



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Estudio sobre la cicatrización de la zona donante de injerto de piel parcial en pacientes quemados tras aplicación de plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento frente a la forma terapéutica habitual.**

**Alumno: José M<sup>a</sup> García Sánchez**

**Tutor: María Isabel Betloch Mas**

Curso: 2015/2016

## **RESUMEN**

La técnica más empleada para la restauración de la barrera cutánea en los pacientes quemados es el injerto de piel autólogo de espesor parcial. Su obtención conlleva la generación de un área cruenta, a nivel de otra localización cutánea del mismo paciente, conocida como zona donante.

El manejo adecuado de las heridas del área donante es de especial importancia para la reducción del tiempo de reepitelización y la prevención de la morbilidad resultante del retraso en la cicatrización, las infecciones y su conversión en herida de espesor total.

El material de cobertura ideal para el manejo de la zona donante aún no se ha desarrollado y existe una amplia variabilidad en la actualidad. La utilización de plasma rico en plaquetas autólogo y sus derivados como el plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de las heridas, es una de las opciones terapéuticas en investigación en los últimos años. Son conocidas sus propiedades de estimulación angiogénica, de proliferación de fibroblastos y su efecto hemostático. Existen numerosos estudios que prueban la eficacia de su utilización en el tratamiento de heridas. No obstante, aún son escasos los estudios acerca de su aplicación en el paciente quemado y, concretamente, en el manejo de las zonas donantes.

Mediante este estudio, se pretende hacer una comparación de las distintas opciones terapéuticas utilizadas en la curación de la zona donante de piel de pacientes quemados y obtener resultados clínicos concluyentes que puedan ser utilizados para mejorar su manejo en la práctica clínica habitual.

## **PALABRAS CLAVE**

Quemado – Plasma rico en plaquetas – Plasma rico en factores de crecimiento – Zona donante – Cicatrización – Eitelización

## ÍNDICE

Resumen.....	1
1. Introducción.....	4
1.1. Antecedentes.....	4
1.2. Justificación del estudio.....	7
2. Objetivos.....	9
2.1. Objetivo principal.....	9
2.2. Objetivos secundarios.....	9
3. Hipótesis.....	10
4. Diseño del estudio.....	10
4.1. Variables del estudio.....	11
4.1.1. Criterio de valoración principal.....	11
4.1.2. Criterios de valoración secundarios.....	11
4.2. Diseño del estudio.....	14
4.2.1. Diseño.....	14
4.2.2. Enmascaramiento.....	14
4.2.3. Aleatorización.....	14
4.3. Descripción del tratamiento.....	15
4.3.1. Marco de actuación y denominación del producto.....	15
4.3.2. Tratamiento.....	15
4.3.2.1. Evaluación del donante.....	15
4.3.2.2. Extracción de la sangre.....	16
4.3.2.3. Protocolo de procesamiento y aplicación.....	16
4.4. Diagrama del ensayo clínico.....	19
5. Selección de sujetos.....	20
5.1. Criterios de inclusión.....	20
5.2. Criterios de exclusión.....	20
5.3. Criterios de retirada de los sujetos.....	21
5.4. Duración aproximada del periodo de reclutamiento.....	22
6. Tratamiento del paciente.....	22
7. Procedimientos del estudio.....	23
7.1. Selección/nivel inicial.....	23
7.2. Periodo del estudio.....	24

<b>8. Evaluaciones.....</b>	<b>26</b>
<b>9. Métodos estadísticos y determinación del tamaño muestral.....</b>	<b>29</b>
<b>9.1. Cálculo del tamaño muestral.....</b>	<b>29</b>
<b>9.2. Análisis estadístico.....</b>	<b>29</b>
<b>10. Ética.....</b>	<b>29</b>
<b>10.1. Realización ética del estudio.....</b>	<b>29</b>
<b>10.2. Consentimiento e información al paciente.....</b>	<b>30</b>
<b>11. Bibliografía.....</b>	<b>30</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Antecedentes

El reemplazamiento de la piel continúa siendo un reto no alcanzado en la actualidad. Cuando la extensión y la profundidad de la pérdida cutánea requieren el uso de cobertura terapéutica, el autoinjerto, cuando es posible, es la única alternativa para reponer este tejido en su integridad.

Hace ya 40 años desde que Rheinwald y Green describieron una metodología para la expansión «ex vivo» de los queratinocitos (1). Sin embargo, poco se ha avanzado en este campo desde entonces. Se han incorporado metodologías para dotar de un análogo dérmico a los queratinocitos en crecimiento, pero lo cierto es que la complejidad estructural de la piel, con sus anejos, no se ha conseguido reproducir todavía en el laboratorio.

Es por ello que la piel de donantes fallecidos sigue siendo un recurso para el tratamiento provisional de los grandes quemados, y el autoinjerto, como ya se ha dicho, se presenta como el «gold standard» en la actualidad para conseguir una recuperación total de la funcionalidad cutánea. Sin embargo, la toma de autoinjertos no está exenta de cierta morbilidad y supone una lesión adicional que debe ser tenida en consideración.

El manejo de la zona donante tras la obtención del injerto de piel parcial autólogo es de suma importancia en la recuperación del paciente con quemaduras que requieren tratamiento quirúrgico. Tradicionalmente, se han utilizado distintos apósitos para facilitar su curación y proporcionar condiciones ideales que promocionen la reepitelización de la herida. Con el desarrollo tecnológico actual, se han creado nuevos apósitos que pretenden otorgar este medio óptimo que acelere la reepitelización, minimice el dolor y la estancia hospitalaria e incremente la comodidad del paciente (2); sin embargo, aún no se ha logrado una cobertura ideal para este fin (3).

Diversos apósitos son adecuados, yendo desde el uso clásico de gasas y apósitos no adherentes hasta los modernos apósitos de silicona, alginatos, películas e hidrofibras. Sin embargo, los regímenes de tratamiento varían considerablemente entre los centros y especialistas quirúrgicos. Las películas e hidrocoloides parecen más eficaces en términos de alivio del dolor y confort del paciente (3,4); no obstante, la mayoría de las revisiones

destacan la necesidad de nuevos y mayores estudios para conseguir una evidencia científica convincente (5).

Existen múltiples estudios en la bibliografía (2–4,6–9) que comparan los resultados de la utilización de distintos tipos de apósitos en función de los estándares de manejo de zona donante utilizados en las diversas instituciones hospitalarias, persiguiendo todos ellos el objetivo de encontrar un material de cobertura ideal.

En el afán por conseguir este objetivo, no sólo para el manejo de las quemaduras y zonas donantes sino de las heridas en general, tanto crónicas como agudas (10), en los últimos años se ha tratado de avanzar en nuevas opciones tales como la aplicación tópica de plasma rico en plaquetas (PRP) para su manejo (10–12).

Desde el descubrimiento del papel regenerativo del PRP, al ser aplicado en úlceras cutáneas crónicas en los años 80, su uso se ha extendido en los últimos años al campo de la cirugía maxilofacial, traumatología, oftalmología, cirugía cardiotorácica, cirugía plástica y dermatología. Las plaquetas, además de su participación en el proceso hemostático, también son responsables de la liberación de una serie de citocinas, quimocinas y factores de crecimiento que van a desempeñar un papel relevante en los procesos asociados a la remodelación tisular, favoreciendo los mecanismos reguladores homeostáticos (11).

Entre los componentes del PRP destacan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento transformante, el factor plaquetario 4, la interleucina 1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento de células epiteliales y el factor de crecimiento insulina-like. Estas moléculas, entre otras, están implicadas en la promoción del ambiente local de regeneración, estimulando la proliferación, la migración y diferenciación celulares y la angiogénesis (11, 13,14).

En definitiva, con su empleo se pretende aumentar la concentración de factores de crecimiento mediante la aplicación de una concentración de plaquetas superior a la fisiológica en la herida, potenciando así la capacidad biorregeneradora (13). De esta manera, el PRP se propone como una alternativa eficaz en el manejo de las heridas. A pesar de todo, en pocas indicaciones, entre ellas el tratamiento de úlceras cutáneas

crónicas, se han realizado ensayos clínicos de la suficiente calidad como para poder extraer conclusiones (12).

La cirugía periodontal y oral son probablemente los campos en los que más se ha investigado y en los que más resultados positivos se han obtenido con el tratamiento de PRP. Desde sus primeros usos como coadyuvante para la inserción de implantes de titanio llevado a cabo por Whitman, quien evidenció una mayor consolidación ósea y adherencia del colgajo mucogingival en los pacientes tratados con PRP (15), se han sucedido múltiples aplicaciones clínicas.

En una revisión de la literatura llevada a cabo por Albanese et al. en 2013(16), se muestra que la aplicación de PRP en el alveolo tras la extracción dental mejora la cicatrización de los tejidos blandos e influye positivamente en la regeneración ósea, aunque este último efecto parece disminuir posteriormente. En cuanto a la utilización del PRP como material de recubrimiento de implantes dentales se muestran resultados prometedores y en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular por bifosfonatos con la combinación de curetaje del hueso necrótico y aplicación de PRP se han demostrado resultados exitosos de forma mínimamente invasiva (16).

En el campo de la traumatología el espectro de aplicación del PRP abarca desde el tratamiento de tendinopatías y condropatías hasta su uso como adyuvante en los injertos óseos. En cuanto a su aplicación en condropatías, la mayor evidencia científica se encuentra en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, mostrándose beneficios en cuanto a disminución del dolor y mejora clínica hasta 6 meses postinfiltración (17). Con respecto a las tendinopatías, la mayor evidencia de mejora se ha mostrado en el tratamiento de las lesiones de tendones extensor y flexor común asociadas a la epicondilitis lateral y medial (18,19).

Dentro de la cirugía plástica destaca la contribución del PRP en la cicatrización de heridas y la viabilidad de los injertos graso y óseo. Múltiples estudios in vitro muestran su efecto promotor de la proliferación y diferenciación de fibroblastos dérmicos humanos en miofibrobalstos, promoviendo así la contracción de la herida (20–22). Estudios in vivo muestran una cicatrización de heridas más rápida con respecto al grupo control (10) y se llega a recomendar el uso de PRP como terapia adyuvante para promover la cicatrización de heridas, a parte de los métodos convencionales (23). En el estudio llevado a cabo por Dougherty et al. se compara el coste-efectividad de distintos tratamientos en úlceras de

pacientes diabéticos, observándose un menor coste del tratamiento con PRP frente a otros tratamientos convencionales (24).

La utilización del injerto de grasa es una técnica utilizada para la restauración del contorno y lesiones atróficas, que ha ganado interés en los últimos años. Son varios los estudios que han investigado el efecto del RPP sobre su viabilidad (25–28), mostrándose una acción sinérgica en la cicatrización de los tejidos blandos y una mejora de la supervivencia del injerto de grasa. Los injertos óseos son utilizados en diversos entornos clínicos dentro de la cirugía plástica, tales como la reconstrucción mandibular y la cirugía de paladar hendido. Marx et al. fueron los primeros en mostrar el efecto adyuvante del PRP sobre el injerto óseo (29). Son varios los estudios que muestran un incremento del crecimiento óseo significativo en comparación con el injerto óseo sin PRP (30,31).

En el caso de las quemaduras y sus áreas donantes los estudios existentes hasta la actualidad carecen de la suficiente evidencia como para obtener conclusiones determinantes acerca del beneficio sobre la cicatrización del PRP y sus derivados (11,13,14,32,33).

Existen múltiples denominaciones de PRP que se pueden utilizar en función de las características del producto final obtenido. Una de ellas, el PRGF se obtiene tras un ciclo de congelación/descongelación y posterior centrifugación de PRP, obteniéndose un concentrado de factores de crecimiento acelular, el cual se ha demostrado con eficacia no inferior a la forma habitual de PRP, y presentando el potencial de extender la vida útil de los concentrados de plaquetas (34,35).

En definitiva, en la mayoría de los campos es necesaria la realización de más ensayos clínicos que aporten la suficiente evidencia científica que apoye el uso de PRP en la práctica clínica habitual (16,17,19,23,36–40).

## **1.2. Justificación del estudio**

El avance producido en las últimas décadas en las técnicas y protocolos de resucitación y soporte vital, ha contribuido a un notable incremento de la tasa de supervivencia del paciente quemado (41). En consecuencia, las opciones terapéuticas utilizadas hoy en día deben tratar de disminuir la morbilidad y las secuelas en este tipo de pacientes,

permitiendo de esta forma alcanzar un adecuado estatus funcional que mejore su calidad de vida posterior.

El manejo de la zona donante tras la obtención del injerto de piel parcial autólogo es de suma importancia en la recuperación del paciente con quemaduras que requieren tratamiento quirúrgico, siendo de vital importancia en el paciente gran quemado, cuya supervivencia y calidad de vida posterior depende en gran medida de la rápida cicatrización de las zonas donantes de piel. Debido a su amplia extensión de piel quemada estas zonas se ven reducidas a mínimas áreas, a las que hay que recurrir en sucesivas ocasiones para llegar a la cobertura total del paciente, dependiendo en todo momento de su tiempo de cicatrización.

Existen diversos apósitos utilizados para el tratamiento de estas zonas, no obstante, la mayoría de las revisiones destacan la necesidad de nuevos y mayores estudios para conseguir una evidencia científica convincente (5).

El papel de las plaquetas en el proceso de reparación tisular y la facilidad para obtenerlas con métodos mínimamente invasivos (un simple pinchazo) y con escasa morbilidad, las ha convertido en un potencial recurso terapéutico para tratar distintas patologías en diferentes especialidades. Al menos así parece a la vista de la amplia difusión de su uso clínico en la última década. Lo cierto es que se tiene muy poco conocimiento de los resultados basado en evidencias médicas. Pese a la existencia de múltiples estudios in vitro e in vivo que prueban su papel positivo en la regeneración de tejidos y la cicatrización de heridas, apenas hay estudios prospectivos de calidad y resulta ciertamente complejo establecer criterios comparativos como consecuencia de la falta de información y de la notable diversidad de modalidades de procesamiento (36). En un buen número de casos, los parámetros de la metodología utilizada se basan en criterios empíricos.

Cabe señalar una ventaja importante del PRP autólogo en el ámbito clínico, su carencia de efectos adversos, como reportan los múltiples estudios llevados a cabo en sus diversos campos de aplicación (13,42). Se trata de una preparación autóloga evitando el riesgo reacciones inmunogénicas, transmisión de enfermedades infecciosas o cualquier otro efecto adverso existente en el uso de productos alogénicos o xenogénicos (16). Por otro lado, es un producto fácil de obtener y no consume tiempo adicional para el paciente y/o especialista, llevándose a cabo su procesamiento de forma simultánea a la realización de la cirugía.

Con el objetivo de establecer un marco de actuación para este tipo de actividad, en mayo de 2013, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió un informe relativo a los aspectos a considerar para el uso clínico de plasma rico en factores de crecimiento. En él señalaba la falta de resultados de ensayos clínicos con la suficiente fiabilidad para extraer conclusiones sobre las indicaciones clínicas y anima a la realización de experiencias clínicas controladas que permita la elaboración de un listado de indicaciones con datos debidamente contrastados.

El desarrollo del proyecto se ha planteado de acuerdo con lo dispuesto en este informe y en respuesta a la demanda que se hace desde el mismo para la aportación de datos clínicos suficientemente contrastados. Hay que tener presente que en nuestro entorno autonómico aún no se ha establecido el mecanismo de autorización sanitaria específica para esta actividad, en lo que a su uso clínico respecta. Todo ello será realizado de acuerdo con el protocolo, las BPC y los requisitos legales pertinentes.

La implementación de la cicatrización de las zonas donante conlleva grandes repercusiones estéticas, funcionales e incluso vitales. Mediante el estudio de estas distintas opciones terapéuticas, se puede llegar a resultados que optimicen su curación, disminuyendo la morbilidad de los pacientes quemados y el consumo de recursos sanitarios.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo principal**

Estudiar la cicatrización de la zona donante de injerto de piel parcial en pacientes quemados tras aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) o plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) frente a la forma terapéutica habitual.

### **2.2. Objetivos secundarios**

1. Determinar si hay diferencias significativas en la percepción del dolor por parte del paciente entre los productos evaluados.
2. Determinar si hay diferencias significativas respecto a la tasa de infección tras la aplicación de los productos evaluados, a partir de la recogida de los acontecimientos adversos.

3. Determinar si hay diferencias significativas en el potencial terapéutico de los dos productos evaluados (PRP y PRGF).
4. Determinar el coste que supone el modelo propuesto y su comparación con otras metodologías para obtener el tipo de productos evaluados en este proyecto o bien con otras metodologías terapéuticas.
5. Definir los parámetros que se deben evaluar a la hora de implementar protocolos para la obtención de PRP o PRGF con fines terapéuticos.

### **3. HIPÓTESIS**

El tratamiento con plasma rico en plaquetas y sus derivados favorece la cicatrización y disminuye la morbilidad de las zonas donante de injerto autólogo de piel parcial en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Explicación: el desarrollo de las nuevas tecnologías permite la generación de apósitos y la utilización de técnicas, como el plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento que proporcionan las mejores condiciones para el proceso de cicatrización, lo que es fundamental en el manejo del paciente quemado. Mediante la comparación de los resultados de curación de las distintas opciones terapéuticas utilizadas en el manejo de las zonas donante de injerto de piel parcial, se pretende llegar a encontrar resultados concluyentes que permitan la mejora de la práctica clínica habitual, favoreciendo su curación, disminuyendo su morbilidad y optimizando resultados con la consecuente reducción del consumo de recursos sanitarios.

### **4. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El desarrollo del proyecto se ha planteado de acuerdo con lo dispuesto en el informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de mayo de 2013, relativo a los aspectos a considerar para el uso clínico de plasma rico en factores de crecimiento, y en respuesta a la demanda que se hace desde el mismo para la aportación de datos clínicos suficientemente contrastados.

El estudio de la cicatrización de la zona donante de injerto de piel parcial se llevará a cabo mediante la realización de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, en el que se

compararán los resultados de cicatrización con el tratamiento habitual y con el tratamiento con PRP o PRGF.

El mismo paciente constituirá su propio control, se aplicarán las tres formas de tratamiento (tratamiento habitual, plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento) sobre el área donante de injerto de piel parcial. Se dividiría por tanto la zona donante del paciente en 3 partes, en cada una de ellas se llevará a cabo uno de los procedimientos, dejando una distancia de separación entre ellas para evitar la posibilidad de interferencia.

En cuanto al tamaño muestral necesario, se ha calculado que para un valor estimado de la diferencia media en tiempo de cicatrización entre el tratamiento habitual y cualquiera de los dos nuevos de 2 días, con una desviación típica de 3 días en el tiempo medio de cicatrización, serían necesarios 32 pacientes para alcanzar una potencia estadística del 80% tomando una significatividad  $\alpha=0.05$ . Asumiendo un 10% de pérdidas el tamaño muestral final sería de 35 pacientes.

#### **4.1. Variables del estudio**

##### **4.1.1. Criterio de valoración principal**

- Tiempo de cicatrización total objetivado por el observador (se considera cuando se produzca la epitelización total de las heridas con ausencia de áreas cruentas). La unidad de medida utilizada serán días.

##### **4.1.2. Criterios de valoración secundarios**

- Dolor objetivado por el paciente durante el manejo de la zona donante de piel en las sucesivas visitas de seguimiento hasta la epitelización completa, para su medición se utilizará la escala visual analógica (Figura 1).

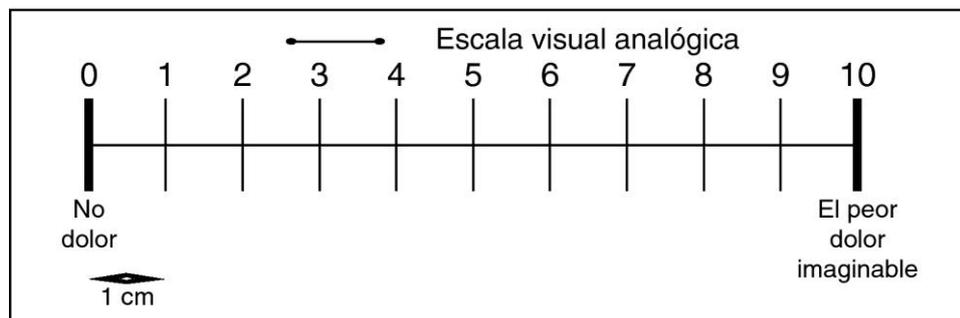
- Tasa de infección de las distintas opciones terapéuticas empleadas, objetivada por el observador.

- Calidad de cicatrización:

- Medida de la elasticidad de la piel resultante mediante CUTOMETER MPA 580 DUAL.

- Escala de Vancouver (VSS). Esta escala categoriza las diferentes características valorables en una cicatriz: pigmentación, vascularidad, flexibilidad y grosor. Estos parámetros se expresaron sobre un total de 13 puntos (Figura 2).
  - Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices (POSAS). Esta incluye dos escalas, una realizada por el observador y otra por el paciente, valorando seis variables con un rango de puntuación de 1 a 10, siendo la menor puntuación indicativa de equivalencia a las cualidades de la piel normal. Por ello permite valorar el grado de satisfacción del paciente (Figura 3).
- Cuantificación económica del gasto sanitario que supone el tratamiento con estos productos frente a otras alternativas terapéuticas. La unidad de medida será euros.
- Variables hematológicas (recuentos, hematocrito, volumen celular, etc.) de la sangre extraída para la producción de PRP y PRGF mediante la utilización de un contador celular automático; y concentración de los factores de crecimiento PDGF, TGF-B, EGF y VEGF del sobrenadante de PRP coagulado y PRGF. Permitirá determinar si existe una correlación entre la concentración de plaquetas y la de sustancias bioactivas. También evaluar comparativamente el rendimiento obtenido con los dos sistemas de extracción del contenido de los gránulos.

**Figura 1. Escala visual analógica (EVA).**



**Figura 2. Escala de Vancouver (VSS)**

<b>Pigmentación</b>	
0	Color normal (parecido a piel cercana)
1	Hipopigmentada
2	Hiperpigmentada
<b>Vascularidad</b>	
0	Normal
1	Rosa (flexible con mínima resistencia)
2	Roja (aumento significativo en el riego sanguíneo local)
3	Morada (excesivo riego sanguíneo local)
<b>Flexibilidad</b>	<b>Bandas (bridas, no limitan grado de movimiento)</b>
0	Normal
1	Flexible
2	Cede
3	Firme
4	Adherencia
5	Contractura
<b>Altura/Grosor</b>	
0	Normal
1	<2 mm
2	2-5 mm
3	>5 mm

**Figura 3. Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices (POSAS).**

Componente para el observador													
	Piel normal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Peor cicatriz imaginable	Categorías
Vascularización													Pálido/Rosa/Rojo/Violáceo/Mixto
Pigmentación													Hipopigmentado/Hiperpigmentado/Mixto
Grosor													Gruoso/Delgado



proporcionada al cirujano que lleve a cabo la intervención antes del procedimiento por un una persona ajena al estudio designada para dicho fin (no será evaluador ni cirujano que lleve a cabo la intervención). Se generará un listado de aleatorización con la ubicación de cada uno de los tratamientos para cada uno de los 35 pacientes.

### **4.3. Descripción del tratamiento**

#### **4.3.1. Marco de actuación y denominación del producto:**

Con el objetivo de establecer un marco de actuación para este tipo de actividad, en mayo de 2013, la AEMPS emitió un informe relativo a los aspectos a considerar para el uso clínico de plasma rico en factores de crecimiento, recogido en el manual del investigador.

#### **4.3.2. Tratamiento**

La obtención de PRP y PRGF se llevará a cabo durante el tiempo necesario para realizar el desbridamiento quirúrgico de la quemadura y su cobertura mediante injerto de piel parcial (IPPA) obtenido de la zona donante.

##### **4.3.2.1. Evaluación del donante**

El PRP y PRGF obtenido serán utilizados exclusivamente para uso autólogo. Al donante se le deben realizar antes de la donación las siguientes pruebas analíticas:

- Grupo ABO y Rh.
- Pruebas para detección de agentes infecciosos:
  - Sífilis: pruebas serológicas.
  - Hepatitis B: HBsAg. Cuando el HBSAg sea negativo y el anti-HBc sea positivo, se realizarán pruebas adicionales para determinar si el producto puede utilizarse.
  - Hepatitis C: anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (NAT).
  - VIH I/II.
  - Aquellas pruebas necesarias para detectar portadores de otros agentes infecciosos en determinados donantes por sus circunstancias epidemiológicas concretas. Serán motivos de exclusión aquellos pacientes con marcadores positivos para HbsAg, VHC, VIH I/II y HTLV I/II, de acuerdo a la legislación vigente.

#### **4.3.2.2. Extracción de la sangre**

En antequirófano, utilizando un sistema convencional para este propósito, se recoge en tubos con anticoagulante siendo etiquetados con los datos del paciente. El volumen de sangre obtenido se ajusta a las necesidades para que el producto final cubra la totalidad de la zona donante a tratar, aproximadamente 40 ml. En cuanto al transporte, serán transportados en una gradilla dentro de una caja a temperatura ambiente hasta el Banco de Sangre del Hospital la Fé.

#### **4.3.2.3. Protocolo de procesamiento y aplicación**

La manipulación de la sangre y los productos resultantes se va a realizar en exposición abierta en el Banco de Sangre del Hospital la Fé. De acuerdo con ello, y siguiendo las indicaciones de la AEMPS, se va a realizar dicho procesamiento en el ambiente aséptico proporcionado por una cabina de flujo laminar, garantizando un entorno medioambiental con una calidad grado A. Este dispositivo se encuentra en un laboratorio debidamente autorizado por la Conselleria de Sanitat Universal y Salud Pública para la manipulación de hemoderivados. Para la separación de las plaquetas se va a utilizar la centrifugación.

Existe una gran disparidad de criterios a la hora de establecer las condiciones de velocidad (fuerza centrífuga relativa) y tiempo. Debido a ello y para evitar la generación de un número de variables que impida la realización del proyecto, se va a implementar el protocolo desarrollado en el Centro de Transfusión de Valencia para este fin. No es infrecuente encontrar en la bibliografía una insuficiente descripción de la metodología utilizada (por ejemplo, rpm en lugar de fcr (g)).

De acuerdo con ello, la sangre es sometida a un proceso de centrifugación utilizando un cabezal basculante, con el fin de generar un gradiente en función de la densidad de los diferentes componentes celulares. Las condiciones de centrifugación vienen definidas por los siguientes parámetros: fuerza centrífuga relativa (400g), tiempo (7 min), temperatura (22°C), aceleración (alta), freno (mínimo). Con este procedimiento, la mayoría de las plaquetas quedan suspendidas en el plasma sobrenadante, que se retira del recipiente con mucho cuidado para evitar turbulencias y en condiciones de asepsia aseguradas mediante cabina de flujo laminar. Una vez obtenido el PRP se divide en dos alícuotas:

1. Se somete a un doble ciclo de congelación/descongelación y se centrifuga a 4000g 5 min.

2. Se almacena a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C).

Paralelamente, en cabina de flujo laminar, 2ml del PRP se utilizan para la generación de activadores de la coagulación. Para este fin, se añade  $Cl_2Ca$  10% en una proporción 1:20, se mezcla bien y se incuba a 37°C hasta conseguir la coagulación.

Seguidamente, se añade  $Cl_2Ca$  10% en una proporción 1:20 a cada una de las alícuotas (PRP y PRGF) y los activadores previamente preparados. Se emplea un recipiente rectangular para que la presentación final se adapte a la morfología y dimensiones de la lesión (37.5cm<sup>2</sup>). Se ha escogido un sistema de coagulación aprovechando la trombina endógena en base a estudios que indican que desencadenar la coagulación con trombina exógena (aparte del problema asociado al uso de elementos xenogénicos) da lugar a una matriz de fibrina de peor calidad (en cuanto a su función como soporte incorporar sustancias bioactivas y atraer elementos celulares). Las fibrillas de fibrina se ensamblan según dos arquitecturas bioquímicas: vía uniones tetramoleculares condensadas o bilaterales, o bien mediante uniones trimoleculares conectadas o equilaterales. Las primeras se consiguen con altas concentraciones de trombina y, conducen a una activación drástica, generando matrices densas de monofibras (es el caso de «fibrin glue»). Por el contrario, una polimerización fisiológica, más lenta, proporciona una mayor proporción de uniones equilaterales, facilitando una red de multifibras entrelazadas, más flexible y con mayor potencial para retener citocinas e incorporar células.

El protocolo del Centro de Transfusión proporciona un factor de concentración plaquetar sobre el valor basal entre 2 y 3. Aunque algunos autores sugieren al menos un factor de 5 para conseguir efecto terapéutico, no es menos cierto que el uso de factores de crecimiento derivados de plaquetas a alta concentración como suplemento del medio de cultivo celular, dificulta la quimiotaxis, la proliferación e incluso el potencial de diferenciación de diferentes tipos celulares.

Se ha escogido un sistema de obtención de PRP con una sola centrifugación para minimizar la pérdida de sustancias bioactivas en el sobrenadante (que puede producirse por activación de la desgranulación plaquetar, con la consiguiente liberación al sobrenadante, que se desecha en parte en los sistemas con doble centrifugación).

El PRP y PRGF se etiquetarán de acuerdo a la legislación vigente, se incluirá en la etiqueta la identificación del donante y la advertencia “solo para transfusión autóloga”. Serán transportados nuevamente a temperatura ambiente para su aplicación en quirófano.

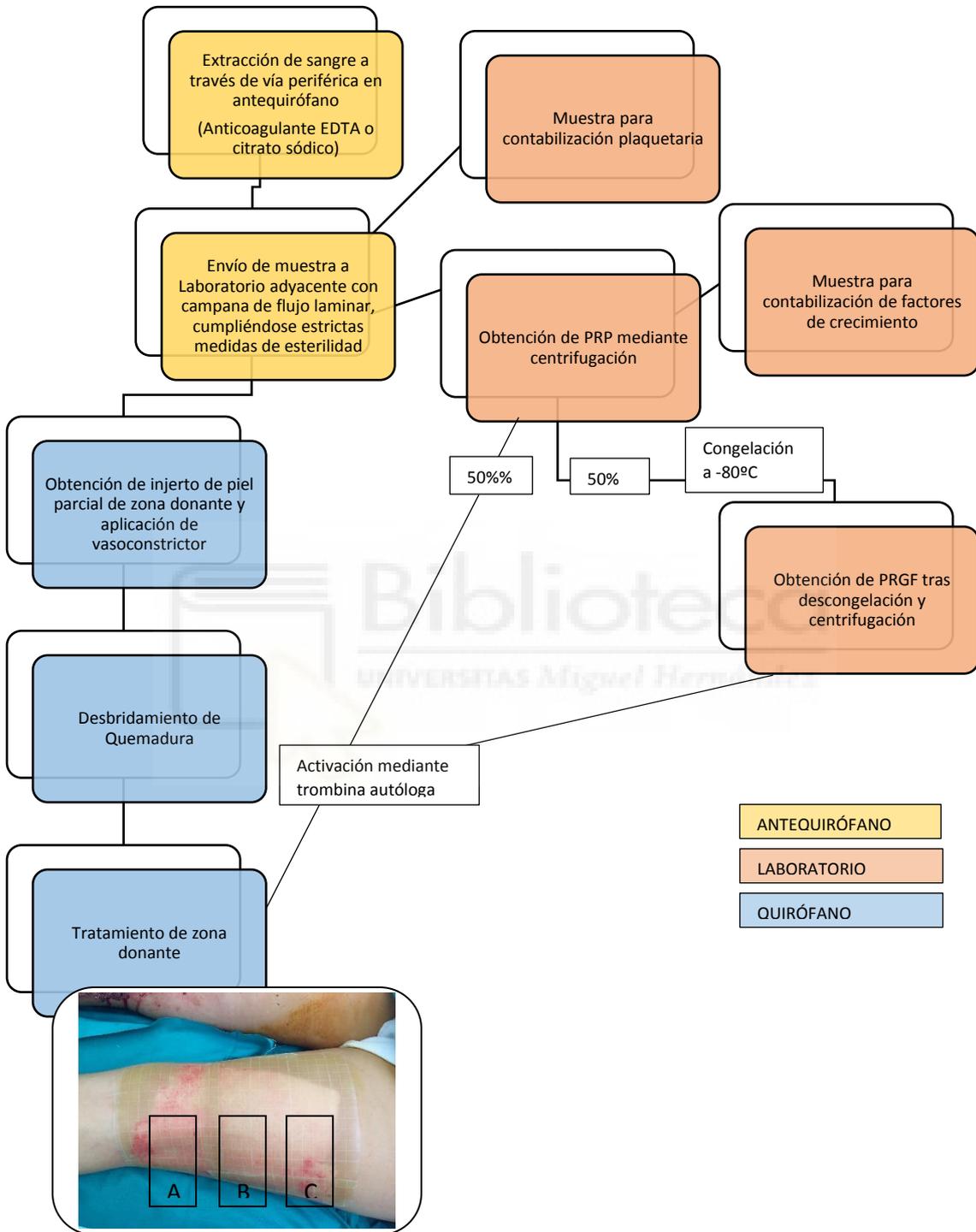
El mismo paciente constituirá su propio control, se aplicarán las tres formas de tratamiento (tratamiento habitual mediante apósito primario, PRP + apósito primario y PRGF + apósito primario) sobre un área de 112,5 cm<sup>2</sup> de la zona donante de IPPA. Se dividirá por tanto dicho área en 3 partes de 37,5 cm<sup>2</sup> cada una, totalmente diferenciadas (A, B y C) y separadas por piel íntegra para evitar posibles interferencias, aplicándose una opción terapéutica en cada una de ellas siguiendo un sistema de aleatorización previamente establecido. El resto de zona donante del paciente (si la hubiera) estará fuera del objetivo del estudio y se tratará según la forma habitual. Toda la zona donante se cubrirá con apósito secundario consistente en compresas y vendaje tipo crepé.

Posteriormente el paciente será sometido al seguimiento habitual establecido para este tipo procedimiento, con visitas sucesivas hasta la total epitelización y estabilización de sus lesiones, tomándose fotografías macroscópicas en cada una de ellas. La primera visita se llevará a cabo el 3º día postoperatorio y las siguientes cada 3 días hasta la epitelización completa de las lesiones. Se continuará con visitas al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses postoperatorios dado el largo tiempo de evolución de la cicatrización.

El ensayo finalizará con la última visita del último sujeto reclutado.

Una vez que el paciente acepte participar en el estudio, cederá el uso de las muestras biológicas extraídas y procesadas, entre ellas las de sangre, al Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, como promotor del estudio con su adecuada custodia. Se conservarán a bajas temperaturas (- 80°C) en neveras habilitadas para ello, en las dependencias del Instituto de Investigación Sanitario del Hospital La Fe, durante el tiempo de duración del estudio (2 años). Una vez finalizado el estudio y según lo previsto en el RD1716/2011, de 18 de noviembre, sobre requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica. Las citadas muestras serán remitidas al biobanco del hospital universitario la fe o serán destruidas o se guardarán como colecciones por parte del equipo investigador comunicando oportunamente la autorización de la citada colección al Instituto de Salud Carlos III.

#### 4.4. Diagrama del ensayo clínico



\* Zonas de tratamiento aleatorizadas. A: apósito primario; B: PRP + apósito primario; C: PRGF + apósito primario

## **5. SELECCIÓN DE SUJETOS**

### **5.1. Criterios de inclusión**

1. Hombre o mujer con edad comprendida entre los 18 y los 70 años de edad en el momento del consentimiento.
2. Sujetos capaces de entender el formulario de consentimiento informado proporcionado y que lo hayan firmado de forma voluntaria (ningún sujeto debe ser obligado a participar en el ensayo), por sí mismos o a través de sus familiares custodios o, cuando sea necesario, representantes legales.
3. Sujetos dispuestos a cumplir todos los requisitos del estudio clínico. Deben estar dispuestos a visitar al centro los días señalados en el estudio para las curas y la recogida de documentación fotográfica hasta la regeneración total de la herida y disposición a realizar una visita de seguimiento al mes, 3, 6 y 12 meses.
4. Sujetos con quemadura de segundo o tercer grado susceptibles de recibir autoinjertos de piel con un tamaño mínimo de 112,5cm<sup>2</sup>.
5. Sujetos que presenten una lesión cutánea por quemadura de espesor parcial que afecte entre un 0.5% y un máximo de 10% de la superficie corporal.

### **5.2. Criterios de exclusión**

1. Sujetos que presenten una lesión cutánea por quemadura que afecte a más del 10% de la superficie corporal.
2. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
3. Enfermedades o trastornos que, en opinión del investigador, podrían interferir en la evaluación de la seguridad o la eficiencia.
4. Sujetos que presenten una enfermedad cutánea crónica o actualmente activa que el investigador considere que afectará de forma negativa a la regeneración dérmica.
5. Sujetos con historia de coagulopatía.
6. Sujetos con tratamiento crónico de corticosteroides u otro fármaco inmunosupresor.
7. Sujetos inmunodeprimidos.
8. Sujetos afectados por cualquier enfermedad infecciosa aguda.

9. Sujetos afectados de cualquier enfermedad sistémica que puede empeorar el pronóstico si se produce algún efecto adverso (pacientes con diabetes mal controlada que presenten retinopatía o vasculopatía periférica, hipertensión severa o enfermedad grave). Las descompensaciones puntuales de la diabetes ligadas al estrés inducido por la lesión o cirugía no se considerarán criterio de exclusión.
10. Sujetos que forman parte del equipo investigador: investigadores, colaboradores, personal de enfermería, trabajadores del centro o cualquier otra persona directamente relacionada con el desarrollo del protocolo.
11. Sujetos con incapacidad mental o barreras idiomáticas que impiden la adecuada comprensión del formulario de consentimiento informado o la cooperación o disposición necesarias para cumplir los procedimientos del estudio clínico.

### **5.3. Criterios de retirada de los sujetos**

Los sujetos pueden retirar su consentimiento para su participación en cualquier momento sin perjuicio. Adicionalmente, el investigador puede retirar a un sujeto si, según la opinión clínica del investigador, está en el mejor interés del sujeto o si el sujeto no puede cumplir con los requisitos del protocolo.

Si no se logra un cierre completo de la herida en el plazo de 40 días, la participación en el ensayo finalizará y el investigador decidirá cómo continuar el tratamiento.

El promotor puede interrumpir el protocolo en cualquier momento. Los motivos para detener el estudio pueden incluir, pero no se limitan a los siguientes:

- Incidencia inaceptable de acontecimientos adversos.
- Recogida de datos inadecuada o imprecisa. En este caso los datos recogidos hasta el momento de la retirada no podrán ser utilizados en el análisis de resultados. Estos pacientes podrán ser sustituidos por otros hasta alcanzar el número estimado de reclutados.
- Pacientes que no acudan a las visitas del estudio. Estos sujetos tendrán recogida de datos hasta el momento de su retirada que serán utilizados para el análisis de resultados y no podrán ser sustituidos por otros pacientes.

Fracasos de selección:

- Se consideran fracasos de selección los casos de pacientes que firmen el consentimiento informado pero abandonen o sean retirados del estudio antes de la administración del tratamiento en estudio.
- Inclusión inadecuada de sujetos.

Estos sujetos no tendrán recogida de datos pero sí serán contabilizados y podrán ser sustituidos por otros hasta alcanzar el número estimado de reclutados.

#### **5.4. Duración aproximada del periodo de reclutamiento**

El periodo de inclusión de pacientes se estima en 12 meses a partir del inicio del estudio. El periodo de seguimiento de los pacientes es de un año.

### **6. TRATAMIENTO DEL PACIENTE**

Los pacientes con quemaduras de espesor parcial y completo requieren un tratamiento quirúrgico para su curación, llevándose a cabo en quirófano y generalmente con anestesia general (salvo pequeñas quemaduras muy localizadas) el desbridamiento de la quemadura y su cobertura mediante IPPA. Tras la obtención de los injertos mediante dermatomo eléctrico se procede a su tratamiento.

La obtención de PRP y PRGF se llevará a cabo durante el tiempo necesario para realizar el desbridamiento quirúrgico de la quemadura y su cobertura mediante IPPA obtenido de la zona donante.

Para el tratamiento de la zona donante se aplicarán de forma tópica las tres formas de tratamiento (tratamiento habitual mediante apósito primario, PRP + apósito primario y PRGF + apósito primario) sobre un área de 112,5 cm<sup>2</sup> de la zona donante de IPPA. Se dividirá por tanto dicho área en 3 partes de 37,5 cm<sup>2</sup> cada una, totalmente diferenciadas (A, B y C) y separadas por piel íntegra para evitar posibles interferencias, aplicándose una opción terapéutica en cada una de ellas siguiendo un sistema de aleatorización previamente establecido. El resto de zona donante del paciente (si la hubiera) estará fuera del objetivo del estudio y se tratará según la forma habitual. El apósito secundario consistirá en cobertura con compresas y vendaje tipo crepé.

Posteriormente el paciente será sometido al seguimiento habitual establecido para este tipo procedimientos, con visitas sucesivas hasta la total epitelización y estabilización de sus lesiones, tomándose fotografías macroscópicas en cada una de ellas. La primera visita se llevará a cabo el 3º día postoperatorio y las siguientes cada 2-3 días hasta la epitelización completa de las lesiones. Se continuará con visitas al mes, 3 meses, 6 meses y 12 meses postoperatorios dado el largo tiempo de evolución de la cicatrización, realizándose en cada una de ellas la evaluación de la calidad de cicatrización.

Cualquier medicación que se considere necesaria para el bienestar del paciente y que presumiblemente no interfiera en la evaluación de la medicación del ensayo puede ser administrada según el criterio del investigador.

## **7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

### **7.1. Selección / nivel inicial**

#### **Visita de selección**

Se debe obtener el consentimiento informado (CI) antes de realizar cualquier procedimiento relacionado con el ensayo. Es posible firmar el formulario de consentimiento informado por adelantado al fijar la fecha de tratamiento.

Durante la selección se deben obtener los siguientes datos:

- Firma del consentimiento informado.
- Revisión de criterios de inclusión y exclusión.
- Antecedentes médicos de hasta cinco años antes del inicio del estudio y sucesos médicos importantes.
- Documentación de la medicación habitual tomada por el paciente.
- Parámetros analíticos de hematología y hemostasia.
- Datos demográficos (sexo, edad, raza, tipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick I-VI).
- Prueba de embarazo en orina en el caso de mujeres que puedan quedarse embarazadas.

Se concertará fecha para la intervención quirúrgica o se realizará el mismo día según valoración del cirujano.

En el caso de pacientes de urgencias incapacitados para la comprensión y firma del consentimiento informado, será un representante legal del mismo quien firme en su nombre. Todos los pacientes que hayan firmado el CI se deben incluir en el registro de selección.

Aquellos sujetos, que una vez hayan firmado el CI, pero no cumplan con los criterios de inclusión, serán retirados del estudio y sustituidos por otros sujetos hasta alcanzar el número de sujetos necesarios para el estudio.

## **7.2. Periodo del estudio**

### **Cirugía (día 0):**

Procedimientos necesarios previos al tratamiento con PRP y PRGF:

- Comprobación de los criterios de inclusión y exclusión.
- Debe estar disponible una prueba de embarazo negativa de las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas.
- Selección de la zona de estudio y marcado en representación gráfica del cuerpo humano proporcionado en papel y que se adjuntará al expediente del paciente.
- Fotografía macroscópica de la zona de estudio.
- Selección de la zona de estudio por criterio del cirujano principal y aleatorización de la parte que va a recibir el PRP, PRGF o tratamiento habitual.
- Obtención del IPPA, desbridamiento de la quemadura y su cobertura.

Aplicación de PRP, PRGF y tratamiento habitual.

En este día también se cuantificarán las variables hematológicas de cada muestra.

La determinación de la concentración de los factores de crecimiento se llevará a cabo una vez finalizado el proceso de reclutamiento, mediante la cuantificación de estos en las muestras congeladas de cada uno de los pacientes del estudio que han sido almacenadas a lo largo del proceso de reclutamiento, mediante la utilización de kits de anticuerpos diseñados con dicho fin.

### **Periodo de curas: días 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 y 29 ( $\pm 2$ días)**

Durante este periodo se realizarán las evaluaciones de eficacia del tratamiento, mediante la valoración de la tasa de epitelización, de infecciones y dolor durante las curas, para lo cual:

- Todas las visitas deben ser realizadas en el centro donde se lleve a cabo el estudio clínico.
- El personal responsable de la cura debe realizar al menos una fotografía macroscópica de la zona de estudio, registrando fecha de la misma y utilizando el equipo (cámara digital) designado para dicho fin.

Además debe realizarse la documentación de acontecimientos adversos (evaluación de la seguridad).

En las visitas del 3° y 5° día postoperatorio solo se realizará cambio de apósitos secundarios, salvo si se evidenciase saturación de apósito primario o signos de complicación, en cuyo caso se realizará cambio de apósito primario. En las sucesivas visitas se llevará a cabo cambio de apósitos primarios y secundarios.

Si después de 29 días  $\pm 2$  días alguna zona de estudio no ha cerrado, el tiempo de curas se alargará hasta que todas las partes estén completamente cerradas. El paciente volverá a ser citado para ello.

También deberá realizarse la evaluación de seguridad (tolerabilidad de los tratamientos) y su registro durante este periodo.

El final del periodo de evaluación se define como el día en el que se observa por primera vez una cicatrización completa de la herida. A partir de ese momento no se realizarán más visitas de evaluación hasta la primera visita de seguimiento el día 30 postoperatorio. Si no se logra un cierre completo de la herida (no epitelización completa de la herida, con áreas cruentas remanentes) en el plazo de 40 días, la participación en el ensayo finalizará y el investigador decidirá cómo continuar el tratamiento.

### **Periodo de valoración de la calidad de cicatrización: 1, 3, 6 y 12 meses tras la intervención quirúrgica**

En cada una de las visitas con los pacientes durante este periodo se realizarán fotografías macroscópicas de la cobertura obtenida de las zonas de estudio, y se realizarán las

evaluaciones subjetiva de calidad de cicatrización y satisfacción del paciente mediante las escalas VSS y POSAS, y evaluación objetiva mediante dispositivo Cutometer MPA 580 Dual.

Por razones prácticas para la programación de estas visitas, es aceptable un período ventana de 14 días a partir de los tres meses y hasta los doce desde el día de la intervención quirúrgica.

## **8. EVALUACIONES**

La hipótesis de este estudio es que el tratamiento con plasma rico en plaquetas y sus derivados favorece la cicatrización y disminuye la morbilidad de las zonas donante de injerto autólogo de piel parcial en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Aunque el estudio es abierto para cirujano principal que lleve a cabo la intervención (puesto que conoce la localización de los tratamientos), la evaluación de la eficacia, seguridad y el resto de criterios de valoración se realiza de forma enmascarada, de forma que será una evaluación imparcial con respecto al tipo de régimen terapéutico.

Para evitar sesgos, se designará un único Evaluador quien llevará a cabo las evaluaciones durante todo el periodo de estudio. Además, el Evaluador deberá someterse a un entrenamiento previo basado en fotografías de las cicatrices y de la herida durante las curas de pacientes quemados. En caso de imposibilidad de su asistencia, habrá designada una segunda persona para llevar a cabo la evaluación de los sujetos.

### **Documentación fotográfica:**

Durante todo el periodo de estudio se tomarán fotografías por el personal autorizado del centro. Las fotografías serán llevadas a cabo por un único equipo (cámara digital) para la documentación fotográfica.

- En cada fotografía tomada, al lado de la herida deberá aparecer una regla.
- El día 0 (después de la aleatorización) y cada vez que se realicen las curas se tomarán fotografías macroscópicas. Éstas deben centrarse en la propia zona de estudio.

- Las fotografías serán cargadas en el CRD individual de cada paciente por un miembro del equipo del centro del ensayo.

### **Evaluación de la eficacia:**

La eficacia del tratamiento estará determinada por la magnitud del beneficio obtenido en términos de promoción de la cicatrización, medida mediante:

- Tiempo de cicatrización total en días, objetivado por el observador.

Esta evaluación se realizará por el Evaluador durante el periodo de curas (días 8, 11, 14,..., hasta la epitelización total).

Además se documentará cada una de estas visitas con fotografías macroscópicas de la zona de estudio.

### **Evaluación de la seguridad:**

La evaluación de la seguridad se llevará a cabo durante todo el periodo de evaluación y medirá:

- Tolerabilidad, medida como la observación de procesos inflamatorios, efectuada por los investigadores y los pacientes en cualquier momento durante el periodo de estudio.
- Tasa de acontecimientos adversos.

### **Evaluación de la eficiencia:**

Las evaluaciones de eficiencia de los tratamientos comienzan desde el día 0 y continúan durante el periodo de curas (días 3, 5, 8, 11, 14,..., hasta la epitelización total). Por motivos prácticos y para permitir evaluaciones adicionales es aceptable un período ventana de dos días a partir del día 14.

El Evaluador será el encargado de realizar la evaluación de la eficiencia mediante medida de:

- Dolor: objetivado por el paciente durante el manejo de la zona donante de piel en las sucesivas visitas de seguimiento hasta la epitelización completa, para su medición se utilizará la escala visual analógica.
- Tasa de infección: de las distintas opciones terapéuticas empleadas, objetivadas por el observador.

Estas medidas se realizarán para cada una de las zonas de estudio, de forma que permitan su posterior análisis por comparación intraindividual.

#### **Evaluación de la calidad de la cicatrización:**

Se llevará a cabo la calidad de la cicatriz resultante durante las visitas de seguimiento a los 30 días, 3, 6 y 12 meses mediante:

- CUTOMETER MPA 580 DUAL.
- Escala de Vancouver.
- Escala del Observador y Paciente para Evaluación de Cicatrices.

#### **Evaluación de parámetros relacionados con el producto (PRP Y PRGF):**

La cuantificación de las variables hematológicas de cada paciente se llevará a cabo el día 0 de cirugía, mediante una muestra obtenida de la sangre extraída para el procesamiento del PRP y PRGF.

La determinación de la concentración de los factores de crecimiento se llevará a cabo una vez finalizado el proceso de reclutamiento, mediante la cuantificación de estos en las muestras congeladas de cada uno de los pacientes del estudio.

#### **Evaluación de los Acontecimientos Adversos:**

Los investigadores evaluarán la aparición de acontecimientos adversos documentados en la historia clínica y en el formulario de acontecimientos adversos.

Los acontecimientos adversos se resumirán y se proporcionarán en forma de listas de datos. Los términos literales se codificarán utilizando la versión actual de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), siguiendo el sistema de órganos y los términos de preferencia. Para cada término preferente se calcularán el número de acontecimientos y los recuentos de frecuencia y porcentajes para cada paciente. Se realizarán análisis separados utilizando la severidad, la gravedad, la relación lo la medicación del ensayo clínico y la aparición de una reacción en el lugar de aplicación. La intensidad de los AAs se clasificará según la CTCAE.

Adicionalmente se analizarán por separado las reacciones en el lugar de aplicación, en general para cada paciente y de forma diferenciada según el tratamiento.

## **9. MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA**

### **9.1. Cálculo del tamaño muestral**

En cuanto al tamaño muestral necesario, se ha calculado que para un valor estimado de la diferencia media en tiempo de cicatrización entre el tratamiento habitual y cualquiera de los dos nuevos de 2 días, con una desviación típica de 3 días en el tiempo medio de cicatrización, serían necesarios 32 pacientes para alcanzar una potencia estadística del 80% tomando una significatividad  $\alpha=0.05$ . Asumiendo un 10% de pérdidas el tamaño muestral final sería de 35 pacientes.

### **9.2. Análisis estadístico**

Los datos se resumirán mediante la media y la desviación típica en el caso de variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. Todos los análisis se realizarán mediante el software R (versión 3.2.2). Se considerarán significativos los p valores  $< 0.05$ .

## **10. ÉTICA**

### **10.1. Realización ética del estudio**

Este estudio se realizará de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos. Además, el estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes. El estudio se realizará según un protocolo revisado por un CEIC/CEIm; el estudio se realizará por personas científica y médicamente cualificadas; los beneficios del estudio están en proporción con los riesgos; se respetarán los derechos y el bienestar de los sujetos; los médicos que realizan el estudio no encuentran que los riesgos superen los posibles beneficios y cada sujeto facilitará su consentimiento informado sin coacción.

## **10.2. Consentimiento e información al paciente**

El investigador presentará un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con la buena práctica clínica según las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y los requisitos legales según establece la legislación vigente al CEIC/CEIm para su revisión y aprobación antes de iniciar el estudio. Antes de introducir sujetos en el estudio, se revisará una copia de consentimiento informado aprobado por el CEIC/CEIm con el posible participante, y se firmará y fechará. El investigador proporcionará una copia del formulario de consentimiento informado firmado de cada sujeto y conservará una copia en el archivo del estudio del sujeto.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rheinwald JG, Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. Noviembre de 1975;6(3):331-43.
2. Masella PC, Balent EM, Carlson TL, Lee KW, Pierce LM. Evaluation of six split-thickness skin graft donor-site dressing materials in a swine Model. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2013;1(9).
3. Demirtas Y, Yagmur C, Soylemez F, Ozturk N, Demir A. Management of split-thickness skin graft donor site: A prospective clinical trial for comparison of five different dressing materials. *Burns*. Noviembre de 2010;36(7):999-1005.
4. Brölmann FE, Eskes AM, Goslings JC, Niessen FB, de Bree R, Vahl AC, et al. Randomized clinical trial of donor-site wound dressings after split-skin grafting: Donor-site wound dressings after split-skin grafting. *British Journal of Surgery*. Abril de 2013;100(5):619-27.
5. Voineskos SH, Ayeni OA, McKnight L, Thoma A. Systematic Review of Skin Graft Donor-Site Dressings. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Julio de 2009;124(1):298-306.

6. Barnea Y, Amir A, Leshem D, Zaretski A, Weiss J, Shafir R, et al. Clinical Comparative Study of Aquacel and Paraffin Gauze Dressing for Split-Skin Donor Site Treatment. *Annals of Plastic Surgery*. Agosto de 2004;53(2):132-6.
7. Dornseifer U, Lonic D, Gerstung TI, Herter F, Fichter AM, Holm C, et al. The Ideal Split-Thickness Skin Graft Donor-Site Dressing: A Clinical Comparative Trial of a Modified Polyurethane Dressing and Aquacel. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Octubre de 2011;128(4):918-24.
8. Schulz A, Depner C, Lefering R, Kricheldorf J, Kästner S, Fuchs PC, et al. A prospective clinical trial comparing Biobrane® Dressilk® and PolyMem® dressings on partial-thickness skin graft donor sites. *Burns*. Febrero de 2015.
9. Solanki NS, Mackie IP, Greenwood JE. A randomised prospective study of split skin graft donor site dressings: AWBAT-DTM vs. Duoderm®. *Burns*. Septiembre de 2012;38(6):889-98.
10. Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK. Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty*. 2011;11.
11. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Reviews*. Mayo de 2015;29(3):153-62.
12. Conde-Montero E, Horcajada-Reales C, Suárez-Fernández R. Utilidad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras crónicas de la piel. *Piel*. 1 de abril de 2014;29(04):248-54.
13. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the Use of Platelet-Rich Plasma, Specifically for Burn Treatment. *Journal of Burn Care & Research*. 2014;35(3):219-27.
14. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns*. Febrero de 2010;36(1):4-8.
15. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Noviembre de 1997;55(11):1294-9.

16. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing*. 13 de Junio de 2013;10(1):23.
17. Dold AP, Zywiell MG, Taylor DW, Dwyer T, Theodoropoulos J. Platelet-rich plasma in the management of articular cartilage pathology: a systematic review. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2014;24(1):31-43.
18. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. Febrero de 2010;38(2):255-62.
19. Halpern BC, Chaudhury S, Rodeo SA. The Role of Platelet-Rich Plasma in Inducing Musculoskeletal Tissue Healing. *HSS Jrnl*. 18 de Enero de 2012;8(2):137-45.
20. Kushida S, Kakudo N, Suzuki K, Kusumoto K. Effects of Platelet-Rich Plasma on Proliferation and Myofibroblastic Differentiation in Human Dermal Fibroblasts. *Ann Plast Surg*. Agosto de 2013;71(2):219-24.
21. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-Promoting Effect of Platelet-Rich Plasma on Human Adipose-Derived Stem Cells and Human Dermal Fibroblasts. *Plastic and Reconstructive Surgery*. Noviembre de 2008;122(5):1352-60.
22. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res*. Abril de 2006;17(2):212-9.
23. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. Marzo de 2013;66(3):301-11.
24. Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care*. Diciembre de 2008;21(12):568-75.

25. Li F, Guo W, Li K, Yu M, Tang W, Wang H, et al. Improved Fat Graft Survival by Different Volume Fractions of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells. *Aesthetic Surgery Journal*. 1 de Marzo de 2015;35(3):319-33.
26. Serra-Mestre JM, Serra-Renom JM, Martinez L, Almadori A, D'Andrea F. Platelet-Rich Plasma Mixed-Fat Grafting: A Reasonable Prosurvival Strategy for Fat Grafts? *Aesth Plast Surg*. 16 de Julio de 2014;38(5):1041-9.
27. Jin R, Zhang L, Zhang Y-G. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review. *Int J Clin Exp Med*. 12 de Abril de 2013;6(4):252-8.
28. Liao H-T, Marra KG, Rubin JP. Application of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Fat Grafting: Basic Science and Literature Review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 4 de Septiembre de 2013;20(4):267-76.
29. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. Junio de 1998;85(6):638-46.
30. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Mayo de 2004;62(5):555-8.
31. Torres J, Tamimi F, Martinez P-P, Alkhraisat MH, Linares R, Hernández G, et al. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. Agosto de 2009;36(8):677-87.
32. Klosová H, Štětinský J, Bryjová I, Hledík S, Klein L. Objective evaluation of the effect of autologous platelet concentrate on post-operative scarring in deep burns. *Burns*. Septiembre de 2013;39(6):1263-76.
33. Maghsoudi H, Nezami N, Mirzajanzadeh M. Enhancement of burn wounds healing by platelet dressing. *International journal of burns and trauma*. 2013;3(2):96.
34. Pietramaggiori G, Kaipainen A, Czeuczuga JM, Wagner CT, Orgill DP. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. 1 de Septiembre de 2006;14(5):573-80.

35. Pietramaggiore G, Scherer SS, Mathews JC, Gennaoui T, Lancerotto L, Ragno G, et al. Quiescent platelets stimulate angiogenesis and diabetic wound repair. *J Surg Res.* 1 de Mayo de 2010;160(1):169-77.
36. J R-T, E DL-B, O G-M, C R. Clinical utility of growth factors and platelet-rich plasma in tissue regeneration: a review. *Wounds.* Julio de 2014;26(7):207-13.
37. Freshwater MF. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery remains unproven. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* Marzo de 2013;66(3):311-2.
38. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Pasquali CD, Bocchini I, Cervelli V. Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering Therapies in Regenerative Surgery. *Stem Cells Trans Med.* 1 de Marzo de 2012;1(3):230-6.
39. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-Rich Plasma: A Review of Biology and Applications in Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery.* Noviembre de 2006;118(6):147e - 159e.
40. Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy - future or trend? *Arthritis Research & Therapy.* 8 de Agosto de 2012;14(4):219.
41. Cantais E, Goutorbe P, Asencio Y, Montcriol A, Meaudre-Desgouttes E. Reanimación y anestesia en el quemado adulto. *EMC-Anestesia-Reanimación.* 2008;34(1):1-16.
42. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud J-P. Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat «acute wounds,» «burns,» and «laser therapies»: A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies. *Wound Rep and Reg.* 1 de Marzo de 2015;23(2):163-70.