



TRABAJO FIN DE GRADO DE PODOLOGÍA

**PLASMA RICO EN PLAQUETAS
EN EL TRATAMIENTO LOCAL DE
ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO
DIFÍCILES DE CICATRIZAR.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
NARRATIVA.**

Alumno: Antonio Lozano Serrano

Tutor: Prof. Dr. Francisco Javier Álvaro Afonso

INDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	2
1 INTRODUCCIÓN	3
1.1 Diabetes mellitus (DM):	3
1.1.1 <i>Impacto social y económico de la DM:</i>	3
1.1.2 <i>Clasificación de la DM:</i>	4
1.2 Síndrome de pie diabético (PD):	6
1.2.1 <i>Definición y epidemiología de úlceras de PD:</i>	6
1.3 Plasma rico en plaquetas (PRP):	9
1.4 Justificación:	11
1.5 Objetivo principal:	11
1.6 Objetivos secundarios:	12
2 METODOLOGÍA	13
3 DESARROLLO	14
3.1 Cicatrización de heridas:	14
3.2 Tratamiento de las UPD:	15
3.2.1 <i>Esquema TIME en la cicatrización de heridas:</i>	16
3.2.2 <i>Úlceras difíciles de cicatrizar – “hard to heal ulcer”:</i>	16
3.3 Plasma rico en plaquetas como tratamiento local en UPD difíciles de tratar: ... 18	
3.3.1 <i>Elaboración del PRP:</i>	19
3.3.2 <i>Aplicación del PRP:</i>	20
3.3.3 <i>El papel del PRP en UPD infectadas:</i>	21
3.3.4 <i>Perspectivas de futuro para el PRP en UPD. Biopolímeros y liofilización:</i>	21
4 RESULTADOS	23
5 DISCUSIÓN	27
6 CONCLUSIONES	29
7 BIBLIOGRAFÍA	30
8 ANEXOS	35

ABREVIATURAS

DM	Diabetes mellitus
OMS	Organización Mundial de la Salud
ND	Neuropatía diabética
EAP	Enfermedad arterial periférica
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
DMG	Diabetes mellitus gestacional
IADPSG	Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo
ADA	Asociación Americana de Diabetes
PD	Pie diabético
UPD	Úlcera de pie diabético
IWGDF	Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético
IDSA	Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América
PRP	Plasma rico en plaquetas
FC	Factor de crecimiento
PPP	Plasma pobre en plaquetas
IMC	Índice de masa corporal

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Resumen:

Las úlceras de pie diabético (UPD) son la complicación más frecuente de la diabetes mellitus; aumentan el riesgo de infección, amputación de la extremidad inferior, y muerte. El tratamiento correcto de las UPD en base a la evidencia científica es de gran importancia para evitar dichas complicaciones, así como conseguir una cicatrización temprana. El uso del plasma rico en plaquetas (PRP) está en auge en la actualidad, y se ha evidenciado su ayuda en la cicatrización de heridas. Esta revisión bibliográfica narrativa se centra en los resultados y recomendaciones actuales del PRP en el tratamiento local de UPD difíciles de cicatrizar (“hard to heal diabetic foot ulcers”). A pesar de los buenos resultados en UPD crónicas, con trayecto fistuloso, y con invasión patógena bacteriana, es necesario protocolizar la composición y la posología aplicación del PRP. La combinación con biomateriales, o la liofilización, muestran una alentadora perspectiva de futuro. Se recomienda la elaboración de ensayos clínicos aleatorizados para dar luz a la efectividad del PRP en UPD.

Palabras clave:

Plasma rico en plaquetas, úlcera, pie diabético, diabetes mellitus, difícil de cicatrizar.

Abstract:

Diabetic foot ulcers (DFU) are the most common complication of diabetes mellitus; they increase the risk of infection, lower limb amputation, and death. The correct treatment of UPDs based on scientific evidence is of great importance to avoid such complications, as well as to achieve early healing. The use of platelet-rich plasma (PRP) is currently on the rise, and has been shown to aid in wound healing. This narrative literature review focuses on the current results and recommendations of PRP in the local treatment of difficult-to-heal DFUs. Despite good results in chronic DFU with fistulous tract and bacterial pathogenic invasion, the composition and dosage of PRP needs to be protocolised. The combination with biomaterials or freeze-drying is an encouraging prospect for the future. Randomised clinical trials are recommended to shed light on the effectiveness of PRP in DFU.

Keywords:

Platelet-rich plasma, ulcer, diabetic foot, diabetes mellitus, hard to heal.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Diabetes mellitus (DM):

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas que se presenta como una hiperglucemia crónica con perturbaciones en el metabolismo de grasas, carbohidratos y proteínas resultado de múltiples etiologías; patologías autoinmunes que destruyen las células beta del páncreas produciendo un déficit de secreción pancreática de insulina, y/o deficientes respuestas de los tejidos a la insulina en sus vías de acción hormonal creando resistencia su acción. Estas dos anomalías coexisten frecuentemente en el mismo paciente, sin aclarar cuál es la causa principal de la hiperglucemia, en caso de ser una sola. (1–3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a una persona con diabetes cuando, sus cifras de glucosa en sangre son superiores a 126 mg/dl, cuando la hemoglobina glicosilada es superior a 6.5%, o, cuando la prueba de sobrecarga oral de glucosa es igual o superior a 200 mg/dl.(4) La DM es una de las principales epidemias del siglo XXI, con una incidencia que ha aumentado un 50% en la última década; la OMS sugiere que para el año 2030 se alcanzará una cifra del 20% de la población.(5)

1.1.1 Impacto social y económico de la DM:

Las personas con gran destrucción de células beta sin secreción de insulina requieren insulina exógena para sobrevivir; en cambio en las personas con secreción residual de insulina, aunque requieren de insulina exógena para un control glucémico adecuado, pueden sobrevivir sin ella. En las personas que se consigue un control glucémico mediante la reducción de peso, ejercicio y/o agentes hipoglucemiantes orales no se requiere insulina exógena. La gravedad de la anomalía metabólica puede aumentar, reducir o mantenerse en el tiempo, por lo que el grado de hiperglucemia refleja la gravedad del proceso metabólico subyacente y su tratamiento más que la naturaleza del proceso en sí.(2)

Los síntomas de presentación característicos de la DM son la sed, visión borrosa, polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso, aunque también son frecuentes el deterioro del crecimiento y la susceptibilidad a ciertas infecciones. (1,2)

La DM se relaciona como un aumento de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica. Los efectos de la hiperglucemia crónica mantenida producen la disfunción e insuficiencia de algunos órganos (principalmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos); estos efectos se agrupan en “enfermedad microvascular” (daño producido en los vasos sanguíneos pequeños) y “enfermedad macrovascular” (daño en las arterias). (1,2,5) La DM es la responsable de alrededor del 50% de las amputaciones no traumáticas en extremidades inferiores. (6)

- Las **complicaciones microvasculares** incluyen enfermedad ocular o "retinopatía" (ceguera), enfermedad renal denominada "nefropatía" (insuficiencia) y daño neural o "neuropatía". (2,5)

La neuropatía es un factor de riesgo para pacientes con DM, ya que aumenta el riesgo de aparición de úlceras en los pies, de amputación, de enfermedad de Charcot, así como disfunciones anatómicas. Afecta al 30-50% de los pacientes con DM. La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) define la neuropatía diabética (ND) como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción del nervio periférico en personas con DM después de la exclusión de otras causas. La DM es la causa más común de neuropatía. (1,2,5)

- Las **complicaciones macrovasculares** incluyen enfermedad cardiovascular acelerada que resulta en infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular que se manifiesta como apoplejía, y enfermedad arterial periférica (EAP). (5)

La EAP es de gran importancia en los pacientes con DM, ya que se caracteriza por el estrechamiento de las arterias por aterosclerosis, que se manifiesta con claudicación intermitente, dolor con el ejercicio y cesa con el reposo. La EAP es un factor de riesgo para la cicatrización de heridas y cirugías en la extremidad inferior. (5)

En su forma de presentación más aguda, se desarrolla síndrome hiperosmolar no cetósico (nivel extremadamente alto de glucosa en sangre sin la presencia de cetonas) o un estado de hiperglucemia con cetoacidosis diabética (concentraciones de glucosa en sangre excepcionalmente altas) que inducen estupor, coma y, la muerte sin el uso de un tratamiento eficaz. (5,7)

1.1.2 Clasificación de la DM:

Se distinguen principalmente dos formas de DM; la DM tipo 1 (DM1) y la DM tipo 2 (DM2), aunque la DM también puede manifestarse con el embarazo y bajo otras circunstancias.(5)

- DM1 - autoinmune: representa solo el 5-10% de las personas con DM. Producida por la destrucción autoinmune de células beta, que con frecuencia genera una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Anteriormente abarcaba los términos de DM insulino dependiente o DM juvenil. Ocurre generalmente durante la infancia y adolescencia, pero también a cualquier edad, incluso en las últimas décadas de la vida. La tasa de pérdida de células beta es variable, más rápida principalmente en niños y bebés, y lenta especialmente en adultos. Existen predisposiciones genéticas, aunque también está relacionada con factores ambientales actualmente mal definidos. (1,2)

Es la forma de DM mediada por el sistema inmunitario; los causantes de la destrucción inmune de las células beta son los autoanticuerpos contra células de los islotes, autoanticuerpos contra la insulina, autoanticuerpos contra anti-glutamato-decarboxilasa (GAD65) y autoanticuerpos contra las tirosinas fosfatasas IA-2 e IA-2b. Al menos uno de estos marcadores y generalmente más, son detectados en el 85-90% de las personas con hiperglucemia en ayunas. (2)

Los pacientes con DM1 son propensos a distintos trastornos autoinmunes como la enfermedad de Graves, vitíligo, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis autoinmune, esprúe celíaco, enfermedad de Addison, miastenia gravis y anemia perniciosa. (2)

- DM1 - idiopática: no tiene etiología conocida. Solo una minoría de pacientes con DM1 se categorizan así; estos presentan insulinopenia permanente, y, frecuentemente cetoacidosis. No tienen evidencia de autoinmunidad, pero sí hereditaria ya que la mayoría son de ascendencia africana o asiática. (1,2)
- DM2: es la forma de DM más prevalente, representa el 90-95% de las personas con DM; está causada por la resistencia a la acción de la insulina combinada con una respuesta secretora de insulina compensatoria disminuida. Anteriormente era conocida como DM no insulino dependiente o DM del adulto. Es frecuente que, desde un tiempo considerable previo al diagnóstico, mientras los síntomas clínicos son leves o ausentes, el grado de hiperglucemia necesario para producir daños patológicos y funcionales pueda estar presente. Durante este periodo sin síntomas es posible manifestar la enfermedad mediante la medición de la glucosa plasmática en ayunas, tras una prueba con, carga oral de glucosa, o, de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). (1,2)

La mayor parte de personas con DM2 sufren obesidad, que provoca en sí misma un cierto grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no son obesos según los criterios establecidos, pero tienen un mayor porcentaje de grasa corporal localizada en el abdomen pueden sufrir los mismos resultados que los obesos.(2)

No son frecuentes las cetoacidosis, generalmente se asocian con el estrés metabólico asociado a otras complicaciones como la presencia de infección. En cambio, existe un mayor riesgo para estos pacientes de complicaciones macrovasculares y microvasculares. La resistencia a insulina de estos pacientes puede mejorar con la disminución de peso y/o el tratamiento oral de la hiperglucemia, pero rara vez se restituye a la normalidad. El riesgo de desarrollar DM2 aumenta con la edad, el sedentarismo y la obesidad; siendo más frecuente en mujeres con DM gestacional (DMG) previa, y en personas con dislipidemia o hipertensión. Su frecuencia varía en los grupos raciales/étnicos, y a menudo se relaciona con una fuerte predisposición genética, pero no está completamente determinada.(2)

- DMG: el inicio o primer reconocimiento de la DM ocurre durante el embarazo. En la mayoría de los casos, la DMG se resuelve con el parto. Debido a la epidemia de obesidad, la DM2 está presente en cada vez más mujeres en edad fértil, lo que hace que puedan no estar diagnosticadas antes del embarazo, por lo que la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) incluida la Asociación Americana de Diabetes (ADA), recomendó que las pacientes de alto riesgo con DM en su primera visita prenatal reciban un diagnóstico DM no gestacional. (2,8)

Aproximadamente el 7% de todos los embarazos se complican con la DMG (los riesgos específicos de la DMG no controlada durante el embarazo son el aborto espontáneo, anomalías fetales, hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatales, fallecimiento fetal,

preeclampsia, macrosomía). Las mujeres con antecedentes de DMG tienen más riesgo de desarrollar DM2 a lo largo de su vida. (2,8)

- Otros tipos de DM: defectos genéticos de la célula beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, DM inducida por fármacos o sustancias químicas, Infecciones, formas poco frecuentes de DM inmunomediada, otros síndromes genéticos asociado con DM, etc.(2,5)

1.2 Síndrome de pie diabético (PD):

El síndrome de PD se define como la infección, ulceración o destrucción de los tejidos que componen el pie de una persona con DM, generalmente acompañada de neuropatía y/o EAP en la extremidad inferior.(9)

1.2.1 Definición y epidemiología de úlceras de PD:

Una úlcera de pie diabético (UPD) se define como la rotura de la piel que involucra como mínimo la epidermis y parte de la dermis en el pie de una persona con DM, generalmente acompañada de neuropatía y/o EAP en la extremidad inferior.(9) Las UPD y sus reulceraciones son el resultado de factores que conducen a la ruptura de la piel, como las secuelas relacionadas con neuropatías sensoriales, autonómicas y motoras, (10) amputaciones previas, exceso de presión provocado por deformaciones en los pies, infecciones, traumatismos externos o EAP que conduce a isquemia crónica. (11) La neuropatía periférica dificulta la capacidad de sentir dolor y afecta los músculos involucrados en el movimiento, aumentando la probabilidad de callosidades. (12)

La ulceración de PD es la complicación más reconocida de la DM; se estima que al año se

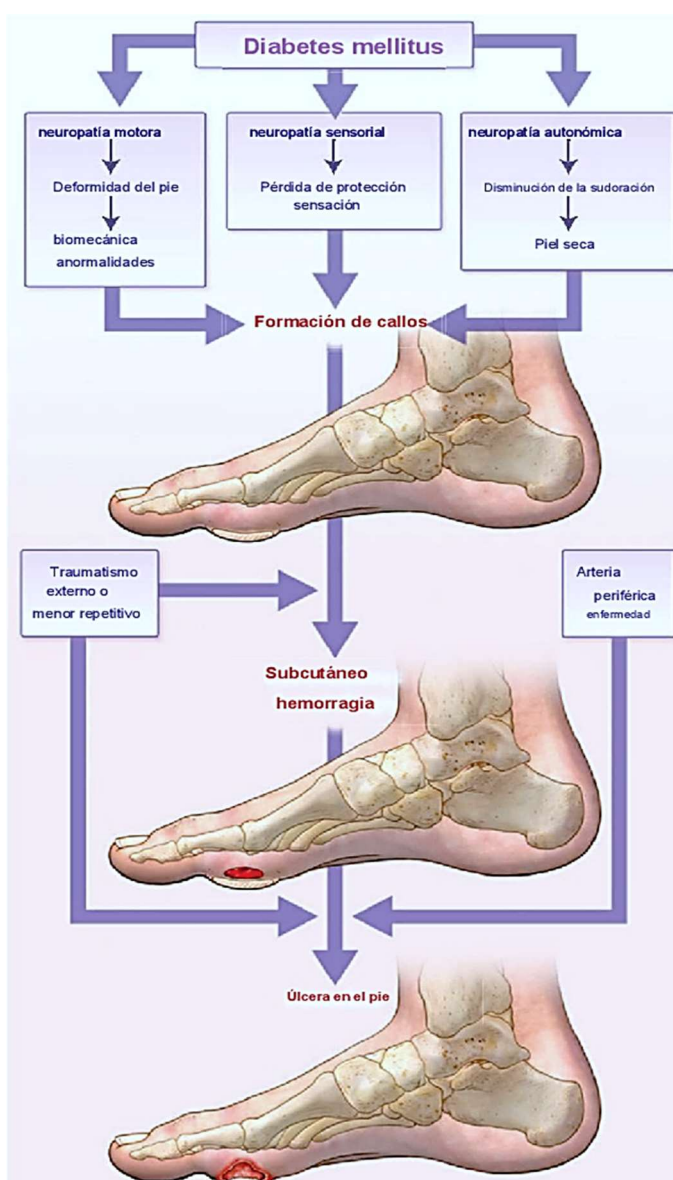


Figura 1. Vía común de aparición y recurrencia de las UPD. (10)

desarrollan 9,1 millones de UPD, del total de 26,1 millones de diabéticos en todo el mundo. (10) Se ha calculado que entre un 19-34% de los pacientes con DM desarrollará una úlcera de PD en su vida, más de la mitad infección, el 17% de ellos sufrirá una amputación del pie, y el 56,6% no sobrevivirá más de 5 años. (3,13,14)

El riesgo de desarrollar una UPD con complicaciones como la hospitalización, la amputación de las extremidades inferiores y la mortalidad están relacionados con el paciente, las extremidades, y las úlceras; además, variará geográficamente, la infección será más prevalente en países donde los antibióticos no están fácilmente disponibles, mientras que la isquemia será mayor en países donde es más prevalente la EAP. (3) Los criterios para el riesgo de úlceras en PD se definen en el sistema de estratificación de riesgos del IWGDF. (9)

Categoría	Riesgo	Características	Frecuencia de inspección
0	Muy bajo	No PSP ni presencia de EAP	Anual
1	Bajo	PSP o EAP	Una vez cada 6-12 meses
2	Moderado	PSP + EAP, o, PSP + deformidades, o, EAP + deformidades	Una vez cada 3-6 meses
3	Alto	PSP o EAP y cualquiera de los siguientes: - Úlcera previa - Amputación de miembro inferior - Enfermedad renal terminal	Una vez cada 1-3 meses

PSP: Pérdida de sensibilidad protectora. Demostrada mediante: evaluación de presión al monofilamento (MF) Semmes-Weinstein 10g o vibración con el diapasón de 128 Hz o cuando el MF o el diapasón no están disponibles, probar la sensación táctil realizando un toque ligero durante 1-2 segundos con el dedo índice del explorador en los pulpejos de los dedos del paciente (Touch-the-toes-test).

EAP: Enfermedad arterial periférica. Evidenciado mediante anamnesis y exploración, fundamentalmente palpación de pulsos.

Tabla 1. Clasificación de riesgo de UPD – IWGDF2019.(3)

El Grupo de Trabajo Internacional sobre el PD (IWGDF) publica pautas basadas en evidencia sobre la prevención y el manejo del PD; en su guía del 2019 se aborda el uso de las clasificaciones de úlceras activas de PD, para identificar los ocho factores que contribuyen más a los resultados clínicos: relacionado con el paciente (insuficiencia renal terminal), relacionado con las extremidades (EAP y pérdida de la sensación protectora), relacionado con la úlcera (área, profundidad, localización, número de lesiones-único o múltiple- e infección). En base a estos factores recomiendan:(3)

- ✓ Sistema SINBAD (Sitio, Isquemia, Neuropatía, Infección Bacteriana y Profundidad): para la comunicación entre profesionales de la salud, y para la auditoría de resultados.(3)

Categoría	Definición	Puntuación
Localización	Antepié	0
	Mediopié y retropié	1
Isquemia	Flujo sanguíneo intacto del pie: al menos un pulso palpable.	0
	Evidencia clínica de flujo sanguíneo reducido del pie	1
Neuropatía	Sensación protectora intacta	0
	Pérdida sensación protectora	1
Infección bacteriana	Presente	0
	Ausente	1
Área	Úlcera < 1cm ²	0
	Úlcera ≥1cm ²	1
Profundidad	Úlcera limitada a la piel y tejido subcutáneo	0
	Úlcera que alcanza músculo, tendón o más profunda	1
Puntuación Total Posible		6

Tabla 2. Sistema SINBAD. (3)

- ✓ Ninguna clasificación existente para predecir el resultado de una úlcera individual.(3)
- ✓ La clasificación de la IDSA/IWGDF para la evaluación de la **infección**.(3)

Clasificación clínica de la infección, con definiciones	Clasif. IWGDF
No Infectada	
Sin signos o síntomas de infección sistémicos o locales	1 (no infectado)
Infectada	
Al menos ≥ 2 de estos ítems presentes: <ul style="list-style-type: none"> - Hinchazón o induración local - Eritema > 0.5 cm* (alrededor de la UPD) - Sensibilidad o dolor local - Aumento del calor local. - Descarga purulenta Y ninguna otra causa/s de respuesta inflamatoria de la piel (ejemplo: trauma, gota, neuroatropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso).	
Infección sin manifestaciones sistémicas (<i>ver abajo</i>) involucrando: <ul style="list-style-type: none"> - Solo la piel o el tejido subcutáneo (no tejidos más profundos), y - Cualquier eritema presente no > 2 cm* alrededor de la UPD 	2 (infección leve)
Infección sin manifestaciones sistémicas, y que implica: <ul style="list-style-type: none"> - Eritema ≥ 2 cm* desde el margen de la UPD, y/o - Tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo: tendón, músculo, articulación, hueso) 	3 (infección moderada)
Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), presentándose con ≥ 2 de los siguientes ítems: <ul style="list-style-type: none"> - Temperatura > 38 °C o < 36 °C - Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto - Frecuencia respiratoria > 20 resp/min o PaCO₂ <4.3 kPa (32 mmHg). - Glóbulos blancos >12.000/mm³ o <4.000/mm³, o >10% formas inmaduras 	4 (infección grave)
Infección de hueso (osteomielitis)	“(O)” tras 3 o 4***
Nota: * La infección se refiere a cualquier parte del pie, no solo de una herida o una UPD. **En cualquier dirección, desde el borde de la herida. La presencia de isquemia del pie clínicamente significativa hace que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infección sean considerablemente más difíciles. *** Si la osteomielitis se demuestra en ausencia de ≥2 signos / síntomas de inflamación local o sistémica, clasifique el pie como grado 3(O) (si <2 criterios SIRS) o grado 4 (O) (si ≥ 2 criterios SIRS).	

Tabla 3. Clasificación PEDIS IDSA/IWGDF. (3)

- ✓ El sistema Wifl (Wound, Ischemia, and foot Infection): para la **evaluación de la perfusión y el posible beneficio de la revascularización.**(3)

Grado UPD	UPD	Gangrena
0	Sin UPD	Sin gangrena
	<i>Descripción clínica:</i> leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	
1	UPD (s) pequeña (s) poco profunda (s) en la pierna distal o pie; sin exposición ósea, a menos que se limite a la falange distal.	Sin gangrena
	<i>Descripción clínica:</i> leve destrucción de tejido. Salvable con una amputación digital simple (1 o 2 dedos) o cobertura cutánea.	
2	UPD profunda con exposición ósea, de articulación o tendón; generalmente afecta al talón; UPD en el talón poco profunda, sin afectación del calcáneo.	Gangrena limitada a los dedos
	<i>Descripción clínica:</i> pérdida importante de tejido con amputaciones digitales múltiples (≥3) o amputación transmetatarsal estándar (ATM) +/- cobertura cutánea.	
3	UPD extensa y profunda que afecta al antepié y/o mediopié; UPD en el talón profunda +/- afectación del calcáneo.	Gangrena extensa que afecta el antepié y/o mediopié; necrosis en talón +/- afectación del calcáneo.
	<i>Descripción clínica:</i> pérdida extensa de tejido solo salvable con una reconstrucción del pie compleja o una ATM no tradicional (Chopart o Lisfranc); se necesita cobertura con colgajo o un manejo complejo de la UPD para cubrir el gran defecto de tejido blando.	

Tabla 4. Sistema Wifl.(3)

1.3 Plasma rico en plaquetas (PRP):

Se considera PRP a un volumen de plasma sanguíneo, en el que la concentración de plaquetas es superior al nivel basal. (15) En la sangre, el número de plaquetas es de aproximadamente 200 000 por μL . (16) La concentración mínima para el uso de PRP como método terapéutico debe ser superior a 1407640 por μL o 5 veces mayor que recuento fisiológico de ese paciente. (17) El mecanismo exacto de acción del PRP sigue siendo desconocido, aunque se cree que estimula la cicatrización de heridas mediante la inducción molecular y celular de respuestas normales de cicatrización de heridas, similar a la que se observa con la activación plaquetaria. (10)

El PRP fue denominado así inicialmente por su uso en hematología para el tratamiento de la trombocitopenia en 1970. Años más tarde, debido a sus características antiinflamatorias, estimulación de la proliferación celular, regeneración de tejidos y cicatrización de heridas, su uso se ha ampliado a muchos otros campos como la cirugía maxilofacial, cardíaca, pediátrica y tratamiento de lesiones musculoesqueléticas o dérmicas, entre otras. (15)

En las heridas, debido a su estado bioquímico proinflamatorio y a la alta actividad de proteasas que disminuyen la concentración de factores de crecimiento, se dificulta la cicatrización de úlceras crónicas. El PRP es una fuente de factores de crecimiento (FC), es decir con propiedades mitogénicas, angiogénicas y quimiotácticas. En el campo de la dermatología, el PRP ha

demostrado estimular la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos y aumentar la síntesis de colágeno tipo I, además, el PRP inyectado en la dermis profunda humana y la subdermis inmediata induce la activación de fibroblastos, el aumento de los tejidos blandos, y la deposición de nuevo colágeno, así como la formación de nuevos vasos sanguíneos.(15)

Se han publicado numerosos estudios, pero el diseño de estos, la población incluida, el resultado clínico y la calidad metodológica varían entre estos, lo que dificulta obtener conclusiones determinantes para su aplicación. Hay una razón importante para el uso limitado del PRP, el coste asociado a esta técnica puede ser elevado.(16)

1.4 Justificación:

En la actualidad la DM afecta a millones de personas, y su diagnóstico continúa creciendo exponencialmente. Se estima que alrededor de un 19-34% de las personas con diabetes desarrollarán una UPD a lo largo de su vida, más de la mitad desarrollarán infección, y el 17% de estas requerirán de una amputación. A pesar de todos los avances, la tasa de mortalidad de las personas con diabetes que han sufrido una amputación sigue siendo alarmante, el 56,6% morirá en un periodo no superior a 5 años. Además, la infección de una UPD sigue siendo la complicación más frecuente. Estos datos nos informan de la necesidad de contar con terapias válidas para conseguir la cicatrización de UPD, que ayuden al Standard of Care, especialmente en las UPD difíciles de cicatrizar.

Este tipo de UPD difíciles de cicatrizar (“hard to heal ulcer”) son la causa más importante de morbilidad y mortalidad para las personas con DM; aumentan el número de complicaciones como dolor, infección, amputación y muerte, que dilatan el gasto del sistema sanitario y generan un problema crítico para la salud pública. Se estima que en los países desarrollados entre el 1-2% de la población desarrollará una de estas UPD a lo largo de su vida, un dato que aumentará ya que se espera el número de pacientes con diabetes aumente en la próxima década.

Aunque las guías actuales; por ejemplo, la guía IDSA, proporcionan un excelente punto de partida para el tratamiento de muchos pacientes con UPD, no hay recomendaciones precisas sobre cómo tratar a los pacientes con UPD difíciles de cicatrizar.

El PRP se considera un tratamiento potencial debido a sus altas concentraciones en fibrina y factores de crecimiento que se estudian en relación con la cicatrización de heridas, estimulación de la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular. Las terapias avanzadas e innovadoras; entre las que se encuentra el PRP, solo están justificadas en el tratamiento local de úlceras de difícil cicatrización. Es decir, el PRP no se considera una terapia habitual en las unidades de pie diabético, pero sí que podría ser útil para el tratamiento de úlceras difíciles de cicatrizar, donde otras terapias tienen resultados no satisfactorios.

Los resultados contradictorios del pasado en cuanto a la eficacia del PRP, se pueden atribuir a la falta de estandarización en el proceso de preparación, así como a la escasez de ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados. Mediante esta revisión bibliográfica se pretende aportar información basada en las publicaciones científicas más recientes, para renovar los conocimientos actuales en busca de un nivel de evidencia y recomendación adecuado para su utilización, así como las perspectivas de futuro del PRP en UPD.

1.5 Objetivo principal:

- Evaluar la eficacia del PRP como tratamiento local en la cicatrización de UPD difíciles de cicatrizar y determinar si es una opción viable para mejorar los resultados de tratamiento actuales.

1.6 Objetivos secundarios:

- ✓ Analizar las indicaciones, criterios de aplicación y efectos adversos del tratamiento local con PRP en UPD difíciles de cicatrizar.
- ✓ Determinar el beneficio del uso del PRP como tratamiento local de UPD, en el tiempo medio de cicatrización y la tasa de cicatrización.
- ✓ Valorar la evidencia existente en el uso del PRP en el tratamiento local de UPD difíciles de cicatrizar, y las perspectivas de futuro.
- ✓ Evaluar si existen estudios de eficiencia (coste-beneficio) de este tratamiento en el manejo de las UPD de difícil cicatrización.

2 METODOLOGÍA

Para la realización del desarrollo de este estudio, el sistema utilizado en la búsqueda de la información se resume en los siguientes puntos:

- **Diseño del estudio:** revisión bibliográfica narrativa.
- **Fuentes de información utilizadas:** se han utilizado dos bases de datos de ciencias de la salud para comparar la información de ambas: Pubmed y Scopus.
- **Descriptores:** prp / plasma platelet, diabet*, foot / feet, ulcer*.
- **Periodos:** últimos 5 años (desde 2018 a 2023)
- **Estrategia de búsqueda empleada:** (prp OR plasma platelet) AND (diabet*) AND (foot OR feet) AND (ulcer*)
- **Criterios de selección de los documentos analizados:**
 - Criterios de inclusión: artículos publicados en inglés o español, que traten sobre el uso del PRP en exclusiva en UPD en humanos, y que se cataloguen como revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o casos clínicos.
 - Criterios de exclusión: artículos que hicieran referencia al uso del PRP en otra localización anatómica que no fuera el pie, artículos en que la úlcera no estuviera asociada a PD, artículos que no hicieran referencia a los objetivos planteados.
 - Resultados de la búsqueda: se encontraron un total de 164 artículos en la búsqueda en las bases de datos (95 en Scopus y 69 en Pubmed). Tras analizar su título y resumen se desestimaron 102 por existir duplicidades o no cumplir los criterios de inclusión y/o exclusión. Por tanto, se han evaluado un total de 62 artículos relevantes a texto completo, y según los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron finalmente un total de 26 artículos, desestimando 36 artículos.
- **Diagrama de flujo del seguimiento de las estrategias de búsqueda y toma de decisiones en la selección de artículos:**

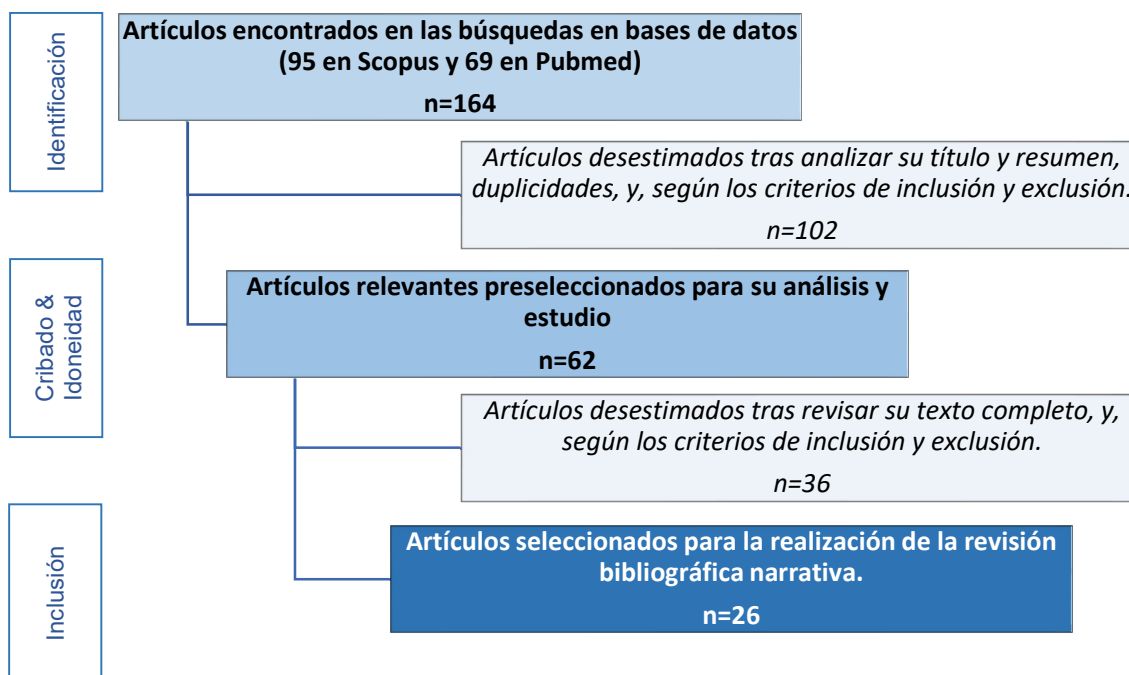


Figura 2. Resultados de la estrategia de búsqueda. (Elaboración propia).

3 DESARROLLO

3.1 Cicatrización de heridas:

Una herida se define como el daño o interrupción de la función y estructura anatómica normal, que puede causar daño en estructuras circundantes como tendones, músculos, vasos, nervios, parénquima, órganos, etc. (18)

El proceso de cicatrización normal de una herida se completa entre las dos y cuatro semanas posteriores a su producción, pasando por todas las fases de cicatrización sin complicaciones. (19) Las células involucradas son las plaquetas, neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células epiteliales. (20) Se distinguen cuatro etapas en la cicatrización de las heridas:(18)

- i. **Coagulación:** se inicia inmediatamente después de la lesión.(18) Se forma un coágulo de sangre y una matriz de fibrina; las plaquetas son activadas por el colágeno de la matriz celular y secretan mediadores y citoquinas desde sus gránulos.(12)
- ii. **Inflamación:** comienza poco después de la lesión, permitiendo que se establezca una barrera inmunitaria contra los microorganismos. (18) Los neutrófilos y monocitos son atraídos a la herida. Las células inflamatorias estimulan la división y migración celular. Los macrófagos controlan la deposición de colágeno en la herida por parte de los fibroblastos. (12)
- iii. **Proliferación:** comienza a los pocos días de la lesión, es el proceso de cicatrización más relevante. (18) Se produce la neoangiogénesis, es decir se crean nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes. Los fibroblastos, queratinocitos y los nuevos vasos migran y producen tejido de granulación. (12)
- iv. **Remodelación:** formación de tejido cicatricial. (18) Se produce la epitelización y remodelación de la matriz de la superficie de la herida, formándose una cicatriz madura relativamente acelular. (12)

Durante el proceso de cicatrización de una herida, las plaquetas no solo desempeñan un papel fundamental en la hemostasia primaria y la trombosis, también liberan FC y citoquinas para promover la regeneración de tejidos, mejorar la síntesis de colágeno y desencadenar la respuesta inmune.(18)

Los FC son moléculas polipeptídicas biológicamente activas que regulan la quimiotaxis, la migración, división y proliferación celular, la formación de matriz extracelular, y el metabolismo celular. (12)

Las plaquetas deben ser activadas para que, a partir de sus gránulos densos, lisosomas y gránulos alfa, liberen las diversas sustancias que incluyen a los FC y citocinas, con los que realizar sus funciones esenciales de regulación de los procesos celulares durante la cicatrización.(13,19)

Factor de Crecimiento		Funciones representativas
PDGF	FC derivado de las plaquetas	Promueve la quimiotaxis de macrófagos y neutrófilos; regula la proliferación y supervivencia celular, angiogénesis, pliegues de la membrana celular, migración, reordenamientos del citoesqueleto con la reorganización del sistema de filamentos de actina.
FGF	FC de fibroblastos	Promueve la angiogénesis, granulación y epitelización a través de la migración de células endoteliales, fibroblastos y queratinocitos.
VEGF	FC endotelial vascular	Aumenta la angiogénesis y la permeabilidad de los vasos, estimula la mitogénesis de las células endoteliales.
TFG-β	FC transformante beta	Estimula la proliferación de las células mesenquimales indiferenciadas; regula la mitogénesis endotelial, osteoblástica y fibroblástica; regula la secreción de colagenasa y la síntesis de colágeno.
EGF	FC epidérmico endotelial	Promueve la migración y proliferación de fibroblastos, estimulando que secreten colagenasas, con el fin de degradar la matriz extracelular durante la remodelación. Fomenta también la proliferación de queratinocitos.
bFGF	FC de fibroblastos básico	Promueve la angiogénesis; efecto mitogénico sobre fibroblastos, células endoteliales, células madre mesenquimales, condroblastos y osteoblastos.

Tabla 5. Principales FC liberados por las plaquetas. (18,19)

3.2 Tratamiento de las UPD:

Para la cicatrización de una UPD las guías internacionales recomiendan utilizar un tratamiento multidisciplinario: controlar la enfermedad subyacente y la hiperglucemia, así como hacer uso de la antibioterapia y de la revascularización cuando sea necesario; y localmente, tratar las heridas mediante limpieza, desbridamiento, remodelación de bordes, colocación de apósitos modernos y redistribución de las presiones plantares para descargar la herida. (13,16,21)

La presencia de tejido necrótico y/o desvitalizado puede impedir o al menos retrasar la cicatrización de las heridas, por lo que la limpieza y el desbridamiento son esenciales para conseguir una úlcera limpia. (22).

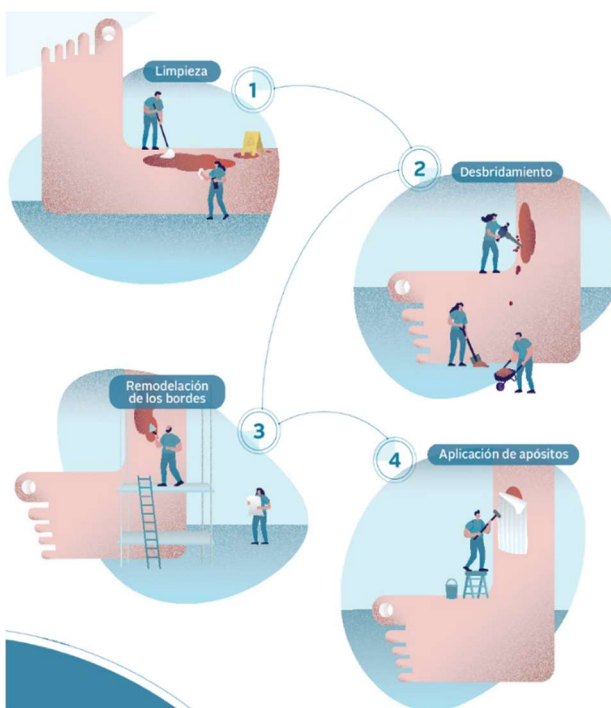


Figura 3. Las cuatro actividades de la higiene de la herida. (21)

3.2.1 Esquema TIME en la cicatrización de heridas:

Un gran avance en el tratamiento de las UPD ha sido el concepto de “preparación del lecho de la herida”, ya que los fenómenos fisiopatológicos que ocurren en las heridas crónicas no son los mismos que en las agudas. Por ello, la “Wound Bed Preparation Advisory Board” ha desarrollado el esquema TIME; por su acrónimo en inglés, para optimizar las condiciones de la herida: (23)

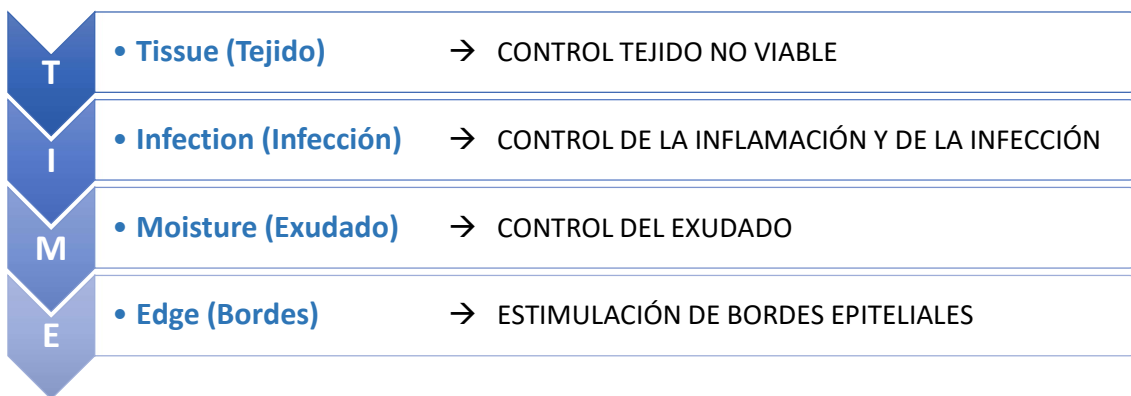


Figura 4. Esquema TIME (23)

El esquema TIME tiene como objetivo ofrecer una guía práctica y sistemática para el tratamiento de heridas crónicas. Se distinguen cuatro fases en el proceso de preparación del lecho de la herida, cada uno de ellos enfocado en las diferentes anomalías fisiopatológicas. (23)

La preparación del lecho de la herida en cura húmeda ofrece un enfoque global para la eliminación de obstáculos en la cicatrización y para la estimulación del proceso de cicatrización. Abarca el tratamiento de la infección, el abordaje del tejido necrótico y desvitalizado, del exudado, sin descuidar el mantenimiento y cuidado del borde perilesional. El equilibrio de humedad es beneficioso para garantizar el cuidado correcto de las UPD. Si todos estos elementos se tratan, la mayoría de las heridas evolucionan hacia la cicatrización.(23,24)

3.2.2 Úlceras difíciles de cicatrizar – “hard to heal ulcer”:

No obstante, a pesar de todos los avances en el tratamiento de la UPD, hay un grupo de pacientes con las denominadas úlceras difíciles de cicatrizar (“hard to heal ulcer”) que no responden bien al tratamiento habitual basado en la evidencia y las recomendaciones actuales. Estos pacientes sufrirán una cronificación de su úlcera, y por tanto una mayor posibilidad de amputación. (13,16,21) La úlcera crónica del PD que no cicatriza es la causa más importante de morbilidad y mortalidad para los pacientes diabéticos (13); además, son una gran carga para la salud pública por causar dolor, infección, estancia hospitalaria prolongada, amputaciones, y por tanto un aumento de los gastos sanitarios. Se estima que, en los países desarrollados, entre el 1% y el 2% de la población desarrollará una herida crónica a lo largo de su vida, un dato que aumentará ya que se espera que el número de pacientes con diabetes aumente durante la próxima década. (16)

La DM es un factor de riesgo sistémico para el proceso de cicatrización; provoca cambios fisiopatológicos y metabólicos que interrumpen el proceso normal de cicatrización de heridas. Se

ha demostrado una alta concentración de citocinas y metaloproteasas en el lecho de las heridas, es decir, proinflamatorios que provocan la degradación de los FC e inhiben la formación de la matriz extracelular y la actividad mitótica de los fibroblastos. Debido a estos procesos, la cicatrización normal por fases se interrumpe, la herida se estanca en fase inflamatoria y se cronifica. (19) Los niveles de glucosa en sangre no controlados, interfieren con la angiogénesis, que es crucial para la entrega de los FC al lecho de la UPD. (20) Se puede observar entonces, un cese del crecimiento epidérmico. (22)

El objetivo más importante para la cicatrización de las UPD crónicas, además de la reducción del tamaño de la herida, es el recubrimiento del lecho de la herida con tejido de granulación. Este momento indica el paso de la herida de la fase inflamatoria a la fase de proliferación. Una vez que el lecho muestra tejido de granulación, se crean condiciones positivas para la cicatrización de la herida. (19)

Una úlcera es considerada como crónica o difícil de cicatrizar cuando no presenta mejoría clínica tras 3 meses de evolución, es decir, cuando no logra restaurar la integridad anatómica y funcional de la piel. (16,19) Desde otro punto de vista, si se parte de la base de que todas las heridas de difícil cicatrización contienen biofilm, una herida que muestra exudado, esfacelo y un aumento de su tamaño al tercer día podría considerarse de difícil cicatrización.(21)

Son de especial importancia las UPD con trayecto fistuloso, que presentan profundidad. A veces, se originan a causa de una infección local con necrosis que invade el tejido profundo y después se comunican a través de una fístula con el exterior. Se pueden clasificar como un tipo especial de UPD difícil de tratar, ya que su trayecto fistuloso dificulta el tratamiento. El tratamiento más común actualmente es el desbridamiento, drenaje de abscesos y aplicación local de terapias de vacío para controlar la infección y promover el crecimiento del tejido de granulación; sin embargo, para trayectos fistulosos profundos dentro de la UPD, la colocación de sistemas de vacío y la aplicación de apósitos tradicionales pueden tener limitaciones en el tratamiento. En cambio, la administración de PRP sí que permite que entre en contacto con toda la extensión de la UPD para maximizar su efecto. (25)

La ineficacia de los tratamientos convencionales se atribuye a la falta de FC relacionados con la cicatrización de heridas, principalmente VEGF y PDGF. (13)

Las opciones de tratamiento para las UPD difíciles de cicatrizar son muy limitadas, y no hay recomendaciones claras sobre cómo tratar a los pacientes con úlceras crónicas difíciles de cicatrizar. (16)

El resultado del tratamiento de estas UPD crónicas suele ser deficiente y con muchas incertidumbres. En 2022 existían 22 guías de práctica clínica para el PD, pero aun así las recomendaciones solo afectan a los tratamientos convencionales de las UPD no crónicas, como por ejemplo la guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) que solo informa de tratamiento inicial de las UPD. (16,26)

El IWGDF ha publicado pautas y revisiones para informar de protocolos en la atención de rutina, resaltando las áreas que deben estudiarse. Se recomienda al menos tener en cuenta al tratar a pacientes con UPD difíciles de cicatrizar los siguientes tratamientos:(16,26)

Tratamiento	UPD	UPD crónicas
Desbridamiento	Recomendado (2A)	Recomendado (2A)
Redistribución de la presión	Recomendado (1A)	Recomendado (1A)
Diferentes apósitos para UPD	Recomendado (2A)	No hay suficiente evidencia
Antibióticos	Tratamiento de bacterias aerobias grampositivas (2A)	Requiere tratamiento más amplio (2A)
Presión negativa tópica	No cuando se trata una infección aguda (4)	No hay suficiente evidencia
Tratamiento con O2 hiperbárico	Alguna evidencia (5)	No hay suficiente evidencia
PRP	No hay suficiente evidencia	No hay suficiente evidencia

Tabla 6. Diferentes enfoques recomendados, incluido el nivel de evidencia (16)

Existen más opciones terapéuticas para mejorar la cicatrización de UPD (ultrasonido, larvas, piel bioingeniería, estimulación electromagnética, etc.), pero su evidencia es muy escasa. (16)

3.3 Plasma rico en plaquetas como tratamiento local en UPD difíciles de tratar:

La idea de emplear plaquetas para ayudar durante el proceso de cicatrización de heridas se remonta a la década de 1980, cuando se demostró en un estudio experimental en animales que un concentrado en plaquetas autólogas activadas con trombina estimulaba la neoangiogénesis, la síntesis de colágeno, la proliferación de fibroblastos y de células epiteliales, y que los productos de descomposición de fibrina estimulaban la actividad de los leucocitos. (27,28)

Fue utilizado por primera vez en el campo de la hematología, para expandirse a otros numerosos campos años más tarde; donde destaca la dermatología ya que un estudio informó sobre el uso efectivo de la aplicación local de PRP en heridas crónicas. (27,28)

Con el progreso de la medicina regenerativa, se ha indicado que el PRP otorga una mayor eficacia en la cicatrización de heridas que las terapias convencionales, (13) acelerando el tiempo de cicatrización y reduciendo la inflamación local de la herida. Estos datos beneficiosos han sido demostrados para el tratamiento de heridas crónicas, pero están siendo investigados en UPD. (6)

Las plaquetas, juegan un importante papel en la hemostasia, ya que la formación de coágulos y la activación plaquetaria son de los primeros pasos del proceso de cicatrización. Para que las plaquetas liberen la cascada de moléculas biológicamente activas que contribuyen a la cicatrización de los tejidos, primero deben ser activadas; a los 10 minutos de esta activación, liberan proteínas de sus gránulos, que aportan a las plaquetas sus propiedades curativas. El

contenido del gránulo incluye muchos factores de crecimiento y diferenciación. A los 60 minutos de la activación plaquetaria, se ha secretado el 95 % de los factores de crecimiento del gránulo fabricados previamente. Además, las plaquetas sostienen la producción de factores de crecimiento durante los próximos días. (17)

El PRP, incluye muchos factores de crecimiento con capacidad de promover y acelerar la regeneración y reparación de los tejidos, al aumentar la síntesis de colágeno, activar a los macrófagos, estimular la proliferación de fibroblastos, la expresión de colágeno tipo I, y la estimulación de la granulación, la angiogénesis y la proliferación celular. (13)

3.3.1 Elaboración del PRP:

El PRP puede elaborarse a partir de la sangre del paciente en el que se va a aplicar, es decir autólogo, o a partir de la sangre de otro u otros, denominándose alogénico. En pacientes con DM y/o pacientes ancianos, debido a su condición diabética o el bajo número de células sanguíneas, se puede disminuir la actividad celular o eficacia del PRP, limitando su uso. Es por ello, que las preparaciones alogénicas de donantes sanos y/o jóvenes se consideran interesantes para eliminar esa limitación. (29)

El proceso de obtención manual requiere la extracción de un volumen de sangre pequeño, unos 20 ml, en un tubo anticoagulado con citrato dextrosa para ser centrifugada según las indicaciones del fabricante, aproximadamente cinco minutos a 1,5 rpm. Tras esta centrifugación denominada giro suave, el tubo muestra 3 capas: fondo del tubo con glóbulos rojos y leucocitos encima, capa intermedia que corresponde al PRP, y, capa superior que contiene el plasma pobre en plaquetas (PPP) que debe ser eliminado antes de continuar. (11,15)

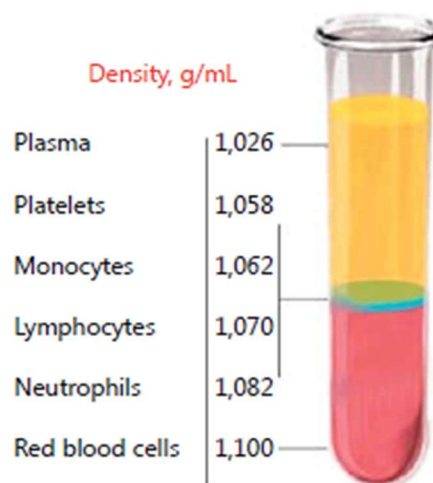


Figura 5. Componentes de la sangre después de la centrifugación inicial.(15)

Las dos capas superiores, PPP y PRP, se transfieren a otro tubo libre de anticoagulantes. Se realiza una nueva centrifugación, el centrifugado duro, según las indicaciones del fabricante, durante aproximadamente cinco minutos a 3,5 rpm. El PRP podría recolectarse en el fondo del tubo como un gránulo, diluyéndolo entonces con 3 ml de plasma. El PRP obtenido se encuentra inactivo (11)

Las plaquetas entonces deben activarse, aunque no hay consenso sobre si deben activarse antes de su aplicación o no, ni con que método.(15) Si se activan antes de la aplicación, se utiliza trombina y cloruro de calcio al 10% para obtener PRP en gel debido a la rapidez en que los gránulos liberan su contenido creando una mayor concentración, o, colágeno tipo I soluble que crea un efecto más retardado que permite su infiltración más lenta con una aguja de menor tamaño, pero con la misma efectividad.(13,17) Existe un segundo método de activación

plaquetaria; la lisis de plaquetas o lisado que se activa por congelación, que permite su aplicación en forma de gel o solución. (13) Algunos estudios indican la necesidad de activación plaquetaria antes de la aplicación, mientras que otros han estudiado su uso sin activarlas previamente, ya que recientemente han comprobado que el uso de activadores no es necesario porque en el momento de su aplicación, las plaquetas se liberan y están listas para realizar su función.(15)

Además del método de obtención manual, existen varios dispositivos comerciales generadores de PRP, que simplifican su preparación; utilizan una técnica cerrada de preparación, que implica menor riesgo de contaminación al no exponer el producto al ambiente. La sangre se recoge en un tubo o jeringa con anticoagulante, para su posterior centrifugación. Según los fabricantes, estos kits de PRP automáticos o semiautomáticos suelen alcanzar una concentración de PRP de 2 a 5 veces la concentración de referencia. La preparación se realiza a través de una centrifugación diferencial, en la que la fuerza de aceleración se ajusta para sedimentar ciertos componentes celulares. (15,30)

Estos kits facilitan el uso del PRP en la atención primaria del sistema sanitario español donde se trata principalmente a los pacientes con UPD. En cambio, su precio es mayor por lo que actualmente se utiliza principalmente el método de obtención manual solo a nivel hospitalario que resulta notablemente más económico.(30)

3.3.2 Aplicación del PRP:

El tratamiento de UPD difíciles de cicatrizar con PRP no se considera un tratamiento etiológico ya que no erradica la causa de la patología, sino que trata las consecuencias del entorno patógeno. (19) La forma de aplicación habitual del PRP es muy variada actualmente, puede realizarse mediante inyección en los bordes y la base de la UPD a una dosis aproximada de 1 ml por cada cm² en tres aplicaciones, con dos semanas de diferencia entre cada una de ellas (6), o en gel mediante aplicación tópica que se cubre con apósitos no absorbentes para sellarlo, en una o dos aplicaciones semanales durante tres o seis semanas, según la opción elegida hasta realizar 6 aplicaciones. (11,22)



Figura 6. Ejemplos de aplicación de PRP en gel con apósito no absorbente. (19,31)

La aplicación tópica de PRP en gel no es dolorosa y es la más aceptada por el paciente para realizar sus múltiples aplicaciones. Además, su uso en gel se asocia a un menor riesgo de

infección que la inyección en bordes y lecho de la UPD; lo que lo hace más adecuado para aplicaciones ambulatorias. Por su naturaleza de concentrado de sangre autólogo, el PRP se categoriza como un tejido mínimamente manipulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Por lo que ha evitado el costoso proceso de revisión y aprobación previa a la comercialización requerido en otros tratamientos novedosos. Esta regulación relativamente ligera, los estudios iniciales in-vitro y en animales tan prometedores, y el respaldo por sociedades de gran importancia han impulsado el auge actual del PRP.(28)

3.3.3 El papel del PRP en UPD infectadas:

Se han propuesto muchos mecanismos fisiopatológicos para explicar el retraso de la cicatrización de UPD, siendo la infección uno muy importante. La colonización bacteriana en las UPD causa daño celular directo y un desequilibrio en el microambiente de la herida; cuando la carga bacteriana alcanza un nivel alto, se genera una respuesta inmunitaria que resulta insuficiente para erradicar las bacterias. Esto se acompaña de una inflamación persistente, que impide aún más la cicatrización de UPD. Las infecciones bacterianas grampositivas son relativamente comunes en las UPD, principalmente el *Staphylococcus aureus*. (32)

Los antibióticos se utilizan con frecuencia en UPD infectadas, pero la recurrencia de la infección en pacientes en remisión de UPD es muy frecuente; apareciendo bacterias resistentes a antibióticos. Recientemente, se ha revelado una unión entre el potencial de cicatrización del PRP y sus propiedades antimicrobianas y regenerativas. (32) El PRP posee acciones inhibitorias sobre el crecimiento de varias cepas de bacterias patógenas, ya que las plaquetas en presencia de bacterias liberan proteínas microbicidas y citocinas, que ejercen su función mediante el reclutamiento de neutrófilos circulantes implicados en la eliminación bacteriana. (24)

3.3.4 Perspectivas de futuro para el PRP en UPD. Biopolímeros y liofilización:

El éxito del PRP como opción terapéutica se puede mejorar mediante el diseño de nuevos sistemas de aplicación clínica con efecto prolongado que están siendo estudiados actualmente. (20) Por ejemplo, las actividades antibacterianas del PRP se pueden afinar acompañando su aplicación con biopolímeros, principalmente por sus propiedades favorables de biodegradabilidad, antimicrobiana, no tóxica, no inmunogénica y su capacidad de mejorar la cicatrización (24)

Generalmente el PRP se aplica fresco y de forma autóloga, es decir, aplicado en corto periodo de tiempo. (24) Uno de los inconvenientes del PRP es que su tiempo de almacenamiento es limitado, y la liberación de FC tras su aplicación es rápida. El uso de polímeros naturales como alginato, quitosano, colágeno o ácido hialurónico para vehiculizar los FC del PRP a las UPD crónicas puede ofrecer mejores resultados de cicatrización al liberar de forma prolongada los FC. Estos se estudian ampliamente como materiales de apósitos para heridas, ya que son vehículos apropiados por su biocompatibilidad, bioactividad y biodegradación, que facilitan la inmovilización de los FC, asegurando la entrega efectiva y un efecto prolongado. Además, mantienen la humedad del ambiente debido a sus propiedades de hidrogel. (20)

La liofilización del PRP, es decir la congelación seguida de la sublimación del agua y la posterior eliminación del vapor de agua, se propone como un método consistente para la estandarización del producto y la fabricación de un PRP listo para usar con estabilidad mejorada, en usos futuros. Se puede preparar de forma autóloga cuando se requieran múltiples aplicaciones, aunque también se puede preparar de forma alogénica con donantes únicos o combinados, preparando de forma segura el PRP con sangre de personas sanas. De esta forma, puede almacenarse a temperatura ambiente durante varios meses y reconstituirse fácilmente, ya que los niveles y actividades biológicas del PRP quedan conservadas gracias a la liofilización. Quedan preservadas la función plaquetaria y, la concentración y función de las citocinas. (24)

4 RESULTADOS

La mayoría de los estudios analizados en relación con el uso del PRP como tratamiento local en las UPD difíciles de cicatrizar categorizadas como nivel 1 o 2 en la clasificación de Wagner, informan en mayor o menor medida de una reducción significativa en el tamaño de la úlcera, la estancia hospitalaria y el costo por paciente, en comparación al tratamiento estándar de apósitos. (22) Los resultados positivos se dan tanto con el PRP autólogo como alógeno. (13) Además son varios los estudios que revelan que existen pruebas suficientes para demostrar un beneficio estadísticamente significativo ($p < 0.05$), subrayando que el PRP podría considerarse un tratamiento coadyuvante en UPD crónicas que no cicatrizan. (6,33,34)

Singh *et al.* informan en su estudio prospectivo utilizando PRP para la cicatrización de UPD que el 100% del grupo de estudio logró la cicatrización completa, y el 92.3 del grupo de control (el 7,7% no logró la cicatrización, derivando en amputación por infección); el grupo de estudio logró la cicatrización en 36.7 días, y el grupo de control en 60.7 días (24 días menos, 39.54% más rápido), estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). (27)

Elsaid *et al.* en su estudio controlado aleatorizado comparan el tratamiento con PRP y suero salino en UPD. Muestran diferencias para el tiempo hasta la cicatrización; significativamente más corto ($p < 0.0001$) para el grupo de PRP (6.3 semanas) que para el de terapia estándar (10.4 semanas). Además, el 25% del grupo de PRP logró la cicatrización completa a las 20 semanas frente al 0% del grupo de control, diferencia significativa ($p = 0.03$). (31)

Orban *et al.* en su estudio comparativo entre el tratamiento local con PRP y apósitos convencionales en UPD, informa que la duración del proceso de cicatrización se acorta un 19.1% con el uso del PRP (76.3 días) en comparación a los apósitos convencionales (94.3 días), diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.01$). Las UPD estudiadas, eran crónicas al no haber cicatrizado tras 3 meses, de un tamaño superior a 1cm^2 , sin infección ni isquemia, lo que las limita a nivel 1 y 2 dentro de la clasificación de Wagner. La tasa de cicatrización también obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.029$) entre el grupo de PRP (86.11%) respecto al grupo de los pacientes con apósitos convencionales (63.89%). (35) Dai *et al.* confirma en su metaanálisis que el PRP aumenta significativamente la tasa de cicatrización completa de la UPD (RR=1,21, IC del 95%: 1.06 a 1.65, $p = 0.01$, $I^2 = 57\%$), mejora el tiempo total de cicatrización en 23,42 días (IC del 95%: -37.33 a -9.51, $P = 0.01$, $I^2 = 78\%$) respecto al grupo de control. (37)

El estudio comparativo realizado por Rajendran *et al.* analiza a 120 pacientes con UPD crónicas que no cicatrizaban después de 6 semanas, de un tamaño entre 5-10cm de longitud, y categorizadas como Wagner 2. Los pacientes fueron divididos en un grupo de estudio con tratamiento de PRP y otro de control con apósitos estándar. La tasa de reducción del área de la UPD por semana fue de 0.83 cm^2 con apósitos estándar, y 5.49 cm^2 con PRP; estadísticamente significativo ($p = 0,001$). La cicatrización completa se consiguió en el 66.7% de los pacientes con PRP y en el 0% de los pacientes con apósitos estándar, estadísticamente significativo ($p = 0.001$).

Además, ningún paciente con PRP sufrió amputación durante el curso de la UPD, y con el tratamiento estándar el 13.3% sufrieron gangrena y amputación. (22)

La revisión sistemática y metaanálisis realizada por Hu *et al.* a pesar de no informar acerca de las características de las UPD estudiadas, concluyen que el PRP se asoció a una proporción significativamente mayor de cicatrización completa de las UPD (OR=3,77; IC del 95% =1,91-7,45, I2=42,2%) y a una reducción de la superficie de las UPD (diferencia de medias estándar = 0,86; IC del 95%=0,27-1,45, I2=0,0%) en comparación con el grupo de control. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia (OR = 3,32; IC del 95%: 0,41-27,18; I2 = 66,3%) o la tasa de amputación (OR = 0,15; IC del 95%: 0,15-1,28). Finaliza aclarando que, debido a la calidad baja de los ensayos incluidos, se necesitan de estudios comparativos aleatorizados de alta calidad para confirmar la validez de sus conclusiones. (13)

Un estudio observacional prospectivo realizado por Ullah *et al.* que afirma un aumento de la tasa de reducción de la UPD estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en el grupo de estudio (80%) respecto del grupo de control (46.25%), además de mostrar una mayor tasa de reducción de la UPD para el sexo femenino y para los pacientes con una edad superior a 55 años ($p < 0.0001$) en el grupo de estudio respecto al grupo de control. (6) La revisión sistemática con metaanálisis realizada por del Pino-Sedeño *et al.* concluye que el PRP aumenta la probabilidad de cicatrización de la UPD (RR = 1,32; IC del 95%: 1,11; 1,57; I2= 15%), disminuye su área (DM = 0,12 cm²; IC del 95%: 0,08; 0,16; $p < 0,01$; I2= 0%) y el tiempo hasta la cicatrización completa (DM = -11,18 días; IC del 95%: -20,69; -1,68; I2= 53%). A pesar de los datos obtenidos, los estudios utilizados presentaban grandes defectos metodológicos.(34) Otra revisión sistemática con metaanálisis realizada por Qu *et al.* informa que el PRP aumenta significativamente las tasas de cicatrización en UPD (riesgo relativo, 1.20; 95% CI, 1.09 a 1.32, fuerza de evidencia moderada [SOE]), acorta el tiempo de cicatrización completa (rango, -4.9 días a -40.00 días, baja fuerza de evidencia [SOE]) y reduce el área y la profundidad de la UPD en menor tiempo (DMP, -0.11; IC del 95%, -1.39 a -0.30, baja fuerza de evidencia [SOE]).(33)

El ensayo clínico aleatorizado de Malekpour Alamdari *et al.* evalúa el perfil de paciente candidato, y mostró que el PRP en comparación con el apósito convencional aumenta un 31,9% la tasa de cicatrización de las UPD, independientemente de la edad, el sexo, la presión arterial, el tabaquismo o el estado de salud de los pacientes ($p = 0.00$). Las UPD que estudiaron, fueron clasificadas como no cicatrizadas después de 4 semanas, visiblemente limpias, sin isquemia, sin osteomielitis, y dentro del nivel 1 o 2 de la clasificación de Wagner. Aun así, el PRP no tuvo un papel significativo en la disminución de la necesidad de amputación ($p = 0.11$), nivel de amputación ($p = 0.16$), injertos y/o angioplastias ($p = 0.52$) respecto a la terapia estándar. (11) Otro estudio comparativo entre PRP y tratamiento estándar realizado por Orban *et al.* informa que la edad, sexo, tiempo de evolución, el recuento de plaquetas en sangre o la localización de la UPD no tiene un efecto significativo sobre la tasa de cicatrización con PRP, pero solo estudia UPD crónicas de 3 meses, Wagner 1 o 2, sin infección, isquemia, trombocitopenia, tratamiento con anticoagulantes, o, esteroides. (35) Los resultados del estudio realizado por Ullah *et al.* muestran

mejores tasas de cicatrización en pacientes mayores de 55 años y en pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal, en comparación al tratamiento estándar, pero las UPD estudiadas se limitaban a aquellas que no cicatrizan después de 6 semanas, sin infección, en pacientes de entre 35-80 años. (6)

Para las UPD difíciles de tratar que muestran un trayecto fistuloso, el estudio prospectivo aleatorizado de Xie *et al.* compara el uso de PRP frente al de apósitos convencionales en UPD crónicas, con trayecto fistuloso >0.5cm y sin infección. Concluye que el PRP acelera significativamente ($p<0.05$) la cicatrización de UPD con trayecto fistuloso durante las cuatro primeras semanas (0.5 cm más por semana), pero sin diferencias significativas a partir de esa fecha (0.3 cm más por semana). La estancia hospitalaria se reduce una media de 28.77 días para el grupo de estudio ($p<0.005$), con el consiguiente ahorro económico de unos 4800\$ de media ($p<0.05$). Afirma que el PRP es un tratamiento seguro, simple y que no produce efectos adversos. (25)

En relación con la presencia de patógenos en el lecho de la UPD, el estudio de Rainys *et al.* demostró que las bacterias más comúnmente encontradas tras aplicar PRP eran *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, y en mayor porcentaje que tras un tratamiento convencional de apósitos. Sin embargo, esto no se relacionó con una mayor incidencia de infección de la UPD, obteniendo los mismos porcentajes de tasas de infección para ambos tratamientos. (19) Otro estudio realizado por Li *et al.* concluyó que el PRP inhibe al *Staphylococcus aureus*; incluido el resistente a la meticilina, al *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, además de no causar resistencias y mostrar un efecto sinérgico con los antibióticos. Parece que la aplicación concomitante de PRP y antibioterapia podría ser más prometedora que las prescripciones tradicionales de antibióticos sistémicos. El PRP podría jugar un papel antiinflamatorio que ayuda a promover la proliferación de tejido cicatricial en UPD infectadas. (32) Además, según los resultados obtenidos por el estudio prospectivo aleatorizado de Xie *et al.* en UPD con trayecto fistuloso sin presencia de pus, se acelera la negativización de los cultivos en UPD con el uso de PRP con respecto a UPD tratadas con apósitos convencionales; ya que la tasa de conversión negativa de infecciones bacterianas fue significativamente mayor para el grupo de estudio ($p<0.05$): un 37.3% mayor a los 7 días (52.38% y 15%), y un 45.2% mayor a los 14 días (95.24% y 50%). (25)

Se ha estudiado por Andia *et al.* que con el uso de apósitos antibacterianos con el biopolímero quitosano cargado de PRP, se observan mejores resultados en términos de eficacia antimicrobiana, reducción del tamaño del herida y análisis histopatológicos. (24) También, en el estudio de Rao *et al.* se concluye que el uso de biopolímeros como quitosano y el ácido hialurónico para la aplicación prolongada de PRP aumentó su eficacia. La aplicación de PRP liofilizado mostró mejor proliferación y formación de tejido de granulación que el PRP congelado y el PRP fresco. (20) Son pocos los informes publicados, pero Mastrogiacomo *et al.* confirman la expectativa de que el PRP alogénico tenga el mismo o mejor rendimiento que el PRP autólogo. (29)

En relación con los efectos adversos del PRP, son varios los estudios que demuestran que el PRP presenta pocos o ninguno, y es relativamente seguro a corto plazo; pero en cuanto a los efectos secundarios a largo plazo aún no están claros, aunque se muestran tasas de complicaciones más bajas con respecto al tratamiento convencional de apósitos. (31,35,36) Hu *et al.* concluyen que el PRP no se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos (muerte, recurrencia, infección, amputación). (13) Del Pino-Sedeño *et al.* informan que el PRP no aumenta las complicaciones o recidivas, pero si disminuye la tasa de acontecimientos adversos (RR = 0,80; IC del 95%: 0,66, 0,96; p=0,02; I2=0%) en comparación con la terapia estándar. (34) Singh *et al.* concluyen en su estudio prospectivo que no hubo efectos secundarios no deseados en el grupo de estudio con PRP. (27) En el estudio de Shen *et al.* se detalla que el PRP muestra menor incidencia de efectos adversos a corto plazo (p=0.001), pero mayor a largo plazo (p=0.02) como el aumento de riesgo de cáncer con el uso prolongado y excesivo. (36) Dai *et al.* confirma en su metaanálisis que el PRP no aumenta los efectos adversos (RR=0.48, IC del 95%: 0.22 A 1.05, P=0.75, I2=0%). (37) Qu *et al.* en su revisión sistemática con metaanálisis detalla que no encontraron mejoras significativas en infección, amputación, recurrencia u hospitalización. (33)

El único estudio de los analizados que muestra resultados negativos en la aplicación del PRP en UPD es el metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados de Shen *et al.* que informa que el PRP no mostró resultados satisfactorios para su uso en UPD ya que no logró diferencias significativas en la tasa de cicatrización total (p=0.10), ni un mayor porcentaje de reducción del área (p=0.44) en comparación con la terapia estándar. En cambio, sí obtiene resultados eficaces y beneficiosos para úlceras vasculares, y, resultados no concluyentes para úlceras por presión. Concluye que el PRP debe considerarse para cada etiología de ulceración, siendo la DM una contraindicación; aunque detallan que la heterogeneidad de los preparados de PRP puede afectar a sus resultados. (36)

En relación con el coste-efectividad o eficiencia, el estudio de Orban *et al.* concluye que cada aplicación de PRP es 15\$ más cara que la del tratamiento convencional, debido a los costes elevados del equipamiento; pero al alcanzarse la cicatrización completa de la UPD un 19.1% más rápido el precio total de las aplicaciones de PRP es solo 20\$ mayor. Aunque el coste parece ser más alto al inicio, gracias a su efectividad, el tratamiento con PRP da como resultado mayor tasa de cicatrización de UPD en menos tiempo, lo que mejora su coste total. Estos valores fueron calculados para las UPD clasificadas como Wagner 1 o 2. (35) Además, un estudio español realizado por Linertová *et al.* evaluó el coste-efectividad del PRP en UPD en el país, concluyendo que es efectivo y puede considerarse como una alternativa eficiente en España mediante el método de obtención manual solo disponible en atención hospitalaria (50,5€ por aplicación). Además, informa que los kits de PRP son igual de efectivos (135€ por aplicación) pero debido a su alto precio de venta y no de fabricación, podrían usarse con los mismos beneficios económicos si las autoridades sanitarias negocian su precio para incluirlos en los centros de atención primaria y extender su uso entre mayor número de pacientes. (30)

Anexos. Tabla 7. Resumen de resultados. (Elaboración propia)

5 DISCUSIÓN

El tratamiento local con PRP en comparación con el tratamiento estándar de apósitos, puede convertirse en una estrategia prometedora para los pacientes con UPD difíciles de cicatrizar, ya que se han revelado beneficios consistentes en su curación, asociándose además con una tasa de complicaciones significativamente menor como aclaran Hu *et al.* y la mayoría de los autores en sus estudios. (13) Un solo estudio de todos los analizados; el metaanálisis de Shen *et al.*, informa de lo contrario, que el PRP no muestra resultados satisfactorios para su uso en UPD, ya que no logra obtener diferencias significativas en la tasa de cicatrización total, ni un mayor porcentaje de reducción del área en comparación con la terapia estándar, aunque detallan que la heterogeneidad de los preparados de PRP puede afectar a sus resultados. (36)

Los resultados del estudio realizado por Ullah *et al.* muestran mejores tasas de cicatrización en pacientes mayores de 55 años y en pacientes con IMC normal, en comparación al tratamiento estándar, pero las UPD estudiadas se limitaban a aquellas que no cicatrizan después de 6 semanas, sin infección, y en pacientes de entre 35-80 años. (6) Estudios recientes como el de Rajendran *et al.* muestran que en UPD crónicas, clasificadas como Wagner 2, el PRP acelera la cicatrización de heridas, siendo este resultado mejor en aquellos con UPD con características más graves, como mayor tiempo de evolución, o mayores dimensiones o profundidad. Además, muestra propiedades antibacterianas, debido a su papel en el reclutamiento de glóbulos blancos y la liberación de factores bactericidas por parte de las plaquetas. Todo ello hace que la aplicación de PRP sea muy atractiva antes de UPD difíciles de tratar, ya que se consideran graves, crónicas, y tienen una alta tasa de infección. (22) Generalmente, los pacientes excluidos dentro de los artículos son aquellos que presentan isquemia, insuficiencia orgánica terminal, trombocitopenia, tratamiento médico con esteroides o anticoagulantes. Por lo que los resultados obtenidos no deben ser tenidos en cuenta para pacientes con estas características. (6,35)

Xie *et al.* indican que el PRP podría ser una opción de tratamiento eficiente para las UPD difíciles de tratar con trayecto fistuloso, al poder entrar en contacto con toda su extensión para maximizar su efecto. (25) Dai *et al.* destacan que algunos factores secundarios como la presión en la UPD o la EAP deben ser controlados ya que pueden impedir lograr la cicatrización completa; aun así, el PRP es una terapia eficaz para las UPD que no cicatrizan, reduciendo su superficie y acelerando el proceso de cicatrización. (37)

Andia *et al.* han estudiado los apósitos antibacterianos con biopolímero quitosano cargado de PRP, y observan mejores resultados en términos de eficacia antimicrobiana, reducción del tamaño del herida y análisis histopatológicos. (24) También, en el estudio de Rao *et al.* se concluye que el uso de biopolímeros para la aplicación prolongada de PRP aumentó su eficacia. La aplicación de PRP liofilizado mostró mejor proliferación y formación de tejido de granulación que el PRP congelado y el PRP fresco. (20) Son pocos los informes publicados, pero Mastrogiacomo *et al.* confirman la expectativa de que el PRP alogénico tenga el mismo o mejor rendimiento que el PRP autólogo. (29)

Shen *et al.* detallan una menor incidencia de efectos adversos a corto plazo, pero mayor a largo plazo como el aumento de riesgo de cáncer con el uso prolongado y excesivo. (36) Dai *et al.* en cambio afirma en su metaanálisis que el PRP no aumenta los efectos adversos a corto ni largo plazo. (37) Y Qu *et al.* en su revisión sistemática con metaanálisis detallan que no encontraron mejoras significativas en infección, amputación, recurrencia u hospitalización. (33)

Tras analizar la bibliografía reciente en esta revisión narrativa se muestra la existencia de una variabilidad significativa en cuanto a la formulación y la producción del PRP, mediante el uso o no de kits comerciales. Según Henning *et al.* esta variabilidad afecta a la concentración de plaquetas, leucocitos y FC, dificultando encontrar una idea consistente entre toda la literatura disponible actualmente sobre el PRP. Es necesaria más investigación clínica para determinar la formulación óptima, así como el protocolo terapéutico adecuado. Se recomiendan realizar más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados con formulaciones y protocolos estandarizados. (28) El PRP actualmente no tiene suficiente nivel de evidencia para aplicarlo de forma exclusiva en el tratamiento de UPD ni en UPD de difícil cicatrización. La evidencia científica es difícil de encontrar ya que son pocos los estudios controlados y la mayoría con mala calidad metodológica, por lo que es necesaria una mayor investigación que proporcione la evidencia suficiente para poder cambiar los protocolos de atención rutinarios que se utilizan hoy en día. (16)

La eficiencia del PRP ha sido estudiada por varios estudios, uno de ellos a nivel nacional, concluyendo que para las UPD clasificadas como Wagner 1 o 2, aunque el costo inicial parece ser más elevado, gracias a su alta efectividad ofrece una mayor tasa de cicatrización en menos tiempo lo que mejora su coste total. Puede considerarse como una alternativa rentable o incluso económica en España mediante el método de obtención manual disponible en atención hospitalaria, y ha de estandarizarse por las autoridades sanitarias el precio de los kits de PRP para su uso en centros de atención primaria, permitiendo extender su aplicación ya que son igual de efectivos, pero con un alto precio de venta y no de fabricación en la actualidad. (30,35)

6 CONCLUSIONES

En base a esta revisión bibliográfica narrativa y con los objetivos planteados, las conclusiones obtenidas son las siguientes:

- El PRP tiene un impacto positivo en la cicatrización de las UPD, podría considerarse como una terapia coadyuvante biológica para el tratamiento de las UPD difíciles de cicatrizar, ya que la evidencia consultada sugiere que repercute positivamente en el tiempo total de cicatrización, en la tasa de cicatrización y la disminución del área de la UPD, en comparación con el tratamiento estándar.
- La aplicación de PRP en UPD difíciles de cicatrizar clasificadas como Wagner 1 o 2 es una opción segura, que muestra resultados efectivos con una mínima aparición de efectos adversos en comparación con el tratamiento estándar, con independencia de la edad, sexo, duración de la cronicidad, tamaño y localización de la UPD, recuento de plaquetas en sangre, presión arterial, tabaquismo o estado de salud de los pacientes. Además, se informa de mejores resultados, con estados más graves de las UPD.
- El tiempo de cicatrización total con el uso del PRP respecto a apósitos estándar disminuye un rango de 23,8 días. La tasa de cicatrización semanal aumenta 4.66 cm² (p=0.001) con el uso del PRP respecto a apósitos estándar. El porcentaje de cicatrización completa aumenta un rango de 59% con el uso del PRP respecto al tratamiento convencional.
- El avance del PRP en UPD de difícil cicatrización se frena por la falta de estandarización en sus formulaciones. La composición de PRP con biomateriales abren un nuevo futuro a productos que combinan el control de la cinética de la liberación de FC y las exigencias de cicatrización de las UPD. La liofilización para formulaciones alogénicas de PRP se presenta como un producto final estandarizado con el que realizar ensayos clínicos homogéneos, capaces de informar de la superioridad o no del PRP.
- La terapia con PRP en UPD de difícil cicatrización es eficiente a nivel hospitalario mediante el método de obtención manual, pero no lo es a nivel extrahospitalario mediante los kits de PRP. Aun así, es necesaria la realización de nuevos estudios prospectivos que determinen una formulación óptima y un protocolo terapéutico adecuado que confirme la eficiencia del PRP.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine* [Internet]. 1998 Jul [cited 2022 Dec 3];15(7):539–53. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2022 Dec 3];37(1). Available from: http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/37/Supplement_1/S81/485942/s81.pdf by guest on 03 December 2022
3. Monteiro-Soares M, Russell D, Boyko EJ, Jeffcoate W, Mills JL, Morbach S, et al. Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers (IWGDF 2019). *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2022 Dec 8];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3273>
4. Tirado RADC, Antonio Fernández López J, Javier F, Tirado DC. Guía de práctica clínica en el pie diabético. 2014 [cited 2022 Dec 8];10:1. Available from: <http://journals.imedpub.comEstearticuloestadisponibleen:www.archivosdemedicina.com>
5. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications [Internet]. Vol. 93, *Physiological Reviews*. 2013 [cited 2022 Dec 3]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00045.2011>
6. Ullah A, Jawaid SI, Qureshi PNAA, Siddiqui T, Nasim K, Kumar K, et al. Effectiveness of Injected Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer Disease. *Cureus* [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2023 Feb 4];14(8):e28292. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36158422>
7. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2022 Dec 8];6(1):40. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0165-1>
8. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Dec 6];41(Supplement_1):S137–43. Available from: https://diabetesjournals.org/care/article/41/Supplement_1/S137/29804/13-Management-of-Diabetes-in-Pregnancy-Standards
9. Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2022 Dec 8];36(S1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3268>

10. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Jun 15 [cited 2022 Dec 6];376(24):2367–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1615439>
11. Malekpour Alamdari N, Shafiee A, Mirmohseni A, Besharat S. Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Dec 8];15(2):621–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402121000734>
12. Gonchar IV, Lipunov AR, Afanasov IM, Larina V, Faller AP, Kibardin AV. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2018 Apr [cited 2022 Dec 10];12(2):189–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402117302941>
13. Hu Z, Qu S, Zhang J, Cao X, Wang P, Huang S, et al. Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Patients with Diabetic Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 8];8(7):298–308. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2018.0842>
14. Álvaro-Afonso FJ, García-Morales E, López-Moral M, Alou-Cervera L, Molines-Barroso R, Lázaro-Martínez JL. Comparative Clinical Outcomes of Patients with Diabetic Foot Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) or Methicillin-Sensitive *Staphylococcus Aureus* (MSSA). <https://doi.org/10.1177/15347346221094994> [Internet]. 2022 Apr 13 [cited 2023 Mar 21]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/15347346221094994>
15. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Dec 8];4(1):18–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29457008/>
16. Naves CCLM. The Diabetic Foot: A Historical Overview and Gaps in Current Treatment. *Adv Wound Care (New Rochelle)* [Internet]. 2016 May [cited 2023 Feb 4];5(5):191–7. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2013.0518>
17. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Oper Tech Orthop* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Dec 8];2(20):98–105. Available from: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-dabde32f-0b0b-37b8-b650-1736568bac67>
18. Wang S, Yang J, Zhao G, Liu R, Du Y, Cai Z, et al. Current applications of platelet gels in wound healing—A review. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2021 May 22 [cited 2023 Feb 4];29(3):370–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12896>

19. Rainys D, Cepas A, Dambrauskaite K, Nedzelskiene I, Rimdeika R. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: a randomised control trial. *J Wound Care* [Internet]. 2019 Oct 2 [cited 2023 Feb 4];28(10):658–67. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/jowc.2019.28.10.658>

20. Rao SS, Venkatesan J, Prabhu A, Rekha PD. Natural polymeric biomaterials in growth factor delivery for treating diabetic foot ulcers. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Feb 6];55:101385. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224719307038>

21. Murphy C, Atkin L, Swanson T, Tachi M, Tan YK, de Ceniga MV, et al. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Feb 5];29(Sup3b):S1–26. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/jowc.2020.29.Sup3b.S1>

22. Rajendran S, Thiyagarajan M, K. BS, Navrathan N. A comparative study on effect of platelet rich plasma Vs conventional dressing in healing rate of chronic diabetic ulcers. *Biomedicine (Taipei)* [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2023 Feb 4];41(4):849–54. Available from: <https://biomedicineonline.org/index.php/home/article/view/121>

23. Tizón-Bouza E, Pazos-Platas S, Álvarez-Díaz M, Marcos Espino M.P., Quintela-Varela ME. Cura en ambiente húmedo en úlceras crónicas a través del Concepto TIME. Recomendaciones basadas en la evidencia. *Trabajos de Investigación. Enfermería dermatológica* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 23];20(septiembre-diciembre):31–42. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4790049>

24. Andia I, Perez-Valle A, Del Amo C, Maffulli N. Freeze-Drying of Platelet-Rich Plasma: The Quest for Standardization. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Sep 20 [cited 2023 Feb 23];21(18):6904. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6904>

25. Xie J, Fang Y, Zhao Y, Cao D, Lv Y. Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: A Clinical Study. *Journal of Surgical Research* [Internet]. 2020 Mar [cited 2023 Feb 22];247:271–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022480419307309>

26. He M, Chen T, Lv Y, Song P, Deng B, Guo X, et al. The role of allogeneic platelet-rich plasma in patients with diabetic foot ulcer: Current perspectives and future challenges. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 Sep 29 [cited 2023 Feb 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.993436/full>

27. Singh SP, Kumar V, Pandey A, Pandey P, Gupta V, Verma R. Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study. *J Wound Care* [Internet]. 2018 Sep 2 [cited 2023 Feb 8];27(9):550–6. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/jowc.2018.27.9.550>

28. Henning PR, Gear BJ. Platelet-rich plasma in the foot and ankle. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. 2018 Dec 26 [cited 2023 Feb 13];11(4):616–23. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12178-018-9522-z>

29. Mastrogiacomo M, Nardini M, Collina MC, Di Campli C, Filaci G, Cancedda R, et al. Innovative Cell and Platelet Rich Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment: The Allogeneic Approach. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2023 Feb 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.869408/full>

30. Linertová R, del Pino-Sedeño T, Pérez LG, Aragón-Sánchez J, Andia-Ortiz I, Trujillo-Martín M, et al. Cost-effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Diabetic Foot Ulcer in Spain. *Int J Low Extrem Wounds* [Internet]. 2021 Jun 10 [cited 2023 Feb 3];20(2):119–27. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534734620903239>

31. Elsaid A, El-Said M, Emile S, Youssef M, Khafagy W, Elshobaky A. Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers. *World J Surg* [Internet]. 2020 Apr 6 [cited 2023 Feb 13];44(4):1294–301. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-019-05316-0>

32. Li T, Ma Y, Wang M, Wang T, Wei J, Ren R, et al. Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti-inflammatory and cell proliferation-promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 4];12:297–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774397>

33. Qu W, Wang Z, Hunt C, Morrow AS, Urtecho M, Amin M, et al. The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2021 Sep [cited 2023 Feb 4];96(9):2407–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002561962100166X>

34. del Pino-Sedeño T, Trujillo-Martín MM, Andia I, Aragón-Sánchez J, Herrera-Ramos E, Iruzubieta Barragán FJ, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2019 Mar [cited 2023 Feb 23];27(2):170–82. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12690>

35. Orban Y, Soliman M, Hegab Y, Alkilany M. Autologous Platelet-rich Plasma vs Conventional Dressing in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers. *Wounds* [Internet]. 2022 Feb 15 [cited 2023 Feb 4];34(2):36–42. Available from: <https://www.hmpglobelearningnetwork.com/site/wounds/original-research/autologous-platelet-rich-plasma-vs-conventional-dressing-management>

36. Shen Z, Zheng S, Chen G, Li D, Jiang Z, Li Y, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019 Apr 26 [cited 2023 Feb 23];18(2):495–507. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.12853>

37. Dai J, Jiang C, Sun Y, Chen H. Autologous platelet-rich plasma treatment for patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized studies. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 Feb 23];34(8):107611. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1056872720303676>

38. Xia Y, Zhao J, Xie J, Lv Y, Cao DS. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Dressing for Chronic Nonhealing Ulcers: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Feb 4];144(6):1463–74. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/PRS.00000000000006281>

39. Gong F, Zhang Y, Gao J, Li X, Zhang H, Ma G, et al. Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. *Int Wound J* [Internet]. 2023 Jan 25 [cited 2023 Feb 13];20(1):155–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iwj.13858>

40. Sridharan K, Sivaramkrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Mar [cited 2023 Feb 23];84(3):434–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13470>

41. Li Y, Gao Y, Gao Y, Chen D, Wang C, Liu G, et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes* [Internet]. 2019 May 14 [cited 2023 Feb 13];11(5):359–69. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-0407.12850>

42. Hirase T, Ruff E, Surani S, Ratnani I. Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. *World J Diabetes* [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2023 Feb 4];9(10):172–9. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v9/i10/172.htm>

8 ANEXOS

ESTUDIO	TIPO DE ARTÍCULO	TIPO DE PRP	NÚMERO PACIENTES	TIPO DE UPD INCLUIDAS	RESULTADOS
Effectiveness of Injected Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer Disease. Ullah <i>et al.</i> 2022 (6)	Estudio observacional prospectivo	Inyección de 1ml/cm ² de PRP autólogo en los bordes y base de la UPD.	160 (80 tratados con PRP y 80 con terapia estándar)	UPD que no cicatrizan durante 6 semanas, sin infección, en pacientes de 35-80 años. Wagner 1 o 2.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento de la tasa de reducción de la UPD estadísticamente significativa ($p < 0.0001$) en el grupo de estudio (80%) respecto del grupo de control (46.25%). ✓ El sexo femenino, la edad > 55 años y el IMC normal mostraron mayores tasas de reducción de la UPD ($p < 0.0001$) en el grupo de estudio respecto al grupo de control.
Evaluation of the efficacy of platelet-rich plasma on healing of clean diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial in Tehran, Iran. Malekpour Alamdari <i>et al.</i> 2021 (11)	Estudio prospectivo, aleatorizado	Vendaje con gel de PRP autólogo (tras desbridamiento quirúrgico), dos veces por semana, durante 3 semanas.	90 (43 tratados con PRP y 47 con terapia estándar y sulfadiazina)	UPD que no cicatrizan durante 4 semanas, visiblemente limpias, sin isquemia, sin osteomielitis. Wagner 1 o 2.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP aumentó un 31,9% la tasa de cicatrización de las UPD (54.85 días) respecto al grupo de control (80.55 días) con independencia de la edad, sexo, tabaquismo, presión arterial y estado general de los pacientes ($p = 0.00$). ✓ El PRP no redujo significativamente la necesidad de amputación ($p = 0.11$), el nivel de amputación ($p = 0.16$) o la necesidad de tratamientos adicionales ($p = 0.52$) respecto a terapia estándar. ✓ Se observaron mejores resultados del PRP en pacientes fumadores, y en el sexo masculino. Entre hipertensos y normotensos no hubo diferencias.

<p>Efficacy and Safety of Platelet-Rich Plasma for Patients with Diabetic Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. Hu <i>et al.</i> 2019 (13)</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis de 8 ensayos controlados aleatorizados</p>	<p>Vendaje con gel de PRP autólogo, una vez cada dos semanas, durante 12 semanas</p>	<p>431 de los cuales 117 diabéticos (59 tratados con PRP y 58 con terapia estándar)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ✓ El grupo de estudio PRP se asoció a una proporción significativamente mayor de cicatrización completa de las UPD (OR=3,77; IC del 95% =1,91-7,45,I2=42,2%) y a una reducción de la superficie de las UPD (diferencia de medias estándar = 0,86; IC del 95%=0,27-1,45,I2=0,0%) en comparación con el grupo de control ✓ No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia (OR = 3,32; IC del 95%: 0,41-27,18; I2 = 66,3%) o la tasa de amputación (OR = 0,15; IC del 95%: 0,15-1,28). ✓ El PRP no se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos (muerte, recurrencia, infección, amputación)
<p>A comparative study on effect of platelet rich plasma vs conventional dressing in healing rate of chronic diabetic ulcers. Rajendran <i>et al.</i> 2021 (22)</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado</p>	<p>Vendaje con gel de PRP autólogo (tras desbridamiento quirúrgico), una vez por semana, durante 6 semanas. Con antibioterapia guiada</p>	<p>120 (60 tratados con PRP y 60 con terapia estándar)</p>	<p>UPD que no cicatrizan durante 6 semanas, de 5-10cm de longitud, categorizadas como Wagner 2.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La tasa de cicatrización por semana fue un 84.89% mayor en el grupo de estudio (5.49cm²) que en el grupo de control (0.83cm²), estadísticamente significativo (p=0,001). ✓ La cicatrización completa se alcanzó en el 66.7% de los pacientes con PRP, y en 0 pacientes del grupo de control, estadísticamente significativo (p=0,001).

<p>Autologous Platelet-Rich Gel for the Treatment of Diabetic Sinus Tract Wounds: A Clinical Study. Xie <i>et al.</i> 2020 (25)</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado</p>	<p>Vendaje con gel de PRP autólogo (tras desbridamiento), una vez por semana, hasta la cicatrización.</p>	<p>48 (25 tratados con PRP y 23 con terapia estándar)</p>	<p>UPD crónicas que no cicatrizan durante una semana, con trayecto fistuloso >0.5cm, sin pus.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A las 2 semanas el 36% del grupo de estudio logró la cicatrización, y el 4.35% del grupo de control. A las 8 semanas, el 100% del grupo de estudio logró la cicatrización, y el 86.96% del grupo de control. ✓ La tasa de cierre del trayecto fistulado es más acelerada con el PRP: significativamente ($p < 0.05$) mayor para el grupo de PRP (1,6 cm) respecto al grupo de control (0.9 cm) durante las 4 primeras semanas. En la octava semana ambas cifras se acercan (1.4 cm, y 1.1 cm) y no existen diferencias significativas ($p > 0.005$). ✓ La estancia hospitalaria y el gasto promedio se redujeron una media de 28.77 días y 4800\$ en el grupo de PRP ($p < 0.05$). ✓ La tasa de conversión negativa de infecciones bacterianas fue significativamente mayor para el grupo de estudio ($p < 0.05$): un 37.3% mayor a los 7 días (52.38% y 15%), y un 45.2% mayor a los 14 días (95.24% y 50%).
--	--	---	---	--	--

<p>Role of platelet-rich plasma in healing diabetic foot ulcers: a prospective study. Singh <i>et al.</i> 2018 (27)</p>	<p>Estudio prospectivo</p>	<p>Inyección de 3-4ml de PRP autólogo en los bordes de la UPD, una vez por semana hasta la cicatrización.</p>	<p>55 (29 tratados con PRP y 26 con terapia estándar)</p>	<p>UPD que no cicatriza durante 4 semanas, >1cm², sin presencia de material necrótico visible o tejido óseo expuesto (Wagner 1 o 2 según las características)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El 100% del grupo de estudio logró la cicatrización completa, y el 92.3 del grupo de control (el 7,7% no logró la cicatrización, derivando en amputación por infección). ✓ El grupo de estudio logró la cicatrización en 36.7 días, y el grupo de control en 60.7 días (24 días menos, 39.54% más rápido), estadísticamente significativo (p<0.0001). ✓ No efectos secundarios en el grupo de PRP.
<p>Randomized controlled trial on autologous platelet-rich plasma versus saline dressing in treatment of non-healing diabetic foot ulcers. Elsaid <i>et al.</i> 2020 (31)</p>	<p>Ensayo controlado aleatorizado</p>	<p>Vendaje con gel de PRP autólogo (tras realizar un desbridamiento quirúrgico), dos veces por semana, durante 20 semanas.</p>	<p>24 (12 tratados con PRP y 12 con solución salina)</p>	<p>Neuropáticas (58.3%) y no neuropáticas (41.7%). Localizadas en antepié (70.83%) y en talón (29.17%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El tiempo hasta la cicatrización total fue significativamente más corto (p<0.0001) para el grupo de PRP (6.3 semanas) que para el de terapia estándar (10.4 semanas). ✓ El 25% del grupo de PRP logró la cicatrización completa a las 20 semanas frente al 0% del grupo de control, diferencia significativa (p=0.03) ✓ No se registraron complicaciones.

<p>The Effectiveness and Safety of Platelet-Rich Plasma for Chronic Wounds: A Systematic Review and Meta-analysis. Qu <i>et al.</i> 2021 (33)</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis de 20 ensayos controlados aleatorios y cinco estudios observacionales</p>	<p>PRP autólogo</p>	<p>1592, de los cuales 890 diabéticos (446 tratados con PRP y 444 con solución salina)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP aumentó significativamente el número de cicatrificaciones de las UPD (riesgo relativo, 1.20; 95% CI, 1.09 a 1.32, fuerza de evidencia moderada [SOE]), acortó el tiempo de cicatrización completa (rango, -4.9 días a -40.00 días, baja fuerza de evidencia [SOE]) y redujo el área y la profundidad de la UPD en menor tiempo (DMP, -0.11; IC del 95%, -1.39 a -0.30, baja fuerza de evidencia [SOE]). ✓ No se encontraron mejoras significativas en términos de infección, amputación, recurrencia u hospitalización.
<p>Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. del Pino-Sedeño <i>et al.</i> 2019 (34)</p>	<p>Revisión sistemática con metaanálisis de 11 estudios</p>	<p>PRP en gel aplicado sobre la UPD, autólogo o alogénico.</p>	<p>476 (245 tratados con PRP y 231 con terapia estándar)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP aumenta la probabilidad de cicatrización crónica de la herida (RR = 1,32; IC del 95%: 1,11; 1,57;I2= 15%), disminuye el área de la úlcera (DM = 0,12 cm²; IC del 95%: 0,08; 0,16;p<0,01;I2= 0%), y disminuye 11.18 días la cicatrización total (IC del 95%: -20,69; -1,68;I2= 53%) respecto al grupo de control. ✓ El PRP no aumenta las complicaciones o recidivas, pero si disminuye la tasa de acontecimientos adversos (RR = 0,80; IC del 95%: 0,66, 0,96;p=0,02;I2=0%).

<p>Autologous platelet-rich plasma vs conventional dressing in the management of chronic diabetic foot ulcers. Orban <i>et al.</i> 2022 (35)</p>	<p>Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado</p>	<p>Inyección de PRP autólogo en los bordes y base de la UPD, y aplicación de gel de PRP autólogo, una vez por semana durante 10 semanas.</p>	<p>72 (36 tratados con PRP y 36 con terapia estándar)</p>	<p>UPD crónica que no cicatriza en 3 meses, >1cm², sin: insuficiencia orgánica terminal, infección, isquemia, trombocitopenia, tratamiento con anticoagulantes, o, esteroides. (Wagner 1 o 2 según las características)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La cicatrización completa se logró un 19,1% más rápido por el grupo de estudio (76.3 días) que el de control (94.3 días) [p=0.01]. ✓ La cicatrización completa fue 22.2% mayor en el grupo de estudio (86.1%) que en el grupo de control (63.9%) [p=0.029]. ✓ Independencia de la edad, sexo, duración, tamaño o sitio de UPD, a excepción de una mayor tasa de cicatrización en UPD plantares en los pacientes con PRP.
<p>Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials. Shen <i>et al.</i> 2019 (36)</p>	<p>Metaanálisis de 19 ensayos contralados aleatorizados</p>		<p>909 de los cuales 319 diabéticos (165 tratados con PRP y 154 con terapia estándar)</p>		<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP no mostró resultados satisfactorios para su uso en UPD: no logró diferencias significativas en la tasa de cicatrización total (p=0.10), ni mayor porcentaje de reducción del área (p=0.44). ✓ El PRP mostró menor incidencia de efectos adversos a corto plazo (p=0.001), pero mayor a largo plazo (p=0.02) como el aumento de riesgo de cáncer con el uso prolongado y excesivo.

<p>Autologous platelet-rich plasma treatment for patients with diabetic foot ulcers: a meta-analysis of randomized studies. Dai <i>et al.</i> 2020 (37)</p>	<p>Metaanálisis de 10 estudios aleatorizados</p>	<p>PRP autólogo</p>	<p>456</p>		<p>✓ El grupo de PRP aumentó significativamente la tasa de cicatrización completa de la UPD (RR=1,21, IC del 95%: 1.06 a 1.65, p=0.01, I2=57%), y mejoró el tiempo total de cicatrización en 23,42 días (IC del 95%: -37.33 a -9.51, P=0.01, I2=78%) respecto al grupo de control, sin aumentar los efectos adversos (RR=0.48, IC del 95%: 0.22 A 1.05, P=0.75, I2=0%).</p>
<p>The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Dressing for Chronic Nonhealing Ulcers: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. Xia <i>et al.</i> 2019 (38)</p>	<p>Metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorios</p>	<p>Gel de PRP rociado en el lecho de la UPD.</p>	<p>630, de los cuales 339 diabéticos (174 tratados con PRP y 165 con solución salina)</p>	<p>UPD que no cicatrizan</p>	<p>✓ Las UPD lograron un 15.37% mayor cicatrización completa en el grupo de estudio (62.64%) que en el de control (47.27%), diferencia significativa (p=0.004).</p>

<p>Effect of platelet-rich plasma vs standard management for the treatment of diabetic foot ulcer wounds: A meta-analysis. Gong <i>et al.</i> 2023 (39)</p>	<p>Metaanálisis de 19 estudios.</p>	<p>PRP autólogo, y, PRP alogénico</p>	<p>1435: <ul style="list-style-type: none"> • 546 PRP autólogo y 540 grupo control. • 177 PRP alogénico y 172 grupo control. </p>		<ul style="list-style-type: none"> ✓ El uso de PRP autólogo logró un número significativamente más alto (12,3%) de UPD cicatrizadas que el grupo de control (OR, 1.95; IC del 95%, 1.49-2.56, p<0.001). ✓ El uso de PRP alogénico logró un número significativamente más alto (34.1%) de UPD cicatrizadas que el grupo de control (OR, 6.19; IC del 95%, 2.32-16.56, p<0.001).
<p>Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. Sridharan <i>et al.</i> 2018 (40)</p>	<p>Análisis comparativo de 26 ensayos clínicos aleatorizados</p>	<p>PRP autólogo</p>	<p>2088, de los cuales solo 227 recibieron tratamiento con PRP, y el resto con otros factores de crecimiento</p>	<p>UPD sin signos de infección ni osteomielitis</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El uso de PRP, o de los factores de crecimiento epidérmico recombinante o el derivado de las plaquetas, mejoran significativamente la tasa de cicatrización de las UPD. ✓ El PRP reduce los efectos adversos de infección, y de amputación.

<p>Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. Li <i>et al.</i> 2019 (41)</p>	<p>Metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorizados</p>	<p>Gel de PRP autólogo</p>	<p>829 (413 tratados con PRP y 416 con terapia estándar)</p>	<p>UPD crónicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP mejoró significativamente la tasa de cicatrización (RR=1.39, IC del 95 %: 1.29 a 1.50, P<0,00001), acortó el tiempo de cicatrización (DM=-9.18, 95% CI -11.32 a -7.05, P<0,00001), y redujo la incidencia de infección (OR= 0.34, IC 95% 0.15 A 0.77, P=0.009).
<p>Topical application of platelet-rich plasma for diabetic foot ulcers: A systematic review. Hirase <i>et al.</i> 2018 (42)</p>	<p>Revisión sistemática de 11 artículos</p>	<p>Vendaje con gel de PRP autólogo</p>	<p>448 (322 tratados con PRP y 126 con terapia estándar)</p>	<p>UPD en estado agudo, y, crónicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ El PRP mejoró la tasa de cicatrización, que fue significativamente más rápida en comparación con el grupo de control (0,68 ± 0,56 cm² /semana frente a 0,39 ± 0,09 cm² /semana; p < 0,001). ✓ El PRP disminuyó el tiempo medio de cicatrización hasta alcanzar > 90 % del área de la UPD en comparación con el grupo de control (7,8 ± 2,7 semanas frente a 8,3 ± 3,7 semanas, p = 0,115). ✓ Los efectos adversos son significativamente menores con la aplicación de PRP.

Tabla 7. Resumen de resultados. (Elaboración propia)