

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título: Aplicación de plasma enriquecido
en las heridas crónicas**

Alumno: Sánchez Rodríguez, Natalia

Tutor: Maciá Soler, María Loreto

Master Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2017-2018

ÍNDICE

1. Introducción y antecedentes	2
2. Hipótesis y objetivos	4
2.1. Hipótesis	4
2.2. Objetivo general	4
2.3. Objetivos específicos	5
3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados	5
4. Diseño y métodos	6
4.1 Tipo de diseño que se utilizara	6
4.2 Población de estudio	6
4.3 Cuaderno de recogida de datos (CRD).....	6
4.4 Definición y medición de las variables.....	8
4.5 Descripción de la intervención	11
4.6 Descripción del seguimiento	11
4.7 Hoja de información del ensayo clínico	11
4.8 Consentimiento informado.....	12
4.9 Estrategia de análisis estadístico.....	13
4.10 Estrategia de búsqueda.....	14
5. Calendario previsto para el estudio	16
6. Limitaciones y sesgos del estudio.....	16
7. Aspectos éticos	17
8. Plan de ejecución	17
9. Organización del estudio	17
10. Presupuesto	17
11. Bibliografía	18

1. Introducción y antecedentes

El cuidado de las heridas y su tratamiento han estado presentes en la historia de la civilización humana. Antiguamente, el manejo de las heridas se realizaba a través de los conocimientos adquiridos en la tradición y la cultura. En la actualidad, el cuidado de las heridas se realiza en base a evidencias científicas.

El tratamiento de las heridas forma parte de la práctica diaria del personal de enfermería y, el conocimiento de la fisiología de la cicatrización resulta de gran importancia para proporcionar el método más eficaz y rápido de curación¹.

Una herida es una lesión física del cuerpo en la que se interrumpe su estructura natural. Las heridas cutáneas pueden clasificarse según su profundidad, duración y etiología.

Según la duración, las heridas se clasifican en agudas o crónicas. Las heridas agudas se caracterizan por obtener la curación completa, recuperando su integridad anatómica y funcional en el tiempo y de la manera esperados. Se considera úlcera cutánea crónica a una pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, la dermis y, en ocasiones, a planos más profundos, que no cura en el tiempo esperado, presentando una escasa tendencia a la cicatrización².

Las heridas crónicas (HC) requieren para su cicatrización de períodos muy prolongados de tiempo, ya que cicatriza por segunda intención, en un complejo proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado. Se considera que una herida se cronifica cuando no ha culminado el proceso de cierre de la misma en un período de 6 semanas³.

Las heridas crónicas pueden causar dolor, inflamación, malestar e incapacidad para el desarrollo de las actividades de la vida diaria. Las úlceras crónicas de la piel, como las úlceras diabéticas, las úlceras venosas y las úlceras por presión, son difíciles de tratar.

Las úlceras de etiología venosa son las más frecuentes, entre un 75-80%, constituyendo un gran reto para los profesionales de enfermería, dado que su prevalencia oscila entre el 0,10% y el 0,30%, su incidencia es entre 3 y 5 nuevos casos por mil personas y año. Estas cifras se duplican en segmentos de

población mayores de 65 años. Destacando su alta cronicidad y recidiva, de las cuales entre el 40 y el 50% permanecerán activas entre seis meses y un año, y un 10% alcanzarán hasta los 5 años de evolución⁴.

Las HC constituyen uno de los más importantes problemas asistenciales que afectan al sistema de salud, por la disminución de la calidad de vida de quien la padece y de sus cuidadores, el elevado coste económico que suponen y por la dedicación de mucho tiempo de los profesionales de enfermería⁵.

A pesar del desarrollo médico-tecnológico, las heridas tanto agudas como crónicas continúan siendo un importante desafío para los profesionales de la salud debido a la variabilidad en su etiología y los diferentes factores que influyen en su evolución, como son los estilos de vida y las comorbilidades asociadas de cada paciente⁶. Además, es un serio problema de salud para la población teniendo un gran impacto en el gasto sanitario nacional debido a que los tratamientos son costosos, originando periodos prolongados de hospitalización, procedimientos quirúrgicos adicionales⁷ y una mayor necesidad de atención domiciliaria y servicios sociales⁸.

El proceso normal de curación de heridas incluye tres fases: inflamación, la formación de tejido y la remodelación tisular. Cuando el proceso de curación normal se interrumpe, una herida puede volverse crónica⁹. Las heridas de mayor duración se asocian con inflamación excesiva, senescencia de fibroblastos y alteraciones en la flora del lecho de la herida¹⁰.

Los factores de riesgo que comúnmente contribuyen a la herida deficiente curación son: causas locales, como infección de la herida, hipoxia tisular, trauma repetido y presencia de restos o tejido necrótico; enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, inmunodeficiencia o desnutrición; y ciertos medicamentos inmunosupresores⁹. Diferentes comorbilidades empeoran la cicatrización tanto en sus fases iniciales como en su resultado final¹¹.

Las heridas crónicas son lesiones en la piel que no cicatrizan o que requieren un largo tiempo para su curación, se incluyen las úlceras por presión, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras neurotróficas, y úlceras del pie en personas con diabetes^{9,12}. En particular, las heridas crónicas en la extremidad inferior

representan la fracción más grande, con úlceras venosas y pie diabético que representan el 70-90% de estas úlceras¹³.

Las heridas crónicas se caracterizan por una elevada actividad proteasa que va a disminuir la concentración y producción de factores de crecimiento esenciales en el proceso de cicatrización¹⁴.

En los últimos años se ha experimentado un notable crecimiento en el uso de los llamados “factores de crecimiento” para la curación de heridas crónicas. De todos ellos, el empleo de los factores de crecimiento de origen plasmático como Plasma Rico en Plaquetas (PRP) ha sido el más extendido¹⁵. El mecanismo de acción de los Factores de Crecimiento Plaquetario se basa en proteínas mensajeras de las propias células, cuya función es estimular el crecimiento y la diferenciación celular provocando procesos de reparación de los tejidos afectados y acelerando su cicatrización⁴.

El plasma rico en plaquetas (PRP) se ha propuesto como un complemento para el tratamiento de las úlceras del pie en pacientes con diabetes, así como también para el tratamiento de heridas crónicas y agudas^{16,17}. La aplicación local de PRP en úlceras crónicas de miembros inferiores representa una herramienta válida, de uso práctico en la cicatrización dirigida¹⁸, que puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes, siendo particularmente útil en el control del dolor local¹⁹.

El PRP es un tratamiento que contiene fibrina y un alto nivel de factores de crecimiento, siendo efectivo para la mejora y aceleración de la cicatrización de las heridas crónicas^{6,9,20,21}. Cuando las plaquetas liberan los factores de crecimiento, se desencadena un proceso de regeneración de los tejidos²².

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

El tratamiento con plasma enriquecido comparado con el tratamiento convencional, aumenta la tasa de cicatrización de las heridas crónicas.

2.2. Objetivo general

- Analizar la efectividad del uso de plasma rico en plaquetas en pacientes adultos para promover la cicatrización de las heridas crónicas.

2.3. Objetivos específicos

- Determinar la tasa de cicatrización de las heridas crónicas tras la administración de plasma rico en plaquetas.
- Identificar el tiempo de cicatrización al emplear plasma rico en plaquetas en las heridas crónicas.
- Conocer la existencia de efectos adversos en el uso de plasma rico en plaquetas sobre las heridas crónicas.

3. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Las heridas crónicas como las úlceras por presión, las úlceras venosas y las úlceras diabéticas, suelen cursar con inflamación y dolor, lo que afecta directamente a la calidad de vida de aquellas personas que las sufren.

El cierre de heridas crónicas supone una alta tasa en cuidados de enfermería, sobre todo en heridas de difícil cicatrización, debido a la falta de respuesta a los tratamientos aplicados y a la elevada prevalencia de estos procesos, lo que supone un incremento del gasto sanitario.

El tratamiento de las heridas crónicas con plasma enriquecido contribuye favorablemente a su epitelización completa, disminuyendo el dolor, la inflamación y el malestar desde las primeras aplicaciones del tratamiento.

El plasma enriquecido contiene altas concentraciones de factores de crecimiento que son útiles para la cicatrización y curación de las heridas. Cuando las plaquetas liberan los factores de crecimiento, se desencadena un proceso de regeneración de los tejidos. El PRP podría significar disminuir la profundidad y el área de la superficie de las heridas crónicas.

Los estudios recientes han demostrado que múltiples factores de crecimiento incrementan el tejido de granulación de úlceras dérmicas diabéticas refractarias después de ser tratado con PRP (plasma rico en plaquetas). El plasma enriquecido contiene componentes plaquetarios que no son factores de crecimiento y que también contribuyen a la regeneración del tejido, por ejemplo, el fibrinógeno crea una red de fibrina necesaria para la implantación celular y posterior multiplicación. El plasma enriquecido tiene la ventaja de bajo o nulo riesgo de infección o reacciones inmunológicas.

4. Diseño y métodos

4.1 Tipo de diseño que se utilizara

Ensayo clínico aleatorizado.

4.2 Población de estudio

Descripción de la muestra: los participantes serán personas mayores de 18 años con heridas crónicas cutáneas de cualquier etiología, que estén hospitalizadas o que acudan al centro de forma ambulatoria.

Criterios de inclusión: adultos mayores de 18 años, con heridas quiescentes, heridas con dolor sin signos de infección refractarias a tratamiento analgésico, heridas con exposición ósea-tendinosa y heridas que no han respondido al tratamiento convencional.

Criterios de exclusión: personas menores de 18 años, pacientes con heridas que han culminado el cierre de la misma en un período inferior a 6 semanas.

Método de selección de la muestra: Se realizará un muestreo secuencial (se incluirán todos los pacientes hospitalizados que tengan heridas crónicas y que cumplan los criterios de inclusión, también se incluirán los pacientes que acudan al centro con heridas crónicas y que cumplan los criterios de inclusión).

Cálculo del tamaño de la muestra: para el cálculo del tamaño muestral nos basaremos en estudios previos que hayan utilizado el mismo instrumento para medir la cicatrización de las heridas crónicas con la aplicación de plasma enriquecido.

Procedencia de los sujetos: pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios del Hospital Virgen del Alcázar de Lorca.

4.3 Cuaderno de recogida de datos (CRD)

- Código paciente: _____
- Sexo: Hombre Mujer
- Edad: ____ años
- Peso: ____ Kg

- Talla: ___ cm
- IMC: <18,5 18,5-24,9 25-29,9 >30
- Localización de la herida: _____
- Dolor: Nulo Leve Moderado Intenso
- HC, enfermedades concomitantes o comorbilidad
¿presenta el paciente alguna enfermedad o condición concomitantes?
 No Sí (especificar abajo)

	Enfermedad o condición	Fecha de inicio	Fecha resolución
1			
2			
3			
4			

- DM: No Sí
- HTA: No Sí
- Medicación concomitante o comedicación: No Sí (especificar abajo)

Medicación	Fecha inicio	Fecha fin	Vía administración	Posología

- Fumador: No Sí
- Etiología de la herida crónica: UPP Venosa Arterial Diabética Neuropática Otras
- Tiempo de evolución de la herida: ___ días
- Área total epitelizada: ___ cm largo x ___ cm ancho
- Efectos adversos: Nulo Leve Moderado Grave

- Cicatrización completa: No Sí
- Tiempo empleado para la cicatrización: ___ días
- Finalización del estudio

¿el paciente ha completado el estudio?

No Sí (marque abajo la casilla con una x)

Acontecimiento adverso		Retirada de consentimiento	
Éxitus		Pérdida de seguimiento	
Fracaso terapéutico		Otros	

4.4 Definición y medición de las variables

Sexo:

- Naturaleza: Cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.
- Valores: 0. Hombre 1. Mujer

Edad: edad en el momento de la captación.

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Peso:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Talla:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

IMC:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Dolor:

- Naturaleza: Cualitativa politómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. Nulo, 1. Leve, 2. Moderado, 3. Intenso.

Comorbilidad:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Diabetes Mellitus:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Hipertensión:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Medicación concomitante:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Fumador:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Etiología de la herida:

- Naturaleza: Cualitativa politómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. UPP, 1. Venosa, 2. Arterial, 3. Diabética, 4. Neuropática, 5. Otras.

Tiempo de evolución de la herida:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Área total epitelizada:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Efectos adversos:

- Naturaleza: Cualitativa politómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. Nulo, 1. Leve, 2. Moderado, 3. Grave.

Cicatrización completa:

- Naturaleza: Cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

Tiempo empleado para la cicatrización:

- Naturaleza: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Numérica.

Finalización del estudio:

- Naturaleza: cualitativa dicotómica.
- Escala de medición: Nominal.

Valores: 0. No, 1. Sí.

4.5 Descripción de la intervención

Aplicación de PRP en forma de gel dos veces por semana.

4.6 Descripción del seguimiento

Evolución de la úlcera y de los efectos adversos durante 12 semanas.

4.7 Hoja de información del ensayo clínico

- Título del estudio: Aplicación de plasma enriquecido en las heridas crónicas.
- Investigador principal: Natalia Sánchez Rodríguez.
- Centro: Hospital Virgen del Alcázar de Lorca.
- Introducción: nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Esta hoja tiene la intención de proporcionarle la información correcta y suficiente para que usted decida si quiere o no participar en este estudio. Lea con atención esta hoja informativa. Nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.
- Participación voluntaria: su participación en este estudio es completamente voluntaria y usted puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin repercusión en sus cuidados médicos.
- Descripción general del estudio: este estudio consiste en analizar la efectividad del uso de plasma rico en plaquetas en pacientes adultos para promover la cicatrización de las heridas crónicas. El estudio se llevará a cabo durante 12 semanas, en las cuáles usted deberá acudir dos veces por semana al centro para la realización del tratamiento. El tratamiento consiste en aplicar plasma enriquecido en las heridas crónicas.
- Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio: el principal resultado que se pretende obtener es la cicatrización completa de las heridas crónicas, como resultados secundarios se espera obtener

una disminución del dolor y la inflamación, aumentando el confort del paciente.

- Confidencialidad: se aplicará la normativa y las medidas de protección para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo clínico, de acuerdo a las siguientes leyes: Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, artículo 2, Principios y garantías de la investigación biomédica; Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

4.8 Consentimiento informado

Yo (nombre y apellidos) _____,

Habiendo leído la hoja de información que se me ha entregado, habiendo recibido la información sobre el estudio y una vez aclaradas las dudas sobre el estudio.

He hablado con (nombre del investigador): _____, comprendo que mi participación es voluntaria y comprendo que puedo retirarme del estudio en el momento que desee, sin necesidad de dar explicaciones y sin repercusión en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Nombre y firma del paciente:

Nombre y firma del investigador:

En _____ a ____ de _____ de _____

4.9 Estrategia de análisis estadístico

El análisis estadístico será realizado por un investigador externo al grupo de trabajo que no sea conocedor de la dirección de los objetivos del estudio, con el propósito de no influenciar en el análisis de los datos.

El análisis estadístico se efectuará con el programa informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 21.0 para Windows.

Se realizará un examen exploratorio para identificar valores inusuales o extremos en las observaciones y caracterizar diferencias entre subpoblaciones. Para el análisis de las variables de tipo cualitativo se elaborarán tablas de distribución de frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularán medidas de centralización y dispersión. En aquellas variables cuya distribución se presente simétrica se expresarán mediante la media con su intervalo de confianza al 95% y la desviación estándar (DE) y en aquellas que presenten asimetría, la mediana y el recorrido intercuartílico (P25, P75).

Para valorar la relación entre variables de tipo cualitativo se elaborarán tablas de contingencia, realizándose la prueba de Ji-cuadrado (χ^2) según criterios de aplicación o, el test de la probabilidad exacta de Fischer para tablas 2x2 poco pobladas si los valores esperados de las casillas de las tablas de contingencia fuesen ≥ 5 , en caso contrario se utilizará la corrección de continuidad de Yates.

En los análisis comparativos, cuando la exposición sea una variable de varias categorías ordenadas y la respuesta binaria, se utilizarán pruebas de tendencia mediante la prueba χ^2 de tendencia lineal.

Con el fin de cuantificar la magnitud de asociación de la aplicación de plasma enriquecido con algunas variables, se calcularán las odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza al 95%; la prueba de significación de estas razones será calculada con la prueba de Mantel-Haenszel.

Para la comparación de variables numéricas entre dos grupos será utilizado el test de la t de Student. En el supuesto de no cumplirse el requisito de normalidad por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se empleará la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se

determinarán intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantificarán dichas diferencias.

La comparación de varias medias se llevará a cabo a través de la técnica análisis de la varianza (ANOVA) y se sustituirá por la prueba de tendencia cuando las variables independientes tengan categorías ordenadas.

Se recurrirá a la vertiente descriptiva de la regresión lineal, utilizando el procedimiento matemático de mínimos cuadrados para hallar la ecuación de la recta que mejor se ajuste a los datos, cuando las variables a comparar sean cuantitativas continuas.

Se utilizará el modelo de regresión logística para realizar el análisis multivariante.

Se incluirán en el análisis del modelo aquellas variables que se asocien con una significación $p < 0,20$ en el análisis bivariado.

En el análisis estadístico será considerado un nivel de significación del 5% ($p \leq 0,05$) en todos los contrastes de hipótesis de la investigación.

4.10 Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptiva sobre la literatura científica en las diferentes bases de datos, entre el 24 de enero de 2018 y el 22 de febrero de 2018. La revisión de la literatura fue acotada a los estudios publicados desde el año 2013 hasta la actualidad, publicados en español e inglés. Los términos Medical Subject Headings (MeSH) empleados fueron "Platelet-rich plasma", "Chronic skin ulcers", "Wound healing", "Chronic wounds" y "Diabetic foot ulcer"; también se usó el operador booleano AND. Se han consultado páginas web especializadas sobre las heridas crónicas, como la GENEALUP, la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas (AEEVH) y la Sociedad Española de Heridas (SEHER). También se realizó búsqueda inversa de algunos estudios de interés.

Recursos	Base de datos	Descriptores y operadores booleanos	Resultados obtenidos
Bases de datos	Pubmed	"Platelet-rich plasma"	3143
Bases de datos	Pubmed	"Platelet-rich plasma" AND "diabetic foot ulcer"	4
Bases de datos	Pubmed	"Platelet-rich plasma" AND "chronic skin ulcers"	10
Bases de datos	Pubmed	"Platelet-rich plasma" AND "chronic wounds"	36
Bases de datos	Cochrane Library	"Platelet-rich plasma"	7
Bases de datos	Scielo	"Platelet-rich plasma" AND "wound healing"	12
Bases de datos	Scielo	"Platelet-rich plasma" AND "chronic skin ulcers"	8
Base de datos	La biblioteca Cochrane Plus	"Platelet-rich plasma" AND "wound healing"	43
Base de datos	La biblioteca Cochrane Plus	"Platelet-rich plasma" AND "wound healing" AND "diabetic foot ulcer"	1

Buscador Instituto de Salud Carlos III	Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud	“Platelet-rich plasma” AND “wound healing”	146
Buscador Instituto de Salud Carlos III	Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud	“Platelet-rich plasma” AND “wound healing” AND “diabetic foot ulcer”	6
Base de datos	Teseo	“Plasma rico en plaquetas”	16
Base de datos	MEDES	“Plasma rico en plaquetas”	30
Buscador	Google académico	“Platelet-rich plasma” AND “wound healing” AND “diabetic foot ulcer”	419

5. Calendario previsto para el estudio

Por determinar

6. Limitaciones y sesgos del estudio

La principal limitación del estudio serán las potenciales pérdidas durante el seguimiento. Los pacientes ambulatorios presentan mayor probabilidad de pérdida en el estudio, para ello en la firma del consentimiento informado, se les pedirá que tengan la deferencia de permanecer en el estudio hasta su total finalización, informándoles de la fecha concreta de la última medición.

En el cálculo del tamaño de la muestra también se asumirá un porcentaje de pérdidas del 20%, con el fin de garantizar la potencia estadística en el contraste de hipótesis y la precisión de las medidas analizadas.

7. Aspectos éticos

Se aplicará la normativa y las medidas de protección para garantizar los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el ensayo clínico.

- Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, artículo 2, Principios y garantías de la investigación biomédica.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

A sí mismo, se proporcionará a todos los pacientes la hoja de información y el consentimiento informado.

8. Plan de ejecución

La duración del proceso de estudio serán 12 semanas. Cada semana se realizarán dos curas con plasma enriquecido en las heridas crónicas, hasta alcanzar las 24 aplicaciones de tratamiento o hasta obtener la cicatrización completa de la herida. En cada una de las visitas se medirán las variables establecidas para el estudio.

9. Organización del estudio

El estudio se realizará en el Hospital Virgen del Alcázar de Lorca. El equipo de medicina y enfermería del centro, serán los profesionales que llevarán a cabo las curas y la recogida de información.

Las curas se realizarán en el centro dos veces a la semana durante 12 semanas o hasta la cicatrización completa de la herida crónica.

10. Presupuesto

El cálculo del presupuesto incluirá el material necesario para la realización de las curas y para la contratación de un investigador externo que realice el análisis estadístico.

11. Bibliografía

- ¹ Pastor M, Domínguez FJ, Bas P, Herrera PP, Postigo S, López JC. Fisiopatología de la cicatrización. *Revista Rol de Enfermería*. 2013; 36(2): 82-90.
- ² Izadi K, Ganchi P. Chronic wounds. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 209-22.
- ³ Ministerio de sanidad, Servicios sociales e igualdad. Guía para la prevención y manejo de las UPP y heridas crónicas. Madrid: MSSSI, 2015.
- ⁴ Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEVH, 2017.
- ⁵ Lorenzo MP, Hernández R M, Soria Suárez María Isabel. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. *Enferm glob*. 2014; 13(35): 23-31.
- ⁶ Shan GQ, Zhang YN, Ma J, Li Y-H, Zuo DM, Qiu JL, et al. Evaluation of the effects of homologous platelet gel on healing lower extremity wounds in patients with diabetes. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013; 12(1): 22-9.
- ⁷ Asociación Española de Enfermería Vascular y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Segunda edición. Sevilla: AEEVH, 2014.
- ⁸ Registered Nurses' Association of Ontario [Internet]. Ontario: RNAO. Assessment and management of foot ulcers for people with diabetes. 2013. 2016 [citado 22 Feb 2018]. Disponible en: <http://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-management-foot-ulcers-people-diabetes-second-edition>
- ⁹ Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD006899. [DOI: 10.1002/14651858.CD006899.pub3]
- ¹⁰ Bosanquet DC, Harding KG. Wound duration and healing rates: cause or effect?. *Wound Repair Regen*. 2014; 22(2): 143-50.

-
- ¹¹ Garcés M, Ruiz A. Cambios en la cicatrización de heridas durante el envejecimiento cutáneo. *Heridas y cicatrización*. 2014; 4(17): 8-16.
- ¹² Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Torra i Bou JE, Verdú J, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4º Estudio nacional de prevalencia. *Gerokomos*. 2014; 25(4): 162-70.
- ¹³ Burgos-Alonso N, Lobato I, Hernández I, Sebastian KS, Rodríguez B, Grandes G, et al. Adjuvant Biological Therapies in Chronic Leg Ulcers. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 28;18(12). pii: E2561. doi: 10.3390/ijms18122561. PubMed PMID 29182584; PubMed Central PMCID: PMC5751164.
- ¹⁴ Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. Tercera edición. Madrid: AEEVH, 2017.
- ¹⁵ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [actualizado 24 May 2013; citado 22 Feb 2018]. AEMPS; [aprox.5 pantallas]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>
- ¹⁶ Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ, Nasser F, Azarafza M, Teimourian S. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care*. 2017; 26(12): 784-787.
- ¹⁷ Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: a review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen*. 2015; 23(5): 638-43.
- ¹⁸ Pérez FJ, Gutierrez MT, Lorenzo JR, Dominguez JF, Armario JC, Castro G. Alternativa al cierre de heridas crónicas mediante injertos de Reverdin y factores de crecimiento en cirugía menor ambulatoria *Gerokomos*. 2015;26(1):28-33.
- ¹⁹ Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez, NA, Riera-de-Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas

para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermo Sifiliogr.* 2014; 105(6): 597-604.

²⁰ Tzeng YS, Deng SC, Wang C-H, Tsai J-C, Chen T-M, Burnouf T. Treatment of nonhealing diabetic lower extremity ulcers with skin graft and autologous platelet gel: a case series. *Biomed Res Int.* 2013; 837620.

²¹ Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, Pantidis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G, et al. Effectiveness of platelet-rich plasma to enhance healing of diabetic foot ulcers in patients with concomitant peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015.

²² Morimoto N, Kakudo N, Matsui M, Ogura T, Hara T, Suzuki K, et al. Exploratory clinical trial of combination wound therapy with a gelatin sheet and platelet-rich plasma in patients with chronic skin ulcers: study protocol. *BMJ Open.* 2015 May 11; 5(5): e007733. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007733. PubMed PMID: 25968005; Pubmed Central PMCID: PMC4431137.

