. Arasiewicz H, Szubryt B, Wylędowska-Kania M. Biosurgery the future of non healing wounds. *Pol Prz Chir Polish J Surg.* 2010;82(6):371-5.
 32. Bazalinski D, Kózka M, Karnas M, Wiech P. Effectiveness of Chronic Wound Debridement with the Use of Larvae of *Lucilia Sericata*. *J Clin Med.* 2019;8(1845).
 33. Sherman RA. Mechanisms of maggot-induced wound healing: What do we know, and where do we go from here? *Evidence-based Complement Altern Med.* 2014;2014:13.
 34. Sig AK. Biosurgery : utility in chronic wounds - Biyocerrahi : kronik yara bakımındaki yeri. *J Heal Sci Med.* 2018;1(1):19-21.
 35. King C. Changing attitudes toward maggot debridement therapy in wound treatment: a review and discussion. 2020;29(2):29-34.
 36. Zubir MZM, Holloway S, Noor NM. Maggot therapy in wound healing: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(17):1-12.
 37. Sánchez M, Chuaire L, Narváez Sánchez R, Segura N. Biocirugía: utilización de larvas de insectos necrófagos en la curación de heridas. *La terapia larval. Ciencias la salud.* 2004;2(2):156-64.
 38. Sherman RA. Maggot therapy takes us back to the future of wound care: New and improved maggot therapy for the 21st century. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(2):336-44.
 39. Contreras Ruíz J, Fuentes Suárez A, Arroyo Escalante S, Moncada Barron D, Sosa de Martínez M, Maravilla Franco E, et al. Estudio comparativo de la eficacia de la larvaterapia (LT) para desbridar y controlar la carga bacteriana en úlceras venosas comparado con desbridamiento quirúrgico y aplicación de un antimicrobiano tópico. *Gac Med Mex.* 2016;152(2):78-87.
 40. Ballester Martínez L, Martínez Monleon E, Serra Perucho N, Palomar Llatas F. Utilización de la terapia larval en heridas desvitalizadas: Revisión bibliográfica. *Enfermería Dermatológica.* 2016;10(29):27-33.
 41. Serra N, Ballester L, Martínez E, Palomar F. Terapia larval aplicada a un caso clínico de úlcera necrosada en pierna. *Enfermería Dermatológica.* 2016;10(29):43-6.
 42. Jefatura del Estado. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Bol Of del Estado.* 2009;60904-13.
 43. Sun X, Jiang K, Chen J, Wu L, Lu H, Wang A, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers. *Int J Infect Dis.* 2014;25:32-7.
 44. Dallavecchia Lourinho D, Nascimento Proença B, de Aguiar Coelho V. Bioterapia:

- Uma Alternativa Eficiente Para O Tratamento De Lesões Cutâneas. Rev Pesqui Cuid é Fundam Online. 2011;3(3):2071-9.
45. Mudge E, Price P, Neal W, Harding KG. A randomized controlled trial of larval therapy for the debridement of leg ulcers: Results of a multicenter, randomized, controlled, open, observer blind, parallel group study. *Wound Repair Regen.* 2014;22(1):43-51.
 46. García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Torra i Bou JE. Atención Integral de las Heridas Crónicas. 2016. 184-189; 282-298 p.
 47. Von Beckerath O, Kanya S, Gäbel G, Kröger K, Juntermanns B. Use of maggot debridement therapy in hospitalised patients in Germany. *Int Wound J.* 2019;80(June):1-6.
 48. Whitaker LS, Twine C, Whitaker MJ, Welck M, Brown CS, Shandall A. Larval therapy from antiquity to the present day: Mechanisms of action, clinical applications and future potential. *Postgrad Med J.* 2007;83(980):409-13.
 49. Collier R. New interest in maggot therapy. *CMAJ.* 2010;182(2):2009-10.
 50. Ficha Técnica - Irujol Mono Pomada (Smith & Nephew). Agencia Española Medicam y Prod Sanit Minist Sanidad, Política Soc e Igualdad Gob España. 2015;1-5.
 51. Griffin J. What nurses need to know about the application of larval therapy. *J Community Nurs.* 2014;28(2):58-63.
 52. König M, Vanscheidt W, Augustin M, Kapp H. Enzymatic versus autolytic debridement of chronic leg ulcers: a prospective randomised trial. *J Wound Care.* 2005;14(7):320-3.
 53. Francisco Pedro García Fernández Pablo López Casanova Manuel Rodríguez Palma Teresa Segovia Gómez J. Javier Soldevilla Agreda. Guía - Cuidados en la Piel en Pacientes con Incontinencia y Prevención de Lesiones Asociadas a la Humedad.
 54. Rodríguez P, González M. Eficacia de la terapia larval en el tratamiento de heridas crónicas. *Nure Investig.* 2016;13(85):1-7.

14. ANEXOS

ANEXO I – MANUAL DE USUARIO: HELCOS

MANUAL DE USUARIO

Versión Enero 2017



Qué es HELCOS

Bienvenido a HELCOS, sistema integrado para el manejo de heridas.

Para utilizar el sistema, regístrate a continuación o accede directamente, si previamente ya te has registrado.

En las siguientes pantallas encontrarás las instrucciones adecuadas para crear un paciente, introducir sus datos personales y realizar el análisis, seguimiento y gestión de tus casos.

El uso de HELCOS es gratuito para los pacientes y freemium para los profesionales.

Helcos v.2.0.1

Helcos, sistema integrado para el manejo de heridas, dispone de las siguientes características en la versión actual:

- Ficha de paciente única, engloba todos los casos del paciente y la evolución de la herida para cada caso.
- Permite realizar correcciones de la propuesta de análisis realizada por el sistema, recalcula área / porcentajes de tejido de la corrección y utiliza la corrección para posteriores análisis.
- Permite obtener un informe en PDF con el seguimiento de la herida y detalles de la misma.
- Permite realizar el cálculo del índice Resvech basado en la entrada de sus parámetros.
- Realiza solicitudes de segunda opinión a otros profesionales registrados y comparte chat y pizarra con anotaciones.
- Permite la creación de grupos de trabajo que comparten pacientes.

Pantalla de acceso



Pantalla de registro de Profesionales Sanitarios

Consejos de Uso

Por favor, rellena todos los campos del formulario de forma correcta y con datos verídicos.

Guarda en lugar seguro la contraseña de acceso que decidas poner. Pueden pasar varios días hasta que se permita tu acceso a la APP.

El proceso de alta se compone de dos partes:

- 1 Una vez completados los datos y enviada la solicitud recibirás un correo electrónico con un enlace para verificar que tu cuenta de correo electrónico es correcta. Por favor, EN CASO DE NO RECIBIR EL CORREO, REVISLA CARPETA DE SPAM.

MANUAL DE USUARIO

Versión Enero 2017



- 2 Un usuario del comité científico REVISARÁ de forma MANUAL tus datos y activará tu cuenta si corresponde. EL PROCESO DE VALIDACIÓN PUEDE DEMORARSE VARIOS DÍAS. En el momento en que tu cuenta sea ACTIVADA recibirás un correo electrónico con información de acceso.

Una vez puedas acceder a HELCOS APP, debes cargar en tu perfil el documento de aceptación de los Términos y Condiciones firmado y digitalizado, así como cargar tu título universitario. En caso de no tener estos documentos rellenados, firmados y cargados en la APP, el comité científico se reserva el derecho de eliminar tu cuenta del sistema.

Si tienes cualquier duda puedes contactar con nosotros en soporte@fundacionsergiojuan.org

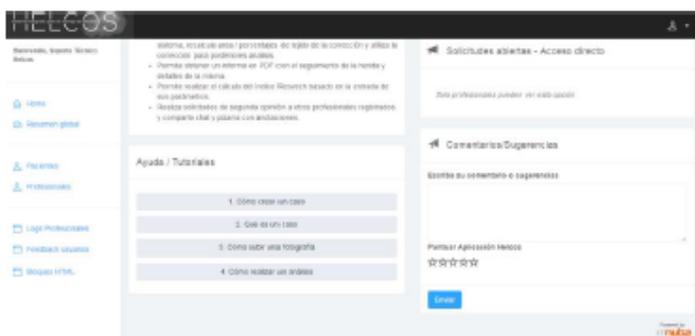


.Al acceder a HELCOS lo primero que verás es una pantalla "dashboard" que incluye a modo de resumen las informaciones más relevantes de tu perfil: .- Las últimas novedades de la herramienta, .- Los casos que puedas tener abiertos, .- Grupos a los que perteneces, .- Solicitudes abiertas, .- La ayuda / tutoriales, .- Comentarios que quieras realizar sobre la herramienta.

.La navegación dentro de la herramienta es muy sencilla, simplemente tendrás que clicar sobre los botones del menú a los que quieras acceder.

Toda la herramienta dispone de ventanas adicionales que se van mostrando a medida que pases el ratón por encima de los botones. Estas ventanas muestran información adicional sobre la funcionalidad que se muestra.

Ayuda / tutoriales



1.- Cómo crear un caso

MANUAL DE USUARIO

Versión Enero 2017



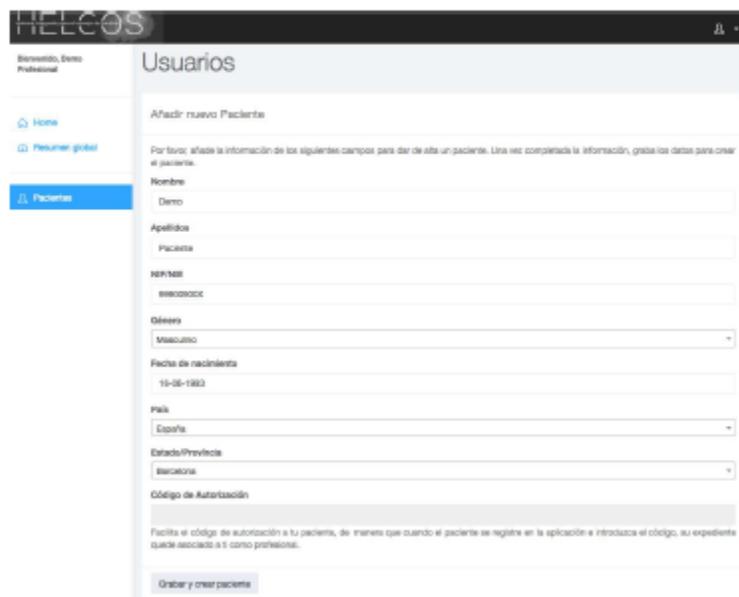
1.1 Identificación:

Una vez te hayas identificado en la aplicación, ve a la opción “pacientes” de la parte izquierda de la pantalla y clicla la opción “añadir paciente”.



1.2 Datos personales del paciente:

En la siguiente pantalla podrás incluir los datos personales del paciente. Una vez introducidos y grabados, podrás subir la primera fotografía del caso, mediante los botones ubicados en la parte derecha de la pantalla. Para ello, clicla el botón “añadir nuevo caso/episodio”.



1.3 Creación de un nuevo caso:

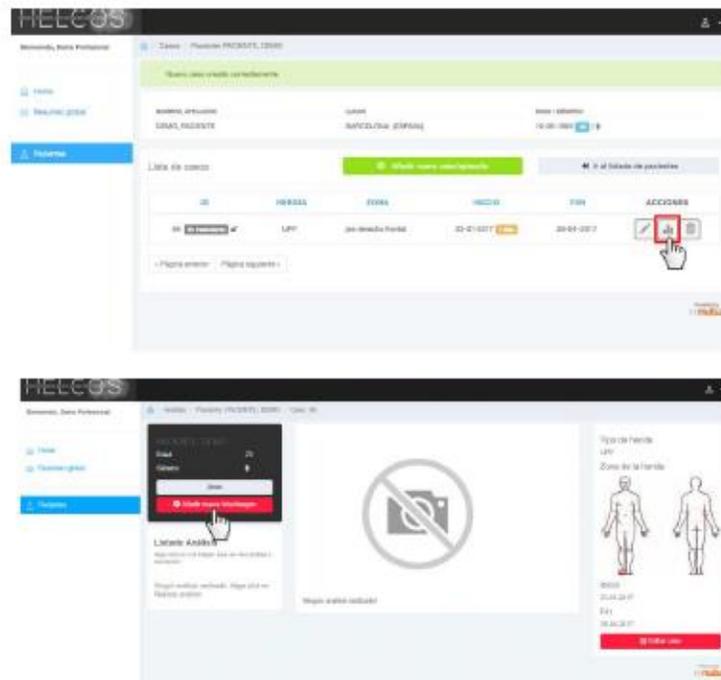
En esta pantalla podrás introducir las características del caso; fecha de inicio y finalización del tratamiento, periodicidad de las tareas, descripción del caso, tipo de herida y si el caso ha sido curado y/o cerrado.



1.4 Añadir/Editar imagen:

Clicando en el botón "añadir/editar imagen" podrás subir al sistema la fotografía de la herida que quieras analizar y asociarla a una fecha para poder realizar un seguimiento en el tiempo y poder observar su evolución.

Podrás subir tantas imágenes/fotografías como quieras analizar.



2.- Qué es un caso

Un caso es una misma herida de un mismo paciente.
Si un mismo paciente tiene diferentes heridas, éstas han de tratarse como casos diferentes.
Un caso puede tener tantas fotografías como consideres oportuno realizar.
Asimismo, puedes realizar tantos análisis como fotografías realices de una misma herida.
Si clicas en el botón "Añadir/editar imagen"

3.- Cómo subir una fotografía

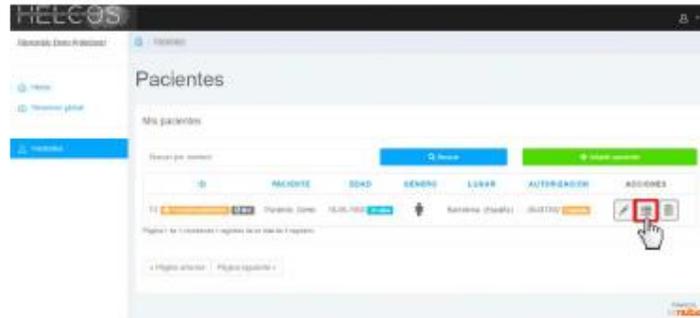
Puedes subir al aplicativo una fotografía bien desde tu Smartphone, dispositivo móvil y/o ordenador.
Para ello tendrás que tener localizada la fotografía en tu dispositivo y desde la pantalla "añadir análisis" subir dicha fotografía.
La fotografía la puedes hacer desde cualquier dispositivo que disponga de cámara fotográfica.
En todos los casos, por favor, ten en cuenta una serie de recomendaciones básicas para que las fotografías tengan un mínimo de condiciones que permitan al aplicativo realizar el análisis de forma adecuada.

- Toma la fotografía a una distancia de entre 30 – 50 centímetros, en función del tamaño de la herida.
- No utilices el flash del dispositivo (Smartphone, cámara fotográfica, etc.), dado que puede generar reflejos que alteren el color en zonas de la herida.
- Evitar situaciones donde tengamos bien un exceso de luz-claridad o bien ambientes muy oscuros-faltos de luz, dado que puede afectar a la detección de tejido tipo esfacelo/necrótico.
- Trata de tomar las fotografías de una misma herida, siempre en las mismas condiciones (de luz, de enfoque, etc.).

4.- Cómo realizar un análisis

En la pantalla Editar Análisis dispones de todos los elementos necesarios para realizar tu análisis. La ruta lógica para editar un análisis es la siguiente:

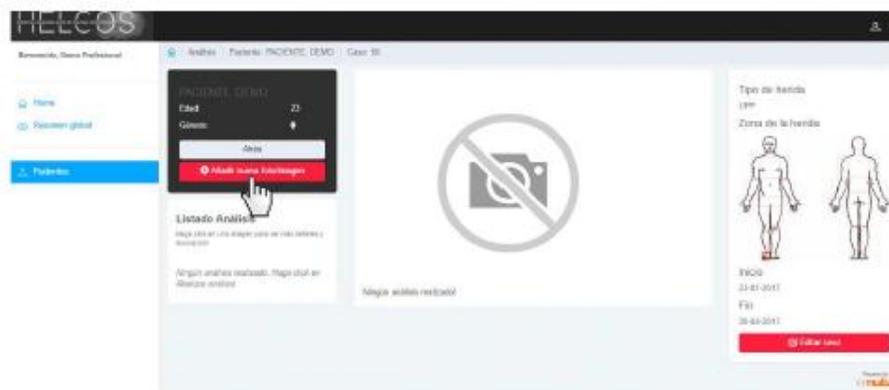
Pacientes > Añadir/Ver Casos



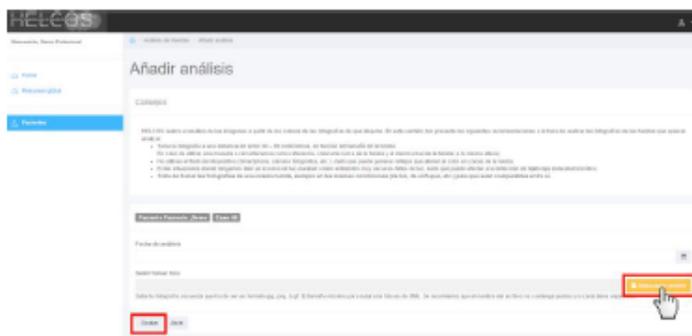
Añadir/Editar Análisis



En caso de no haber realizado ningún análisis previo, pulse Añadir nueva foto/imagen. En caso contrario, le aparecerán todos los análisis hechos previamente.

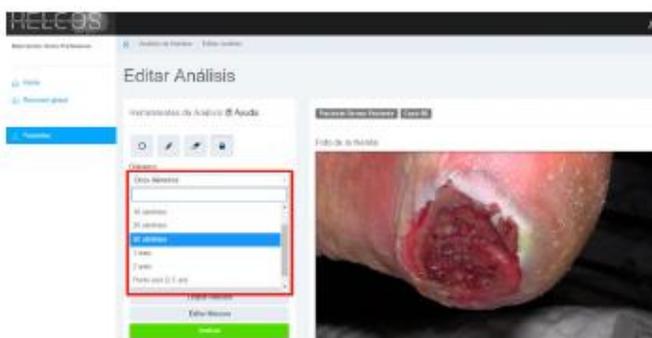


A continuación saldrá la pantalla para cargar la imagen, recuerde que debe rellenar la fecha en que se realizó la fotografía.

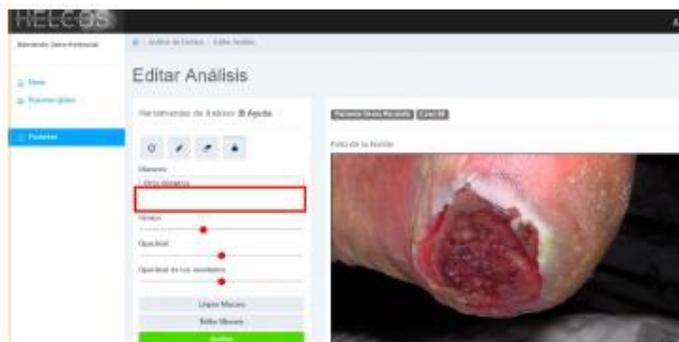


Una vez cargada la imagen, pulsar "Grabar"

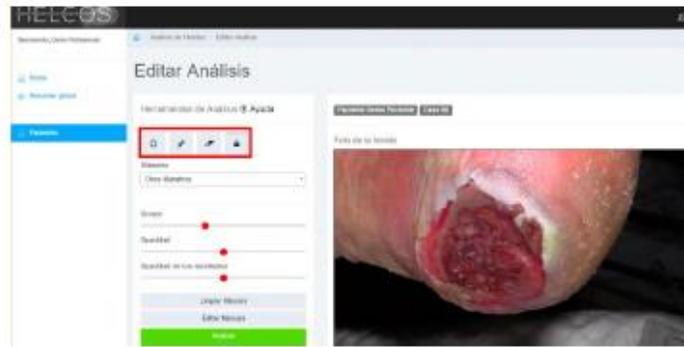
1. Comienza indicando si la fotografía dispone de un punto de referencia (referencia circular). La referencia circular sirve para que el aplicativo calcule el área de la herida. Puedes utilizar cualquier moneda de euro o incluso utilizar cualquier otro círculo, siempre que indiques el diámetro del mismo.



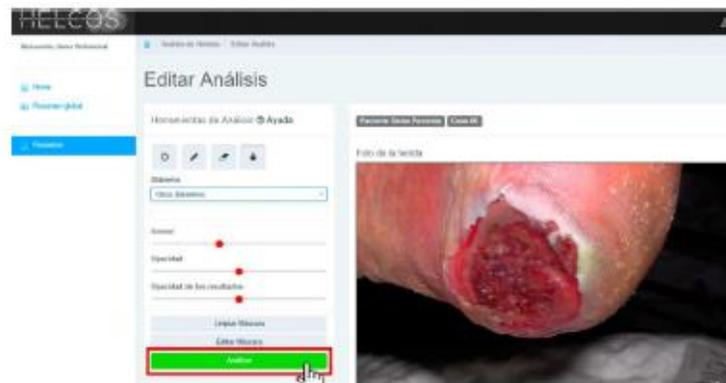
En caso de marcar la opción Otros diámetros introduce en el cuadro de texto el diámetro usado.



2. A continuación pinta la herida (tanto el perímetro como el área interna). Para ello dispones de un lápiz que varía de grosor y de una goma, por si has de modificar la máscara.



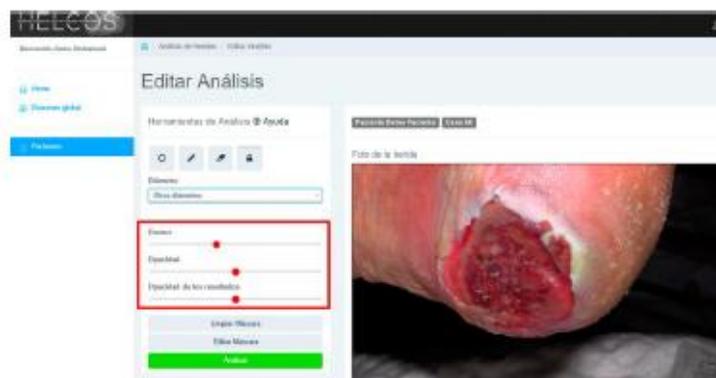
3. Una vez pintada la máscara, solicita al aplicativo que realice el análisis.



4. Una vez que el aplicativo te devuelva el análisis de la herida, puedes realizar las modificaciones que consideres oportunas.

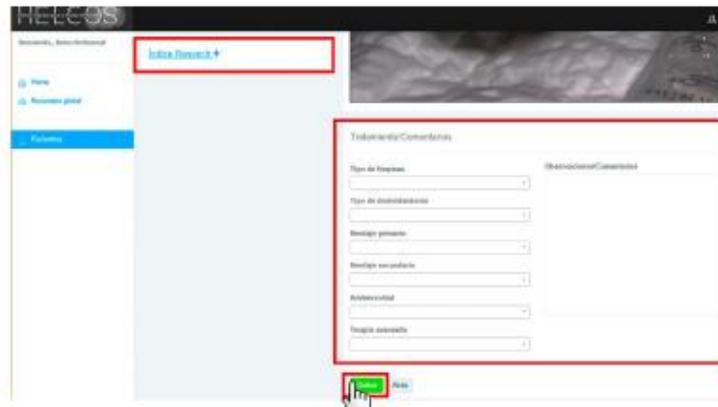
También podrás jugar con la opacidad tanto de la máscara como del resultado del análisis para que puedas valorar mejor la herida y los resultados del análisis.

El sistema utilizará las modificaciones que realices para futuros análisis de la misma herida, de esta manera, futuros análisis se ajustarán mejor a tu criterio profesional.



Además podrá calcular el Índice Resvech, para ello debe hacer clic en Índice Resvech y le aparecerá unos campos que deberá rellenar. También puede añadir opciones de Tratamiento de la herida y/o comentarios.

Una vez hecho las modificaciones, debe hacer click en "Grabar".



5.- Actualizar datos de perfil / Subir documento LOPD

En la esquina superior derecha, hacer clic en el icono tal como se muestra en la siguiente imagen.



Y hacer clic en Mi perfil y a continuación accederá a la página para actualizar sus datos y en la parte inferior puede subir tanto el archivo LOPD firmado como su título universitario.

Estos documentos deben subirse en formato PDF, el sistema no acepta ningún otro tipo de archivo que no sea PDF.

ANEXO II – FORMULARIOS DE REGISTRO DE COSTOS Y TIEMPO

| FORMULARIO DE REGISTRO DE COSTOS Y TIEMPO. DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO | | | |
|---|----------------|---------------------|-------|
| ID (HELCOS) DEL PACIENTE | | | |
| Nº de Cura: | | Fecha: | |
| Material Utilizado | Cantidad | Precio Ud. * | Gasto |
| Tubo pomada Iruxol® (30gr) | | 10,580€ | |
| Hidrogel Intrasite® (15gr) | | 0,779€ | |
| Apósito hidrocelular adhesivo Allevyn® adhesive | 12,5 x 12,5 cm | 1,298€ | |
| | 17,5 x 17,5 cm | 4,620€ | |
| | 22,5 x 22,5 cm | 8,018€ | |
| Otros materiales: | | | |
| Tiempo de enfermería (minutos) | | | |
| | | Gasto total: | |
| * Precios solicitados al departamento de Recursos Materiales del Hospital San Pedro, Logroño. | | | |
| Enfermera responsable: | | | |

- Será posible utilizar un material (ej: tubo de Iruxol®) para varias curas, **siempre y cuando sea de uso exclusivo en el mismo paciente**. Se reflejará en el formulario anotando la cantidad utilizada en el momento de su apertura, y dejando la casilla correspondiente en blanco en las curas siguientes.

- En la casilla "Otros materiales" se deberá anotar: nombre comercial, tamaño/cantidad

FORMULARIO DE REGISTRO DE COSTES Y TIEMPO. DESBRIDAMIENTO BIOLÓGICO

| | | | |
|--|---|---------------------|--------------|
| ID (HELCOS) DEL PACIENTE | | | |
| Nº de Cura: | | Fecha: | |
| Material Utilizado | | Cantidad | Precio Ud. * |
| Apósito Biobag® | <i>LARVAS BB 50 (2,5 x 4 cm)</i> | | 241,96€ |
| | <i>LARVAS BB 100 (5 x 4 cm)</i> | | 262,76€ |
| | <i>LARVAS BB 200 (5 x 6 cm)</i> | | 304,36€ |
| | <i>LARVAS BB 300 (12 x 6 cm)</i> | | 377,16€ |
| Gasas estériles (sobre 5uds 10x10 cm) | | | 0,435€ |
| Vendaje tubular malla Tubifix® (Ud.) | | | 1,875€ |
| Otros materiales: | | | |
| Tiempo de enfermería (minutos) | | | |
| | | Gasto total: | |
| <small>*IVA y gastos de envío 24h incluidos en el coste por apósito de larvas. Precios del resto de materiales solicitados al departamento de Recursos Materiales del Hospital San Pedro, Logroño.</small> | | | |
| Enfermera responsable: | | | |

- Será posible utilizar un material (ej: venda de gasa para varias curas, **siempre y cuando sea de uso exclusivo en el mismo paciente**. Se reflejará en el formulario anotando la cantidad utilizada en el momento de su apertura, y dejando la casilla correspondiente en blanco en las curas siguientes.

- En la casilla "Otros materiales" se deberá anotar: nombre comercial, tamaño/cantidad y número utilizado.

ANEXO III - MODELO CARTA DE PRESENTACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Comité Ético de Investigación Clínica
de La Rioja (CEImLAR)

Anexo 1

MODELO CARTA PRESENTACIÓN

SOLICITANTE (el mismo que conste en el formulario de solicitud:

Persona u Organización:.....

Persona de contacto:.....

Teléfono:..... Fax:.....

Correo Electrónico:.....

TIPO DE PROMOTOR:

- Compañía Farmacéutica.
- Investigador/Sociedad Científica/Universidad/Centro Sanitario.
- Otros, Especificar:

ESTUDIO:

- Ensayo Clínico con medicamentos (R.D. 1090/2015)
- Ensayo Clínico con productos sanitarios (R.D. 414/1996 y Circular 7/2004 AEMPS)
- Ensayo Clínico con medicamentos de bajo nivel de intervención (R.D. 1090/2015) (antiguos EPAs)
- Otros, (especificar).....

TÍTULO:

.....
.....
.....

Nº EudraCT:.....

Cº Protocolo del Promotor:.....

Versión/Fecha:.....

Fase del EC:.....

TIPO DE ESTUDIO:

- Unicéntrico
- Multicéntrico
- Nacional
- Internacional

Especificar CEIm designado por el promotor:
Especificar CEIm implicados:.....
Especificar investigadores principales y centros participantes en la Comunidad Autónoma de La Rioja:

| Investigador | Centro | Servicio |
|--------------|--------|----------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Piqueras 98 - 3ª Planta . 26006 - Logroño - La Rioja - Tel.: 941 278855 Ext 89867-
Fax.: 941278887 secretaria.ceic@riojasalud.es

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



Comité Ético de Investigación Clínica
de La Rioja (CEImLAR)

LA DOCUMENTACIÓN QUE SE REMITE SE REFIERE A:

- Solicitud de autorización de estudio y envío de documentación.** Indicar la documentación aportada:

| |
|--|
| <p><input type="checkbox"/> Protocolo (Especificar Versión si <u>procede</u>:.....)</p> <p><input type="checkbox"/> Hoja de Información para el sujeto del ensayo/ Consentimiento Informado (Especificar Versión si procede:.....)</p> <p><input type="checkbox"/> Formulario de solicitud.</p> <p><input type="checkbox"/> Manual del Investigador.</p> <p><input type="checkbox"/> Documento <u>idoneidad investigador</u> y colaboradores.</p> <p><input type="checkbox"/> Documento idoneidad de las instalaciones.</p> <p><input type="checkbox"/> Copia póliza del seguro.</p> <p><input type="checkbox"/> Documento asunción responsabilidad.</p> <p><input type="checkbox"/> Procedimientos y material utilizado en el reclutamiento.</p> <p><input type="checkbox"/> Copia asesoramientos científicos.</p> <p><input type="checkbox"/> Compromiso investigador.</p> |
|--|

- Respuesta a las aclaraciones solicitadas.**

- Enmienda de estudio autorizado.**

- Especificar tipo de modificación:.....
.....

- Otros documentos:
 - Notificación fin de ensayo clínico.
 - Informe anual de situación y de seguridad y final de resultados del ensayo.
 - Notificación de adopción de medidas urgentes por motivos de seguridad.
 - Comunicación de interrupción o finalización prematura del ensayo por motivos de falta de eficacia o seguridad.
 - Comunicación de interrupción o finalización prematura del ensayo por otros motivos.
 - Comunicación de finalización del ensayo en España o globalmente.

DOCUMENTACIÓN ADICIONAL

- Asesoramiento científico.
 - AEMPS
 - EMEA
 - Otras Agencias de otros países (especificar.....)
- Otra información relevante (especificar.....)

Lo que firmo en a de de
Firma del solicitante:

R. PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE LA RIOJA

Piqueras 98 - 3ª Planta . 26006 - Logroño - La Rioja - Tel.: 941 278855 Ext 89867 -
Fax.: 941278887 secretaria.ceic@riojasalud.es

ANEXO IV – HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nombre del Investigador Principal: Alba Sanz Díaz

Datos de contacto: Teléfono: +34 677 651 047

Correo electrónico: a.l.b.asd852@gmail.com

Título del ensayo: DESBRIDAMIENTO BIOLÓGICO FRENTE A DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO EN HERIDAS CRÓNICAS: COMPARACIÓN DE TIEMPO Y COSTOS

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. Antes de continuar, le aseguramos que este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEILAR).

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Antes de decidirse, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. Para ello, tómese el tiempo necesario para leer esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir posteriormente.

- ¿Cuál es el motivo de estudio?

En este estudio se pretende determinar si el desbridamiento biológico es un método más rápido y costo-efectivo para la eliminación del tejido no viable de heridas crónicas, en comparación con el desbridamiento enzimático.

- Resumen del estudio

Se propone desarrollar un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, dirigido a encontrar hallazgos significativos que inciten a promover el uso de otras técnicas de desbridamiento alternativas (como es el desbridamiento biológico), actualmente poco utilizadas en nuestro país. Se incluirá en el estudio un total de 342 participantes tratados en los Centros de Salud Gonzalo de Berceo, Joaquín Elizalde y Centro de Salud Espartero, todos ellos situados en Logroño (La Rioja).

2. Participación voluntaria y retirada del estudio:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con los profesionales de salud ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

En caso de que usted decidiera abandonar el estudio, puede hacerlo permitiendo el uso de los datos obtenidos hasta el momento, si fuera su voluntad, sus datos serán borrados de los ficheros informáticos. También se le podrá retirar del estudio si en cualquier momento se le detectase algún tipo de intolerancia o malestar relacionados con cualquiera de las terapias.

¿Quién puede participar?

El estudio se realizará con personas mayores de 64 años, de ambos sexos, que presenten lesiones por presión, o úlceras de etiología venosa con tejido esfacelado y/o necrótico blando en más de un 60% de su superficie. El reclutamiento de los participantes será a través de los profesionales de enfermería y médicos de cada centro. Tras comprobar que se cumplen los criterios de inclusión para poder empezar el estudio, los participantes serán citados en cada centro para comprobar que no presentan criterios que imposibiliten su participación en el estudio.

3. Descripción general del ensayo

El estudio consiste en comparar dos tipos de intervenciones destinadas a la eliminación o reducción del tejido necrótico y/o esfacelado presente en el lecho de las heridas, también llamado "desbridamiento". En concreto, se pretende ver cuál de ellas es más rápida y más costo-efectiva para la reducción de una cantidad significativa del tejido necrótico y/o esfacelado (<10%).

En la primera visita se recogerán datos sociodemográficos, personales y clínicos del participante (edad, sexo, peso, talla y características de las lesiones: etiología, localización, cantidad de tejido necrótico y/o esfacelado, ...). Se realizará una primera fotografía de la lesión para ser procesada y utilizarla de referencia para su comparación con las que se tomarán a posteriori en los días 8, 15, 22 y 30 desde el inicio del estudio.

Aquellos participantes que sean incluidos dentro del Grupo A recibirán la terapia con desbridamiento biológico, consistente en la aplicación en el lecho de larvas vivas confinadas dentro de un apósito (Biobag®). Cabe destacar que, en el caso de que se le asigne en el Grupo A, ni usted ni el profesional visualizarán ni manipularán de forma directa las larvas. A aquellos asignados en el Grupo B se les realizarán curas con pomada de colagenasa (Irujol®), denominado desbridamiento enzimático. El periodo en el que usted será partícipe de este estudio es de un total de 30 días. Las curas serán realizadas en un periodo de 48-72h para el Grupo B, y de 3 a 5 días en el Grupo A, siendo posibles curas extraordinarias en función de las necesidades de cada lesión e individuo. Se realizarán, además de la inicial descrita anteriormente, cuatro visitas de seguimiento los días 8, 15, 22 y 30 para tomar las fotografías pertinentes y obtener la información necesaria para la realización del estudio. En cada visita se preguntará sobre posibles complicaciones del procedimiento, limitaciones, aparición de dolor, etc.

Es importante resaltar que no va a recibir ningún fármaco específico ni se le modificará el tratamiento que usted toma habitualmente.

¿Cómo se asigna la intervención?

Si usted decide que desea participar voluntariamente en el estudio, el tipo de intervención que va a recibir se asignará al azar, es decir, ni usted ni el investigador decidirán el grupo al que va a pertenecer. La asignación al azar es aceptable porque ambos grupos son igualmente recomendables y no existe ningún ensayo que compare estas dos terapias. Este procedimiento es muy necesario para que los resultados del estudio sean válidos.

¿En qué consiste mi participación?

En primer lugar, y junto con la revisión de la historia clínica por parte de los profesionales que le van a tratar, usted habrá contestado a unas preguntas para determinar si cumple los requisitos del estudio.

Una vez que ha sido seleccionado su participación consistirá en:

- Asistir a las curas establecidas por su profesional de enfermería habitual, según los tiempos estipulados y cuando la lesión y usted lo requiera.
- Acudir a su Centro de Salud los días establecidos para el correcto seguimiento del estudio, los días 1, 8, 15, 22 y 30 desde el inicio del estudio, para la valoración de la lesión y la toma de fotografías.
- Autorizar a los investigadores el acceso a su historial médico con el fin de confirmar y actualizar la información médica necesaria para el estudio.
- Autorizar a los investigadores a crear un nuevo usuario en la herramienta de registro HELCOS, con el fin de llevar a cabo un seguimiento correcto y unificado para todos los pacientes. HELCOS es una herramienta en la que tanto el profesional de enfermería como usted, tendrán acceso a la evolución de su lesión. Se le proporcionará un código con el que usted podrá ver las imágenes y seguir los cambios en su herida a lo largo de todo el estudio.
- Declarar cualquier evento, signo o síntoma extraordinario claramente derivado de la terapia, o que usted asocie su aparición al inicio de la misma. Ejemplos (aumento del dolor, enrojecimiento e induración en la zona de la lesión, fiebre, cefaleas...)

¿Cómo se accederá a mi historial médico y con qué fines?

Al comienzo del estudio, los miembros del equipo investigador necesitarán poder acceder a su historia clínica para consultar sus datos sociodemográficos. En el resto del ensayo, se trabajará con la herramienta HELCOS anteriormente mencionada, donde sólo aparecerán aquellos datos de interés en la evolución de la lesión, por lo que su permiso para el acceso a su historia clínica personal se le será solicitado, junto con los motivos de la consulta, si se requiere. Su historia clínica se consultará en su centro asistencial habitual. En ningún caso se sacará el original del centro. En caso de ser necesario documentar información obtenida a partir de su historia clínica, se realizará una copia anónima.

Las personas que accederán a su historia clínica por cuenta del responsable del fichero serán los siguientes:

- El equipo investigador.

- Personal de enfermería perteneciente a su Centro de Salud, encargado de las curas
- Su médico de familia de su Centro de Salud.

¿Quién tiene acceso a mis datos personales y cómo se protegerán?

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su enfermera o médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código (código de identificación de HELCOS) y solo su enfermera del estudio y los colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. Los investigadores le garantizamos que su identidad no trascenderá al equipo clínico. Todos los datos que se obtengan de su participación en el estudio serán almacenados con un código y en un lugar seguro, de acceso restringido. En todo el proceso se seguirá la Ley de Protección de Datos (Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre) y otras leyes vigentes aplicables.

Los investigadores a menudo establecemos colaboraciones con otros investigadores de nuestro país u otros países. En estas colaboraciones, los datos que se transmitan en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su información personal quedará restringido al profesional del estudio y colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos, de acuerdo a la legislación vigente. Si usted lo autoriza, los datos clínicos encontrados durante el estudio y que sean relevantes para su salud le serán comunicados a través de su enfermera. Estos datos clínicos pueden ser resultados previstos en los objetivos del estudio o pueden ser hallazgos inesperados pero relevantes para su salud.

3. Beneficios y Riesgos derivados de su participación en el estudio

Su participación en el estudio puede conllevar ciertos beneficios. Su lesión puede terminar el estudio encontrándose libre de tejido desvitalizado, lo que le facilitará progresar a través de las fases de cicatrización hasta su cierre completo, aumentando así su calidad de vida. Además, tenga en cuenta que, participando, contribuye a aumentar el conocimiento basado en la evidencia de ambos tratamientos, lo que permitirá escoger la técnica que genere más beneficio a los individuos.

En cuanto a los riesgos derivados del uso de las larvas, puede aparecer dolor o escozor, picor y, en caso de que usted tome anticoagulantes orales, sangrado. En el uso de pomada de colagenasa, puede aparecer también dolor, escozor, irritación o enrojecimiento de la piel. También pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, daños en la piel perilesional si entra en contacto con la misma. Estos efectos se tendrán en cuenta a la hora de aplicar la terapia, y serán controlados y minimizados por su médico y enfermera.

4. Compensación económica

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación de este, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por los medicamentos que se suministren en el estudio.

5. Otra información relevante

Cualquier nueva información referente a los métodos utilizados en el estudio que se descubran durante su participación y que pueda afectar a su disposición a continuar en el estudio, se le será comunicado por su enfermera o médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos, y puede exigir la destrucción de toda la información recopilada durante su participación.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por las técnicas a estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos y el seguimiento

establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el ensayo siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en el Real Decreto.

Al firmar la hoja de consentimiento presente a continuación, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Los datos recogidos para el estudio se almacenarán en un fichero que se enviará a la Agencia Española de Protección de Datos. Con estos datos, los investigadores hacemos los análisis estadísticos pertinentes para poder extraer los resultados.

Este estudio ha sido sometido a aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de La Rioja (CEICLAR) que vela por la calidad científica de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en la comunidad. Este comité vigila para que la investigación que se hace con personas se haga de acuerdo con la declaración de Helsinki y aplicando la normativa legal vigente sobre investigación biomédica (ley 14/2007, de 3 de Junio de investigación biomédica) y ensayos clínicos (R.D. 223/2004 de 6 de Febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos).

Llegado este momento le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga las preguntas que considere oportunas. El equipo investigador le responderá lo mejor que le sea posible.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo: DESBRIDAMIENTO BIOLÓGICO FRENTE A DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO EN HERIDAS CRÓNICAS: COMPARACIÓN DE TIEMPO Y COSTOS

Yo, _____
_____ (Nombre y Apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con _____
_____ (Nombre del Investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando yo quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados enfermeros y en mi tratamiento médico

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Fecha

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del ensayo: DESBRIDAMIENTO BIOLÓGICO FRENTE A DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO EN HERIDAS CRÓNICAS: COMPARACIÓN DE TIEMPO Y COSTOS

Yo, _____(Nombre y Apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con _____(Nombre del Investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando así lo quiera el participante
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en sus cuidados enfermeros y en su tratamiento médico

En mi presencia se ha dado a _____(Nombre del Participante) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____(Nombre del Participante) participe en el estudio.

Firma del Representante

Fecha