

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Título: APLICACIÓN DE MICROINJERTOS
AUTÓLOGOS EN SELLO EN ÚLCERAS
VASCULARES EN ATENCIÓN PRIMARIA.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Alumno: Alcázar Morga, Patricia

Tutor: Isla Pera, María Pilar.

Cotutor: Escandell Rico, Francisco Miguel.

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria Curso:
2024-2025**

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



Resumen y palabras clave.

Antecedentes: las úlceras de etiología venosa son las más frecuentes (75-80%) y en España, se estiman alrededor de 200.000 casos nuevos cada año. A nivel europeo, el tratamiento de heridas crónicas representa hasta el 4% del gasto sanitario total, en España se sitúa en torno al 2%. En cuanto al tratamiento convencional se basa en cuidados tópicos, incluyendo la limpieza, el posible desbridamiento y el cuidado de la piel perilesional. A pesar de llevar a cabo todas las medidas mencionadas, muchas de estas lesiones se muestran reticentes a la cicatrización. Como alternativa, ha emergido una técnica prometedora que son los microinjertos autólogos en sello (MAS). Entre las ventajas que presenta esta técnica, destacan que es mínimamente invasiva, reduce de manera significativa el tiempo de cicatrización, disminuye el dolor y el uso prolongado de apósitos y recursos sanitarios. La novedad de la técnica, el potencial prometedor que supone a nivel terapéutico y la sencillez de su aplicación, los sitúan como una posibilidad en la práctica clínica diaria. Sin embargo, su incorporación en guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento aún no está incluida.

Objetivo: analizar el grado de eficacia, efectividad y eficiencia de los microinjertos autólogos en sello en úlceras venosas en atención primaria.

Metodología: se realizará una revisión sistemática consultando las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE, CiNAHL y Cochrane. Se usarán los tesauros DeCS y MeSH con operadores booleanos AND y OR. Se realizará una revisión por dos evaluadores independientes, resolviendo los desacuerdos por un tercer investigador.

Palabras clave: trasplante de piel, trasplante autólogo, úlcera venosa, atención primaria, eficacia, efectividad y eficiencia.

Abstract and keywords.

Background: ulcers of venous aetiology are the most frequent (75-80%) and in Spain, it is estimated that there are around 200.000 new cases each year. At European level, the treatment of chronic wounds represents up to 4% of total health expenditure, in Spain it is around 2%. Conventional treatment is based on topical care, including cleansing, possible debridement and perilesional skin care. Despite all the above measures, many of these lesions are reluctant to heal. As an alternative, a promising technique has emerged in the form of autologous micrografts in seal (MAS). Among the advantages of this technique are that it is minimally invasive, significantly reduces healing time, reduces pain and prolonged use of dressings and healthcare resources. The novelty of the technique, its promising therapeutic potential and the simplicity of its application make it a possibility in daily clinical practice. However, its incorporation into clinical practice guidelines and treatment protocols is not yet included.

Objective: to analyze the degree of efficacy, effectiveness, and efficiency of autologous micrografts in venous ulcers in primary care.

Methodology: a systematic review will be carried out by consulting the PubMed, Web of Science, Scopus, EMBASE, CiNAHL and Cochrane databases. The thesauri DeCS and MeSH will be used with Boolean operators AND and OR. A review will be carried out by two independent reviewers, with disagreements resolved by a third researcher.

Keywords: skin transplantation, autologous transplantation, venous ulcer, primary care, efficacy, effectiveness and efficiency.

Índice

1. Antecedentes y justificación.....	6
1.1 Las heridas crónicas como problema de salud pública.....	6
1.2 Úlceras vasculares: clasificación y características.	6
1.3 Úlceras venosas: prevalencia, impacto y factores de riesgo.	7
1.4 Valoración clínica de las úlceras venosas.	7
1.5 Tratamiento convencional de las úlceras venosas.	8
1.6 Nuevas alternativas terapéuticas: Microinjertos Autólogos en Sello (MAS).....	9
2. Pregunta investigación.....	11
3. Pregunta en formato PICO.	12
4. Objetivos.....	12
5. Metodología.....	12
5.1 Criterios de selección de artículos.	12
5.2 Búsqueda de evidencias para la identificación de estudios.	13
5.3 Métodos de selección.	14
5.4 Proceso de extracción de datos.....	15
5.5 Variables de estudio y evaluación de la calidad.....	16
5.6 Método de síntesis de resultados.	16
6. Aplicabilidad y utilidad del estudio.	17
7. Limitaciones y ventajas.....	18
8. Calendario y cronograma previsto.	19
9. Personal que participará en el estudio.....	20
10. Presupuesto.....	20
11. Bibliografía.....	21
12. Anexos.....	23

1. Antecedentes y justificación.

1.1 Las heridas crónicas como problema de salud pública.

Las heridas crónicas presentan un desafío en la práctica clínica diaria debido a su alta prevalencia, el impacto que tienen en la calidad de vida del paciente y el gasto económico que suponen para los sistemas de salud a todos los niveles (1).

Las heridas crónicas son aquellas que no progresan de una manera adecuada hacia la cicatrización de los tejidos, manteniéndose abiertas de manera prolongada. Estas lesiones persisten más de 6 semanas y la prevalencia de las mismas se puede ver afectada por la edad, el sedentarismo, las comorbilidades del paciente o la obesidad. Dentro de estas lesiones incluimos, las úlceras por presión, úlceras vasculares y úlceras diabéticas, todas ellas se caracterizan por una cicatrización prolongada en el tiempo y con una tasa de recurrencia alta. Esto provoca en el paciente un deterioro del bienestar y de la funcionalidad, entre otros (2).

1.2 Úlceras vasculares: clasificación y características.

Las úlceras vasculares, a su vez, se pueden dividir en úlceras venosas, arteriales o mixtas.

- **Úlceras venosas**, son causadas por insuficiencia venosa crónica. Son aquellas que suponen pérdida de sustancia cutánea como consecuencia de una patología arterial o venosa obstructiva, este término engloba tanto úlceras postrombóticas como varicosas. Las alteraciones que aparecen a nivel macrocirculatorio debido a la incompetencia valvular se transmiten a la microcirculación, siendo estas últimas las responsables de la aparición de las úlceras venosas. Aparecen en su mayoría en los miembros inferiores, destacando la región maleolar medial (3).
- **Úlceras arteriales**, tienen su origen a nivel isquémico causado por una obstrucción arterial, reduciendo de esta manera el aporte sanguíneo a los tejidos.
- **Úlceras mixtas**, son una combinación de las dos anteriores, insuficiencia venosa crónica junto con isquemia arterial periférica. Son complejas de diagnosticar y tratar puesto que el abordaje de tratamiento para cada una de las condiciones puede ser contrapuesto (4).

1.3 Úlceras venosas: prevalencia, impacto y factores de riesgo.

De estas tres mencionadas, las úlceras de etiología venosa son las más frecuentes (75-80%) y su incidencia es entre 3 y 5 nuevos casos por mil personas y año. De todas ellas, entre el 40 y 50% permanecerán activas entre seis meses y un año, y un 10% alcanzará hasta los 5 años de evolución (5). Esta alta cronicidad de las lesiones afecta tanto al Sistema Nacional de Salud como a la calidad de vida de las personas que las padecen, afectando al ámbito psicológico, social y cultural (6).

En España, se estiman alrededor de 200.000 casos nuevos cada año de úlceras venosas, siendo las más frecuentes en miembros inferiores, alcanzando el 80% (5). Según el estudio internacional Vein Consult Program (7) realizado en pacientes atendidos en consulta de Atención Primaria, tras incluir a 19.800 participantes se obtuvo que, la prevalencia de la enfermedad venosa crónica (ECV) fue del 48.5%.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la edad es uno de los factores que aumenta la incidencia de estas úlceras, afectando al 4% de las personas mayores de 65 años a nivel nacional (5).

El coste que lleva asociado el tratamiento de estas úlceras es significativo. A nivel europeo, se calcula que el tratamiento de heridas crónicas representa hasta el 4% del gasto sanitario total, en España se sitúa en torno al 2%. Esta cifra es debido principalmente a la terapia compresiva, el uso de apósitos y la atención por parte del equipo de enfermería (8).

Las complicaciones que conlleva este tipo de úlceras incluyen dolor, infección de la herida, limitación funcional y deterioro de la calidad de vida del paciente. Algunos de los factores de riesgo que predominan la aparición de úlceras venosas son, como ya se ha mencionado, la edad, la obesidad, antecedentes de trombosis venosa profunda (TVP), problemas osteoarticulares o padecer insuficiencia venosa, entre otras (5).

1.4 Valoración clínica de las úlceras venosas.

Para poder conocer qué tipo de úlcera tenemos delante, existen diversas escalas de valoración que permiten evaluar la gravedad de la lesión y ayudar a la hora

de elegir el tratamiento idóneo. La escala TIME, que evalúa el tejido, la presencia de infección o inflamación, la humedad y los bordes de la herida, es una de las escalas más utilizadas en la práctica clínica, como indica Ligresti C. y colaboradores (9), el uso de esta escala puede acelerar la cicatrización y reducir las complicaciones asociadas. Otras de las más utilizadas para la valoración es la escala de PUSH Tool, que se encarga de medir el progreso de la cicatrización y por último, la escala DOMINATE, con ella valoraremos de manera sistemática e integral el abordaje de una úlcera (10).

1.5 Tratamiento convencional de las úlceras venosas.

1.5.1 Cuidados tópicos y apósitos.

En cuanto al tratamiento convencional de las úlceras vasculares se basa en cuidados tópicos, incluyendo la limpieza, el posible desbridamiento y el cuidado de la piel perilesional. Todo ello se consigue a través del uso de apósitos primarios sobre el lecho de la úlcera, estos se elegirán dependiendo del tamaño de la úlcera, su ubicación, la cantidad y tipo de exudado, el nivel de carga bacteriana, la presencia de infección, la tolerancia del paciente, posibles alergias a los componentes o el coste, entre otros (11). Se dispone de varios tipos de apósitos o agentes tópicos, entre los que encontramos:

- Hidrocoloides.
- Film de poliuretano.
- Espumas poliméricas.
- Hydrogeles.
- Plata.
- Carbón activado.
- Cadexómero yodado.
- Alginatos.
- Apósito modulador de proteasa (12).

1.5.2 Terapia compresiva.

Además, este tipo de úlceras deben basarse en el uso de una terapia compresiva de calidad, mediante vendajes multicapa o medias terapéuticas (13). Se recomienda realizar de manera previa un estudio sobre la presencia de patologías arteriales a través de un índice tobillo-brazo (ITB). Este se calcula

dividiendo la presión arterial sistólica del tobillo por la presión arterial sistólica del brazo, si este índice se encuentra entre 0.6 y 1.3 se podría aplicar un vendaje compresivo (14). En caso de utilizarlos, los vendajes multicapa demuestran una mayor eficacia en el tratamiento de las úlceras venosas frente a otros vendajes, así lo indica Kevin O'Brien y colaboradores (15) quienes le atribuyeron al vendaje multicapa una mayor probabilidad de cicatrización y una mayor efectividad en comparación con los vendajes de corta tracción. Los vendajes multicapa aplican una presión de 20 o 40mmHg de manera continua desde la aplicación hasta pasados siete días.

1.6 Nuevas alternativas terapéuticas: Microinjertos Autólogos en Sello (MAS).

1.6.1 Técnica y procedimiento de los MAS.

Como alternativa, ha emergido una técnica prometedora para el tratamiento de estas úlceras que son los microinjertos autólogos en sello (MAS) (16).

Los MAS son injertos dermo-epidérmicos circulares u ovalados que se obtienen sin traspasar la dermis papilar. Previamente se anestesia la zona donante de manera local, habitualmente siendo la piel de la cara antero-lateral del muslo (16).

En función del origen del injerto se pueden clasificar en 4 grupos:

- Autoinjerto o injerto autólogo. La piel es obtenida del propio donante.
- Aloinjerto o injerto heterólogo. La piel es obtenida de otra persona.
- Xenoinjerto o heteroinjerto. La piel es procedente de otras especies.
- Sustitutos cutáneos sintéticos. La piel es fabricada en un laboratorio (16).

Los autoinjertos o injertos autólogos son los únicos que se consideran permanentes, ya que el resto por su composición u origen solo aportan una cobertura temporal. La extracción del MAS es una técnica muy sencilla y que requiere un instrumental quirúrgico básico. Tras anestesiarse la zona donante elegida, se procede a su extracción con ayuda de pinzas y bisturí, al mismo tiempo que se van extrayendo los injertos se colocan en el lecho de la úlcera a modo de tesela de mosaico. Una vez finalizado el procedimiento se cubre la

lesión con una interfase no adherente y un apósito absorbente, complementando con vendaje de sujeción o compresivo en función del resultado del ITB (16).

Entre las ventajas que presenta esta técnica, se destacan que es mínimamente invasiva, reduce de manera significativa el tiempo de cicatrización, mejora el dolor y disminuye el uso prolongado de apósitos y recursos sanitarios. Además, se puede realizar de manera ambulatoria en un centro de Atención Primaria representando una forma accesible para el paciente y evitando de esta manera el desplazamiento a hospitales, el uso de quirófanos y posibles ingresos (16).

Estudios recientes en España han demostrado resultados favorables para la aplicación de la terapia MAS en úlceras persistentes. Daniel Viejo Fernández y colaboradores (17) documentaron que el uso de MAS redujo el tiempo de epitelización a un tiempo inferior a 8 semanas, mejoró el dolor en los pacientes y su calidad de vida. De la misma manera, Natalia Maella Rius y colaboradores (18), desde el área metropolitana norte de Barcelona, consiguieron incluir esta técnica en la cartera de servicios, tras presentar un estudio a dirección del uso de la terapia MAS en heridas de difícil cicatrización. Obtuvieron una reducción del dolor estadísticamente significativa, una alta satisfacción del paciente y una tendencia positiva tanto en la cicatrización de la lesión como en la mejora de la calidad de vida de los participantes.

A nivel europeo e internacional, destacan los siguientes estudios realizados en Italia, Francia y México. Elisabetta Adelaide y colaboradores (19), desde la Universidad de Turín, realizaron un estudio con el uso de terapia MAS en heridas de difícil cicatrización, los resultados que obtuvieron fueron que un 91.66% de los participantes mostró una reducción del 50% del tamaño de la lesión y un 75% logró la cicatrización completa al día 90.

Asimismo, este tratamiento con MAS también ha sido satisfactorio en otro tipo de úlceras como las hipertensivas de Martorell o úlceras de pie diabético. Así lo indican Soledad Guisado y colaboradores (20), quienes tras presentar 3 casos con úlceras de Martorell y uso de MAS, observaron una disminución del dolor (2-3 puntos en escala EVA) y una cicatrización inferior a los dos meses. En relación a las úlceras de pie diabético, destaca el estudio realizado por Jian Ming Mo y

colaboradores (21), quienes combinando terapia de presión negativa y terapia MAS obtuvieron una reducción del tiempo de cicatrización y un menor coste total del tratamiento en relación al tratamiento convencional (419.59 ± 137.20 \$ versus 663.97 ± 497.02 \$, $p < 0.05$).

Justificación.

Las úlceras vasculares, especialmente las de origen venoso, constituyen una patología frecuente en la práctica diaria. Su alta incidencia tanto a nivel nacional como europeo y el gasto económico que suponen para los sistemas de salud, las sitúa en el punto de mira para posibles investigaciones en cuanto a su tratamiento y diagnóstico.

Con respecto al tratamiento convencional explicado anteriormente, que destaca una combinación de apósitos y terapia compresiva, favorecidos por un ambiente favorable para el lecho de la herida y la disminución de factores de riesgo, hace que sean el mejor tratamiento para las úlceras venosas. A pesar de la evidencia que los avala, las recidivas y cronicidad de estas lesiones es muy habitual, alcanzando hasta el 40 y 50% activas entre seis meses y un año, y un 10% alcanzará hasta los 5 años de evolución (5).

Es por ello que se propone la aplicación de nuevas terapias como los MAS. Estos han emergido como una alternativa prometedora a los tratamientos convencionales que conocemos. La novedad de la técnica, el potencial prometedor que supone a nivel terapéutico y la sencillez de su aplicación, los sitúan como una posibilidad en la práctica clínica diaria (22). Sin embargo, su incorporación en guías de práctica clínica y protocolos de tratamiento aún no está incluida. Esta revisión sistemática busca evaluar la eficacia, efectividad y eficiencia de los MAS en el campo de tratamiento de las úlceras venosas, proporcionando un análisis crítico de la literatura actual y estableciendo bases para futuras aplicaciones clínicas.

2. Pregunta investigación.

¿Cuál es la evidencia de un microinjerto autólogo en sello en úlceras venosas, en términos de eficacia, efectividad y eficiencia en atención primaria?

3. Pregunta en formato PICO.

- P: pacientes con úlceras venosas.
- I: realizar microinjertos autólogos en sello.
- C: realizar tratamientos convencionales.
- O: conocer resultados tras la realización de microinjertos autólogos en sello.

4. Objetivos.

General.

Analizar el grado de eficacia, efectividad y eficiencia de los microinjertos autólogos en sello en úlceras venosas en atención primaria.

Específicos.

- Evaluar el efecto de los MAS sobre indicadores clínicos.
- Comparar resultados clínicos de la práctica habitual (dolor, calidad de vida, tasas de recurrencia) entre MAS y tratamientos convencionales.
- Evaluar estudios económicos que comparen los costes directos e indirectos del tratamiento con MAS frente a terapias convencionales.

5. Metodología.

5.1 Criterios de selección de artículos.

Los estudios que se seleccionarán serán Ensayos Controlados Aleatorizados (ECAs) o estudios observacionales que cumplan con los siguientes criterios de inclusión:

- Participantes con mayoría de edad (a partir de 18 años).
- En tratamiento con microinjertos autólogos en sello en úlceras venosas y/o tratamientos convencionales que contengan resultados referentes a la eficacia, efectividad o eficiencia del tratamiento.
- Escritos en español o inglés.
- Artículos publicados en los últimos 5 años (2020-2025).

Se excluirán del estudio:

- Informes de casos, artículos en revisión y resúmenes.
- Estudios no relacionados con el tema a tratar.
- Estudios que no tengan suficiente calidad metodológica.
- Población que presente: demencias, gran discapacidad, inmovilizados y/o con dificultad para desplazarse, presencia de trastornos mentales graves y personas que abandonen el tratamiento.

5.2 Búsqueda de evidencias para la identificación de estudios.

Se realizará una revisión bibliográfica exhaustiva en las siguientes bases de datos: PubMed, EMBASE (Elsevier), CiNAHL, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Scopus y Web of Science, de acuerdo con las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (23).

Los descriptores que serán utilizados para la búsqueda se consultarán en el tesoro DeCS/MeSH (Anexo I) y los operadores booleanos empleados para las cadenas de búsqueda (Anexo II) serán AND y OR usando en caso de ser necesario, sinónimos aceptados en los vocabularios controlados y no controlados de estos términos.

Las palabras clave utilizadas serán:

- Trasplante de Piel/Skin Transplantation.
- Trasplante autólogo/Transplantation, Autologous.
- Úlcera Venosa/Varicose Ulcer/Venous Ulcer.
- Atención Primaria/Primary Care.
- Eficacia/Efficacy.
- Eficiencia/Efficiency.
- Efectividad/Effectiveness.

Para la elaboración de la cadena de búsqueda se identificarán descriptores y términos relevantes relacionados con el tema a tratar.

- En PubMed y Cochrane se utilizarán los términos MeSH: “Skin Transplantation”, “Autologous Transplantation”, “Varicose Ulcer”, “Primary Care”, “Efficacy”, “Effectiveness” y “Efficiency”.
- Para realizar la búsqueda en EMBASE se usarán los términos incluidos en Emtree: “Skin Transplantation”, “Autologous Transplantation”, “Varicose Ulcer”, “Primary Care”, “Efficacy”, “Effectiveness” y “Efficiency”.
- En la base de datos CiNAHL se usará su vocabulario controlado CiNAHL Headings y se combinarán los términos “Skin Transplantation”, “Autologous Transplantation”, “Venous Ulcer”, “Primary Care”, “Efficacy”, “Effectiveness” y “Efficiency”.
- Para la búsqueda en Scopus y Web of Science, se utilizará el lenguaje no controlado “Skin Transplantation”, “Autologous Transplantation”, “Varicose Ulcer”, “Primary Care”, “Efficacy”, “Effectiveness” y “Efficiency”.

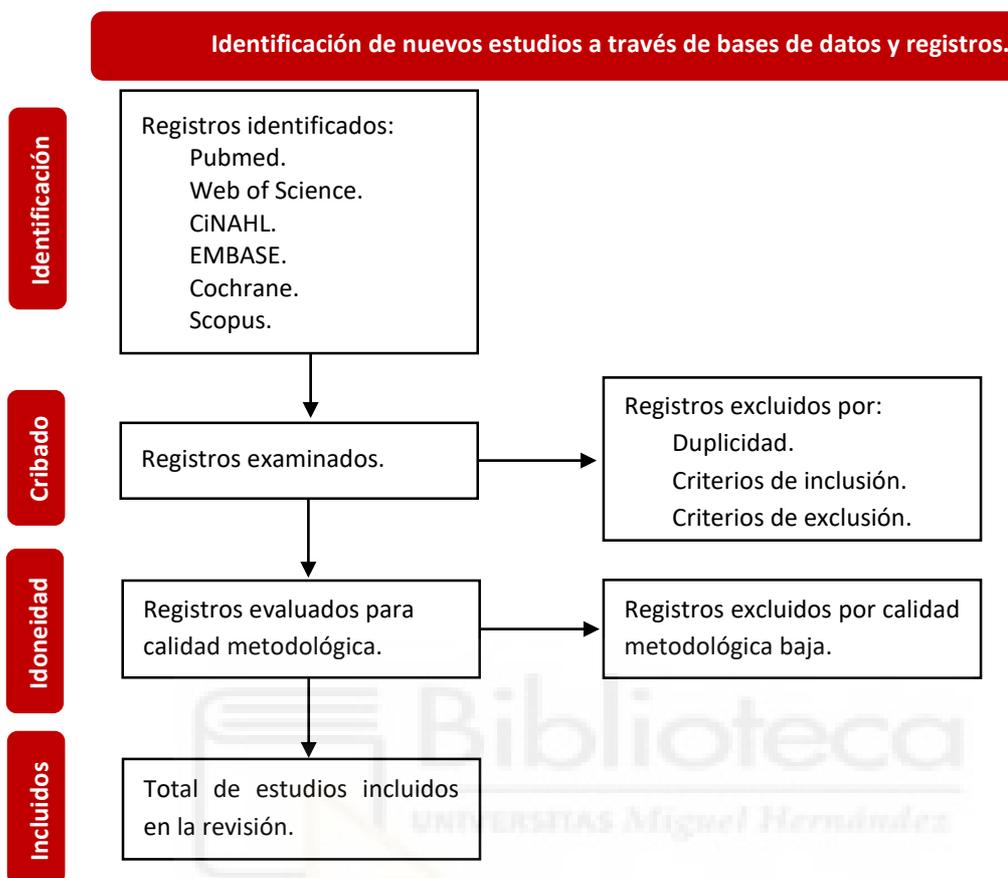
Los filtros utilizados serán artículos en inglés o español y que contenga las palabras clave en el título o resumen, excluyendo contenerlas en texto completo.

5.3 Métodos de selección.

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos, cada artículo será examinado de forma independiente por dos evaluadores ciegos del equipo de investigación. Las discrepancias se discutirán por los dos evaluadores independientes y los desacuerdos se resolverán por un tercer evaluador del equipo. Con el objetivo de asegurar la transparencia y el rigor metodológico en la selección de los estudios, se utilizará el formulario junto con la lista de verificación PRISMA (Anexo III).

Además, se incorporará un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1) que representará de forma visual cada etapa del proceso de cribado y selección de los estudios incluidos. La construcción del flujograma se realizará conforme a las recomendaciones de la declaración PRISMA, lo que permitirá garantizar la reproducibilidad del procedimiento seguido.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección.



Fuente. Elaboración propia.

5.4 Proceso de extracción de datos.

Para la extracción de datos, se llevará a cabo una revisión minuciosa y sistemática de cada uno de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión. Este proceso se realizará de manera independiente por dos revisores, con el objetivo de minimizar el sesgo y garantizar la fiabilidad de los datos recopilados. En caso de discrepancia entre ambos revisores, se procederá a una discusión conjunta hasta alcanzar un consenso, y, de ser necesario, se consultará a un tercer evaluador.

Los datos extraídos se registrarán utilizando una tabla de Excel diseñada específicamente para este fin, que incluirá campos estructurados para organizar la información de forma clara y homogénea.

El uso de esta herramienta facilitará la sistematización de los datos, permitiendo un análisis posterior más riguroso y coherente, y mejorará la transparencia del proceso. Además, permitirá identificar patrones comunes entre los estudios y detectar posibles limitaciones o inconsistencias en la literatura revisada.

5.5 Variables de estudio y evaluación de la calidad.

En la presente revisión sistemática se extraerá la información esencial de cada documento incluido en relación a las siguientes variables principales de respuesta: analizar el grado de eficacia, efectividad y eficiencia de los microinjertos autólogos en sello en úlceras venosas en atención primaria.

Asimismo, como factores que pueden influir en el grado de eficacia, efectividad y eficiencia de los microinjertos autólogos en sello en úlceras venosas, se obtendrán las siguientes variables secundarias o independientes: edad, sexo, etiología de la úlcera, localización y extensión de esta, tiempo desde la aparición de la úlcera, tratamiento actual y duración del mismo, indicación de cambios de tratamiento durante el estudio, resultados del tratamiento estudiado y conclusiones obtenidas. Los estudios finales incluidos se describirán en una tabla donde constará el título del estudio y los autores, año de publicación, tipo de estudio, población estudiada, variables analizadas, resultados y conclusiones.

La calidad de los estudios se evaluará de forma independiente por dos evaluadores ciegos utilizando la herramienta de evaluación de calidad de la Colaboración Cochrane de Riesgo de Sesgo ROB-2 (24) para ECAs y la herramienta ROBINS-I (25) para los estudios observacionales

La evaluación de los estudios incluidos se llevará a cabo de forma independiente por dos revisores, consultando con un tercer revisor en caso de discrepancias para llegar a un acuerdo.

5.6 Método de síntesis de resultados.

Se realizará una síntesis cuantitativa y cualitativa de los resultados, organizados en función de los objetivos específicos y orientados a responder la pregunta de investigación formulada al inicio del trabajo. Para ello, se clasificarán los estudios

incluidos según la dimensión que aborden (eficacia, efectividad o eficiencia), así como por las diferentes variables: tiempo de cicatrización, reducción del dolor, tasa de recurrencia, coste del tratamiento, mejora de la calidad de vida, entre otros.

La síntesis cualitativa permitirá agrupar y comparar los hallazgos de estudios heterogéneos, describiendo patrones comunes, diferencias y tendencias relevantes en el uso de microinjertos autólogos en sello (MAS).

En los casos en que los estudios presenten datos homogéneos y comparables (en términos de diseño, población, intervención y resultados), se procederá a una síntesis cuantitativa mediante el cálculo de medidas resumidas (como medias, porcentajes o diferencias de medias), sin realizar metaanálisis debido a la posible heterogeneidad metodológica y clínica. No obstante, si durante la revisión se identifican al menos tres estudios con suficiente homogeneidad, se considerará la posibilidad de realizar un metaanálisis exploratorio utilizando herramientas estadísticas específicas.

Para garantizar la calidad y transparencia del proceso, se seguirán las pautas metodológicas y de presentación establecidas por la lista de verificación PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), lo que permitirá una exposición estructurada, reproducible y rigurosa de los resultados obtenidos.

6. Aplicabilidad y utilidad del estudio.

Este estudio tiene como finalidad proporcionar evidencia científica sólida sobre la eficacia, efectividad y eficiencia del uso de microinjertos autólogos en sello (MAS) en el tratamiento de úlceras venosas en atención primaria. En caso de obtener resultados concluyentes, los hallazgos podrán ser directamente aplicables en la práctica clínica, sirviendo de guía para la toma de decisiones por parte de los profesionales sanitarios, especialmente en el ámbito de la enfermería y la atención primaria.

La información recopilada permitirá comparar los beneficios clínicos, económicos y funcionales del tratamiento con MAS frente a los métodos convencionales,

contribuyendo así a optimizar la selección terapéutica en función de las características del paciente y del contexto asistencial. De este modo, podría favorecerse la incorporación de esta técnica en protocolos asistenciales, carteras de servicios y programas de formación para profesionales.

Además, la síntesis de resultados podría ser de gran utilidad para gestores sanitarios, al ofrecer datos relevantes sobre el coste-efectividad de la intervención, y para investigadores, al identificar vacíos de conocimiento y líneas de estudio futuras. En caso de que los resultados no sean concluyentes o la calidad de la evidencia identificada sea baja, el trabajo contribuirá igualmente al campo al poner de manifiesto la necesidad de desarrollar más investigaciones rigurosas que permitan evaluar de forma más precisa la utilidad de esta técnica emergente.

De este modo, tanto si los resultados refuerzan el uso del tratamiento como si apuntan a una necesidad de mayor investigación, el presente estudio aportará valor en términos de mejora de la práctica clínica, promoción de una atención basada en la evidencia y optimización de recursos sanitarios.

7. Limitaciones y ventajas.

Como en toda revisión sistemática, este estudio presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas. La principal limitación esperada radica en la cantidad y calidad de la evidencia disponible sobre el uso de microinjertos autólogos en sello (MAS) en úlceras venosas en atención primaria. Dado que se trata de una técnica relativamente reciente, es posible que el número de estudios disponibles sea reducido y que existan diferencias metodológicas importantes entre ellos, lo que dificultaría la comparación y síntesis de los resultados.

Asimismo, otra limitación potencial es la ausencia de esta técnica en guías clínicas oficiales, lo que puede reflejar tanto una escasa validación científica como una falta de consenso en su aplicación clínica. A esto se suma la posible inexperiencia del equipo investigador en el desarrollo de revisiones sistemáticas, lo que podría influir en el proceso de búsqueda bibliográfica, selección de artículos y análisis de datos. Para mitigar este riesgo, se contará con la

supervisión y asesoramiento metodológico de una persona experta en investigación clínica y revisiones sistemáticas.

También se reconoce como posible limitación la variabilidad en los filtros y criterios de búsqueda empleados en las diferentes bases de datos científicas, lo cual podría condicionar la exhaustividad del proceso de identificación de estudios relevantes.

En contrapartida, el estudio también presenta importantes ventajas. Una de las más relevantes es la aportación de conocimiento actualizado y sistematizado sobre una técnica emergente, lo que puede resultar de gran utilidad para los profesionales sanitarios interesados en mejorar la atención de pacientes con úlceras venosas en atención primaria. Este trabajo contribuirá a acercar la investigación a la práctica clínica, fomentando la toma de decisiones basada en evidencia y promoviendo la incorporación de innovaciones terapéuticas en contextos asistenciales reales.

Además, el desarrollo de esta revisión sistemática fortalecerá las competencias investigadoras del equipo y podrá servir como base para futuras investigaciones, ensayos clínicos u otros estudios observacionales que profundicen en el abordaje de las heridas crónicas desde nuevas perspectivas terapéuticas.

8. Calendario y cronograma previsto.

Etapas	Tiempo en meses (Enero 2025 – Septiembre 2025)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PLANIFICACIÓN									
Pregunta de investigación									
Protocolo de investigación									
Envío de protocolo a COIR									
EJECUCIÓN									

Identificar estudios y selección									
Evaluar calidad y extracción de datos									
Sintetizar datos de los estudios									
INFORME FINAL									
Redacción informe final									
Validar informe									

9. Personal que participará en el estudio.

El estudio será realizado por cuatro investigadores, asegurando de esta manera la reducción del sesgo de selección de artículos, aportando una validación cruzada de opiniones y una mejor calidad metodológica con la revisión por pares.

Finalmente, se contará con la colaboración de una persona con competencias en traducción, quien se encargará de revisar y traducir los artículos científicos redactados en inglés, garantizando así una comprensión exacta de los contenidos para su correcta interpretación y análisis.

10. Presupuesto

Para llevar a cabo esta revisión se necesitará un precio ajustado, estimando cerca de 1.500 euros destinada a la contratación de servicios profesionales, incluyendo un estadístico y un traductor especializado. Asimismo, se contempla un presupuesto adicional de 1.500 euros para cubrir los costes de publicación del artículo en acceso abierto. En conjunto, el coste estimado total del estudio asciende a 3.000 euros.

11. Bibliografía.

1. Úlceras vasculares: Epidemiología. Disponible en: <https://ulceras.net/monografico/100/87/ulceras-vasculares-epidemiologia.html>
2. Gottrup F, Apelqvist J, Price P, European Wound Management Association Patient Outcome Group. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. *J Wound Care*. junio de 2010;19(6):237-68.
3. Castillo Lizarraga MJ, Sanz MS, Ángeles Cruz Martos M. Recomendaciones para el tratamiento local de las úlceras cutáneas crónicas. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. diciembre de 2011;18(10):664-72.
4. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 22 de julio de 2014;130(4):333-46.
5. Guía Práctica Clínica. Consenso sobre Úlceras Vasculares y Pie Diabético de la Asociación Española de Enfermería Vascul y Heridas. 2017.
6. Marrero González CM. Repercusiones de padecer una Úlcera Venosa. *Ene* [Internet]. 2020 [citado 29 de marzo de 2025];14(2). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1988-348X2020000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F, VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. abril de 2012;31(2):105-15.
8. Posnett J, Gottrup F, Lundgren H, Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care*. abril de 2009;18(4):154-61.
9. Ligresti C, Bo F. Wound bed preparation of difficult wounds: an evolution of the principles of TIME. *Int Wound J*. marzo de 2007;4(1):21-9.
10. Valenzuela AD, Prieto EMC. El acrónimo "DOMINATE" como instrumento necesario en el tratamiento de un paciente con una úlcera venosa. *Revista de Enfermería Vascul*. 15 de enero de 2020;3(5):26-31.
11. Preevid SM de S. Apósitos de alginato en el tratamiento de las úlceras venosas de miembros inferiores. Efectividad frente a otros apósitos. [Internet]. Preevid. Servicio Murciano de Salud. Region de Murcia; 2013. Disponible en: http://www.murciasalud.es/preevid.php?op=mostrar_pregunta&id=19496
12. Martínez-Correa E, Osorio-Delgado MA, Henao-Tamayo LJ, Castro-Herazo CI, Martínez-Correa E, Osorio-Delgado MA, et al. Clasificación Sistemática de Apósitos: Una Revisión Bibliográfica. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*. abril de 2020;41(1):5-28.

13. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de noviembre de 2012;11(11):CD000265.
14. Rubiés-Prat J. El índice tobillo-brazo: un método incruento de evaluación del riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler.* 1 de marzo de 2006;18(2):61-2.
15. O'Brien K, Wright J, Conboy F, Chadwick S, Connolly I, Cook P, et al. Effectiveness of early orthodontic treatment with the Twin-block appliance: a multicenter, randomized, controlled trial. Part 2: Psychosocial effects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* noviembre de 2003;124(5):488-94; discussion 494-495.
16. Jerónimo LP, Montero EC, Vázquez AP, Muñoz SG, Espantoso MPV, Nazar MII. Microinjertos en sello de heridas crónicas recalcitrantes. *Revista de Enfermería Vascul.* 31 de diciembre de 2017;1(1):15-8.
17. Fernández DV, Pan-Pombo S, Sanluis-Martínez V. Microinjertos autólogos en sello: consentimiento informado e infografía: [Autologous punch micrografts: informed consent and infographic]. *ENFERMERÍA DERMATOLÓGICA.* 11 de agosto de 2023;17(49):44-50.
18. Maella-Rius N, García-Núñez X, Martí-Romero P, Teixidó-Vargas C, Soria-Martín E, Iruela-Sánchez MM, et al. Punch grafting technique for hard-to-heal wound management in primary care: a feasibility study. *Br J Community Nurs.* 2 de diciembre de 2024;29(Sup12):S30-5.
19. Baglioni EA, Perego F, Paolin E, Abate A, Pusceddu T, Zavan B, et al. Efficacy of autologous micrografts technology: a promising approach for chronic wound healing and tissue regeneration—a pilot study. *Front Med.* 26 de julio de 2024;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1417920/full>
20. Guisado Muñoz S, Conde Montero E, de la Cueva Dobao P. Tratamiento de la úlcera isquémica hipertensiva de Martorell con microinjertos autólogos en sello. *Actas Dermosifiliogr.* 1 de octubre de 2019;110(8):689-90.
21. Mo J, Huang Y, Wang Q, Zhong H, Zhai Z, Nong Y, et al. Autologous wound margin point columnar full-thickness skin grafting combined with negative pressure wound therapy improves wound healing in refractory diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* mayo de 2023;20(5):1506-16.
22. García Rivero L. Microinjertos autólogos en sello (mas) como alternativa a los tratamientos tradicionales en la cura de heridas crónicas. 2023; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/60010>
23. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement - PMC. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2707599/>

24. Herramienta de Riesgo de Sesgo 2 (RoB 2) | Métodos Cochrane.
Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

25. Herramienta ROBINS-I | Métodos Cochrane. Disponible en:
<https://methods.cochrane.org/robins-i>

12. Anexos.

Anexo 1. Descriptores indexados en tesaurus DeCS/MeSH.

Término: Skin Transplantation.

- Descriptor en español: **Trasplante de Piel.**
- Descriptor en inglés: **Skin Transplantation.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Grafting, Skin.
 - Graftings, Skin.
 - Skin Grafting.
 - Skin Graftings.
 - Dermatoplasty.
 - Dermatoplasties.
 - Transplantation, Skin.
 - Skin Transplantations.
 - Transplantations, Skin.

Término: Autologous Transplant.

- Descriptor en español: **Trasplante Autólogo.**
- Descriptor en inglés: **Autologous Transplant.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Autografting.
 - Autograftings.
 - Autologous Transplantation.
 - Autologous Transplantations.
 - Transplantations, Autologous.
 - Autotransplantation.
 - Autotransplantations.

Término: Varicose Ulcer.

- Descriptor en español: **Úlcera Venosa.**
- Descriptor en inglés: **Varicose Ulcer.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Ulcers, Varicose.

- Ulcer, Varicose.
- Varicose Ulcers.
- Venous Ulcer.
- Ulcers, Venous.
- Ulcer, Venous.
- Venous Ulcers.
- Stasis Ulcer.
- Stasis Ulcers.
- Ulcers, Stasis.
- Ulcer, Stasis.
- Venous Hypertension Ulcers.
- Hypertension Ulcers, Venous.
- Hypertension Ulcer, Venous.
- Ulcers, Venous Hypertension.
- Ulcer, Venous Hypertension.
- Venous Hypertension Ulcer.
- Venous Stasis Ulcers.
- Stasis Ulcers, Venous.
- Stasis Ulcer, Venous.
- Ulcers, Venous Stasis.
- Ulcer, Venous Stasis.
- Venous Stasis Ulcer.

Término: Primary Health Care.

- Descriptor en español: **Atención Primaria.**
- Descriptor en inglés: **Primary Health Care.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Care, Primary Health.
 - Health Care, Primary.
 - Primary Care.
 - Care, Primary.
 - Primary Healthcare.
 - Healthcare, Primary.

Término: Efficacy.

- Descriptor en español: **Eficacia.**
- Descriptor en inglés: **Treatment Outcome.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Outcome, Treatment.
 - Treatment Efficacy.
 - Efficacy, Treatment.
 - Clinical Efficacy.

- Efficacy, Clinical.
- Rehabilitation Outcome.
- Outcome, Rehabilitation.
- Clinical Effectiveness.
- Effectiveness, Clinical.
- Treatment Effectiveness.
- Effectiveness, Treatment.
- Patient-Relevant Outcome.
- Outcome, Patient-Relevant.
- Outcomes, Patient-Relevant.
- Patient Relevant Outcome.
- Patient-Relevant Outcomes.

Término: Effectiveness.

- Descriptor en español: **Efectividad.**
- Descriptor en inglés: **Effectiveness.**

Término: Efficiency.

- Descriptor en español: **Eficiencia.**
- Descriptor en inglés: **Efficiency.**
- **Entry terms** (términos relacionados):
 - Productivity.

Anexo 2. Cadenas de búsqueda.

Base de datos	Cadena de búsqueda
PubMed	("skin transplantation"[MeSH Terms] OR "skin transplant*" OR "skin graft*") AND ("transplantation, autologous"[MeSH Terms] OR "autologous transplant*" OR "autologous graft*") AND ("venous ulcer"[MeSH Terms] OR "venous ulcer*" OR "venous leg ulcer*") AND ("primary health care"[MeSH Terms] OR "primary care" OR "primary health care") AND ("efficacy" OR "treatment outcome"[MeSH Terms]) AND ("effectiveness" OR

	"treatment effectiveness") AND ("efficiency" OR "cost-effectiveness" OR "health care efficiency")
CINAHL	("skin transplant*" OR "skin graft*") AND ("autologous transplant*" OR "autologous graft*") AND ("venous ulcer*" OR "venous leg ulcer*") AND ("primary care" OR "primary health care") AND efficacy AND effectiveness AND efficiency
EMBASE	('skin transplantation'/exp OR 'skin transplantation') AND ('autologous transplantation'/exp OR 'autologous transplantation') AND ('venous ulcer'/exp OR 'venous ulcer') AND ('primary health care'/exp OR 'primary care' OR 'primary health care') AND ('efficacy'/exp OR efficacy) AND ('effectiveness'/exp OR effectiveness) AND ('efficiency'/exp OR efficiency)
Cochrane	("skin transplantation"[MeSH Terms] OR "skin transplant*" OR "skin graft*") AND ("transplantation, autologous"[MeSH Terms] OR "autologous transplant*" OR "autologous graft*") AND ("venous ulcer"[MeSH Terms] OR "venous ulcer*" OR "venous leg ulcer*") AND ("primary health care"[MeSH Terms] OR "primary care" OR "primary health care") AND ("efficacy" OR "treatment outcome"[MeSH Terms]) AND ("effectiveness" OR "treatment effectiveness") AND ("efficiency" OR "cost-effectiveness" OR "health care efficiency")
Scopus	TITLE-ABS-KEY("skin transplant*" OR "skin graft*") AND TITLE-ABS-KEY("autologous transplant*" OR "autologous graft*") AND TITLE-ABS-KEY("venous ulcer*" OR "venous leg ulcer*") AND TITLE-ABS-KEY("primary care" OR "primary health care") AND TITLE-ABS-KEY(efficacy)

	AND TITLE-ABS-KEY(effectiveness) AND TITLE-ABS-KEY(efficiency)
Web of Science	TS=("skin transplant*" OR "skin graft*") AND TS=("autologous transplant*" OR "autologous graft*") AND TS=("venous ulcer*" OR "venous leg ulcer*") AND TS=("primary care" OR "primary health care") AND TS=(efficacy) AND TS=(effectiveness) AND TS=(efficiency)

Anexo III. Lista de verificación PRISMA.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources).	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>