



**Máster Universitario en Gestión Integral e  
Investigación en Heridas Crónicas  
Universidad de Cantabria**

*Curso académico 2021-2022*

**Eficacia del plasma rico en  
plaquetas en las úlceras  
venosas de difícil  
cicatrización frente al  
tratamiento convencional**

***EFFECTIVENESS OF PLATELET  
RICH PLASMA IN DIFFICULT  
HEALING VENOUS ULCERS  
COMPARED TO CONVENTIONAL  
TREATMENT***

***Realizado por Noemi Muñoz  
Gómez  
Tutorizado por Mónica Cueli Arce***

## **ÍNDICE GENERAL**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>PALABRAS CLAVE .....</b>	<b>7</b>
<b>1.INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA DE ESTUDIO .....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>21</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 HIPÓTESIS.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>22</b>
<b>3.1 TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2 UNIDAD DE ESTUDIO .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA .....</b>	<b>22</b>
<b>3.2.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....</b>	<b>23</b>
<b>3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>3.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....</b>	<b>25</b>
<b>3.6 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6.1 VARIABLES INDEPENDIENTES.....</b>	<b>26</b>
<b>3.6.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6.1.2 VARIABLES CONFUSORAS.....</b>	<b>26</b>
<b>3.6.1.3 VARIABLES DE COMORBILIDAD .....</b>	<b>26</b>
<b>3.6.2 VARIABLES DEPENDIENTES .....</b>	<b>27</b>
<b>3.7 MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.7.1 MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.7.2 INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>29</b>
<b>3.8 ANÁLISIS DE DATOS.....</b>	<b>31</b>
<b>3.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>32</b>
<b>4.PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>33</b>
<b>5.ANEXOS .....</b>	<b>34</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>41</b>

**Índice de abreviaturas**

PRP: Plasma Rico en Plaquetas

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

MEC: Matriz extracelular

AP: Atención Primaria

AE: Atención Especializada

TIS: Tarjeta individual sanitaria

SCS: Servicio Cántabro de Salud

TVP: Trombosis venosa profunda

IMC: Índice de Masa Corporal

ITB: Índice Tobillo-Brazo

UV: Úlceras venosas

Clasificación CEAP: Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Patofisiológica

TIMERS: Tejido no viable, Infección/inflamación, M (humedad), bordes Epiteliales, Regeneración/reparación del tejido, factores Sociales

CAH: Cura en ambiente húmedo

**Índice de tablas y anexos**

Tabla 1. Roles de las plaquetas

Tabla 2. Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) más importantes y sus funciones relevantes

Tabla 3. Papel de los PDGF en los procesos de cicatrización de heridas

Tabla 4. Clasificación CEAP

Tabla 5. Coste del Gel de PRP en dólares del Hospital Universitario de Rio de Janeiro

Anexo II: Informe de solicitud para la elaboración/uso de plasma rico en plaquetas y valoración posterior. Úlceras y heridas de mala evolución

Anexo III: Etiqueta identificativa bolsa de sangre

Anexo IV: Cuestionario Internacional de Actividad Física-Elderly (IPAQ-E)

Anexo V: Índice de Masa Corporal

Anexo VI: Escala de evolución de cicatrización RESVECH 2.0

Anexo VII: Escala Visual Analógica (EVA) del dolor

Anexo VIII: Índice Terapéutico para la Infección Local (TILI)

## **RESUMEN**

**Objetivos:** Comparar el tratamiento convencional frente a la aplicación del plasma rico en plaquetas, valorándose: nivel de dolor, eficacia de ambos tratamientos y episodios de infección.

**Metodología:** Consiste en un ensayo clínico aleatorizado de tipo experimental con simple ciego, y con dos grupos paralelos; un grupo experimental en el que se aplica el plasma rico en plaquetas junto con apósito secundario y vendaje multicomponente, y un grupo control en el que se aplica tratamiento convencional basado en la cura en ambiente húmedo y vendaje multicomponente. Se medirá en ambos grupos, la evolución de la cicatrización mediante la escala RESVECH 2.0, dolor mediante escala EVA e infección mediante signos clínicos de infección y cultivo.

Los pacientes seleccionados serán aquellos que pertenezcan al Servicio Cántabro de Salud (SCS) tanto de Atención Primaria (AP) como de Atención Especializada (AE) con tarjeta sanitaria individual (TIS) extraídos de la base de datos de 2018. De estos datos, se seleccionarán aquellos pacientes que presenten úlceras e insuficiencia venosas registrada en los programas informáticos de AP y AE, siguiendo unos criterios de exclusión y de inclusión establecidos, destacándose los de inclusión como: úlceras venosas de difícil cicatrización de más de 6 meses de evolución pese a tratamientos convencionales, un área de la lesión igual o mayor a 50 mm<sup>2</sup> y úlceras venosas diagnosticadas mediante la clasificación CEAP, ITB o arteriografía de miembros inferiores. El tamaño muestral calculado, es de 103 pacientes en el grupo experimental y 103 en el grupo control, estimándose una pérdida del 10% por causas imprevisibles como reacción vaso-vagal tras la primera exanguinotransfusión, abandono del estudio y fallecimiento, entre otros. Además, se pueden producir sesgos como el sesgo de información y sesgo de memoria, corrigiéndose mediante el ajuste de los cuestionarios administrados durante el estudio. También, para disminuir estimaciones subjetivas, será un mismo profesional el que evalúe todas las mediciones realizadas.

El análisis de los datos obtenidos se hará mediante el software estadístico SSPS 26.0, expresándose los datos de las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes; y para las variables cuantitativas en media, desviación estándar, rango y mediana. Se utilizará la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar la distribución de los grupos, fijándose un nivel de significación estadística en  $p < 0.05$ ; y el análisis por intención de tratar entre grupo que garantice la compatibilidad al azar. También, se verificarán las inconsistencias en los casos completados del estudio mediante un análisis por protocolo.

La evaluación de la cicatrización o resultado primario será comprobada mediante el cálculo de dos medias independientes, con una desviación estándar común de 9 semanas de estudio (0,9), para así detectar una diferencia mínima del 53,9% (0,53) y obtenerse un valor de 51 participantes en cada grupo.

***Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez***

Con respecto a los resultados secundarios, se evaluarán con el test de chi-cuadrado para variables cualitativas y la prueba de diferencias de medias para variables continuas.

***Plan de trabajo:*** El estudio tendrá una duración de 9 semanas compuesto de 3 ciclos de exanguinotransfusión (1 ciclo = 3 semana), siendo primero citado con el servicio de hematología para una valoración y firma del consentimiento informado. Después, cada ciclo se iniciará en las semanas 1, 4 y 6, extrayendo 150 cc de sangre para obtener 3 alícuotas que se aplicarán una por semana. La activación de cada alícuota en un coágulo de PRP, lo realizan los profesionales de enfermería participantes en el estudio y previamente adiestrados en el manejo de PRP.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To compare the conventional treatment against the application of platelet-rich plasma, assessing: level of pain, efficacy of both treatments and episodes of infection.

**Methodology:** It consists of a randomized clinical trial of experimental type with single blind, and with two parallel groups; an experimental group in which platelet-rich plasma is applied together with a secondary dressing and multicomponent bandage, and a control group in which conventional treatment based on healing in a moist environment and multicomponent bandage is applied. In both groups, the evolution of healing will be measured using the RESVECH 2.0 scale, pain using the VAS scale, and infection using clinical signs of infection and culture.

The selected patients will be those who belong to the Cantabrian Health Service (SCS) both Primary Care (PC) and Specialized Care (AE) with an individual health card (TIS) extracted from the 2018 database. From these data, will select those patients who present ulcers and venous insufficiency registered in the PC and AE computer programs, following established exclusion and inclusion criteria, highlighting those for inclusion such as: difficult-to-heal venous ulcers of more than 6 months of evolution despite treatment conventional, a lesion area equal to or greater than 50 mm<sup>2</sup> and venous ulcers diagnosed by CEAP classification, ABI or lower limb arteriography. The calculated sample size is 103 patients in the experimental group and 103 in the control group, estimating a loss of 10% due to unforeseeable causes such as vasovagal reaction after the first exchange transfusion, abandonment of the study and death, among others. In addition, biases such as information bias and memory bias can occur, correcting by adjusting the questionnaires administered during the study. Also, to reduce subjective estimates, it will be the same professional who will evaluate all the measurements made.

The analysis of the data obtained will be done using the statistical software SSPS 26.0, expressing the data of the qualitative variables in frequencies and percentages; and for the quantitative variables in mean, standard deviation, range and median. The Shapiro-Wilk test will be used to check the distribution of the groups, setting a level of statistical significance at  $p < 0.05$ ; and intention-to-treat between-group analysis to ensure random compatibility. Also, inconsistencies in the completed study cases will be checked using a per-protocol analysis.

The evaluation of healing or primary result will be verified by calculating two independent means, with a common standard deviation of 9 weeks of study (0.9), in order to detect a minimum difference of 53.9% (0.53) and a value of 51 participants was obtained in each group.

Regarding the secondary results, they will be evaluated with the chi-square test for qualitative variables and the mean difference test for continuous variables.

***Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez***

**Work plan:** The study will last 9 weeks, consisting of 3 cycles of exchange transfusion (1 cycle = 3 weeks), with the first appointment being made with the hematology service for an assessment and signing of the informed consent. Afterwards, each cycle will start at weeks 1, 4 and 6, extracting 150cc of blood to obtain 3 aliquots that will be used one per week. The activation of each aliquot in a PRP clot is carried out by the nursing professionals participating in the study and previously trained in the handling of PRP.

**PALABRAS CLAVE**

Plasma rico en plaquetas, Cicatrización, Úlceras venosas, Protocolo de tratamiento, Vendaje compresivo

**Keywords:** Platelet rich plasma, Wound healing, Varicose ulcers, Clinical protocols, Compression bandages

## **1.INTRODUCCIÓN**

La piel es el órgano más grande que tenemos los seres humanos con respecto al área de superficie que ocupa en nuestros organismos, siendo su función principal la de actuar como una barrera que proteja a los tejidos y órganos internos frente a la exposición de agentes externos como fuerzas mecánicas, físicas, traumáticas, térmicas, químicas, radiaciones, patógenos causantes de infecciones, entre otros.

Este amplio órgano, está constituido por tres capas, que son, la epidermis, dermis e hipodermis, mencionándose desde la más externa a la más interna. Cada capa está compuesta por diferentes estructuras con funciones concretas, como por ejemplo la hipodermis, encargada de ser una fuente de energía de reserva y factores de crecimiento para la dermis, entre otras funciones. <sup>(1,2)</sup>

Una herida se produce por la ruptura de la continuidad de las capas de la piel debido a lesiones causadas por agentes externos o desencadenada por alguna condición clínica que active la defensa orgánica para contraatacar. Esta ruptura puede llegar a afectar estructuras cutáneas más profundas como músculos, huesos y tendones.

Se pueden clasificar acorde a características tales como su evolución, pudiendo ser agudas o crónicas; si presentan infección, que puede ser limpia no contaminada, limpia contaminada, contaminada o infectada; según su profundidad y/o la causa, clasificándose en intencionada o no intencionada; y quirúrgica o traumática. <sup>(3)</sup>

La cicatrización de las heridas es un proceso complejo y dinámico con el que se pretende restaurar la integridad de la piel y prevenir la entrada de patógenos infecciosos mediante cuatro etapas secuenciales que se superponen en el tiempo. El tiempo de duración de cada etapa de cicatrización es variable, ya que depende de la presencia de diversos factores como la desnutrición, infección, insuficiencia venosa, isquemia, hipoxia de los tejidos, influyentes en el retraso de estas.

A continuación, se describirán brevemente las diferentes fases del **proceso de cicatrización** y sus estructuras más importantes a destacar:

- **Hemostasia:**

Es la primera etapa en la que se detiene el sangrado tras el daño tisular. Dentro de ella, se dan tres fases secuenciadas que son la vasoconstricción, hemostasia primaria (o formación del tapón plaquetario) y, la hemostasia secundaria (o refuerzo del tapón plaquetario). <sup>(1, 4, 5)</sup>

Durante la homeostasis, las plaquetas circulan alrededor de las células endoteliales sin mantener contacto con ellas, demostrando estas últimas, propiedades antitrombóticas en las que se produce óxido nítrico, prostaciclina y glucosaminoglicanos para así evitar la activación, unión y agregación plaquetaria. Por el contrario, si hay un daño tisular o condiciones particulares como una depleción del óxido nítrico, las plaquetas enriquecidas de ARNm (ácido ribonucleico mensajero) y receptores de superficie, originan una síntesis

directa de proteínas y agregados de las plaquetas, entre sus diversas funciones **(tabla 1)** <sup>(6)</sup>

Las plaquetas mediante la producción de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) activan a las células mesenquimatosas de los músculos lisos de las paredes de los vasos favoreciendo la vasoconstricción de los vasos sanguíneos cercanos al daño tisular. <sup>(1)</sup>

Con respecto a las PDGF, estas pueden ser macromoléculas (como las proteínas) o moléculas pequeñas (como las hormonas) cuya función va a ser la de estimular la reparación de tejidos mediante la deposición en la matriz extracelular, proliferación y diferenciación celular. Los gránulos y liberados por las plaquetas, se transportan dentro de las PDGF y proteínas bioactivas, desempeñando diferentes funciones **(tablas 2 y 3)**. <sup>(5, 6)</sup>

La liberación de estos factores de crecimiento plaquetarios es mucho más intensa durante la primera hora de la activación de las plaquetas. Sin embargo, estas continúan liberando PDGF durante 7 días, ejerciendo efectos paracrinos en otros tipos de células como células musculares, células endoteliales, monocitos y fibroblastos. <sup>(1)</sup>

- **Inflamación:**

En los primeros minutos tras una lesión, se va a producir el reclutamiento células inflamatorias como los neutrófilos mediante el aumento de  $Ca^{+2}$  intracelular en los bordes de la herida propagándose hasta el centro de esta. <sup>(1)</sup> También en un periodo de tiempo de 1 a 2 horas <sup>(8)</sup>, quimioatrayentes como el peróxido de hidrogeno ( $H_2O_2$ ), mediadores lipídicos, patrones moleculares asociados al daño (DAMP) y las quimiocinas liberadas por las células dañadas, contribuyen a este reclutamiento de neutrófilos. Según diversos estudios, se ha demostrado que una rápida producción de  $H_2O_2$  minimiza el riesgo de infección en la herida, activa la regeneración de queratinocitos, recluta neutrófilos y promueve la angiogénesis.

En esta fase, participan diversos tipos de células cuyo fin es prevenir las infecciones mediante el desarrollo de mecanismos inflamatorios. Se destaca de los neutrófilos su papel tan importante en esta fase, ya que destruyen amenazas infecciosas como bacterias, hongos, virus, desechos celulares a través de la liberación de gránulos tóxicos, que producen un estallido oxidativo que inicia la fagocitosis, además de generar trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Al día siguiente de producirse la herida, pueden constituir el 50% de todas las células presentes en la lesión.

Macromoléculas como la serina proteína elastasa que contiene un tipo de neutrófilo (neutrófilo con gránulos primarios), se ha observado en ensayos con ratones KO (ratones knockout o ratones modificados por ingeniería genética) que es poco eficaz a la hora de eliminar microorganismos, mientras que la

producción de enzimas proteolíticas derivadas de neutrófilos conduce a la división de factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento y matriz extracelular (MEC), alterando procesos vasculares, el flujo sanguíneo y causando daño tisular que es lo que se vería en una herida crónica.

Los neutrófilos, cuando ya han terminado “su trabajo” en la herida, mueren engullidos por los macrófagos (o eferocitosis) o abandonan el lugar del daño tisular mediante la migración intersticial dentro del tejido o reingresando al torrente sanguíneo en un proceso llamado “migración inversa de neutrófilos”; indicando que la inflamación de la herida está resuelta. Por lo que, un estado inflamatorio prolongado debido a la presencia de los neutrófilos retrasaría la cicatrización, dando lugar a la aparición de heridas crónicas como úlceras venosas, de pie diabético, arteriales, etc. <sup>(1)</sup>

Tras haber pasado de 48 a 72 horas desde que se produjo la herida, los macrófagos llegan a la zona para iniciar el desbridamiento de la herida, la regulación inflamatoria y el reclutamiento de fibroblastos y células endoteliales. Los macrófagos M2 (antiinflamatorio), contribuyen a la angiogénesis mediante la liberación de factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Como “dato curioso”, la alteración del número de macrófagos en el estado temprano de la herida se asocia a enfermedades fibróticas como cicatrices hipertróficas y queloides. <sup>(1,7)</sup>

- ***Proliferación celular y de matriz:***

Algunos autores la consideran la fase más importante del proceso de curación, ya que se lleva a cabo la formación de tejido de granulación, la angiogénesis y la inmunomodulación. Durante 3 días en el proceso de curación, la asociación que se da entre macrófagos y factores de crecimiento, mitógenos y angiogénicos; acciona el reclutamiento de fibroblastos y células epiteliales que sintetizan matriz extracelular nueva y ayudan a la contracción de la herida. Los fibroblastos reclutados y en su forma activa, comprenden casi la totalidad del tejido de granulación, sirviendo este, de soporte para otras células y componentes o incluso de nuevas estructuras como vasos sanguíneos y células inflamatorias. El tejido de granulación será reemplazado por tejido conectivo durante la remodelación de la lesión. Se requiere de ciertas condiciones como el mantenimiento de la homeostasis del oxígeno y de un aporte de nutrientes que fomenten la neovascularización.

Los fibroblastos pueden sintetizar colágeno y transformarse en miofibroblastos que son células especializadas en promover y facilitar la contracción de los bordes de la herida. Aunque no está claro si tras la resolución de una herida, los miofibroblastos pueden volver a su forma de fibroblastos en piel no lesionada,

apoyándose en estudios realizados con ratones murinos, que esto es lo que ocurre en problemas de fibrosis (como la cicatrización hipertrófica). <sup>(1,7)</sup>

- ***Maduración y remodelación de la herida:***

En esta última etapa, se contrae la herida para favorecer la epitelización y formación de cicatrices. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la fibronectina y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), favorecen la migración y proliferación de los fibroblastos, los cuales, comienzan este proceso sobre el tercer o cuarto día de la lesión y depositan colágeno en la matriz extracelular (MEC).

Las cicatrices se forman cuando el colágeno III se sustituye por un colágeno que presenta mayor resistencia a la tracción, siendo el colágeno I. La duración de esta fase va a depender de la gravedad de la herida, de las características individuales y la capacidad de cicatrización que tenga el tejido lesionado. La presencia de factores fisiopatológicos y metabólicos como la hipoxia, infección, isquemia tisular, desequilibrio del factor de crecimiento o trastornos metabólicos pueden influir considerablemente en el proceso de cicatrización. <sup>(1, 7, 8)</sup>

En la década de 1950 se utilizó por primera vez en la literatura el término de “herida crónica” para referirse a las heridas con una difícil cicatrización o que no seguían un proceso de cicatrización normal. Este término ha recibido varias críticas por su incertidumbre en cuanto a la duración de la cicatrización, destacando las definiciones de Martin y Nunan que definen a una herida crónica como un defecto de barrera que no ha cicatrizado en 3 meses; o Leaper y Durani que la definen como una herida que no se reduce del 20% al 40% de su tamaño después de 2 a 4 semanas pese a recibir tratamiento óptimo o cuando la curación es incompleta después de 6 semanas. De todas estas, se ha llegado a un consenso en el que se define a una herida crónica cuando no se consigue una cicatrización completa en 6 semanas o no se observa una respuesta positiva al cambio de tratamiento. <sup>(9)</sup>

Estas lesiones, tienen un gran impacto en la sociedad, gasto sanitario, salud y calidad de vida del paciente, llegando a tener una mortalidad y morbilidad significativa a nivel mundial. Su prevalencia mundial oscila entre el 1,9 y 13,1%, esperándose un aumento de su incidencia debido al envejecimiento de la población y al aumento de factores de riesgo cardiovasculares como el tabaquismo, la obesidad, el colesterol, la hipertensión y la diabetes. Casi el 10% de la población se estima que a lo largo de su vida desarrollaría una herida crónica, relacionado con una tasa de mortalidad del 2,5%. Según un artículo publicado, en Estados Unidos de 2 a 6 millones de personas presentan heridas crónicas, suponiendo un gasto sanitario de aproximadamente 25 mil millones de dólares al año. <sup>(10, 11)</sup>

Dolor crónico, depresión, ansiedad, pérdida de función y movilidad, estrés social, aislamiento, hospitalización prolongada... son consecuencias que puede tener la

presencia de heridas crónicas en la vida de los pacientes y de sus cuidadores, por lo que se debe prestar atención a su aparición.

Se ha descubierto que el aumento de metaloproteasas de matriz (concretamente MMP2 y MMP9) y la disminución del inhibidor tisular de metaloproteasas 1 (TIMP-1), se asocia a la duración y a la cronificación de las heridas crónicas. Al disminuir TIMP-1, aumenta la actividad colagenolítica que retrasa la cicatrización de las heridas. También se correlaciona con el aumento de la hipoxia tisular y las infecciones repetidas que favorecen la cantidad excesiva de enzimas proteolíticas, causando un déficit de factores de crecimiento y fibrina. <sup>(5)</sup>

Las heridas crónicas van a estar muy ligadas a la etiología que las cause como por ejemplo factores de riesgo cardiovasculares, estilos de vida, envejecimiento, dependencia, etc., destacando diferentes tipos de heridas crónicas, como: lesiones de miembro inferior (úlceras venosas, arteriales, de pie diabético), lesiones neoplásicas, lesiones asociadas a la dependencia (por presión, por humedad, por fricción, desgarros cutáneos, etc.) <sup>(12)</sup>

Dentro de la clasificación de las úlceras de miembro inferior acorde a su etiología, las úlceras venosas representan entre el 70 y 80% del total, debido a que son las más habituales en su diagnóstico, tratamiento y prevención de recidivas. Se estima que casi un tercio de estas se vuelven crónicas. <sup>(13, 14)</sup>

## **1.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA DE ESTUDIO**

A lo largo de los años, se han realizado estudios en los que se investiga su epidemiología en España, destacando el estudio DETECT-IVC realizado en 2001 y el DETECT-IVC de 2006, aunque los datos más actuales los podemos obtener de la CONUEI 2018 (Conferencia Nacional de consenso sobre las Úlceras de la Extremidad Inferior). A nivel nacional su prevalencia es del 0,5% al 0,8%, siendo aún más frecuentes en mujeres que en hombres (7 mujeres de cada 10 personas) y confirmándose que entre el 3 y el 5% de la población mayor de 65 años presentan úlceras venosas. En cuanto a su incidencia, se da entre 2 y 5 casos nuevos por 1000 personas y año. <sup>(13, 15, 16)</sup>

A nivel de Cantabria, apenas hay estudios que nos doten de datos en cuanto a su prevalencia tanto en Atención Primaria (AP) como Atención Especializada (AE). Tan sólo se ha encontrado una estimación en AE del número de pacientes con úlceras de miembro inferior del censo del 2012, siendo las úlceras venosas las de mayor frecuencia (1,6%), seguidas de las neuropáticas (1,42%), arteriales (0,76%) y de las mixtas (0,47%). Las úlceras venosas constituyendo un valor bruto total de 686 entre el Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV), Hospital de Sierrallana, Hospital de Tres Mares y Hospitalización Domiciliaria del HUMV). <sup>(17)</sup> El valor bruto refleja que el estado de un determinado total, este expresado en su forma original.

Las úlceras venosas, son más frecuente en mujeres debido a la mayor predisposición que presentan de desarrollar una insuficiencia venosa relacionada

con procesos biológicos y sus cambios fisiológicos como embarazos, mayor prevalencia de desarrollar problemas osteoarticulares y varices. Además, antecedentes familiares de insuficiencia venosa crónica o de trombosis venosa profunda (TVP), alteraciones en la coagulación, la exposición prolongada a estar en bipedestación o sedestación por situaciones que lo requieran y problemas asociados a enfermedades metabólicas en las que se presenta un Índice de Masa Corporal (I.M.C) elevado, como la obesidad, se consideran factores determinantes de padecer una insuficiencia venosa.

También se destaca la importancia de la presencia de enfermedades concomitantes como la hipertensión arterial, trombosis venosa profunda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y diabetes mellitus. <sup>(15)</sup> Estas repercuten negativamente en la función y anatomía del sistema vascular venoso y sus vasos linfáticos asociados, generando una incompetencia valvular venosa que disminuye parcial o totalmente el retorno venoso desde los miembros inferiores hasta el corazón. <sup>(18)</sup>

Las úlceras venosas (UV) son consecuencia de una insuficiencia venosa crónica a causa de una hipertensión venosa prolongada, en la que la hipoxia de los tejidos origina necrosis y ulceración. <sup>(19, 20)</sup>

Su diagnóstico se basará en realizar una anamnesis completa junto con un examen físico, además del uso de pruebas complementarias como el Índice Tobillo-Brazo (ITB), flebografía, entre otras. Se considera al ECO Doppler el Gold Standard con respecto a la flebografía, en cuanto a la detección del reflujo en cualquier segmento venoso, examinándose por completo el sistema venoso superficial, profundo, venas perforantes y comunicantes. <sup>(15, 16)</sup>

La escala más utilizada para clasificar la enfermedad venosa, tanto a nivel asistencial como en investigación es la clasificación CEAP, la cual, se introdujo en 1994 y fue revisada en 2004 por consensos internacionales, desglosando su acrónimo en: Clínica, Etiología, Anatomía y Pato-fisiología (**tabla 4**). <sup>(20)</sup>

Para abordar una lesión acorde a las características que presente tanto en su lecho y a nivel perilesional, se hace uso de un concepto definido en 2003 por la EWMA (European Wound Management Association) cuyo acrónimo en inglés es TIME. En este se valoran los siguientes parámetros: T (tejido no viable, tissue), I (infección/inflamación, infection/inflammation), M (humedad, moisture), E (bordes epiteliales, edges). Unos años más tarde, se introdujeron dos parámetros nuevos con los que se valoraría la regeneración/reparación del tejido (R) y los factores sociales (S), dando lugar al acrónimo TIMERS. <sup>(21)</sup>

El tratamiento convencional utilizado para las úlceras venosas se basa en terapia compresiva y en cura en ambiente húmedo. Con respecto a la terapia compresiva, se ha demostrado que influye positivamente en el proceso de cicatrización, ya que reduce la hipertensión venosa y el edema, además de ser un factor preventivo de

futuras recidivas. <sup>(16, 22)</sup> Según una revisión de Cochrane (2012), la terapia compresiva en úlceras venosas aumenta significativamente las tasas de curación con respecto al no comprimir, y que la alta compresión (>40 mmHg) es mejor que la baja compresión (<20 mmHg). <sup>(15)</sup>

Esta compresión se puede hacer mediante sistemas elásticos como las vendas y las medias (ortesis), sistemas de baja elasticidad y sistemas neumáticos. Las medias son bien “recibidas” debido a su comodidad, presión uniforme y aspecto cosmético. Sin embargo, se ha demostrado que los vendajes multicapa son muy efectivos, demostrándose una temprana curación en los que están formados por cuatro capas con respecto a los que llevan una compresión fuerte pero corta o de los de solo una capa. En cuanto a si estos vendajes multicapa están constituidos de materiales elásticos o inelásticos, se conoce que los sistemas de vendaje multicapa elástico, son los más efectivos con respecto a los que no tienen ese componente de elasticidad. <sup>(16)</sup>

Los vendajes utilizados en la terapia compresiva se clasifican según el tipo de presión que ejerce siendo de:

-Clase 3a: Vendas de compresión ligera, ejercen una presión de 14 a 17 mmHg en el tobillo cuando se aplican en espiral simple.

-Clase 3b: Vendas de compresión moderada, ejercen una presión de 18 a 24 mmHg en el tobillo cuando se aplican en espiral simple.

-Clase 3c: Vendas de compresión alta, ejercen una presión de 25 a 35 mmHg en el tobillo cuando se aplican en espiral simple.

-Clase 3d: Vendas de compresión muy alta, ejercen una presión de hasta 60 mmHg en el tobillo cuando se aplican en espiral simple. <sup>(23)</sup>

En cuanto a la cura en ambiente húmedo (CAH), se utilizan materiales como apósitos que mantengan un medio húmedo, facilitando el aporte de oxígeno y nutrientes al lecho de la herida. Esto influye positivamente en la acción de los fibroblastos encargados de la producción de colágeno, favorece el crecimiento del tejido de granulación y mejora la acción bacteriostática que acidifica el pH de la zona para proteger de agentes externos y patógenos. <sup>(24)</sup>

Otra terapia más innovadora, o que actualmente se está profundizando en ella, es la aplicación de hemoderivados como el plasma rico en plaquetas (PRP) en el lecho de la herida. Según datos obtenidos, las primeras aplicaciones de PRP datan de los años 80, aunque una década más tarde, se impulsaron con más fuerza, experimentando así, con diferentes técnicas de preparación y aplicación en el cierre de las heridas y en la disminución del dolor.

El PRP se produce a través de la aféresis o de varias centrifugaciones sucesivas de la sangre. Para que se considere un PRP, ha de tener al menos 2,5-1000x10<sup>3</sup> plaquetas/ $\mu$ L suspendidas en el plasma <sup>(25)</sup> (de 2 a 7 veces el valor basal),

significando que, si posee una menor o mayor concentración, podría o no tener efecto o tener efectos inhibitorios en la reparación de las heridas.<sup>(26)</sup> Se conoce que las plaquetas son ricas en factores de crecimiento y proteínas estructurales, además de estimular la producción de colágeno, favoreciendo así, la reparación, neovascularización y regeneración del tejido. Se ha observado que el PRP interviene en las diferentes fases del proceso de cicatrización como: reducción de la fase inflamatoria (disminuye el biofilm), formación del tejido de granulación, epitelización, proliferación, migración de queratinocitos y remodelación mediante la síntesis de MEC.<sup>(27, 28)</sup>

La procedencia del plasma rico en plaquetas puede ser autóloga (la sangre que se centrifuga es la del propio paciente), homóloga (la sangre es de otro paciente) y heteróloga (la sangre proviene de animales). Además, su administración en las heridas se puede dar en forma líquida o pasados 10 minutos, constituir un hidrogel que se aplicaría de manera tópica.<sup>(25)</sup>

Haciendo una búsqueda bibliográfica en los diversos recursos bibliográficos como PubMed, Cochrane, Cochrane Wounds, Cuiden, ScienceDirect, Lilacs, Scopus, en webs oficiales como la de la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas (AEEVH) o en revistas de dermatología como la International Wound Journal (IWJ) en un periodo comprendido entre 2017-2022, se han obtenido diversos resultados acerca de la aplicación del PRP en heridas crónicas.

Con respecto a las úlceras de miembro inferior, se han encontrado estudios que reconocen la evidencia científica de los beneficios que aporta el PRP en la cicatrización, tiempo, dolor e infección de una herida como, una serie de casos observacionales multicéntrico de 200 participantes con úlceras de diversas etiologías, en las que se aplicaba PRP tópico autólogo una o dos veces por semana, observándose a las 2,2 semanas que el 86,3% de las heridas redujeron su área de lesión a un 47,5%, mientras que el 90,5% de las heridas redujeron su volumen a un 63,3%. Se consideraron resultados muy estadísticamente significativos en las úlceras venosas, diabéticas y por presión con respecto a las de otra etiología ( $p=0,016$ ).<sup>(26)</sup>

Según un ensayo clínico prospectivo, homogéneo y aleatorizado en el Hospital Universitario de Kaunas en el que al grupo control ( $n=34$ ) se le aplicó un tratamiento convencional (apósito primario impregnado de parafina, apósito secundario y vendaje compresivo de estiramiento corto), mientras que al grupo experimental ( $n=35$ ) se le aplicó PRP autólogo junto con apósito primario impregnado de parafina, apósitos secundarios y vendaje compresivo de estiramiento corto durante un periodo de valoración de 8 semanas. En el grupo control había 23 úlceras de etiología mixta/venosa, 1 úlcera arterial, 3 de origen neuropática, 6 de origen traumático, 1 tras intervención quirúrgica; mientras que, en el grupo experimental, había 17 úlceras de origen mixto/venoso, 2 úlceras arteriales, 6 de origen neuropático, 7 de origen traumático, 2 de origen quirúrgico y 1 tras quemadura.

Los resultados obtenidos al finalizar el estudio fueron de un total de 25,71% de úlceras totalmente reepitelizadas frente al 17,64% de las del grupo control ( $p>0,05$ ). Además, se redujo el tamaño de la herida en el 52,35% de las úlceras del grupo experimental frente al 33,36% del grupo control ( $p=0,003$ ), mostrándose superioridad del PRP autólogo en la cobertura del lecho de la herida con tejido de granulación ( $p=0,001$ ). Aunque en este estudio, se observó una contaminación (pero sin complicaciones infecciosas) de la herida mayor en aquellas que se aplicó PRP autólogo, confirmándose esto, con diversos estudios recientes y una revisión sistemática de Conde-Montero et al. Este estudio, fue apoyado por referencias como un estudio piloto de 8 semanas de duración, publicado por Anitua et al., en el que el tamaño de la herida se redujo a un 72,9% en aquellos a los que se le administraba PRP autólogo ( $n=8$ ) frente al grupo control ( $n=7$ ) que tan solo se redujo en un 21,5%; o un ensayo clínico aleatorizado prospectivo publicado por Knighton et al., en el que se conseguía una reepitelización del 81% en heridas del grupo del PRP autólogo frente al 15% del grupo control. <sup>(29)</sup>

Un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y con doble ciego en el que participaron 60 pacientes (42 hombres y 18 mujeres con una edad media de 69,43 años) portadores de úlceras de miembro inferior (12 úlceras venosas, 12 úlceras arteriales, 30 úlceras diabéticas y 6 úlceras no curadas después de una lesión) con un área media de lesión de 14,51cm<sup>2</sup>, se dividieron en grupo experimental (30 participantes) y en grupo control (30 participantes). Al grupo experimental se aplicaba gel de plaquetas alogénico y al grupo control hidrogel placebo una vez por semana durante un periodo de 3 semanas y luego se valoraba a los 6 meses el efecto producido en ambos grupos. Los resultados obtenidos tras este tiempo fueron estadísticamente significativos con respecto al grupo control ( $p<0,05$ ), además de producirse en estos últimos, un 75% de maceración en la piel circundante pese a estar protegida con crema oleosa. <sup>(27)</sup>

Pero si se hace una búsqueda bibliográfica más acotada con respecto a un tipo de úlceras de miembro inferior en concreto como las úlceras venosas, se destacan mayores resultados de la aplicación de PRP en úlceras de pie diabético con respecto a estas. En rasgos generales, el PRP es beneficioso en cuanto a la cicatrización y el tiempo empleado, además de reducir el dolor neuropático y neurológico desarrollado en las úlceras de pie diabético. Aunque según estudios realizados con PRP tópico en humanos, se resalta la acción en la cicatrización y prevención de infecciones en las úlceras de etiología diabética con respecto a otros productos antisépticos, mientras que en las úlceras venosas se destaca la reducción del área de la lesión y mayor número de úlceras curadas. <sup>(28)</sup>

Con respecto a estudios realizados en úlceras de pie diabético en los resultados obtenidos, se ha observado un tamaño muestral mayor. Por ejemplo, un estudio aleatorizado y bajo consentimiento informado, realizado en el Hospital Universitario de Sri. Ramachandra con 120 pacientes, los cuales eran portadores de úlceras diabéticas sin cicatrizar durante 3 años pese a haber recibido tratamiento (2017-

2019). Al grupo experimental (n=60) se les aplicó un vendaje de PRP, mientras que al grupo control (n=60) un vendaje normal, examinándose cada semana y observándose una tasa de promedio de curación por semana significativa con respecto al grupo control. Por lo que se concluyó en los resultados del estudio, una reducción significativa del tamaño de la úlcera, la estancia hospitalaria y el coste para el paciente. <sup>(30)</sup>

Otro ensayo clínico aleatorizado de 110 participantes realizado por Jeong et al., con grupo control (n=48) y grupo experimental (n=52) en cuanto a la aplicación del PRP en úlceras diabéticas, también incidió en la curación completa de dichas úlceras, observándose la total curación del 83,1% de los pacientes del grupo experimental frente a los 42,1% del grupo control. <sup>(29)</sup> Una revisión sistemática de toda la literatura hasta 2018, incluyó 12 estudios de 1.051 participantes en úlceras de diferente etiología (sobre todo diabéticas), con un nivel de evidencia científica comprendido entre 1b-4a según el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. En 10 de esos 12 estudios, se utilizó PRP activado, mientras que en los otros dos L-PRF (Leucocitos-Fibrina Rica en Plaquetas), demostrándose un nivel de evidencia 1b a aquellas úlceras diabéticas a las que se le aplicó L-PRF autólogo semanalmente. <sup>(26)</sup>

Se ha hecho una recopilación de los estudios realizados y encontrados en úlceras venosas, aunque la literatura muestre que se necesitan de más estudios que certifiquen tanto los beneficios que se pueden extraer del PRP como del coste en dichas lesiones, siendo necesarios más estudios clínicos controlados y aleatorizados que establezcan una recomendación fuerte.

Un estudio prospectivo controlado en fase II y con un tamaño muestral de 23 participantes en los que se hizo tan solo una aplicación de PRP intralesional frente al tratamiento convencional, mostró una disminución significativa de la herida en ambos grupos, aunque sin diferencias significativas entre ambos ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, otro estudio prospectivo controlado con una muestra de 40 participantes, al grupo al que se le aplicó una dosis semanal de PRP directamente en la herida durante 6 semanas, obtuvo resultados muy significativos con respecto a la terapia convencional ( $p = 0,0001$ ), además de la disminución del dolor y de un efecto antibacteriano.

En otro estudio controlado y aleatorizado realizado durante 6 semanas con 40 pacientes portadores de úlceras venosas de 6 meses de evolución, se evaluó la aplicación de gel de L-PRP autólogo activado y administrado de forma tópica una vez a semana, frente a la terapia compresiva. Los resultados obtenidos fueron que el gel de L-PRP mejoró significativamente el área de la herida en un 67,6% de las úlceras a las que se le administró con respecto al 13,7% de aquellas a las que solo se les aplicó compresión ( $p = 0,0001$ ). También, se completó la cicatrización del 35% de los pacientes tratados con L-PRP, mientras que en el grupo control no se logró

curar al completo. Además, disminuyó el nivel de dolor, prurito y ardor asociado a la presencia de la úlcera.

Por otro lado, en cuanto a los estudios prospectivos no controlados se destacan 4 estudios. El primero, se trata de un prospectivo no controlado en el que se seleccionaron a pacientes que no respondían al tratamiento (n=11), a los que se les administraba una dosis de PRP a la semana durante 4 semanas por vía subcutánea y tópica en el área perilesional. A la octava semana, el 45% de heridas participantes cerraron por completo, mientras que las restantes cerraron en un 60%. El dolor disminuyó significativamente ( $p < 0,05$ ) por lo que mejoró el estado anímico y la calidad de vida de los pacientes frente al tratamiento previo antes del estudio. El segundo, un estudio con las mismas características de diseño que el anterior salvo el tamaño muestral elegido (n=26). En este se aplicó una dosis de PRP dentro de la lesión, disminuyendo en un 52% de los participantes la carga microbiana sin usar antibióticos, después de aplicarse tras una semana. Además, se produjo el cierre total de la herida a la semana en 10 pacientes. El único inconveniente que presentó fue que 2 pacientes presentaron recurrencia al cierre de la herida. En el tercer estudio de este tipo, intervinieron 17 participantes con una dosis semanal de PRP intralesión durante 6 semanas, produciéndose el cierre total en el 76% de los casos a 5,1 semanas y una disminución del dolor. En el cuarto estudio prospectivo no controlado, seleccionó a úlceras de diferente etiología (n=65), en el que se aplicaba el PRP una o dos veces por semana según la herida y el criterio médico. Mejoraron el 97% de las heridas en algún grado, mientras que el 84% redujeron su área en un 51% del total de superficie.

Con respecto a los estudios piloto, se destacan los siguientes: Un estudio en pacientes con SIDA con úlceras venosas que no mejoran en 3 meses (n=5). Se les aplica L-PRP directamente en la herida, favoreciendo la cicatrización en un 60% de los pacientes del estudio. Esto también se asoció con un aumento de la angiogénesis ( $p = 0,001$ ) y una disminución de la carga bacteriana generalizada de la herida. El siguiente estudio, se trata de un estudio piloto aleatorizado, controlado y prospectivo, en el que se pretende comparar el uso del gel de PRP frente al apósito hidrocoloide (n=9). Se observó que ambos tratamientos redujeron significativamente el tamaño de la herida ( $p < 0,01$ ), aunque en el tratamiento convencional fue superior ( $p < 0,01$ ), además de colonización bacteriana en ambos grupos.

En un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado en fase I/II (n=5), se comparó la aplicación de una dosis semanal de PRP frente a la terapia convencional durante 9 semanas. Los resultados obtenidos fueron un aumento en la calidad de vida en aquellos que fueron tratados con PRP. Sin embargo, en cuanto al cierre de la herida no hubo resultados significativos ( $p = 0,21$ ). Se infectaron 2 personas, cada una procedente de ambos grupos, pero se resolvió a la semana.

## ***Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez***

Un estudio retrospectivo y no controlado (n=24) en el que tan solo se realizó una administración de PRP era por vía tópica y subcutánea en el área perilesional, se redujo la herida en un 90% del total de esta en el 71% de los pacientes del estudio, mientras que en el 13% de los participantes restantes se produjo en un 80-90%. También, descendió el grado de dolor, así como el exudado y en un promedio de unas 8,2 semanas se produjo el cierre total de la úlcera. <sup>(25, 26, 31)</sup>

En el Servicio Cántabro de Salud (SCS) se desarrolló el 6 de marzo de 2017, un protocolo en el que se utiliza PRP autólogo, siendo una de sus aplicaciones en úlceras venosas. Este consiste en la extracción de 150 cc de sangre a pacientes con previo consentimiento informado e información, además de la obtención de datos a través de los programas informáticos utilizados en el SCS. La extracción de sangre se realizaría en los hospitales de la comunidad autónoma de Cantabria para su posterior transporte, conservación, tratamiento y administración al Banco de Sangre y Tejidos de Cantabria (BSTC). Por cada 150 cc de sangre extraída, se obtienen una media de 3 alícuotas de PRP, lo cual equivaldría a un coágulo de mínimo unos 50mm<sup>2</sup> de superficie. Es por esta razón, por la que se selecciona esta cantidad a extraer, para así evitar desechar el PRP sobrante.

Uno de los criterios de exclusión que se especifica es la insuficiencia cardiaca grave, ya que al extraer 150 cc de sangre puede provocar una reacción vaso-vagal y ocasionar una falta de perfusión a nivel cardiaco, empeorando la patología de base cardiaca del paciente. <sup>(32)</sup>

Con respecto a los costes que produce el PRP, los investigadores Burgos-Alonso et al., realizaron en España (2018) un estudio piloto de un ensayo clínico aleatorizado con análisis de minimización de costos durante 9 semanas, en el que se comparaba el gel del PRP (n=7) frente al tratamiento convencional (n=5). Dicho estudio obtuvo un nivel de evidencia (o grado de recomendación de Oxford) de 1b/A, mostrando que el coste del PRP fue de 163 ± 65,9€ [81,2 - 244,8] aplicado en el ámbito ambulatorio una vez por semana, con respecto al tratamiento convencional aplicado 2-3 veces por semana y suponiendo un gasto de 147,3 ± 29,7 € [110,4-184,2] (p=0,640). Con respecto al tiempo empleado en aplicar ambas terapias, se observó que para el gel PRP fueron 46,6 minutos y para el tratamiento estándar 21,7 minutos (p<0,001).

Un estudio comparativo con 81 participantes portadores de úlceras venosas de diferentes etiologías (8 úlceras venosas) tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, comprobó que el uso del PRP reducía la estancia media de atención sanitaria a 11 ± 2,5 días y con un coste de 785,25€. En el grupo control [gel de povidona yodada, spray Olasol (antiséptico y anestésico local), gel Actovegin (aumenta glucosa y oxígeno en el tejido celular acelerando el metabolismo del trifosfato de adenosina) se obtuvo una estancia hospitalaria media de 23,1 ± 1,5 días; suponiendo un coste de 1.649,02€.

Según un estudio económico, prospectivo y longitudinal, realizado en el Hospital Universitario de Rio de Janeiro, se estimaron los costes directos con respecto a recursos materiales y humanos, productos y servicios. Para ello, dividieron en etapa 1 (colecta de sangre) y etapa 2 (centrifugación de la sangre) los procedimientos a realizar y utilizaron la siguiente fórmula: Coste por sesión de PRP= Coste de A + B (Etapa 1) + Coste de A+B (Etapa 2); siendo A= recursos materiales y B= recursos humanos. Finalmente, se obtuvo un valor total del coste de PRP en un paciente de 4,88 dólares americanos, con una media de seis sesiones de 29,31\$US y un gasto total de los 18 participantes en el estudio de 527,52\$US (**tabla 5**).

Un 85,8% de los gastos totales de una sesión de PRP por participante se atribuye a los recursos humanos, en los que se incluye a profesionales que estén entrenados para el tratamiento y manipulación del PRP, además del kit para su preparación. El precio de un kit para preparar hasta 100 PRP en sistema cerrado con la centrifugadora y su material, oscila entre 811,35\$US a 929,95\$US en el mercado. Es por ello, por lo que seleccionar un kit acorde a la calidad-precio es una decisión importante.

Otro estudio transversal comparó el coste que supondría obtener PRP autólogo mediante la técnica de centrifugación única con respecto a los kits comerciales, observándose que se obtenía una media de plaquetas y leucocitos mayor que el de la sangre total con una única centrifugación. Esto demostró, que el PRP se puede obtener con recursos materiales disponibles en el ámbito sanitario y con una calidad semejante a la que proporcionan los kits comerciales, con un coste de 7,02\$US y un tiempo de preparación de 25-30 minutos desde la colecta de sangre hasta el producto final.

Por último, en un estudio realizado mediante el Modelo de Markov en un metaanálisis de 5 artículos, el coste de administrar PRP en úlceras de diferente etiología fue de 5.224€ frente a los 5.133€ del tratamiento estándar. Es muy importante mirar el coste sanitario de los recursos, aunque en este caso no haya mucha diferencia significativa; pero habría que poner en una balanza varios aspectos a valorar como: el tiempo empleado en cada cura, cuantos días a la semana se realiza, el valor de los materiales empleados que supone cada vez que se trata, el tiempo-evolución de la herida y la calidad de vida de los pacientes. Es por ello, por lo que, en este estudio aportado, aunque no haya diferencias significativas en cuanto al coste sanitario, sí hay diferencias en cuanto a que el uso de PRP supuso un 56% de probabilidad de cicatrización, frente al 31% de aplicar un tratamiento estándar. (28, 31)

## **1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Las úlceras venosas son una de las patologías más comunes que se pueden encontrar en el ámbito sanitario, por lo que sus prolongados tiempos de curación como su demanda de asistencia sanitaria puede generar abundantes costes sanitarios. Esto no solo repercute a la asistencia sanitaria a nivel poblacional, si no, ya llevándolo al ámbito personal de aquellas personas que las padecen, les afectan negativamente tanto en su calidad de vida como a la de su entorno. La cicatrización de heridas crónicas como las úlceras venosas, se considera un tema en el que aún quedan por explorar nuevas terapias o la aplicación de terapias avanzadas que podrían tener beneficios tanto en el tiempo como en el proceso de cicatrización. Si se mencionan terapias en las que el mismo paciente sea su “propia cura”, sin necesidad de ningún otro elemento, nada más que el material biológico extraído del propio paciente y tratado para luego aplicárselo se trataría de la terapia avanzada con PRP.

Esta terapia, se ha utilizado en la integración de injertos y en úlceras de diferente etiología como las úlceras diabéticas, en las que ha mejorado la calidad de vida de aquellos pacientes que las padecen en un periodo de 5 años. Es por ello, por lo que su técnica de preparación se considera eficiente, segura y de bajo coste. Se han encontrado diversos estudios que avalan dicha afirmación, aunque si se habla concretamente del coste-efectividad directo del PRP en úlceras venosas, la literatura revisada menciona que se necesitan de más estudios con una metodología firme que haga una recomendación más fuerte en este tipo de lesiones.

Para concluir, se ha observado en los estudios aportados anteriormente, que la producción y el uso de PRP supone un bajo coste con grandes beneficios para la cicatrización de heridas. Aunque en algunos casos suponga una “inversión” inicial, en cuanto a los recursos materiales necesarios y a la preparación de los profesionales en su manipulación, a la larga acortaría el tiempo de cicatrización y de tratamiento, además de beneficiar en la calidad de vida de los pacientes.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 HIPÓTESIS**

El Plasma Rico en Plaquetas es más eficaz en la cicatrización de úlceras venosas que el tratamiento convencional.

### **2.2 OBJETIVOS**

1. Comparar la eficacia del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en cuanto a la cicatrización de úlceras venosas complicadas frente al tratamiento convencional.
2. Comparar el nivel de dolor en el tratamiento de las úlceras venosas de difícil cicatrización con PRP frente al tratamiento convencional.
3. Comparar episodios de infección en el tratamiento de las úlceras venosas de difícil cicatrización con PRP frente al tratamiento convencional.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio experimental con grupo control (pacientes con tratamiento convencional basado en la cura en ambiente húmedo y vendaje multicomponente) y grupo experimental (pacientes en el que se aplica el PRP junto con apósito secundario y vendaje multicomponente).

### **3.2 UNIDAD DE ESTUDIO**

#### **3.2.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA**

Población del Servicio Cántabro de Salud (SCS) tanto de Atención Primaria (AP) como de Atención Especializada (AE) con asignación de tarjeta TIS (tarjeta individual sanitaria).

Según los datos extraídos de las bases de datos el 31/12/2018, existen 564.924 personas registradas por disponer de la tarjeta TIS en la Comunidad Autónoma de Cantabria. Las 564.924 tarjetas TIS registradas, se desglosarán en diferentes grupos acorde a la edad poblacional, siendo 123.565 aquellas personas mayores de 65 años. De esas 123.565 tarjetas TIS registradas, corresponden 67.776 al Área de Santander, 18.964 al Área de Laredo, 31.836 al Área de Torrelavega y 4.989 al Área de Reinosa.

Se destaca un total de 146.799 tarjetas TIS pertenecientes a mujeres mayores de 50 años, de las cuales 87.574 corresponden a aquellas con edades comprendidas entre los 50-69 años y el resto (59.225), a edades mayores o iguales a 70 años. De las 146.799 tarjetas totales registradas, 75.472 corresponden al Área de Santander, 33.342 al Área de Laredo, 33.342 al Área de Torrelavega y 4.643 al Área de Reinosa. <sup>(32)</sup>

En el estudio DETECT-IVC 2006, se observó que 82% de los encuestados presentaban factores de riesgo, causando que el 2,5% de los pacientes que acudían a consulta de su centro de AP desarrollasen una úlcera venosa. También que su riesgo de aparición es más frecuente en mujeres (2,8%) que en

hombres (1,8%), debido a que en estas se habían registrado más antecedentes familiares, sobrepeso, embarazos y a profesiones de riesgo con respecto a los hombres, que lo único a destacar fue la obesidad. Con esto se confirmó, que la prevalencia de las úlceras venosas era muy superior al estudio que se hizo en 2001. <sup>(16)</sup>

Este tipo de lesiones venosas, tienen una prevalencia a nivel nacional de 0,5% al 0,8%, siendo más frecuentes en mujeres que en hombres. Pueden ser tratadas tanto en AP como en AE, ya que en la AE podemos hablar de unidades de vascular o de cirugía dependiendo del centro de referencia de la población.

### **3.2.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Se seleccionará a pacientes con úlceras venosas atendidos en las unidades de Atención Especializada y Atención Primaria. Para dicha selección se accederá al sistema de registro según enfermedad, a través del sistema informático de Atención Especializada como el Altamira o el Visor Clínico a pacientes con episodios activos de Insuficiencia venosa (código CIE: I87.2) y úlcera venosa (código CIE: L97), mientras que en Atención Primaria se acceda a través del sistema informático AP-Cantabria, seleccionando pacientes con episodios activos de Insuficiencia venosa (código CIAP: K95) y úlcera venosa (código CIAP: S97) en los que se lleve a cabo el tratamiento de estas.

Una vez seleccionada la muestra se verificarán los criterios de inclusión según historia clínica para finalmente, proceder a la aleatorización de esta en dos grupos: Experimental y control. Al grupo experimental se le aplicará PRP junto con apósito secundario y vendaje multicomponente, mientras que al grupo control se le aplicará tratamiento convencional basado en la cura en ambiente húmedo siguiendo el acrónimo TIMERS y vendaje multicomponente.

Dichos criterios de inclusión del protocolo se verificarán mediante la citación de todos los pacientes en el servicio de hematología para que sean valorados con respecto a su estado de salud y la herida, portando un informe de valoración de la situación inicial de la herida (***anexo II***).

El hematólogo corroborará si el paciente es candidato a la aplicación de PRP, firme el consentimiento informado colgado en los soportes informáticos tanto de AE como de AP y sea citado de nuevo en su servicio. A aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca también serán valorados por el servicio de hematología, pese a tener el riesgo de padecer un episodio vaso-vagal en la primera exanguinotransfusión. Por lo que estos pacientes pueden ser excluidos del estudio a criterio de valoración de hematología.

Después acudirá citado al hospital de día médico en el que se extraerá 150 cc de sangre en una bolsa que presenta 21 cc de un anticoagulante llamado CPDA-1 (citrato fosfato dextrosa adenina), el cual es idóneo para exanguinotransfusiones. De estos 150 cc extraídos, se obtendrán por doble

centrifugación, tres alícuotas de aproximadamente 8 ml cada una. Con la doble centrifugación, se obtendrá una concentración muy alta de plaquetas en el PRP (unas 3 veces más al valor basal del paciente). Se congelarán las alícuotas a -20°C hasta su utilización (**anexo III**), por lo que no se deben trascurrir más de 6 horas tras su descongelación.

Se advertirá a los pacientes que no deben tomar AINEs las 48 horas anteriores a la exanguinotransfusión ya que interfieren en la función plaquetaria.

En el plazo de 48 horas posteriores a la exanguinotransfusión, se puede solicitar y proceder a la aplicación de la primera sesión con una alícuota de PRP.

Dicha alícuota se solicitará al banco de sangre mediante el volante de pruebas cruzadas y la evaluación estandarizada del proceso de aplicar hemoderivados. La enfermera participante en el estudio y previamente adiestrada en la preparación y aplicación del PRP, activará las plaquetas del PRP instilando 0,3 cc de cloruro de calcio al 10% por cada 1 cc de PRP <sup>(30)</sup>, calentando después al baño maría a 36°C hasta conseguir su precipitación y formación en un coágulo de PRP. Cada alícuota obtenida, puede constituir un coágulo de aproximadamente 50 mm<sup>2</sup>. <sup>(33)</sup>

El estudio tendrá una duración de 9 semanas en las que se valorará la evolución de la cicatrización, el nivel de dolor y los episodios de infección. Se realizará en 3 ciclos de exanguinotransfusión (1 ciclo = 3 semanas) en los que se aplicará una alícuota obtenida por cada semana, iniciándose cada ciclo en las semanas 1, 4 y 6 del estudio.

En cuanto a la aplicación del coágulo de PRP obtenido mediante cloruro de calcio al 10% y baño maría, se realizará de la siguiente manera: Primero, limpieza e higiene del lecho, borde y piel perilesional de la herida acorde al documento de consenso internacional “haciendo frente a las heridas de difícil cicatrización mediante una estrategia de intervención temprana contra el biofilm”, para prevenir una posible infección local. <sup>(34)</sup>

Posteriormente, se aplicará el PRP sobre el lecho de la herida, cubriéndose con una interfase de silicona y un apósito secundario como un alginato sin bordes. Se debe evitar aplicar un apósito baja adherente y con bordes, ya que los bordes del apósito podrían dañar la piel perilesional y arrastrar el coágulo de PRP. Es por ello por lo que el mismo vendaje multicomponente actuaría como sujeción ante el PRP, la interfase y el alginato.

### **3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con úlceras de etiología venosa diagnosticada por criterios clínicos (Clasificación CEAP) y verificado la ausencia de isquemia con ITB mayor o igual a 0,9 o a través de la arteriografía de miembros inferiores.
- La superficie de la lesión debe ser mayor de 50 mm<sup>2</sup>.
- Evolución de más de 6 meses de tratamientos convencionales incluyendo el vendaje multicomponente y cura en ambiente húmedo.

### **3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Enfermedad cardíaca grave, dependiendo de las circunstancias clínicas en el momento de la extracción.
- Personas que sufren una reacción vaso-vagal en la primera exanguinotransfusión.
- Personas con antecedentes de:
  - a. Hepatitis B (excepto personas que resulten negativas al antígeno de superficie de la hepatitis B-AgHBs).
  - b. Marcadores positivos para alguno de los siguientes:
  - c. Virus de la Hepatitis C (VHC), Virus de la inmunodeficiencia humana en fase III (VIH-III), Virus linfotrópico de células T Humanas de tipo I y II (HLTV I/II).
  - d. Personas con alteraciones hemáticas o de coagulación y enfermedades autoinmunes.
  - e. Personas con antecedentes de neoplasias en el lugar donde se va a aplicar el PRP.
  - f. Infección bacteriana activa en el momento de la aplicación.

### **3.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La prevalencia nacional de las úlceras venosas es de entre 0,5 y 0,8%. Según los diversos estudios realizados en la aplicación de PRP en úlceras venosas, se han tomado tamaños muestrales pequeños y oscilantes. Se cuenta con un estudio prospectivo no controlado (n=17) con un cierre total en el 76% de las lesiones venosas y disminución del dolor en las 5,1 semanas; o un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado con 40 participantes en el que se redujo significativamente el área de la herida en un 67,6% con respecto al 13,7% de las que solo se les aplicó el tratamiento convencional, es decir un 53,9% de diferencia respecto a la cicatrización con PRP, versus tratamiento convencional. (25)

Es por ello por lo que, para obtener resultados estadísticamente significativos, se tendría que escoger un tamaño muestral igual o mayor a 103 participantes tanto en el grupo control como en el experimental.

Para calcular el tamaño de la muestra que necesitamos, se utiliza la calculadora de tamaño muestral GRANMO. Se tomaría por riesgo alfa 0.05 y riesgo beta

0.20, la proporción tanto del grupo 1 como del 2 va a ser el porcentaje de curación previsto.

### **3.6 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES**

#### **3.6.1 VARIABLES INDEPENDIENTES**

##### **3.6.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

- **Edad: Por fecha de nacimiento**

*Definición operativa:* Tiempo que ha vivido una persona o ser vivo contando desde su nacimiento.

*Definición estadística:* Variable cuantitativa discreta

- **Sexo**

*Definición operativa:* Condición biológica que caracteriza a los individuos de una especie, distinguiéndose entre sexo masculino y sexo femenino.

*Definición estadística:* Variable cualitativa dicotómica

- **Nivel de estudios**

*Definición operativa:* Se define como el grado más elevado de enseñanza académica realizada o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos. Se clasifica en sin estudios/primaria incompleta, primaria, secundaria y universitario.

*Definición estadística:* Variable cualitativa dicotómica.

##### **3.6.1.2 VARIABLES CONFUSORAS**

- **Ejercicio físico diario**

*Definición operativa:* Actividad física que se requiere durante los que haces cotidianos de la vida diaria. Se pueden diferenciar en sentado, de pie, desplazamientos/cargas ligeras y cargas pesadas.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

- **Índice de Masa Corporal (I.M.C)**

*Definición operativa:* Parámetro antropométrico, obtenido el peso dividido por la talla elevada al cuadrado. Informa del estado nutricional, así como del exceso de grasa corporal, y determina si una persona adulta tiene bajo peso, peso saludable, si existe sobrepeso, u obesidad. Sus valores son:  $\leq 18,4$ ; entre 18,5 y 24,9; entre 25 y 27,9, entre 28 y 29,9, entre 30 y 34,9, entre 35 y 39,9;  $\geq 40$ .

*Definición estadística:* Variable cuantitativa continua.

##### **3.6.1.3 VARIABLES DE COMORBILIDAD**

- **Obesidad**

*Definición operativa:* Estado patológico que se caracteriza por un exceso o una acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

- **Hipertensión arterial**

*Definición operativa:* Problema de salud relacionado con la presión excesivamente alta de la sangre sobre la pared de las arterias.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

▪ **Diabetes Mellitus**

*Definición operativa:* Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglucemia). Se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

▪ **Insuficiencia Renal Crónica**

*Definición operativa:* Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso de años, expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

▪ **Insuficiencia Cardíaca**

*Definición operativa:* Fallo en la contracción del miocardio, ocasionando un desequilibrio entre la capacidad del corazón para bombear sangre rica en oxígeno al resto del organismo acorde a sus necesidades de manera eficiente.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

▪ **Trombosis Venosa Profunda (TVP)**

*Definición operativa:* Se produce cuando se forma un coágulo de sangre (trombo) en una o más venas profundas del cuerpo, generalmente en las piernas.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

### **3.6.2 VARIABLES DEPENDIENTES**

▪ **Evolución de la cicatrización:**

**Escala RESVECH 2.0 (Escala de Resultados Esperados de la Valoración y Evolución de la Cicatrización de Heridas crónicas)**

*Definición operativa:* Instrumento que sirve para evaluar y medir la evolución de las heridas hacia la cicatrización. Esta escala cuenta con 6 ítems: Superficie de la herida, bordes, tipo de tejido en el lecho de la herida, infección-inflamación (signos biofilm), exudado y profundidad/tejidos afectados.

*Definición estadística:* Variable cuantitativa continua.

▪ **Área de la herida**

*Definición operativa:* Superficie de la piel que ha sido dañada por agentes externos. Se calcula mediante el largo y el ancho de su extensión.

*Definición estadística:* Variable cuantitativa continua.

▪ **Dolor: Escala Visual Analógica (EVA)**

*Definición operativa:* Escala numérica que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad (0) y en el derecho la mayor intensidad (10). Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimétrica. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

*Definición estadística:* Variable cualitativa politómica.

▪ **Infección**

*Definición operativa:* Invasión, multiplicación y desarrollo de un microorganismo patógeno (bacterias, hongos, protozoos, virus, viroides y priones) dentro del organismo de una persona. Se mide a través de la observación de signos clínicos como: aumento de temperatura por encima de los valores normales (>37°C), enrojecimiento, secreción purulenta, inflamación y calor de la zona de la herida.

*Definición estadística:* Variable cualitativa nominal.

### **3.7 MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS**

#### **3.7.1 MÉTODOS DE RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos se realizará por el personal investigador participante en el estudio que será previamente entrenado en el manejo de los instrumentos de recogida de datos del proyecto de investigación.

Se realizará una valoración inicial coincidiendo con la firma del consentimiento informado en el que se recogerán tanto las variables sociodemográficas como las variables de comorbilidad obtenidas, mediante el registro de la historia clínica de los pacientes que van a participar en el estudio. Aquellos datos que no puedan ser recogidos a través de la historia clínica por un defecto en los registros serán completados en este mismo momento, así como el nivel de ejercicio físico y el I.M.C.

Los participantes del estudio que conforman la muestra se dividen en dos grupos homogéneos de manera aleatoria en cuanto a características (criterios de inclusión) y número de personas. El grupo control es aquel en el que se aplicará el tratamiento convencional, que consiste en realizar una cura en ambiente húmedo en la que se tendrá en cuenta el tipo de exudado (hidrogel en exudado escaso, alginato para exudado abundante-moderado e hidrofibra de hidrocólide para exudado moderado) y vendaje multicomponente; mientras que en el grupo experimental se aplicará PRP cubierto con mepitel junto con un alginato sin bordes y vendaje multicomponente según protocolo establecido. Antes de aplicar ambas terapias, el personal de enfermería participante en el estudio realizará la limpieza e higiene del lecho, bordes y piel perilesional de la herida.

La aplicación de ambas terapias se realizará con un enmascaramiento de simple ciego, en el que los investigadores, desconocen quien forma parte del grupo experimental y quien del grupo control. Para aplicar el coágulo de PRP en el grupo experimental, será necesario que los profesionales de enfermería adquieran destreza y conocimientos en cuanto a la preparación y aplicación del PRP, siendo conocedores de la activación de las plaquetas a través de la instilación de gluconato o cloruro de calcio al 10% para que después, sean calentadas al baño maría a una temperatura de 36°C.

La recogida de datos relacionados con la evolución de la cicatrización, el grado de dolor y la infección se realizará cada vez que se cambie y se realice la cura

en ambas terapias, es decir, cada 7 días (al retirar el vendaje multicomponente y levantar la cura de ambas terapias para curar de nuevo) durante las 9 semanas en las que tendría lugar el estudio. Se observará y valorará la evolución del área y del lecho de la herida, el nivel de dolor verbalizado y la presencia de infección mediante los instrumentos estipulados por los investigadores como cuestionarios, instrumentos antropométricos y escalas de valoración.

### **3.7.2 INSTRUMENTOS DE RECOGIDA DE DATOS**

1. **Ejercicio físico en el trabajo: Cuestionario Internacional de Actividad Física en personas mayores de 65 años (IPAQ-Elderly):** Se trata de un cuestionario de valoración de la actividad física en personas mayores de 65 años en su vida diaria, como en el trabajo, tiempo libre, casa, etc. El IPAQ-E, es una adaptación a este grupo de población realizada en Suecia de la versión corta del IPAQ, el cual, fue creado por expertos internacionales convocados por el Instituto Karolinska, la Universidad de Sídney, la Organización Mundial de la Salud (OMS), y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Tan solo se encuentra su versión en sueco e inglés; y su alfa de Cronbach es de 0,81-0,88. <sup>(35)</sup> La versión corta del IPAQ consta de 7 ítems, evaluados mediante cuestionarios hetero-administrados con preguntas con opciones de respuesta acerca de las actividades realizadas en los últimos 7 días, valorando la intensidad (leve, moderada o vigorosa), la frecuencia (días por semana) y el tiempo empleado en las actividades; al igual que el IPAQ-Elderly que consta de 4 ítems. La primera pregunta evalúa el tiempo que permanecen sentados, la segunda evalúa la actividad de caminar, la tercera valora las actividades moderadas y, por último, la cuarta las actividades vigorosas realizadas (**anexo IV**). <sup>(36)</sup>

Se consideran actividades moderadas aquellas que producen un incremento algo más fuerte de lo normal en la respiración, frecuencia cardiaca y sudoración durante al menos 10 minutos seguidos, siendo las actividades vigorosas aquellas en las que se produce un incremento mucho mayor que el anterior durante al menos 10 minutos. La actividad física semanal se puede medir en minutos-semana, minutos-día o Mets-min-semana (MMS), aunque actualmente no exista unanimidad de medida para puntuar este cuestionario.

Una vez respondido el cuestionario, se evaluará mediante la multiplicación de los Mets (Metabolic Equivalent of Task o Unidades de Índice Metabólico) por el tiempo (minutos) de la realización de la actividad en un día y por el número de días a la semana que se realiza. Los Mets-minutos se consideran los equivalentes en Kilocalorías para una persona de 60 kg (Kilocalorías=METS-minutos por peso en Kg/60Kg). Cada actividad va a tener un valor Mets, siendo: caminar (3,3 Mets), actividad física moderada (4 Mets) y actividad física vigorosa (8 Mets).

Con respecto a los valores obtenidos al multiplicar, se puede clasificar en: baja categoría (no realiza ninguna actividad física o no la suficiente), moderada

categoría (3 o más días de actividad vigorosa durante 20 minutos/día, 5 o más días de actividad física moderada durante 30 minutos/día, 5 o más días de una combinación de las 3 actividades o alcanzar un gasto energético de 600 Mets por minuto y a la semana), alta categoría (actividad vigorosa durante 3 días o más por semana con un gasto energético de 1500 Mets por minuto y semana, 7 o más días de una combinación de las 3 actividades o alcanzar un gasto energético de 3000 Mets por minuto y semana). Tiene resultados estadísticamente significativos con respecto a la fiabilidad y validez. <sup>(37)</sup>

Se trata de una medición indirecta, escala nominal.

2. **Índice de Masa Corporal o índice de Quetelet:** Fue creado por el estadístico Adolphe Quetelet, para valorar el estado nutricional de una persona a partir de su peso y la talla medido mediante una báscula con tallímetro bien calibrada. Tras saber peso y altura, se calculará el I.M.C mediante la operación  $I.M.C = \text{peso (en kg)} / (\text{altura en cm})^2$ . El valor mínimo es  $\leq 18,4$  y el máximo  $\geq 40$ , siendo el mínimo un bajo peso y el máximo obesidad (**anexo V**) <sup>(38)</sup>. Se trata de una medición directa, escala de razón.

3. **Evolución de la cicatrización:** Se medirá el área de la herida (largo y ancho) con una regla graduada (método Kundin) para posteriormente, calcular la superficie de esta, mediante la fórmula:  $\text{Superficie (cm}^2\text{)} = \text{Largo (cm)} \times \text{Ancho (cm)} \times 0,785$  <sup>(39)</sup>. Además, se utilizará el instrumento Escala RESVECH 2.0, el cual, se utiliza para valorar la cicatrización de heridas crónicas de cualquier etiología. Se trata de una escala producto de la revisión y actualización de la escala RESVECH 1.0, siendo creada por Juan Carlos Retrespo Medrano y con un alfa de Cronbach del 0,74. Consta de 6 ítems, evaluados a través de una escala Likert, obteniéndose una puntuación mínima de 0 y una máxima de 35 (**anexo VI**) <sup>(40)</sup>, con resultados de consistencia interna, fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio estadísticamente significativos. A mayor puntuación, peor estado de la lesión. <sup>(41)</sup> Se trata de una medición indirecta, escala ordinal.

4. **Dolor:** Se mide con la Escala Visual Analógica (EVA), publicada por Scott y Huskinson (1976) para tratar el dolor (en 1921 fue publicada por Hayer y Patterson para evaluar el estado anímico de los trabajadores de una empresa), y su alfa de Cronbach es de 0,90. El paciente, mediante una escala visual analógica de 10 centímetros, marcará el nivel de dolor que tienen comprendido entre el 0 (ausencia de dolor) y el 10 (dolor máximo), expresándose la intensidad del dolor en centímetros o milímetros (**anexo VII**) <sup>(42)</sup>. Tiene resultados estadísticamente significativos con respecto a la confiabilidad, validez ( $r=0,62$  a  $0,91$ ) y sensibilidad. <sup>(43)</sup> Se trata de una medición directa, escala ordinal.

5. **Infección:** Se determinará su presencia por sospecha diagnóstica mediante signos clínicos sutiles y clásicos de infección, confirmándose su presencia mediante la recogida de una muestra de cultivo de la herida por aspiración. Además, se hará uso del instrumento "índice terapéutico para la infección local" llamado TILI (Therapeutic Index for Local Infection), el cual, se ha desarrollado para una detección temprana de infecciones locales en heridas agudas y de

difícil cicatrización (**anexo VIII**). Surgió en el último consenso del IWII-WIC (International Wound Infection Inside-Wound Infection Continuum) que ha tenido lugar este año, cuyo objetivo era desarrollar una puntuación clínica fácil de usar como base para la toma de decisiones sobre la aplicación de terapia antiséptica o descolonización frente a este tipo de lesiones. Se establecen 6 criterios directos de infección local (eritema en piel circulante, calor, edema, induración o hinchazón, dolor espontáneo o dolor por presión, aumento o cambio de color u olor del exudado). La presencia de todos los criterios directos indica que se ha de iniciar un tratamiento antimicrobiano, al igual que si se presentan 3 indicaciones directas o 1 o más criterios de infección. <sup>(44)</sup> Se trata de una herramienta novedosa, por lo que se están planificando pruebas psicométricas. Se trata de una medición directa, escala de razón.

### **3.8 ANÁLISIS DE DATOS**

El análisis de datos será realizado por el investigador, el cual, desconoce la distribución de grupos debido a la aplicación de un simple ciego. Los datos recopilados, serán procesados mediante la versión 26.0 del software estadístico SPSS. Los datos se expresarán en frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas o categóricas; y en media, desviación estándar, rango y mediana para las variables cuantitativas. Aquellas variables discretas, las proporciones se estimarán con un intervalo de confianza del 95%, mientras que las variables continuas distribuidas de manera asimétrica, las medias se estimarán con sus medianas o desviación estándar y el rango intercuartílico. La normalidad en función de la distribución de los grupos se comprobará mediante el test de Shapiro-Wilk y se fijará un nivel de significación estadística en  $p < 0.05$ .

Para conseguir la compatibilidad de los resultados con la asignación al azar, se realizará un análisis estadístico por intención de tratar entre los grupos. También, se realizará un análisis por protocolo que verifique las inconsistencias a través del análisis de la sensibilidad sobre todos los casos completados.

Con respecto al resultado primario de evolución de cicatrización, la reducción del área de la herida a las 9 semanas en el grupo experimental en comparación con el grupo control, se establecerá una desviación estándar de 0,9 y una diferencia de puntuación del 53,9% (0,53); obteniéndose un valor de 51 participantes en cada grupo.

Para los resultados secundarios, las proporciones y las variables cualitativas se evaluarán mediante el test de chi-cuadrado y las variables continuas se evaluarán a través de la prueba de diferencia de medias (paramétrica o no paramétrica).

No se plantean análisis intermedios ni reglas formales de interrupción del estudio, ni se prevén problemas perjudiciales para los pacientes ya que el PRP

se ha probado anteriormente en pacientes con heridas de otra etiología como las úlceras de pie diabético sin desarrollarse efectos adversos graves. Aunque la exanguinotransfusión puede ocasionar una reacción vaso-vagal, la cual sería un criterio de exclusión del estudio.

### **3.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al tratarse de un estudio en el que se pretende comparar la eficacia de la terapia con PRP frente a la terapia convencional en un periodo de 9 semanas de duración y tanto el personal de enfermería como los participantes a los que se le aplica PRP y el tratamiento convencional, se ha de optar por un enmascaramiento de simple ciego, limitando al estudio a que tan solo el investigador desconozca quien pertenece al grupo experimental y quien al grupo control.

Además, también puede ocurrir que algunos pacientes no finalicen el estudio por diversos motivos como el abandono de manera voluntaria, empeoramiento de su estado de salud, infección y fallecimiento. Es por ello, por lo que puede existir una limitación con respecto a la información que proporcionan los pacientes por no recordarla bien (sesgo de información) a la hora de cumplimentar los cuestionarios autoadministrados. Por lo que puede ser que los cuestionarios no estén bien cumplimentados porque se les haya olvidado alguna actividad que sí han realizado y la han negado (sesgo de memoria), no se entiendan o estén despistados. Para intentar corregir este error, se ajustarán los cuestionarios con respecto al tamaño de la letra, idioma, vocabulario... para que lo entiendan todos los participantes del estudio. Se destaca un matiz con respecto a los cuestionarios autoadministrados, y es que, si en los pacientes seleccionados se encuentran personas que pese a estar el cuestionario adaptado en estructura y lenguaje a una población general y de edad avanzada, este pasará a ser hetero-administrado por el personal de enfermería responsable.

Las variables a medir tienen una estimación subjetiva que implica una alta variabilidad, por lo que para disminuirla un mismo profesional evaluara todas las mediciones que se realicen en el estudio.

Estimándose una pérdida del 10% del tamaño muestral, el número de participantes en el estudio sería de 103 en el grupo experimental y 103 en el grupo control, subsanándose así esa supuesta pérdida por las circunstancias anteriormente comentadas.

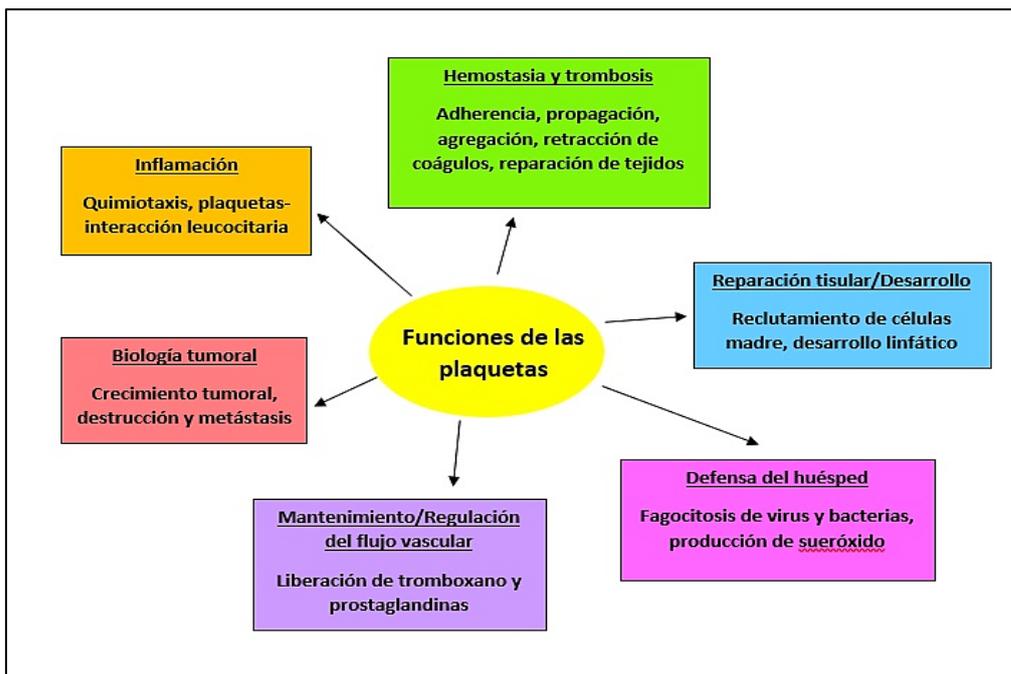
**Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización  
frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez**

**4.PLAN DE TRABAJO**

PROFESIONALES IMPLICADOS:	ACTIVIDADES:	2022										2023							
		MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO
	PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN AL COMITÉ DE ETICA																		
	RESPUESTA DEL COMITÉ DE ETICA Y MODIFICACIONES																		
ADMINISTRATIVOS DEL SCS	RECLUTAR PERSONAS >65 AÑOS CON TARJETA TIS																		
PROFESIONALES DE MEDICINA Y ENFERMERIA DE LAS UNIDADES DE HERIDAS CRÓNICAS DE AE Y AP	-RECOPIRAR PACIENTES CON ÚLCERAS VENOSAS MEDIANTE HISTORIA CLÍNICA - INFORME DE VALORACION INICIAL DE LA HERIDA																		
PROFESIONALES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA	VALORAR EN CONSULTA AL PACIENTE Y FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO																		
	SELECCIÓN DE INVESTIGADORES, ADIESTRAMIENTO EN EL MANEJO DE LOS CUESTIONARIOS																		
PROFESIONALES DE ENFERMERÍA DE LOS CENTROS SANITARIOS DE EXTRACCIÓN DE REFERENCIA	EXTRACCIONES SANGUINEAS																		
PROFESIONALES DE ENFERMERÍA DE LAS UNIDADES DE HERIDAS DE AP Y AE	ADIESTRAMIENTO EN LOS CUESTIONARIOS, APLICACIÓN DEL PRP Y CURA SEGÚN PROTOCOLO MANEJO DE LO APRENDIDO																		
BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS CANTABRIA (BSTC)	RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE EXTRACCIONES SANGUÍNEAS EN PRP																		
INVESTIGADORES DEL ESTUDIO	RECOGIDA DE DATOS																		
ESTADÍSTICO	ANÁLISIS DE DATOS																		
INVESTIGADORES DEL ESTUDIO	INFORME DE RESULTADO Y CONCLUSIONES																		

## 5. ANEXOS

**Tabla 1. Roles de las plaquetas.**



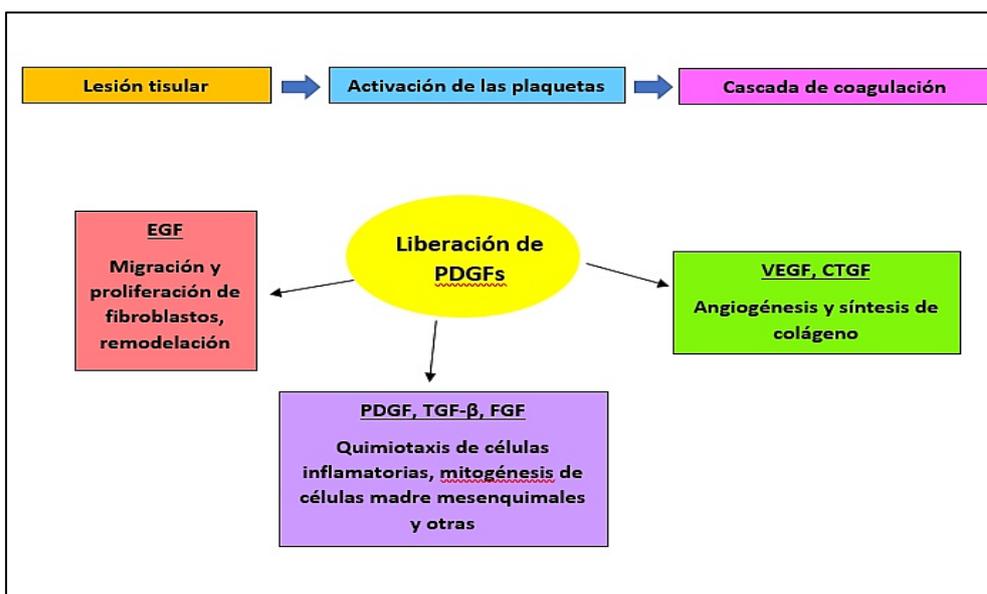
Piccin A, Di Pierro AM, Canzian L, Primerano M, Corvetta D, Negri G, et al. Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. Blood Transfus. 2017.

**Tabla 2. PDGF más importantes y sus funciones relevantes.**

<b>Factor de crecimiento derivado de plaquetas</b>	<b>Funciones más representativas</b>
<b>PDGF</b>	Promueve la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos; reepitelización, formación de matriz y remodelación
<b>TGF-<math>\beta</math> (factor de crecimiento transformante-<math>\beta</math>)</b>	Inhibición de la proliferación de macrófagos y linfocitos, proliferación de células madre mesenquimales, quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, formación de matriz
<b>FGF (factor de crecimiento de fibroblastos)</b>	Efecto mitogénico sobre fibroblastos, células endoteliales, condroblastos de células madre mesenquimales, osteoblastos; promueve la angiogénesis
<b>FEAG (factor de crecimiento epidérmico)</b>	Promueve la migración y proliferación de fibroblastos
<b>VEGF (factor de crecimiento vascular-endotelial)</b>	Promueve la angiogénesis y aumenta la permeabilidad de los vasos
<b>CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo)</b>	Promueve la adhesión plaquetaria, la migración de glóbulos blancos y la angiogénesis; también regula la síntesis de colágeno

Conde-Montero E, de la Cueva Dobao P, Martínez González JM. Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date. *Chronic Wound Care Management and Research*. 2017.

**Tabla 3. Papel de los PDGF en los procesos de cicatrización de heridas.**



Piccin A, Di Pierro AM, Canzian L, Primerano M, Corvetta D, Negri G, et al. Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. Blood Transfus. 2017.

**Tabla 4. Clasificación CEAP.**

Clasificación Clínica, Etiológica, Anatómica y Patofisiológica (CEAP)								
Grado Clínico*								
C								
	C0	C1	C2	C3	C4a	C4b	C5	C6
E	Etiología (Congénita (Ec), Primaria (Ep), Secundaria (Es), Sin causa identificada)							
A	Extensión Anatómica (Sistema Venoso Superficial (As), Perforante (A+ nº de las perforantes afectadas) Profundo (Ap), o Sin Identificar)							
P	Fisiopatología (Reflujo (Fr), Obstrucción (Fo), Ambos (Fr+Fo), Sin Identificar).							
* Para la presencia de síntomas (S, sintomáticos) o ausencia de los síntomas (A, asintomáticos), por ejemplo, C2A o C5S. Los síntomas incluyen dolor, opresión, irritación de la piel, pesadez, calambres musculares y otras quejas atribuibles a la disfunción venosa.								

Miquel Abbad C, Rial Horcajo R, Ballesteros Ortega MD, García Madrid C. Guías-Practica-Clinica-Enfermedad-Venosa-Cronica\_431 [Internet]. Servier. IDMédica, editor. Torrejón de Ardoz; 2015.

**Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez**

**Tabla 5. Coste del gel de PRP en dólares del Hospital Universitario de Rio de Janeiro.**

	Costo del Gel de Plasma Rico en Plaquetas en el Hospital Universitario*						Costo del gel de PRP <sup>†</sup>
	Etapa 1 – Colecta de sangre			Etapa 2 – Centrifugación de la sangre			
	Recursos Materiales	Recursos Humanos	Total	Recursos Materiales	Recursos Humanos	Total	
Una sesión por participante	0.57	0.67	1.23	0.69	2.96	3.65	4.88
Seis sesiones (media)	3.39	4.02	7.41	4.16	17.73	21.90	29.31
Desvío Padrón	0.19	0.81	0.95	0.16	1.26	1.31	1.64
Mínimo	2.80	3.00	5.97	3.50	14.67	18.87	25.80
Máximo	3.80	6.50	10.30	4.20	20.67	24.87	32.23
Costo total de los 18 participantes	61.05	72.33	133.38	74.95	319.19	394.14	527.52

\*Cotización realizada en 06 de septiembre de 2018, US\$1.00 = R\$4.14; <sup>†</sup>PRP = Plasma Rico en Plaquetas

Oliveira BGRB de, Carvalho MR de, Ribeiro APL. Custo e efetividade do Plasma Rico em Plaquetas na cicatrização de úlcera varicosa: Metanálise. Rev Bras Enferm [Internet]. 2020

**Anexo II: Informe de solicitud para la elaboración/uso de plasma rico en plaquetas y valoración posterior. Úlceras y heridas de mala evolución.**



**Anexo II**



**INFORME DE SOLICITUD PARA LA ELABORACIÓN / USO DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y VALORACIÓN POSTERIOR. ÚLCERAS Y HERIDAS DE MALA EVOLUCIÓN**

**Datos del paciente**

Primer Apellido:  Segundo Apellido:  Nombre:

Fecha nacimiento:  N° SS:  CIP:

Domicilio:  Teléfono:  Población:

**Datos del médico prescriptor**

Nombre:  Apellidos:  Típo. Contacto:

CENTRO SANITARIO: Hospital  Servicio: **HL ANALISIS CLINICOS**

Atención Primaria  Centro: **ALTAMIRA**

Fecha de Solicitud:  Motivo: **Heridas quirúrgicas con pérdida de sustancia de mala evolución**  
**Úlceras venosas de mala evolución**

Fecha de Extracción:

(se acompaña de consentimiento informado)

**Factores de riesgo vascular:** Diabetes, Fumador, HTA, Insuficiencia Cardíaca

**Medicación:** Toma AINES, Toma antiagregantes

**Tipo de herida:** Mixta, Vascular, Venosa

**Tiempo de evolución:** de 6 meses a 1 año, 1- 3 años, > 3 años

Dr.

Santiago Abad Repiso, Dña. Paz Álvarez García, Dra. Ana Arnaiz García, Dr. José Luis Arroyo Rodríguez, Dña. Soraya Cabrero Puente, Dr. Miguel Ángel Cortés Vázquez, Dr. Víctor de Diego Gutierrez, D. Raúl Fernández Carreras, Dra. Susana Fernández Iglesias, Dña. Estrella Furelos Núñez, Dr. Francisco Javier Gómez Cimiano, Dr. José Ignacio Gutiérrez Revilla, Dr. Jesús Manso Pérez-Cossío, D. Roberto Moreta Sánchez, Dra. M<sup>a</sup> del Mar Navarro Córdoba, Dr. Balbino Núñez López, Dr. José Ignacio Olalla Antolín, Dr. Iñigo Romón Alonso. Protocolo PRP en el SCS. 2017.

**Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez**

**Anexo III: etiqueta identificativa bolsa de sangre.** En lugar de DNI se pondrá el CIP, que es el número de identificación del paciente en el Servicio Cántabro de Salud

E000316 200005

BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA  
H.Sta.Cruz LIENCRES 39120 CANTABRIA

**A**

**Rh(D) Positivo**  
Escriu. AntiC Irregulares NEG

0161051200  
Extraído el 14 abr 2016

PRPAAA0  
PRP AUTO  
**AUTOLOGO**

Mantener congelado (-20°C) hasta su uso.  
Uso local  
NO APTO PARA TRANSFUNDIR

Volumen: 100 ml. Hb: 12 Hto: 30  
Leucocitos: 80 Plaquetas: 100

AgsHB, AcVHC, Ac VIH, NAT VHC, VHI, VHB y Sífilis Negativos.

0171042359 FECHA DE CADUCIDAD  
14 abr 2017

**SOLO PARA  
USO AUTOLOGO  
DEL RECEPTOR**

APELL1 APELL2,  
D. PRUEBA  
DNI: 200005 NHC:123456  
Fecha Nacimiento: 10/10/1987

Dr. Santiago Abad Repiso, Dña. Paz Álvarez García, Dra. Ana Arnaiz García, Dr. José Luis Arroyo Rodríguez, Dña. Soraya Cabrero Puente, Dr. Miguel Ángel Cortés Vázquez, Dr. Víctor de Diego Gutierrez, D. Raúl Fernández Carreras, Dra. Susana Fernández Iglesias, Dña. Estrella Furelos Núñez, Dr. Francisco Javier Gómez Cimiano, Dr. José Ignacio Gutiérrez Revilla, Dr. Jesús Manso Pérez-Cossío, D. Roberto Moreta Sánchez, Dra. Mª del Mar Navarro Córdoba, Dr. Balbino Núñez López, Dr. José Ignacio Olalla Antolín, Dr. Iñigo Romón Alonso. Protocolo PRP en el SCS. 2017.

**Anexo IV: Cuestionario Internacional de Actividad Física Mayores de 65 años (IPAQ-E).**

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE

Name..... Sex (F/M) Age.....yrs

*We are interested in finding out about the kinds of physical activities that people do as part of their everyday lives. The questions will ask you about the time you spent being physically active in the last 7 days.*

*Please answer each question even if you do not consider yourself to be an active person.*

*To describe the intensity of the physical activity, two terms (Moderate and Vigorous) are used:*

*Moderate activities refer to activities that take moderate physical effort and make you breathe somewhat harder than normal.*

*Vigorous physical activities refer to activities that take hard physical effort and make you breathe much harder than normal.*

*Thank you for participating!*

*1. The first question is about the time you spent sitting during the last 7 days. Include time spent at work, at home, while doing course work and during leisure time. This may*

**Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez**

include time spent sitting at a desk, visiting friends, reading, or sitting or lying down to watch television.

During the last 7 days, how much time did you spend sitting during a day?

\_\_\_\_ hours \_\_\_\_ minutes

---

2 Think about the time you spent walking in the last 7 days. This includes at work and at home, walking to travel from place to place, and any other walking that you might do solely for recreation, sport, exercise, or leisure.

During the last 7 days, on how many days did you walk for at least 10 minutes at a time?

\_\_\_\_\_ Days  How much time did you usually spend walking on one of those days?  
or  
 No day \_\_\_\_\_ hours \_\_\_\_ minutes

---

3. During the last 7 days, on how many days did you do moderate physical activities like gardening, cleaning, bicycling at a regular pace, swimming or other fitness activities.

Think only about those physical activities that you did for at least 10 minutes at a time. Do not include walking.

\_\_\_\_\_ Days  How much time did you usually spend doing moderate physical activities on one of those days?  
or  
 No day \_\_\_\_\_ hours \_\_\_\_ minutes

---

4. During the last 7 days, on how many days did you do vigorous physical activities like heavy lifting, heavier garden or construction work, chopping woods, aerobics, jogging/running or fast bicycling?

Think only about those physical activities that you did for at least 10 minutes at a time.

\_\_\_\_\_ Days  How much time did you usually spend doing vigorous physical activities on one of those days?  
or  
 No day \_\_\_\_\_ hours \_\_\_\_ minutes

## Eficacia del plasma rico en plaquetas en las úlceras venosas de difícil cicatrización frente al tratamiento convencional | Noemi Muñoz Gómez

### Anexo V: Índice de Masa Corporal.

Clasificación del IMC	
Insuficiencia ponderal	< 18.5
Intervalo normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	≥ 25.0
Preobesidad	25.0 - 29.9
Obesidad	≥ 30.0
Obesidad de clase I	30.0 - 34.9
Obesidad de clase II	35.0 - 39.9
Obesidad de clase III	≥ 40.0

Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus [Internet]. Estados Unidos; [Citado 15 de junio de 2022].

### Anexo VI: Escala de evolución de cicatrización RESVECH 2.0

Anexo 1: Escala RESVECH 2.0									
Ítems	Medida 0	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Ítems	Medida 0	Medida 1	Medida 2	Medida 3
<b>1. Dimensión de la lesión</b>					<b>5. Exudado</b>				
0. Superficie = 0 cm <sup>2</sup>					3. Seco				
1. Superficie < 4 cm <sup>2</sup>					0. Húmedo				
2. Superficie = 4 ≤ 16cm <sup>2</sup>					1. Mojado				
3. Superficie = 16 ≤ 36cm <sup>2</sup>					2. Saturado				
4. Superficie = 36 ≤ 64cm <sup>2</sup>					3. Con fuga de exudado				
5. Superficie = 64 ≤ 100cm <sup>2</sup>					<b>6. Infección/inflamación (signos-Biofilm)</b>				
6. Superficie ≥100 cm <sup>2</sup>					6.1. Dolor que va en aumento (Sí = 1, No = 0)				
<b>2. Profundidad / Tejidos afectados</b>					6.2. Eritema en la perilesión (Sí = 1, No = 0)				
0. Piel Intacta (cicatrizada)					6.3. Edema en la perilesión (Sí = 1, No = 0)				
1. Afectación de la dermis-epidermis					6.4. Aumento de la temperatura (Sí = 1, No = 0)				
2. Afectación del tejido subcutáneo (tejido adiposo sin llegar a la fascia del músculo)					6.5. Exudado que va en aumento (Sí = 1, No = 0)				
3. Afectación del músculo					6.6. Exudado purulento (Sí = 1, No = 0)				
4. Afectación de hueso y/o tejidos anexos (tendones, ligamentos, capsula articular o oscura negra que no permite ver los tejidos debajo de ella)					6.7. Tejido friable o que sangra con facilidad (Sí = 1, No = 0)				
<b>3. Bordes</b>					6.8. Herida estancada, que no progresa (Sí = 1, No = 0)				
0. No distinguibles (no hay bordes de herida)					6.9. Tejido compatible con Biofilm (Sí = 1, No = 0)				
1. Difusos					6.10. Olor (Sí = 1, No = 0)				
2. Delimitados					6.11. Hiperganulación (Sí = 1, No = 0)				
3. Dañados					6.12. Aumento del tamaño de la herida (Sí = 1, No = 0)				
4. Engrosados ("envejecidos", "avertidos")					6.13. Lesiones satélite (Sí = 1, No = 0)				
<b>4. Tipo de tejido en el lecho de la herida</b>					6.14. Palidez del tejido (Sí = 1, No = 0)				
4. Necrótico (escara negra seca o húmeda)					<b>PUNTUACIÓN TOTAL DE CADA SUB-ÍTEM</b>				
3. Tejido necrótico y/o estacelos en el lecho					<b>PUNTUACIÓN TOTAL (máx. = 35, mín. = 0)</b>				
2. Tejido de granulación									
1. Tejido epitelial									
0. Cerrada/cicatrización									

Ibars-Moncasi, P; San Sebastián-Domínguez, J.A; Soldevilla-Agreda, JJ. Conjunto Mínimo Básico de Datos en Registros de Úlceras por Presión (CMBD-UPP). Serie de Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº11. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.

**Anexo VII: Escala Visual Analógica (EVA) del dolor**

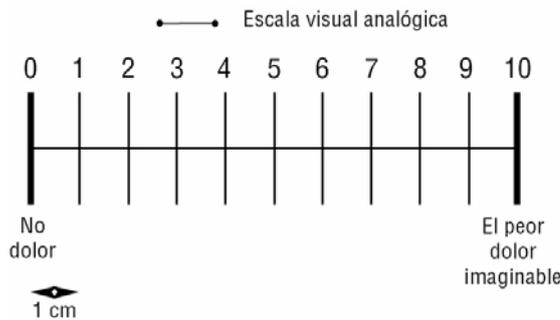
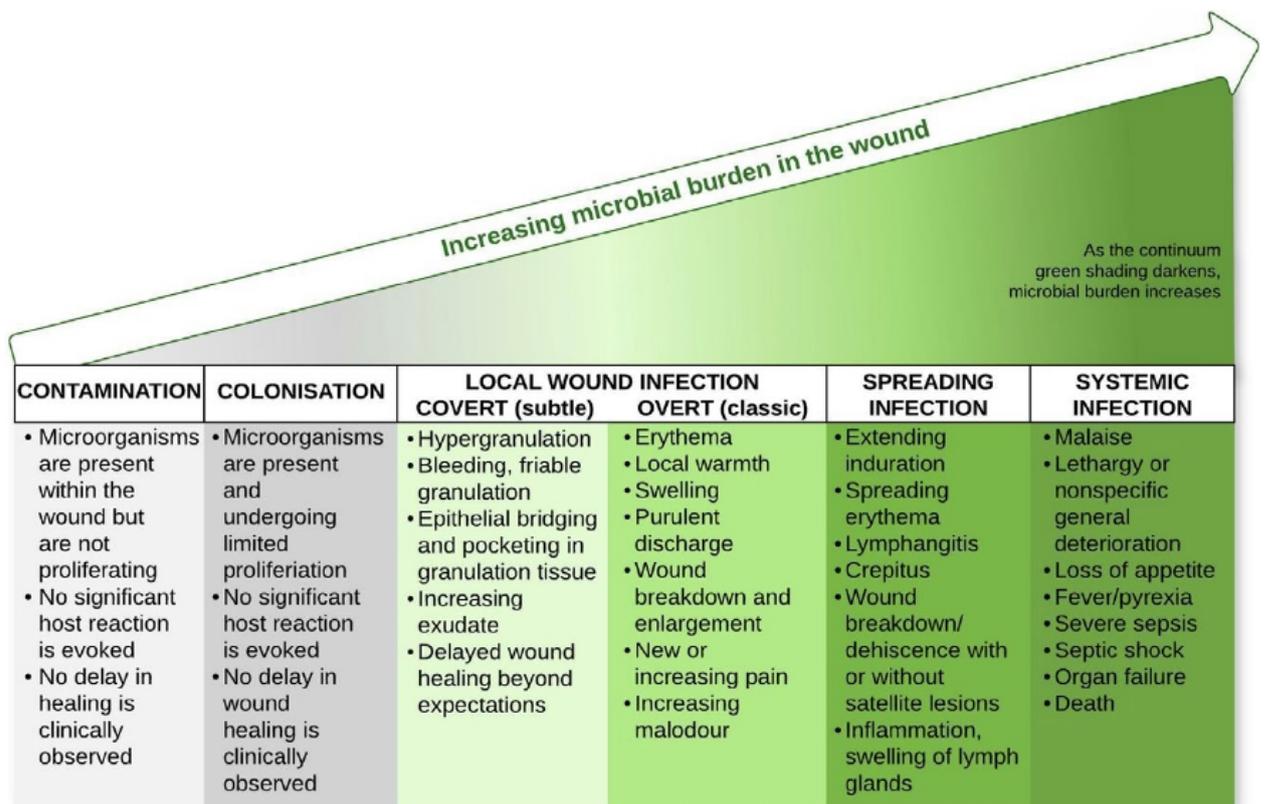


Figura 2. Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve-moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso.

Pardo

C., Muñoz T., Chamorro C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Med. Intensiva [Internet]. 2006.

**Anexo VIII: Índice Terapéutico para la Infección Local (TILI).**



Swanson T, Angel D. International Wound Infection Institute Wound Infection in Clinical Practice Update Principles of Best Practice. Wounds Int. 2022

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound healing: A cellular perspective. *Physiol Rev*. [Internet] 2018 Nov [citado 15 mar 2022]; 99(1): 665–706. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
2. Everts, P. A. Autologous Platelet-Rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Chronic Wounds. In: Dogan, K. H., editor. *Wound Healing - Current Perspectives* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [citado 27 abr 2022]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/63308> doi: 10.5772/intechopen.80502
3. Melo KA da S, Bandeira FLF, Ribeiro JF, Julião JMT, Andrade JM de F, Bezerra YCP. Plasma rico em plaquetas e o processo de reparação tecidual em feridas crônicas. *Rev. Enferm. Atual In Derme* [Internet]. 3 feb 2021 [citado 27 abr 2022];95(33): e-021019. Disponible en: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/955>
4. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, Qi X, Yuan T, Zhang CQ. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics*. 2017; 7(1):81–96.
5. Conde-Montero E, de la Cueva Dobao P, Martínez González JM. Platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds: evidence to date. *Chronic Wound Care Management and Research* [Internet]. 2017 [citado 27 abr 2022]; 4: 107-120. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S118655>
6. Piccin A, Di Pierro AM, Canzian L, Primerano M, Corvetta D, Negri G, et al. Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfus*. 2017; 15(4): 333–40.
7. Dos Santos RG, Santos GS, Alkass N, Chiesa TL, Azzini GO, da Fonseca LF, et al. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review. *Cytokine*. 2021 may; 144.
8. Opneja A, Kapoor S, Stavrou EX. Contribution of platelets, the coagulation and fibrinolytic systems to cutaneous wound healing. *Thromb Res* [Internet]. 2019 [citado 27 abr 2022]; 179:56–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.05.001>
9. Orban YA, Soliman MAE, Hegab YH, Alkilany MM. Autologous platelet-rich plasma vs conventional dressing method in the management of chronic diabetic foot ulcers. *Wounds* [Internet]. 2022 [citado 27 abr 2022];34(2): 36-42. Disponible en: <https://doi.org/10.25270/wnds/2022.3642>
10. Suthar M, Gupta S, Bukhari S, Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci* [Internet]. 2017 [citado 27 abr 2022];24(1): 1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1>
11. De Oliveira BGRB, Castro JBA, Pires BMFB, de Assunção Ferreira M, Pinto JMN, Teixeira LA. Blood Cell Count and the Presence or Absence of Infection in Venous Ulcers Treated with Platelet-Rich Plasma. *Wounds*. 2021 may;33(5): 113-118.
12. Huber SC, de Moraes Martinelli B, Quintero M, de Paula LÍ S, Cataldo JL, de Lima Montalvão SA, et al. A case series of platelet rich plasma in chronic venous ulcers. *Regen Ther*. 2021; 18: 51–8.

13. Pérez Pérez MÁ, Ángeles M. Prevalencia de las heridas crónicas en los centros de salud de Cantabria. [trabajo fin de máster en internet]. Santander: Universidad de Cantabria;2013 [citado 28 abr 2022]. 23 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10902/3277>
14. Escamilla Cardeñosa M, Domínguez-Maldonado G, Córdoba-Fernández A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *J Tissue Viability*. 2017;26(2):138–43.
15. Roldán Valenzuela A, Ibáñez Clemente P, Alba Moratilla C RGS. Guía de Práctica Clínica Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas (AEEVH). *Asoc Española enfermia Vasc y heridas [Internet]*. 2017 [citado 28 abr 2022]; 3º:27–58, 108–34. Disponible en: <https://aeevh.org/wp-content/uploads/2020/04/Guia-de-Practica-Clinica-web.pdf>
16. Marinel.lo Roura J, Verdú Soriano J (Coord.). C.O.N.U.E.I 2018 Conferencia Nacional de Consenso sobre Úlceras de la Extremidad Inferior (CONUEI) 2018 [Internet]. Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I). Documento de consenso 2018 [Internet]. 2018 [citado 28 abr 2022].1–127 p. Disponible en: <https://www.aeev.net/guias/CONUEI2018AEEVH.pdf>
17. Parás Bravo P. Impacto Social y Económico: Unidad de Atención Integral a las Heridas del Servicio Cántabro de Salud. [trabajo fin de máster en internet]. Santander: Universidad de Cantabria;2013 [citado 28 abr 2022];1–64. Disponible en: <http://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/2598>
18. Aleksandrowicz, H.; Owczarczyk-Saczonek, A.; Placek, W. Venous Leg Ulcers: Advanced Therapies and New Technologies. *Biomedicines [Internet]*. 2021 [citado 27 abr 2022]; 9(11): 1569. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111569>
19. Díaz Herrera MA, Baltà Domínguez L, Blasco García MC, Fernández Garzón M, Fuentes Camps EM, Gayarre Aguado R, et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. [Internet] Barcelona: Institut Català de la Salut. 2018 [citado 27 abr 2022]. Disponible en: [http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/gpc\\_ulceres\\_extremitats\\_inferiors.pdf](http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/gpc_ulceres_extremitats_inferiors.pdf)
20. Miquel Abbad C, Rial Horcajo R, Ballesteros Ortega MD, García Madrid C. Guías-Práctica-Clinica-Enfermedad-Venosa-Cronica\_431 [Internet]. Servier. IDMédica, editor. Torrejón de Ardoz; 2015 [citado 27 ab 2022]. 1–48 p. Disponible en: <https://gneaupp.info/guias-de-practica-clinica-en-enfermedad-venosa-cronica/>
21. Atkin L, Bucko Z, Conde Montero E, Cutting K, Moffatt C, Probst A, et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds inflammation / infection social factors Edge Regeneration Moisture Tissue. *J Wound Care*. 2019; 28(3): S1–50.
22. Ren SY, Liu YS, Zhu GJ, Liu M, Shi SH, Ren XD, et al. Strategies and challenges in the treatment of chronic venous leg ulcers. *World J Clin Cases*. 2020; 8(21):5070–495.
23. Shi C, Jc D, Cullum N, Connaughton E, Norman G, Shi C, et al. Compression bandages or stockings versus no compression for treating venous leg ulcers.

- Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 27 abr 2022]; 7.  
Disponibile en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013397.pub2>
24. Ortiz-Vargas I, García-Campos ML, Beltrán-Campos V, Gallardo-López F, Sánchez-Espinosa A, Ruiz Montalvo ME. Cura húmeda de úlceras por presión. Atención en el ámbito domiciliario. Enfermería Univ [Internet]. 2017 [citado 28 abr 2022];14(4):243–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reu.2017.09.001>
  25. Piedra SEC, Varela KAA. Actualización en plasma rico en plaquetas. Acta Med Costarric. 2020; 61(4):142–51.
  26. Hesseler MJ, Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: A systematic review. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 [citado 28 abr 2022];81(3):834–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.037>
  27. Semenič D, Cirman T, Rožman P, Smrke DM. Regeneration of chronic wounds with allogeneic platelet gel versus hydrogel treatment: A prospective study. Acta Clin Croat. 2018; 57(3):434–42.
  28. Ribeiro APL, de Oliveira BGRB. Production cost of autologous platelet rich plasma gel. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2019 [citado 27 abr 2022];27: e3221. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3265.3221>
  29. Rainys D, Cepas A, Dambrauskaite K, Nedzelskiene I, Rimdeika R. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: A randomised control trial. J Wound Care. 2019; 28(10):658–67.
  30. Rajendran S, Thiyagarajan M, Balaji Singh K, Navrathan N. A comparative study on effect of platelet rich plasma Vs conventional dressing in healing rate of chronic diabetic ulcers. Biomed. 2021; 41(4):849–54.
  31. Oliveira BGRB de, Carvalho MR de, Ribeiro APL. Custo e efetividade do Plasma Rico em Plaquetas na cicatrização de úlcera varicosa: Metanálise. Rev Bras Enferm [Internet]. 2020 [citado 28 abr 2022]; 73(4): e20180981. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/reben/a/pXLwLjTGWY6kpyB554GMv3R/?lang=pt>
  32. Sanitaria S de A. Memoria 2019. Servicio Cántabro de Salud [Internet]. Santander; 2019 [citado 12 may 2022]. Disponible en: <https://www.scsalud.es/memorias>
  33. Abad Repiso S, Álvarez García P, Arnaiz García A, Arroyo Rodríguez JL, Cabrero Puente S, Cortés Vázquez MA, et al. Protocolo PRP en el SCS. Servicio Cántabro de Salud, 2017. 1-13 p.
  34. Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, Vega de Ceniga M, Weir D, Wolcott R. International consensus document. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. J Wound Care 2020; 29 (Suppl 3b): S1–28
  35. Martínez-Aldao D, Diz JC, Varela S, Ayán C. Analysis of the convergent validity of the spanish short version of the minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM) and the Spanish version of the international physical activity questionnaire in elderly people (IPAQ-E). An Sist Sanit Navar. 2019; 42(2):147–57.

36. Kari, Tuomas; Makkonen, Markus; Frank L. Demographic Differences in the Effectiveness of A Physical Activity Application to Promote Physical Activity : Study Among Aged People. Univ Maribor. 2021; 34(34th Bled eConference):257–72.
37. Rubio Castañeda F, Tomás C, Muro C, Enfermería D De, Zaragoza U De, España Z. Validity, Reliability and Associated Factors of the International Physical Activity Questionnaire Adapted to Elderly (IPAQ-E). Rev Esp Salud Publica. 2017; 91:1–12.
38. Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus [Internet]. Estados Unidos; [Citado 15 de junio de 2022] [1 pantalla]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007196.htm>
39. Mehl AA, Schneider B, Schneider FK, De Carvalho BHK. Measurement of wound area for early analysis of the scar predictive factor. Rev Lat Am Enfermagem. 2020; 28:1–9.
40. Ibars-Moncasi, P; San Sebastián-Domínguez, J.A; Soldevilla-Agreda, JJ. Conjunto Mínimo Básico de Datos en Registros de Úlceras por Presión (CMBD-UPP). Serie de Documentos de Posicionamiento GNEAUPP nº11. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Logroño. 2012.
41. Restrepo Medrano JC. Validación para Colombia del índice RESVECH 2.0 para la valoración de cicatrización en heridas crónicas. Rev Av en salud. 2019; 3(1):7–14.
42. Pardo C., Muñoz T., Chamorro C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Med. Intensiva [Internet]. 2006 Nov [citado 2022 Jun 16]; 30(8):379-385. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912006000800004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912006000800004&lng=es).
43. Ubillos-Landa S, García-Otero R, Puente-Martínez A. Validation of an instrument for measuring chronic pain in nursing homes. An Sist Sanit Navar. 2019; 42(1):19–30.
44. Swanson T, Angel D. International Wound Infection Institute Wound Infection in Clinical Practice Update Principles of Best Practice. Wounds Int. 2022; 24(8):1–59.