

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la eficacia y seguridad clínicas de la terapia combinada
de presión negativa y apósitos con plata nanocrystalina para el
tratamiento de úlceras crónicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Luis Carlos Sáez Martín

Directores

**Ricardo María Suárez Fernández
Jesús Millán Núñez-Cortés
María Lourdes García Martínez**

**Madrid
Ed. electrónica 2019**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE**
MADRID

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS DE
LA TERAPIA COMBINADA DE PRESIÓN NEGATIVA Y
APÓSITOS CON PLATA NANOCRISTALINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CRÓNICAS**

Memoria presentada por:

D. LUIS CARLOS SÁEZ MARTÍN,

Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia,

para optar al grado de Doctor

Dirigida por:

RICARDO MARÍA SUÁREZ FERNÁNDEZ

JESÚS MILLÁN NUÑEZ-CORTÉS

MARÍA LOURDES GARCÍA MARTÍNEZ

Madrid, 2.014 – 2.018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS DE
LA TERAPIA COMBINADA DE PRESIÓN NEGATIVA Y
APÓSITOS CON PLATA NANOCRISTALINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CRÓNICAS**

Memoria presentada por:

D. LUIS CARLOS SÁEZ MARTÍN,

Licenciado en Medicina por la Universidad de Valencia,

para optar al grado de Doctor

Dirigida por:

RICARDO MARÍA SUÁREZ FERNÁNDEZ

JESÚS MILLÁN NUÑEZ-CORTÉS

MARÍA LOURDES GARCÍA MARTÍNEZ

Madrid, 2.014 – 2.018

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS DE
LA TERAPIA COMBINADA DE PRESIÓN NEGATIVA Y
APÓSITOS CON PLATA NANOCRISTALINA PARA EL
TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CRÓNICAS**



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Doctorando: Luis Carlos Sáez Martín

Directores:

1. Ricardo María Suárez Fernández,
2. Jesús Millán Nuñez-Cortés,
3. María Lourdes García Martínez.

AGRADECIMIENTOS

A mi **familia**.

Muy especialmente quiero expresar mi agradecimiento:

A la **Dra. Dña. María Lourdes García Martínez**, directora de esta tesis y adjunta del Servicio de Cirugía Plástica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Por haber aceptado dirigir esta tesis doctoral, por su apoyo constante durante estos años, por su ejemplo y por su inestimable orientación.

Al **Dr. Don Ricardo María Suárez Fernández**, Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, por haber aceptado ser el tutor de esta tesis, por sus consejos siempre acertados y por las enseñanzas recibidas durante mi formación como doctorando.

A mis compañeros del Servicio de Dermatología, por aguantarme, por echar siempre una mano y por su apoyo en todo momento, que ha permitido la creación de una sincera amistad.

Al equipo de Dermatología, en especial a las **Dras. Dña. Emilia Fernández López** y **Dña. Manuela Yuste Chaves** por su colaboración en el proyecto.

A mis compañeros del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (**CAIBER**) de Salamanca, por su importante colaboración en el desarrollo experimental del prototipo.

A mis compañeros del Servicio de Microbiología, por su colaboración en la elaboración de un protocolo para la recogida de muestras, materia prima de este trabajo.

A mi compañera y amiga la **Dra. Dña. Concepción Román Curto**, sin cuya ayuda esta tesis no tendría forma.

Al personal de enfermería, supervisoras y técnicos sin cuya colaboración para las curas, obtención y procesamiento de muestras, no hubiera sido posible desarrollar este trabajo.

A los equipos de cirugía plástica y dermatología del Hospital Universitario de Salamanca, por habernos facilitado información y material acerca del seguimiento de los pacientes.

Reseñar la ayuda obtenida en la elaboración del trabajo estadístico, realizada por **Don Daniel Ciprián Nieto**, estadístico del Complejo Asistencial de Salamanca, asignado al CAIBER e integrado en la unidad de investigación del hospital. Su asesoramiento y colaboración han sido decisivos en la conclusión del presente proyecto de investigación.

A la **Junta Regional de Salud de Castilla y León** y sus becas para proyectos de investigación en Biomedicina, Biotecnología y Ciencias de la Salud, cuya financiación y apoyo han hecho posible el desarrollo de este proyecto.

A los **Pacientes** participantes del estudio, por su generosidad infinita.

A mis **amigos**, por el tiempo que no ha podido pasar junto a ellos.

DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes **publicaciones**:

- Hemos redactado un artículo que finalmente se ha publicado en la revista *Wound, Repair and Regeneration*:
 - Sáez-Martín LC, García-Martínez L, Román-Curto C, Sánchez-Hernández MV, Suárez-Fernández RM. Negative pressure and nanocrystalline silver dressings for nonhealing ulcer: A randomized pilot study. *Wound Repair Regen.* 2015;23:948-52.

Los resultados de este trabajo han sido presentados en el 21 Congreso Europeo de Dermatología de la EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) celebrado en Praga, Republica Checa:

- Se han enviado cuatro **comunicaciones** con los resultados obtenidos en el presente estudio:
 - Wounds, silver and NPWT. Clinical assessment.
 - Microbiological study with negative pressure wound therapy.
 - Safety in the treatment of chronic wounds with silver.
 - Quality of life and ambulatory vacuum therapy. Analysis of 20 cases.

ÍNDICE

1. RESUMEN EN INGLÉS.....	Pág. 15
2. RESUMEN EN CASTELLANO.....	Pág. 19
3. INTRODUCCIÓN (ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN)	Pág. 23
3.1. Tipos de heridas y prevalencia.....	Pág. 23
3.2. Cicatrización y mecanismo.....	Pág. 24
3.3. Estancamiento de la cicatrización ¿por qué no cicatrizan las heridas? Carga bacteriana.....	Pág. 25
3.4. Evolución de los tratamientos (cura seca, cura húmeda, tipos de tratamientos tópicos, tipos de apósitos, apósitos de nueva tecnología).....	Pág. 26
3.5. Cuidado local de la herida, recomendaciones generales de las curas y manejo del paciente con heridas crónicas.....	Pág. 40
3.6. Terapia de Vacío (historia, mecanismo de acción, etc.)....	Pág. 49
3.7. Plata, usos de la plata, apósitos con plata y plata nanocristalina.....	Pág. 50
3.8. Toxicidad de la plata.....	Pág. 53

3.9. Técnica combinada de TPN con apósitos de plata nanocrystalina.....	Pág. 55
3.10. Economía sanitaria y calidad de vida en el tratamiento de heridas crónicas.....	Pág. 57
3.11. Justificación y objetivo del estudio.....	Pág. 59
4. HIPÓTESIS.....	Pág. 63
5. OBJETIVOS.....	Pág. 65
5.1. Objetivo principal.....	Pág. 65
5.2. Objetivos secundarios.....	Pág. 65
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág. 67
7. RESULTADOS.....	Pág. 103
8. DISCUSIÓN.....	Pág. 129
9. CONCLUSIONES.....	Pág. 145
10. BIBLIOGRAFÍA.....	Pág. 147
11. ABREVIATURAS.....	Pág. 165

1. RESUMEN EN INGLÉS

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE NEGATIVE PRESSURE WOUND THERAPY, COMBINED WITH NANOCRYSTALLINE SILVER DRESSINGS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC ULCERS

Among the general population, the prevalence of patients who develop chronic, ulcerative wounds has become a very real concern. The negative impact that chronic, seeping wounds impose upon the overall quality of a patient's daily life varies in accordance with the timing of its onset, to its etiology, to its location upon the patient's body, and even in accordance with the patient's age. All four factors may potentially contribute to the patient having to periodically skip work and remain home, to having to otherwise altering their usual daily routine, while also adding even more financial stress to an already over-stressed health care system. Chronic ulcerative sores are a growing challenge for doctors. A large number of resources are utilized in the treatment and in the prevention of chronic open wounds.

Currently, ulcers are predominantly treated with conventional dressings and traditional cures. In cases where **compounds with silver** are used for the treatment of substance losses, information on the health effects on the systemic level is scarce. However, at the local level, the antiseptic

properties of silver and its contribution to the reduction of bacterial contamination appear to be clear.

The introduction of **topical negative pressure therapy (TPN)**, to enhance healing and scarring of the disease seems to offer promising results. This non-invasive technology is based on the application of mechanical stress on the tissues, which produces an increase in angiogenesis and healthy granulation tissue in a humid environment, facilitating the elimination of non-viable tissue and exudate. Among the advantages posited on TPN is the reduction of complications, of workload, of hospital stays, and of the cost-efficiency ratio.

There are few studies available for the **combined use** of TPN along with the nanocrystalline silver sites.

Our working hypothesis postulates that the combined use of TPN, together with the sites of the new silver technology, is more effective compared to the convenient tactic TPN in the treatment of ulcers and chronic wounds.

This project aims to evaluate the efficacy and safety of this technique, compared to a control group of patients with ulcers and chronic wounds treated only with TPN. The main objective is to evaluate the evolution and the state of wound healing according to clinical and microbiological criteria. In addition, the safety of the procedure at the local and systemic level was analyzed, as well as the impact on the patient's quality of life.

A randomized prospective pilot study was carried out to evaluate the effectiveness of the combined use of the TPN and the dressings with the nanocrystalline silver, in comparison with the TPN alone, in the treatment of ambulatory patients with chronic wounds. A total of seventeen patients were included in the study. Ten were treated with the combined method and seven with isolated TPN. The patients were monitored for a period six weeks, with a final evaluation three weeks thereafter. The best clinical improvement, microbiological data, and silver toxicity were evaluated. Thanks to the antibacterial effects of ionic silver together with the development of granulation tissue promoted by TPN, the wound was reduced to the median extent between weeks three and six of the treatment. With the combined therapy a slightly higher cure rate was achieved, but without being statistically significant. The combination with silver also reduced bacterial colonization by *Pseudomonas aeruginosa* and the bacterial load on the wound surface. The silver levels correlated positively with the extension of the wound, although toxic levels were not realized in any of the patients. The combination of TPN with nanocrystalline silver dressings proved to be safe and more effective than TPN alone.

Vacuum therapy is being used as an ambulatory management tool in the treatment of patients with chronic wounds. The SF-36 questionnaire is the most widely used tool for measuring health-related quality of life (QoL).

One of the objectives of the study was to evaluate the influence that ambulatory treatment with negative pressure therapy (TPN) has on the QoL of the patient with chronic wounds. In the present study the QoL of the patients was not affected by the outpatient treatment with negative pressure machine.

In conclusion, negative pressure therapy combined with nanocrystalline silver dressings in chronic wounds is shown to be effective and safe to achieve healing. This type of therapy does not affect the quality of life of the patient suffering from the chronic wound. However, given the small sample size, further studies are needed to confirm the findings of this present study.

2. RESUMEN EN CASTELLANO

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS DE LA TERAPIA COMBINADA DE PRESIÓN NEGATIVA Y APÓSITOS CON PLATA NANOCRISTALINA PARA EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS CRÓNICAS

La prevalencia de heridas crónicas con pérdida de sustancia entre la población es muy elevada y tiene diversas causas. El impacto que este tipo de lesiones presenta en la calidad de vida de los pacientes varía según su tiempo de evolución, localización, etiología y edad del paciente. Todas pueden ser causa potencial de absentismo laboral y de alteración de la vida habitual, así como un importante gasto para el Sistema Sanitario. Las heridas crónicas son un reto cada vez mayor para los médicos. El cuidado de las heridas crónicas, su tratamiento y prevención consumen grandes cantidades de recursos.

Actualmente, las úlceras son tratadas predominantemente con apósitos convencionales o curas tradicionales. En los casos en que se utilizan **compuestos con plata** para el tratamiento de las pérdidas de sustancia, la información sobre los efectos que causa en la salud a nivel sistémico es escasa. Sin embargo, a nivel local, las características antisépticas de la plata

y su contribución a la disminución de la contaminación bacteriana parece ser clara.

La introducción de **terapia de presión negativa (TPN) tópica** para potenciar la curación y cicatrización de la herida parece ofrecer resultados prometedores. Esta tecnología no invasiva se basa en la aplicación de estrés mecánico sobre los tejidos, lo que produce aumento de la angiogénesis y tejido de granulación sano en un ambiente húmedo, facilitando la eliminación de tejido no viable y de exudado. Entre las ventajas postuladas sobre la TPN está la disminución de las complicaciones, una reducción de la carga de trabajo y una reducción de la estancia hospitalaria y por lo tanto una mejor relación coste-eficiencia.

Hay pocos estudios disponibles relativos al **uso combinado** de la TPN junto con apósitos de plata nanocrystalina.

Nuestra hipótesis de trabajo postula que el uso combinado de la TPN junto con apósitos de nueva tecnología de plata nanocrystalina es más eficaz en comparación con la terapia convencional utilizando únicamente TPN en el tratamiento de úlceras y heridas crónicas.

Este proyecto pretende evaluar la eficacia y seguridad de esta técnica en comparación con un grupo control de pacientes con úlceras y heridas

crónicas tratados únicamente con TPN. Como objetivo principal se valoró la evolución y el estado de curación de las heridas siguiendo criterios clínicos y microbiológicos. Además, se analizó la seguridad del procedimiento tanto a nivel local como sistémico, así como el impacto en la calidad de vida del paciente.

Se llevó a cabo un estudio piloto prospectivo aleatorizado para evaluar la efectividad en términos de reducción en el área de la herida y la seguridad del uso combinado de la TPN y apósitos con plata nanocrystalina en comparación con la TPN sola en el tratamiento de pacientes ambulatorios con heridas crónicas. Un total de 17 pacientes fueron incluidos en el estudio, 10 fueron tratados con el método combinado y 7 con TPN aislada. Los pacientes fueron seguidos durante 6 semanas, con una evaluación final a las 3 semanas después. Se evaluó tanto mejoría clínica, datos microbiológicos, como toxicidad de la plata. Gracias a los efectos antibacterianos de la plata iónica junto con el desarrollo de tejido de granulación promovido por la TPN se redujo significativamente la mediana de la extensión de la herida entre las semanas 3 y 6 del tratamiento. Con la terapia combinada se consiguió una velocidad de curación ligeramente superior, pero sin que fuera estadísticamente significativo. La combinación con plata también redujo la colonización bacteriana por *Pseudomonas*

aeruginosa y la carga bacteriana en la superficie de la herida. Los niveles de plata se correlacionaron positivamente con la extensión de la herida, aunque en ninguno de los pacientes se alcanzaron niveles tóxicos. La combinación de la TPN con apósitos de plata nanocrystalina demostró ser segura y más eficaz que la TPN sola.

La terapia de vacío está siendo utilizada, como herramienta de manejo ambulatorio, en el tratamiento de pacientes con heridas crónicas. El cuestionario SF-36 es la herramienta más usada para medir la calidad de vida relacionada con la salud (CV). Uno de los objetivos del estudio fue evaluar la influencia que el tratamiento ambulatorio con terapia de presión negativa (TPN) tiene en la CV del paciente con heridas crónicas. En el presente estudio la CV de los pacientes no se vio afectada por el tratamiento ambulatorio con máquina de presión negativa.

Como conclusiones, la terapia de presión negativa combinada con apósitos de plata nanocrystalina en heridas crónicas se muestra eficaz y segura para conseguir la curación. Este tipo de terapia no afecta la calidad de vida del paciente que padece la herida crónica. Sin embargo, dado el reducido tamaño muestral, se necesitan más estudios prospectivos para confirmar la tendencia que se objetiva en la presente investigación.

3. INTRODUCCIÓN (ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN)

3.1. Tipos de heridas y prevalencia

La prevalencia de heridas con pérdida de sustancia entre la población, bien sean agudas o crónicas, es muy elevada y tiene diversas causas: traumáticas, quirúrgicas, vasculares, por presión, infecciosas, secundarias a enfermedades sistémicas, etc.

El Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) desde su nacimiento en 1994, ha tratado de dimensionar el problema y ha llevado a término dos estudios de prevalencia en España que nos acercan a la realidad de las úlceras. En 2.004 y posteriormente en 2006 publicó los siguientes resultados, de prevalencia cruda: 8,34 %, 8,81 % y 7,6 % en 2002/03 y de 3,7 %, 8,24 % y 6,1 % en 2.005 en Atención Primaria, Hospitales y en Centros Sociosanitarios respectivamente. La prevalencia cruda de úlceras por presión (UPP) estimada en 2.009 fue de 8,24%. [1]

3.2. Cicatrización y mecanismo

En el proceso normal de cicatrización se suceden tres fases: inflamación, proliferación y remodelación:

1. Vascular e inflamatoria:

Formación del coágulo de fibrina con migración de células inflamatorias.

Entre las 48 y 72 h posteriores a la herida predominan los macrófagos y entre el 5º y 7º días quedan pocas células inflamatorias y prevalecen los fibroblastos.

2. Granulación:

Dura de 10 a 15 días. En esta fase se produce la proliferación de fibroblastos, la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular.

3. Remodelación de la matriz:

Tras la fase inflamatoria y proliferativa, hasta 2 meses después del cierre de la herida. La fase de regresión puede durar hasta 2 años.

Factores que promueven la cicatrización de las heridas:

- *Un medio **húmedo** que favorezca la migración celular.
- *Un **pH ácido** que dificulte la colonización bacteriana.
- ***Tensión superficial en oxígeno baja**, que favorezca la revascularización.
- *Un medio **semioclusivo** que favorezca la síntesis de colágeno y disminuya la inflamación. [2]

3.3. Estancamiento de la cicatrización ¿por qué no cicatrizan las heridas? Carga bacteriana

La infección constituye una de las mayores complicaciones de las heridas, que provocan alteraciones en la cicatrización. En el caso de que el paciente presente unas condiciones desfavorables, la complicación es mayor, ya que la presencia de infección y los factores negativos como la edad avanzada, inmovilidad, alteraciones metabólicas, etc., hacen que el ritmo cicatricial sea lento e inadecuado. [3]

3.4. Evolución de los tratamientos (cura seca, cura húmeda, tipos de tratamientos tópicos, tipos de apósitos, apósitos de nueva tecnología)

A lo largo de la historia, por su gran importancia encontramos multitud de referencias acerca del cuidado de heridas en todos los pueblos y culturas.

Así por ejemplo, el Papiro de Ebers (1.500 años a.C.) es el primer documento en el que se hace referencia al tratamiento de las heridas, donde se revela que los egipcios empleaban distintas sustancias, como miel, pelo e incluso piel de sapo, para mantenerlas cubiertas.

El pueblo sumerio diseñó un apósito oclusivo capaz de mantener un ambiente húmedo en la herida mediante el empleo de terracota.

Un documento hindú refiere el uso de injertos cutáneos 700 a. C.

En la cultura occidental, el método tradicional del manejo de heridas suponía su exposición.

En el siglo XIX, Pasteur defendió que las heridas debían taparse y mantenerse secas y favoreció la elaboración de apósitos de tela, algodón y gasa.

Posteriormente se dio la utilización de apósitos más complejos.

Lumiere, durante la primera guerra mundial, empleó un apósito de gasa de algodón impregnada en parafina. Bloom en 1945 usó película de celofán en pacientes con quemaduras. Schilling en 1950 utilizó un apósito formado por una rejilla permeable al vapor de agua sobre una estructura de polivinilo.

En la década de los sesenta, gracias a estudios experimentales, se observó que el microambiente húmedo mediante un apósito oclusivo o semioclusivo, producía una más rápida curación de la herida. [4]

Así pues, el apósito que inicialmente se concebía como un elemento pasivo, para proteger el lecho cutáneo lesionado de nuevas agresiones, paso a ser activo siendo capaz de alterar el proceso de cicatrización favoreciéndolo.

La técnica de cura húmeda, junto a la enorme producción, disponibilidad y variedad de los materiales, han determinado la consideración de que los apósitos especiales se conviertan en un elemento casi esencial en el tratamiento de las heridas, aunque a pesar de ello, aún no se ha logrado identificar cuál es el mejor tratamiento para la curación de una herida crónica. [4-6]

APOSITOS

Existe un amplio rango de materiales como poliuretano, sales de ácido algínico y otros polisacáridos como el almidón y la carboximetilcelulosa.

Estos materiales pueden emplearse solos o en combinación para formar productos tan diversos como láminas, espumas, gránulos o hidrogeles.

Dependiendo de su estructura y composición, los apósitos pueden emplearse para absorber exudado, combatir el olor o la infección, aliviar el dolor, favorecer el desbridamiento por autólisis o proporcionar y mantener un ambiente húmedo en las heridas, de forma que se favorezca la producción de tejido de granulación y el proceso de epitelización.

FINALIDAD DEL APÓSITO

El objetivo primordial es conseguir la reepitelización del tejido dañado y en consecuencia la cicatrización de la herida.

Los requisitos básicos que debe cumplir un apósito son:

- Ser capaz de actuar como una barrera eficaz al exudado y los microorganismos.

- Permitir el paso del vapor de agua, evitando así la maceración de la piel que rodea la herida, lo que favorecería el daño tisular y la infección.
- Conseguir la perfecta adherencia entre el apósito y la piel, puesto que el fallo en esta por la existencia de arrugas en el apósito o la incapacidad del mismo para absorber el exudado causa maceración de la herida.

CARACTERÍSTICAS DEL APÓSITO “IDEAL”:

- Capacidad para absorber y contener o retener el exudado sin que se produzca la fuga del mismo ni se deseeque el lecho de la herida.
- Capacidad para proteger la herida de agresiones externas y actuar como barrera frente a los microorganismos.
- Capacidad de aislamiento térmico.
- Biocompatibilidad y ausencia de actividad alérgica.
- Permeabilidad al vapor de agua.
- Efecto favorable sobre la formación del tejido cicatricial.

-
- Facilidad de aplicación y retirada, sin provocar daño tisular ni dejar restos del material en el lecho de la herida.
 - Acción analgésica.
 - Flexibilidad para poder usarse en diferentes localizaciones.
 - Seguridad de no contaminar la herida.
 - Efecto cosmético y confortable.
 - Prolongada permanencia sobre la herida para reducir la frecuencia de cambios y manipulación de las heridas.

APOSITOS CONVENCIONALES

FIBRAS DE ALGODÓN, APÓSITOS SECOS.

Son apósitos muy absorbentes y poco o no adherentes. Su empleo permite retirar el tejido necrótico en los cambios. Presentan la desventaja de que los tejidos se dañan e incluso se desprenden al retirar el apósito.

Tipos:

— *De gasa humedecida con solución salina. Mantienen un ambiente húmedo local.*

— *De gasa impregnada de parafina o de povidona iodada.*

— *De viscosa. Habitualmente usados como apósitos secundarios, poco adherentes; algunos están impregnados con silicona para reducir aún más la adherencia*

TULES

Fibras de algodón o viscosa, impregnadas de parafina, para evitar que se peguen, pero esta adherencia sólo se evita en parte, lo que obliga a cambiar con frecuencia el apósito. La parafina reduce la capacidad de absorción del apósito. En general no se recomiendan. Existen:

- **Con antibióticos (Bacitracina, Neomicina y Polimixina B - Tulgrasum[®]):** El uso de antibióticos tópicos en general no se recomienda (dificultad de establecer el régimen posológico, rápida aparición de resistencias, no penetran profundamente en los tejidos y algunos causan hipersensibilidad).

- **Gasas de clorhexidina:** poco antibacteriano. Probabilidad de que aparezca hipersensibilidad.

- **De povidona yodada:** efecto antimicrobiano, pero se inactiva rápidamente por el exudado de la herida. Además, puede darse absorción sistémica del yodo.

APÓSITOS DE ALTA TECNOLOGÍA

CLASIFICACIÓN:

1. ABSORBENTES EN HERIDAS EXUDATIVAS.
2. HIDRATANTES EN ESCARAS SECAS.
3. ANTISÉPTICOS EN HERIDAS CONTAMINADAS (CON PLATA).
4. INERTES EN OTRAS HERIDAS.
5. OTROS APÓSITOS Y COMPUESTOS.
6. TPN.

HIDROCOLOIDES

Apósitos oclusivos formados por una matriz de gelatina, pectina o carboximetilcelulosa.

Formados por elastómeros y sustancias adhesivas en una superficie transportadora, (poliuretano) para formar un sistema absorbente, autoadhesivo e impermeable.

En presencia de exudado absorben agua. Aportan humedad por lo que están especialmente indicados en heridas secas. Requieren una zona con piel lisa alrededor de la herida para que se asegure la adherencia.

HIDROGELES

Constituidos por un polisacárido tipo almidón, óxido de polietileno o carboximetilcelulosa. Están formados hasta un 80% de agua.

Se usan para rehidratar la herida, por tanto están indicados en caso de heridas secas y necróticas, y desbridarla.

Requieren un apósito secundario de fijación. Comercialmente están disponibles como líquido, estructura amorfa y placa.

ALGINATOS

Obtenidos de algas marinas.

Al ponerse en contacto con suero, exudado o cualquier solución que contenga iones de sodio, el alginato cálcico, que es insoluble, se convierte parcialmente en alginato sódico y se forma un gel hidrofílico.

Son muy absorbentes por lo que se utilizan en heridas exudativas. Además presentan capacidad desbridante. (Fig. 1)



Figura 1: Apósito alginato.

ESPUMAS HIDROCELULARES-HIDROCAPILARES

Son semipermeables: impermeables a gérmenes y fluidos y permeables a gases. Absorben el exudado por acción de partículas hidroabsorbentes en cuyas cavidades interiores quedará localizado, evitando la maceración del tejido circundante (panal de abeja). Algunos presentan capacidad desbridante. (Fig. 2)



Figura 2: Espumas hidrocelulares-hidrocapilares

ESPUMAS HIDROPOLIMÉRICAS

Hechas de poliuretano, consisten bien en una lámina hidrófoba de espuma de poliuretano, bien en un líquido que se expande para rellenar una cavidad.

De uso en úlceras en fase de granulación con un nivel de exudado ligero o moderado. No se deshacen en contacto con el exudado. Deben recubrirse con una banda adhesiva mejor que con una oclusiva. (Fig. 3)



Figura 3: Espumas hidropoliméricas

FILMS

Formados por películas de poliuretano. Son semipermeables, permeables al oxígeno, vapor de agua y otros gases e impermeables al agua y gérmenes.

No absorben exudado, mantienen la humedad pero no aportan hidratación.

(Fig. 4)



Figura 4: Films.

SILICONAS

Se trata de una red de poliamida muy adaptable impregnada de un gel de silicona.

Se usan para favorecer la granulación.

No se adhiere a la herida aunque sí a la zona sana.

OTROS MATERIALES BIOLÓGICOS EMPLEADOS

- FACTORES DE CRECIMIENTO.
- ÁCIDO HIALURÓNICO.
- COLÁGENO (heterólogo liofilizado, cómo el Catrinx[®])
- MATRICES DE COLAGENO (cómo Matriderm[®]).
- MATRIZ EXTRACELULAR.
- PIEL ARTIFICIAL (Integra[®])
- COLAGENASA.
- UROQUINASA.

ANTIBIOTICOS

ACIDO FUSÍDICO (ej: Fucidine[®]): agente antibacteriano tópico que penetra la piel intacta. Es activo contra casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus*, y contra Streptococos, Corynebacterium, Neisseria y algunas especies de Clostridium.

MUPIROCINA (ej: Bactroban[®]).

RETAPAMULINA (ej: Altargo[®]).

CARBÓN ACTIVADO

Se utiliza como absorbente del olor. Se puede encontrar asociado con o sin plata. Presenta gran capacidad de absorción. Es de baja adherencia.

Ejemplos: Actisorb[®], Carboflex[®]. (Fig. 5) [7-14]

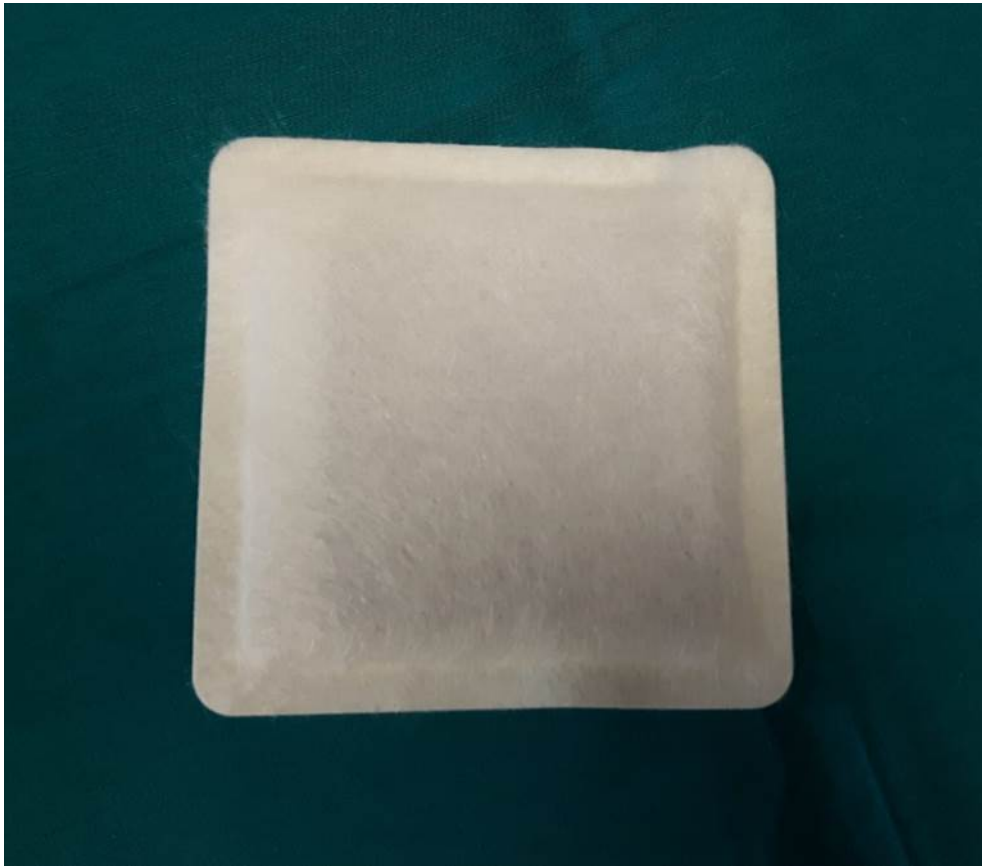


Figura 5: Apósito de carbón activado.

3.5. Cuidado local de la herida, recomendaciones generales de las curas y manejo del paciente con heridas crónicas

CUIDADOS GENERALES DE LAS ÚLCERAS

- Valorar la lesión.
- Valorar la piel perilesional.
- Realizar la cura en asepsia.
- Elegir tratamiento.

VALORACIÓN DE LA LESIÓN

- **Antigüedad** de la lesión.
- **Localización.**
- **Estadio.**
- **Dimensiones.**
- Presencia de **dolor.**
- **Tipo de tejido del lecho de la úlcera.**
- Cantidad y características del **exudado.**
- Existencia de **tunelizaciones.**
- Signos clínicos de **infección.**
- Estado de la piel **perilesional.**

CUIDADO LOCAL DE LA HERIDA

1. Preparación del lecho de la herida.
2. Eliminar el tejido necrótico.
3. Disminuir la carga bacteriana.

4. Mantener el nivel de humedad óptimo.
5. Aislar la herida.
6. Favorecer la epitelización.

1. PREPARACIÓN DEL LECHO DE LA HERIDA.

LIMPIEZA

- Realizar inicialmente y en cada cura.
- En general, se realizará con suero fisiológico. En ocasiones se pueden utilizar antisépticos, aunque algunos pueden ser tóxicos para el tejido de granulación.
- Se ejercerá la suficiente fuerza mecánica, efectuando una limpieza de arrastre con presión de lavado para eliminar el *biofilm*.
- Retirar el apósito de forma no agresiva.

2. ELIMINAR EL TEJIDO NECRÓTICO.

DESBRIDAMIENTO

Consiste en la eliminación del tejido desvitalizado o necrótico. Se debe realizar lo antes posible para facilitar la cicatrización y reducir el riesgo de infección.

Existen 3 tipos diferentes que se elegirán según las características del tejido desvitalizado:

- Autolítico.
- Enzimático.
- Cortante.

DESBRIDAMIENTO AUTOLÍTICO

La herramienta de elección, varía según nivel de exudado de esa lesión:

- Si existe un bajo nivel de exudado, consistirá en hidratar mediante el empleo de un hidrocoloide o un hidrogel.
- Si presenta un nivel elevado de exudado, se deberá mantener un nivel óptimo de humedad mediante alginatos, hidrofibras o espumas.

DESBRIDAMIENTO ENZIMÁTICO

Enzimas proteolíticas capaces de romper el colágeno - COLAGENASA (Irujol[®]): Es recomendable proteger la piel periulceral, incrementar el nivel de humedad de la herida y no utilizar otras sustancias en la misma cura que puedan interferir con las enzimas.

DESBRIDAMIENTO QUIRÚRGICO

Consiste en realizar cortes, escisiones o escarectomía, cuando existan placas necróticas.

3. DISMINUCIÓN DE LA CARGA BACTERIANA.

Todas las úlceras están contaminadas por bacterias. Cuando la carga bacteriana es superior a 10^6 microorganismos por gramo de tejido, el proceso de cicatrización se detiene.

Para la disminución de la carga bacteriana, se debe realizar una limpieza y un desbridamiento eficaz y manejar el exudado. Además, se pueden utilizar los apósitos bactericidas con plata (eficaces frente a gram+, gram-,

anaerobios y levaduras). Si se van a curar varias úlceras se debe dejar la más contaminada para último lugar.

El diagnóstico de infección será clínico. No se deben realizar curas oclusivas en caso de que se sospeche infección. Si la úlcera no presenta una evolución favorable en 2-4 semanas, se debe implantar tratamiento antibiótico y tomar una muestra para cultivo.

4. MANTENER EL NIVEL ÓPTIMO DE HUMEDAD.

Se debe gestionar el exudado de la úlcera para favorecer la migración de las células epiteliales, teniendo especial cuidado con el estado de la piel periulceral. Para ello podemos utilizar apósitos de silicona o barreras protectoras (ej. Cavilon[®]). (Fig. 6)



Figura 6: Relleno de la úlcera con hidrogel para mantener la humedad.

5. AISLAR LA HERIDA.

Como hemos comentado, es importante mantener un grado de humedad adecuado para favorecer la granulación y la epitelización.

Para aislar adecuadamente la herida contamos con las siguientes herramientas:

*Apósitos semioclusivos no formadores de gel. (Fig. 7)

*Films.



Figura 7: Aislamiento de la herida mediante apósito semioclusivo.

6. EPITELIZACIÓN.

Existen diferentes métodos para favorecerla:

- Apósitos bioactivos con carga iónica.
- Apósitos de ácido hialurónico.
- Apósitos semioclusivos no formadores de gel.

- Siliconas
- Gasas con antibiótico.

MANEJO DEL DOLOR

Cómo normas:

- 1-Elección de apósitos no adhesivos.
- 2-Realizar cura húmeda.
- 3-Baja frecuencia de cambios de apósitos.
- 4- Tratamiento analgésico local mediante anestésicos tópicos: Ej: Cremas a base de Lidocaína y Procaína.
- 5- Terapias complementarias: medidas posturales, técnicas de relajación y control de ansiedad, etc. [14-16]

3.6. Terapia de Vacío (historia, mecanismo de acción, etc.)

La Terapia de Vacío o Terapia de Presión Negativa (TPN) aplicada a la curación de heridas es una tecnología no invasiva que favorece la cicatrización. La teoría sobre la que se desarrolla es sencilla y conocida ya desde 1911. A partir de los años 50 se empiezan a publicar estudios que registran la aplicación de esta teoría al tratamiento de todo tipo de heridas. Se basa en la aplicación de estrés mecánico sobre los tejidos, lo que produce angiogénesis y formación de tejido de granulación sano. Tal como describieron en 1997 Argenta y Morykwas, consiste en la aplicación de presión negativa en el lecho de la herida a través de un tubo conectado a una bomba de vacío y cubierto con un apósito adherente, con lo que se consigue de esta forma aplicar una presión controlada continua o intermitente, en un rango de valores de entre -50 y -125 mmHg. [17-20]

El tratamiento de las heridas con TPN en el entorno hospitalario ha supuesto una evidente aportación a las herramientas disponibles hasta el momento. A pesar del gran número de publicaciones disponibles, hay un considerable desconocimiento sobre cómo la TPN estimula la cicatrización desde el punto de vista fisiológico y molecular. [2] Lo que se sabe es que la TPN disminuye la colonización bacteriana e incrementa el flujo sanguíneo local, las tasas de crecimiento del tejido de granulación y de epitelización y

favorece la contracción de los bordes de la herida. Probablemente, uno de los factores más influyentes en estos satisfactorios resultados, sea la disminución del exudado, en el cual se ha demostrado la existencia de factores que inhiben la curación. [22]

3.7. Plata, usos de la plata, apósitos con plata y plata nanocrystalina

Los organismos resistentes a múltiples fármacos están cada vez más implicados en infecciones de heridas agudas y crónicas, lo que compromete la posibilidad de opciones terapéuticas. La resistencia a los antibióticos convencionales demostrada por algunas cepas bacterianas ha alentado nuevos enfoques para la prevención de infecciones en heridas y quemaduras, entre ellas el uso de compuestos de plata. [23]

La terapia con plata ha evolucionado en los últimos lustros, desde el uso del nitrato de plata o la sulfadiazina argéntica hasta los más modernos y más efectivos apósitos de plata nanocrystalina ionizada con buen comportamiento sobre la carga bacteriana y por tanto en el tratamiento de heridas crónicas y la infección de las mismas.

Este efecto antimicrobiano logra una disminución en el tiempo de resolución de la infección y en los posibles riesgos derivados de esta última. [24]

- PLATA

Puede usarse en forma de:

1. **Crema** hidrofílica que contiene **sulfadiazina de plata micronizada** al 1% en una emulsión semisólida O/W (Flamazine[®]): Se utiliza en la profilaxis y tratamiento de infecciones de tejidos blandos en una gran variedad de tipos de heridas. Debe ser reemplazado al menos cada 24 horas; más frecuentemente si el volumen de exudado es grande. Presenta riesgo de Kernicterus, por lo que no debe usarse en recién nacidos, prematuros, mujeres gestantes a término y durante el período de lactancia. [25]
2. **Apósitos** hechos de carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) que contiene 1,2% de **plata en forma iónica** (Aquacel Ag[®], Biatain Ag[®]): Interactúa con el exudado de la herida para formar un gel blando, hidrofílico, permeable a los gases que atrapa las bacterias y se adapta a los contornos de la herida a la vez que proporciona un microambiente que se

creo que facilita la cicatrización. En presencia de sodio, los iones de plata se liberan para ejercer un efecto antimicrobiano sostenido que incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y Enterococos resistentes a vancomicina (VRE). Indicado en lesiones exudativas. Otra ventaja que presentan es que el vendaje es fácil de quitar sin causar dolor o trauma. [26-27]

- PLATA NANOCRISTALINA:

La plata nanocrystalina es una forma física que permite una liberación sostenida durante varios días, siempre que el medio se mantenga húmedo.

Se presenta comercialmente en forma de apósitos con plata metálica nanocrystalina (Acticoat™, Smith & Nephew, Hull, UK): Presenta una pronunciada actividad antibacteriana contra una amplia gama de bacterias Gram+ y Gram-, incluidas las cepas resistentes a muchos tipos de antibióticos. (Fig. 8) También es eficaz contra cepas clínicamente importantes de levaduras y hongos. Como limitación, no debe usarse con productos a base de aceite u otros antimicrobianos tópicos. [23,28]

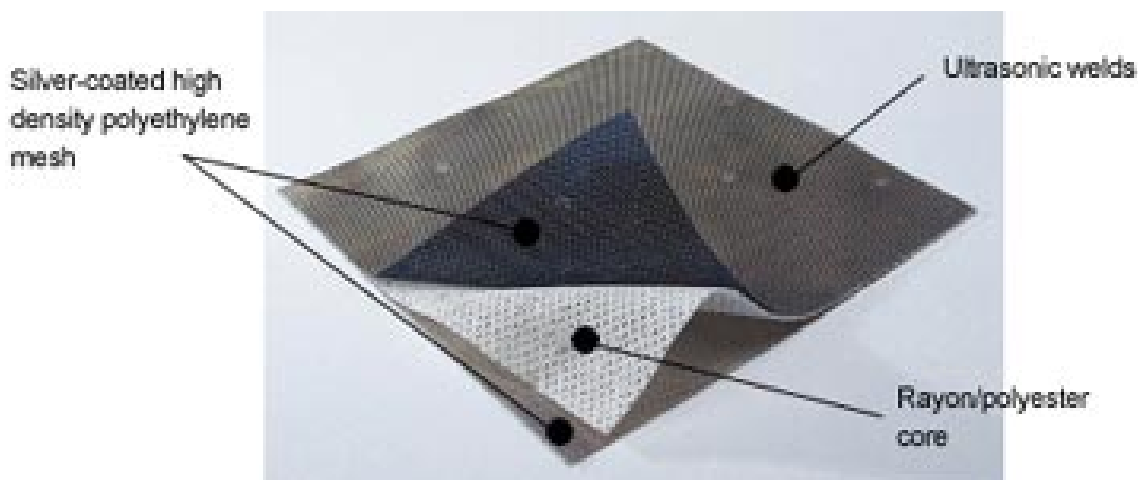


Figura 8: Apósito con plata nanocrystalina (Acticoat™, Smith & Nephew, Hull, UK).

3.8. Toxicidad de la plata

Algunos estudios indican que la exposición oral prolongada a los compuestos de plata puede causar efectos tóxicos sistémicos; sin embargo, existe poca información sobre los efectos de la exposición cutánea. Las consecuencias de la exposición a la plata, por lo tanto, necesitan ser determinadas específicamente, así como su capacidad de absorción por la piel. El caso de la plata nanocrystalina y su empleo en heridas abiertas, que en ocasiones tienen una gran extensión, no son una excepción.

Las determinaciones de plata en sangre en pacientes tratados después de nueve días con apósitos de plata nanocrystalina han revelado niveles por

encima de 56.8 $\mu\text{g/ml}$ sin efectos tóxicos sistémicos, hematológicos o bioquímicos; [29] sin embargo se puede encontrar pigmentación gris en la piel (argiria), al igual que en mucosas o semimucosas (labio azul claro) como un efecto secundario común en el uso de productos que contienen plata. Ambos fenómenos son reversibles, pero la duración y el grado de exposición a la plata es crítica para el desarrollo de argiria. [28,30]

Dentro del estudio conducido por Trop et al., los niveles elevados de enzimas hepáticas fueron también evidentes. Al discontinuar el tratamiento con el apósito de plata los niveles enzimáticos regresaron a los límites correctos, normalizándose la función hepática. Este estudio también detectó niveles altos y persistentes de plata en suero, que permanecieron elevados a las 7 semanas tras la retirada del tratamiento y proporcionó evidencia de que la plata puede absorberse sistémicamente con el contacto cutáneo. [28]

En el momento actual, son necesarias investigaciones adicionales para determinar los riesgos asociados con la exposición cutánea a las nanopartículas de plata, fundamentalmente a nivel hepático, pues este órgano, en algunos estudios, se plantea como un blanco secundario para la toxicidad. [31]

Los resultados perjudiciales para la salud asociados al tratamiento requieren más valoración, para asegurar la utilización con riesgo mínimo en

ámbito clínico. Como tal, la determinación de la toxicidad de los productos que contienen nanopartículas de plata debe incorporar un análisis de riesgo-ventaja para asegurarse de que están administrados con seguridad a los pacientes. En zonas ulceradas, como las que nos proponemos tratar, la estructura y función barrera del estrato córneo están comprometidas, lo que puede facilitar la absorción sistémica de las nanopartículas de plata y su toxicidad en zonas distales del organismo.[32] Las investigaciones que pretenden estudiar la toxicidad de las partículas del metal todavía están en sus inicios en este momento, y se han concentrado en revelar la toxicidad, la distribución y las características antibacterianas de los nanopartículas de plata. [33] Por lo tanto, se requieren estudios más exhaustivos para entender mejor la toxicidad asociada a la exposición de las partículas del metal.

3.9. Técnica combinada de TPN con apósitos de plata nanocrystalina

Hay evidencia de la eficacia y seguridad de la TPN en la promoción de la cicatrización de heridas en una gran variedad de tipos de heridas. [34,35] Sin embargo, el efecto de la TPN sobre la colonización bacteriana, que es uno de los factores limitantes más importantes para la cicatrización de

heridas, particularmente cuando la cantidad de colonias bacterianas por gramo de tejido es superior a 10^6 sigue siendo poco claro. [36]

Los apósitos de plata nanocrystalina son ampliamente utilizados y han demostrado ser eficaces en el tratamiento de heridas contaminadas, [37] pero los posibles efectos sistémicos de estos apósitos no están claros. Por otro lado, el aumento de los genotipos resistentes a los antibióticos en los *biofilms* de heridas [38] ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en los últimos años, como el uso combinado de TPN y apósitos de plata. [39,40] Sin embargo, hay un apoyo bibliográfico limitado para el uso de la combinación con TPN. En un modelo animal de fractura abierta contaminada de pierna proximal en cabras anestesiadas, la adición de apósitos de plata tuvo un efecto más pronunciado sobre la carga bacteriana, particularmente sobre *Staphylococcus aureus* ($25\% \pm 8\%$) en comparación con el grupo TPN estándar ($115\% \pm 19\%$). [41] En la práctica clínica, en un caso de fascitis necrotizante [42] y en dos series clínicas de 20 pacientes [43] y 6 pacientes respectivamente [44] se ha informado de mejores resultados curativos combinando TPN con apósitos de plata. En uno de estos estudios, la liberación de plata se evaluó por absorción atómica y espectroscopia de rayos X dispersos. [44] Se suministró plata al exudado de la herida a velocidades de 102 a 104 veces mayores que en el suero

correspondiente, y se detectaron pocos depósitos de plata superficial en el tejido tratado. La alta concentración de plata encontrada en el exudado de la herida demostró la afinidad por la plata en los fluidos de la herida y también que la mayoría de los iones de plata no se distribuyeron sistémicamente en el paciente, sino que son transportados por el vacío creado por la terapia. Aunque existen buenos indicios para el uso de apósitos de plata, para eliminar o reducir una creciente carga bacteriana en quemaduras y curaciones de heridas abiertas por segunda intención, o para actuar como barrera contra la contaminación cruzada de organismos resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), persiste cierta confusión sobre la medición de la toxicidad y la actividad antibacteriana. [45]

3.10. Economía sanitaria y calidad de vida en el tratamiento de heridas crónicas

El coste del cuidado de las heridas se está convirtiendo en una preocupación en las sociedades más envejecidas. El objetivo de las evaluaciones económicas es determinar los costes y los efectos beneficiosos relativos de dos o más opciones terapéuticas. Para una herida crónica los gastos podrían incluir los costes de los apósitos para la herida y

los costes derivados del tiempo dedicado por el personal de enfermería, las hospitalizaciones, las complicaciones y las amputaciones.

Para profundizar más en la importancia del problema podríamos apuntar a las repercusiones económicas que generan cada año. El GNEAUPP, en el año 2000 extrapoló, un estudio en el Reino Unido, a nuestro entorno socio económico, concluyendo que el gasto sanitario como causa de las UPP en 2000, fue de 1.687 millones de euros y el 5,21% de nuestro gasto sanitario aquel año. Aunque el gasto más importante lo generan las vidas humanas que perdemos por esta causa: en 2001 más de 600 personas mayores de 65 años, morían por esta causa. [46]

Los valores de calidad de vida, a menudo se obtienen utilizando cuestionarios normalizados, como el EuroQol EQ-5D o el cuestionario de salud SF-36. [47]

El impacto que este tipo de lesiones presenta en la calidad de vida de los pacientes varía según su tiempo de evolución, localización, etiología y edad del paciente. [48] Todas pueden ser causa potencial de absentismo laboral y de alteración de la vida habitual, así como un importante gasto en el sistema sanitario.

Por esta razón, las opciones de tratamiento se deben diseñar para obtener la curación de la herida en el período de tiempo más corto posible, minimizando los riesgos para el paciente y mejorando la calidad de vida. Esta mejora en eficiencia tendrá un impacto positivo en el consumo de recursos sanitarios. [49]

3.11. Justificación y objetivo del estudio

JUSTIFICACIÓN

Cada vez se realizan más intervenciones quirúrgicas y otras intervenciones técnicas avanzadas en la población de pacientes ancianos debilitados.

La pérdida de la integridad cutánea en sus distintas modalidades presenta una gran incidencia y prevalencia, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas, enfermedades vasculares, pacientes dependientes con limitación de la movilidad y enfermos que precisan largos ingresos hospitalarios, dehiscencia de heridas quirúrgicas o complicaciones de terapias de reconstrucción.

En todos los casos las pérdidas de integridad resultan de difícil manejo, prolongado tiempo de tratamiento, aumento de estancias hospitalarias, consumo de recursos y riesgo de infección para los pacientes. Parece por

tanto necesario establecer un procedimiento homogéneo en el abordaje de estas heridas con el fin de acelerar el período de curación, mantener en condiciones óptimas la herida, disminuir los riesgos potenciales, proporcionar un aumento en la calidad de vida del paciente, acortar el período de hospitalización y reducir el impacto en el uso de recursos asistenciales.

La reciente asociación de apósitos con plata nanocristalina junto el uso de terapia de vacío, puede suponer una mejora adicional en la disminución de la carga bacteriana y en todo el proceso de curación de las úlceras crónicas, aunque todavía existen pocos estudios al respecto. [50]

Creemos que la combinación de los apósitos con plata nanocristalina y TPN proporcionará un aumento en la velocidad de curación sin aumentar la toxicidad, en comparación con el uso único de TPN, lo que tendrá además un impacto positivo en la calidad de vida del paciente.

Los beneficios que se espera obtener con el uso de dicha combinación serían: eliminar el exceso de edema, favorecer la contracción de la herida, estimular el tejido de granulación, proteger la herida de contaminantes, mantener el ambiente húmedo, incrementar la perfusión, disminuir la carga bacteriana, remodelar el tejido conectivo y favorecer la maduración de las

células epiteliales, en menor tiempo y con mayor eficacia, sin mayores complicaciones, ni toxicidad.

Además, favorecería una mejora en la calidad de vida del paciente, ya que entre las ventajas que se espera obtener están: i) Control del olor y del exudado en muchos tipos de heridas, ii) disminución de la frecuencia de los cambios de apósito, iii) capacidad para participar en las actividades cotidianas, la fisioterapia y la rehabilitación, iv) reincorporación más rápida a la dependencia mínima y la vida normal, v) mayor cumplimiento del tratamiento y disminución de la ansiedad y la depresión.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio piloto prospectivo aleatorizado pretende evaluar la efectividad en términos de reducción de área, y seguridad del uso de TPN combinada con un apósito de plata nanocrystalina versus TPN sola en el proceso de curación de heridas, en pacientes ambulatorios con heridas crónicas y úlceras. También persigue evaluar la influencia del tratamiento en el ambiente microbiológico de la herida y la potencial toxicidad sistémica de la plata, así como el impacto en la calidad de vida del paciente.

4. HIPÓTESIS – PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se postula que el uso combinado de la TPN junto con apósitos de nueva tecnología con plata nanocrystalina sea más eficaz en comparación con la terapia convencional utilizando únicamente TPN en el tratamiento de úlceras y heridas crónicas.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo principal

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia del uso combinado de la TPN junto con apósitos de nueva tecnología con plata nanocristalina, en comparación con la terapia única de presión negativa en el tratamiento de pérdidas de sustancia, mediante la valoración clínica del paciente (sexo, edad, presencia de enfermedades concomitantes), de la herida (etiología, localización, dimensiones, nivel de exudado y de tejido de granulación, contracción de los bordes y estado de la piel perilesional) y de la velocidad de curación, tras 6 semanas de tratamiento.

5.2. Objetivos secundarios

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar la evolución de la carga bacteriana a lo largo del tiempo en pacientes tratados durante 6 semanas con TPN más apósitos con plata nanocristalina frente a aquellos tratados únicamente con TPN, mediante criterios clínicos (olor de la herida) y microbiológicos (cultivos). Los cultivos se realizarán en los medios estándar para las bacterias comúnmente

encontradas en las heridas crónicas con flora polimicrobiana, incluyendo *Staphylococcus aureus*, las cepas de *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos Gram- (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, y *Klebsiella spp.*).

2. Analizar la seguridad de la terapia combinada de TPN y apósitos con plata nanocrystalina frente a la TPN aislada, en pacientes con heridas crónicas, medida en términos de aparición de complicaciones locales, efectos adversos, alteraciones analíticas en las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [FA], gamma-glutamil transpeptidasa [GGT]), y absorción y niveles de plata en sangre (en pacientes tratados con TPN combinada más apósitos de plata). Los niveles de plata en sangre se correlacionarán con la extensión de las heridas y con los niveles de transaminasas.

3. Evaluar el impacto en la calidad de vida del paciente con úlceras crónicas tratado con TPN, utilizando el cuestionario genérico de calidad de vida SF-36.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

(Diseño, aspectos éticos e información para el paciente, aleatorización, procedimientos del estudio, sujetos de estudio, criterios de inclusión, criterios de exclusión, criterios de retirada de pacientes, variables, recogida y análisis de datos, medios disponibles para la realización del proyecto, plan de trabajo y cronograma, modificaciones de la metodología y plan de trabajo sobre los proyectados y su justificación, métodos concretos realizados ordenados de igual forma que los objetivos planeados).

DISEÑO:

Estudio abierto, longitudinal, prospectivo, controlado con terapia convencional, aleatorizado, y piloto de grupos paralelos randomizados al grupo de tratamiento (TPN + apósitos con plata nanocrystalina) o al grupo control (solo TPN), con un periodo de tratamiento de 6 semanas y de 3 semanas más de seguimiento, realizado en las consultas externas de los Servicios de Dermatología y de Cirugía Plástica del Hospital Universitario de Salamanca.

A continuación se muestra el esquema diagrama del diseño del ensayo, procedimientos y fases. (Gráfico 1)

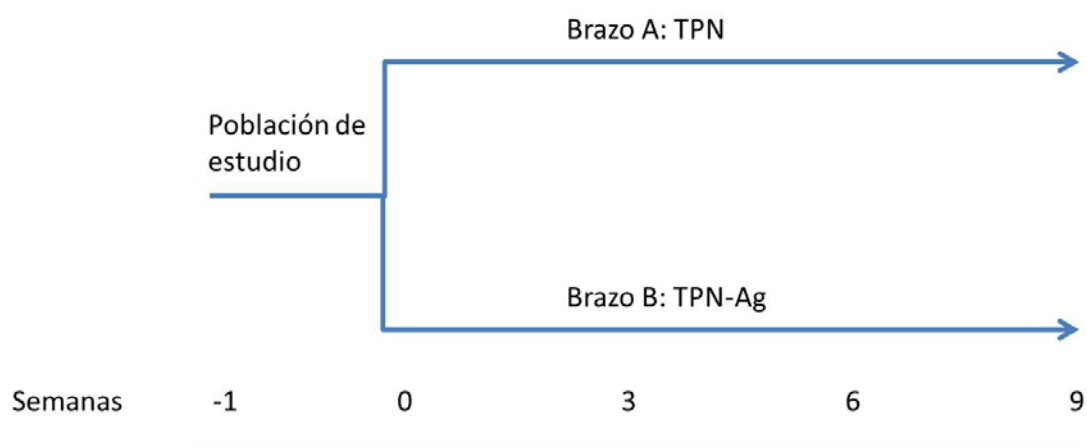


Gráfico 1: Diagrama del diseño del estudio.

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes consecutivos, con edades comprendidas entre 18 y 90 años, con heridas de origen y localización diferentes, con un tamaño máximo de 35 cm de largo, de más de 2 semanas de duración. Se excluyeron los pacientes con heridas cubiertas por tejido necrótico negro grueso y seco en el que no se realizara desbridamiento quirúrgico previo.

La aleatorización se llevó a cabo por el investigador en el momento de incluir el paciente/caso en el estudio. Los pacientes elegibles fueron

asignados al tratamiento con TPN combinado con apósitos de plata nanocrystalina (grupo de intervención, n=10) o TPN sola (grupo de control, n=10) usando una tabla generada por ordenador de números aleatorios.

La variable de eficacia primaria fue la reducción de la extensión de la herida.

ASPECTOS ÉTICOS E INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

El estudio se ha llevado a cabo conforme a los Principios de la Declaración de Helsinki de 1975, una vez aprobado por las juntas de revisión institucional y los comités locales de experimentación humana del hospital participante. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.

Los autores declaran que se atendieron a los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sus posteriores actualizaciones y que respetaron la privacidad Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la normativa vigente sobre ensayos clínicos Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

El investigador proporcionó la información adecuada al paciente antes de obtener su consentimiento. Se proporcionó una hoja de información para el paciente y el investigador informó además verbalmente al mismo. El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

ALEATORIZACIÓN:

Los sujetos incluidos en el estudio que cumplían todos los criterios de selección, fueron aleatoriamente asignados (1:1) al grupo de tratamiento (TPN + apósitos con plata nanocrystalina) o al grupo control (solo TPN) y fueron tratados durante 6 semanas y seguidos durante 3 semanas adicionales.

Los sujetos fueron asignados de forma secuencial a cada grupo a medida que cada sujeto entró en el estudio, a través de un programa de aleatorización basado en un plan de aleatorización simple.

El estudio no es ciego a causa de las características de la técnica.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:

Periodo de reclutamiento: 1 año.

Se realizaron curas cada 3-4 días, en las que se recogieron los datos de la evolución clínica, acompañados de registros iconográficos. Los cultivos se realizaron a las 0, 3 y 6 semanas y las determinaciones analíticas se realizaron a las 0, 3 y 6 semanas de tratamiento y una cuarta adicional a las 3 semanas de haber finalizado el mismo.

En los pacientes del grupo de intervención, la cura de las heridas con el apósito se llevó a cabo según el protocolo estándar de irrigación de la herida con agua destilada estéril y la aplicación de una capa de poliuretano revestido de plata nanocrystalina (Acticoat™, Smith & Nephew, Hull, UK) en contacto con la herida, siendo el tamaño del apósito el necesario para rellenar y cubrir la superficie de la herida de manera adecuada. (Fig. 9)



Figura 9: Relleno de la superficie de la herida con Acticoat[®] de manera adecuada tras lavado con agua destilada estéril.

A continuación, el apósito de plata nanocrystalina fue cubierto con una gasa estéril (Fig. 10) antes de la aplicación del sistema de la TPN (Renasys Go[™], Smith & Nephew, Hull, UK), según las instrucciones del fabricante, y con una presión negativa constante de 125 mmHg. (Fig. 11, Fig. 12 y Fig. 13)



Figura 10: Recubrimiento con gasa estéril previo a la aplicación del sistema de TPN sobre la úlcera.



Figura 12: Representación de la aplicación de modo correcto del sistema de TPN Renasys Go[®] sobre modelo de úlcera.



Figura 13: Acabado final de la aplicación del sistema de TPN Renasys Go[®] sobre un paciente con una presión negativa continua de 125 mmHg.

El período de tiempo entre los cambios de apósitos fue de 3-4 días de acuerdo a las especificaciones técnicas del producto. El mismo protocolo se utilizó en el cuidado de las heridas de los pacientes asignados al tratamiento con TPN solamente (controles), a excepción de la aplicación del apósito de plata nanocrystalina. La duración del tratamiento en los pacientes asignados a la TPN combinada con apósito de plata nanocrystalina o solo TPN fue de 6 semanas. Los cambios de apósito se realizaron en la consulta.

Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio y después de 3 y 6 semanas de tratamiento, con una evaluación final 3 semanas después. En cada visita, se realizó un examen general y dermatológico completo, así como la evaluación local de la herida con respecto a: el tipo, la distribución, la extensión (longitud x anchura x profundidad, medidos en centímetros), exudado (categorizados como presente frente a ausente), el nivel de tejido de granulación (clasificada como leve, moderado y abundante en términos clínicos), la contracción de los bordes y el estado del tejido perilesional. Todos los parámetros clínicos se puntuaron independientemente por dos investigadores (LC.S-M., ML.G-M) utilizando una escala Likert del 1-5, resultando en un índice de concordancia del 98%.

Las heridas fueron fotografiadas al inicio del estudio para registrar las características primarias de la superficie, forma y dimensiones de las mismas. Las fotografías secuenciales se hicieron utilizando la misma configuración de la cámara, iluminación y colocación del paciente como en la evaluación inicial antes del tratamiento, en cada visita de control hasta el final del período de seguimiento.

La toma de muestras para cultivo de la herida se llevó a cabo después de la eliminación del tejido necrótico con una gasa estéril y la posterior recogida de la muestra para cultivo con hisopo mediante la rotación de un bastoncillo sobre un área de 1 cm² de la herida. Se realizarán cultivos en los medios estándar para las bacterias comúnmente encontradas en las heridas crónicas con flora polimicrobiana [38], incluyendo *Staphylococcus aureus*, las cepas de *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y otros patógenos Gram- (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., y *Klebsiella* spp.). Los cultivos se consideraron positivos cuando la carga bacteriana fue mayor de 10⁶ unidades formadoras de colonias (UFC) [51]. Los resultados del cultivo de la herida se correlacionaron con los datos clínicos y se administró un tratamiento antimicrobiano sistémico cuando fue necesario.

Se registraron las complicaciones locales, los efectos adversos, las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina [FA], gamma-glutamil transpeptidasa [GGT], expresadas en UI/l) y los niveles de plata en sangre (en pacientes tratados con TPN combinada con apósitos de plata). Los niveles de plata en sangre se midieron mediante espectrofotometría de absorción atómica y los resultados se dieron en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.

A continuación se muestra el esquema de pruebas del estudio ajustado al formato del diagrama de proceso propuesto, que resume los procedimientos fijados en el protocolo del estudio. (Tabla 1)

Tabla 1. Diagrama de presentación. Esquema de pruebas del estudio.

Visita/Tratamiento	Screening Visita 1 (Día -1)	Random ización Visita 2 (Día 0)	Visita 3 (Día 3)	Visita 4 (Día 7)	Visita 5 (Día 10)	Visita 6 (Día 14)	Visita 7 (Día 17)	Visita 8 (Día 21)
<u>Procedimientos del estudio</u>								
Consentimiento informado	X							
Historia clínica	X							
<u>Intervención</u>								
Curas		X	X	X	X	X	X	X
<u>Evaluaciones eficacia</u>								
Clínicas		X						X
Iconografía		X						X
<u>Evaluaciones analíticas</u>								
Analíticas de sangre		X						X
Cultivo microbiológico		X						X
<u>Evaluaciones seguridad</u>								
Efectos adversos		X	X	X	X	X	X	X
Complicaciones		X	X	X	X	X	X	X
<u>Evaluaciones calidad de vida</u>								
Cuestionario SF-36		X						

Visita/Tratamiento	Visita 9 (Día 24)	Visita 10 (Día 28)	Visita 11 (Día 31)	Visita 12 (Día 35)	Visita 13 (Día 38)	Visita 14 (Día 42)	Visita 15 (Día 63)	
Procedimientos del estudio								
Consentimiento informado								
Historia clínica								
Intervención								
Curas	X	X	X	X	X			
Evaluaciones eficacia								
Clínicas						X		
Iconografía						X		
Evaluaciones analíticas								
Analíticas de sangre		X				X	X	
Cultivo microbiológico		X				X		
Evaluaciones seguridad								
Efectos adversos	X	X	X	X	X	X	X	
Complicaciones	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluaciones calidad de vida								
Cuestionario SF-36						X		

SUJETOS DE ESTUDIO:

Número de pacientes propuesto para el estudio 20.

Se consideraron susceptibles de ser incluidos en el estudio, aquellos pacientes de ambos sexos, de entre 18 y 90 años que presentaran heridas crónicas (considerando herida crónica toda aquella que dure más de 2 semanas) y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION:

El paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, de edad entre 18 y 90 años, incluidos.
- Pacientes con heridas crónicas exudativas y/o contaminadas: úlceras por presión, úlceras diabéticas, úlceras venosas, heridas traumáticas, injertos y colgajos, fístulas exploradas, dehiscencias quirúrgicas, quemaduras de espesor parcial.
- El paciente debe firmar voluntariamente el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Los pacientes que presenten alguno de los siguientes criterios de exclusión no podrán ser incluidos en el ensayo clínico:

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Enfermedad psiquiátrica grave: depresión mayor, psicosis, trastornos de la personalidad graves.
- Pacientes con patología sistémica grave concomitante no bien controlada.

- Pacientes con patología infecciosa, tumoral o sistémica inflamatoria que implique una alteración del estado general.
- Pacientes con alergia a alguno de los componentes usados en la terapia.
- Quedan excluidas además las heridas con tejido necrótico (escara seca).
- Infección intensa o una isquemia inicial, así como la presencia de osteomielitis no tratada.
- Colocación directa de los apósitos sobre órganos, vasos sanguíneos, nervios o tendones expuestos.
- Neoplasia maligna en la herida.
- Fístulas inexploradas.
- Zonas anastomóticas.
- Pacientes que estén participando en otro estudio o recibiendo cualquier agente en investigación.
- Pacientes que, a juicio del investigador, no estén en una situación adecuada para tolerar el procedimiento.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.

CRITERIOS DE RETIRADA DE PACIENTES:

Los pacientes podrán retirarse voluntariamente del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones. Será obligado retirar del estudio a los pacientes cuando se dé cualquiera de las complicaciones posibles o exista alteración hepática grave o algún evento que afectara a la seguridad del paciente.

VARIABLES:

Todos los objetivos se estimaron en ambas poblaciones en estudio, casos y controles, recogándose datos:

1. Biodemográficos (edad y sexo de los pacientes).
2. Clínicos:
 - Tipo de herida: úlcera vascular (isquémica, por insuficiencia venosa crónica, neuropática, diabética), úlcera por presión, heridas postraumáticas (por dehiscencia quirúrgica, por quemaduras, por traumatismos) enfermedades inflamatorias / inmunitarias / sistémicas.
 - Localización de la herida: cabeza y cuello, tronco o extremidades.
 - Características de la herida: fondo y bordes.

3. Análisis microbiológicos (recuento y carga bacteriana).

4. Seguridad:

- Complicaciones y efectos adversos.
- Absorción de plata y toxicidad.

5. Calidad de vida

Las comparaciones entre ambas poblaciones se realizaron para todas las variables analizadas.

Variables principales:

1. **Analizar la eficacia** del procedimiento siguiendo criterios clínicos, medida en términos de:

- **Evolución y estado de curación** de la herida: contracción de los bordes y estado del tejido perilesional, exudación, tejido de granulación y dimensiones de la herida.
 - Estado de los bordes de la herida: observando si se encuentran desvitalizados o no. La presencia de un fino epitelio blanco es indicativa de cicatrización.
 - Tejido perilesional: valorando si este es normal o se encuentra alterado (edema, eritema, maceración, erosión, descamación).

- Dimensiones de la herida: se determinó midiendo la longitud mayor, la anchura mayor y la profundidad en el punto máximo, utilizando una regla en centímetros. Además, se objetivaron los cambios mediante seguimiento iconográfico.
- Cantidad de exudado: se estimó la cantidad de exudado (drenaje) presente antes de la primera intervención y después de retirar el apósito en las sucesivas curas. El exudado se estimó como ausente o presente.
- Tipo de tejido: se refiere a los tipos de tejidos que estén presentes en el lecho de la ulcera. Valorar si hay algún tipo de tejido necrótico o algún tipo de esfacelo presente, o bien, si la herida está limpia y contiene tejido de granulación. Así, podremos encontrar:
 - Esfacelos: tejido amarillo o blanco que se adhiere al lecho de la herida en bandas de aspecto fibroso, bloques o en forma de tejido blando muciforme adherido.
 - Tejido de granulación: tejido rojo o rosáceo con una apariencia granular húmeda y brillante.
 - Tejido cicatrizado / reepitelizado: la herida está completamente cubierta de epitelio (nueva piel).

- Velocidad de curación: se define como la velocidad de reducción del tamaño de la herida durante el tiempo global de duración del estudio, entendido como la diferencia entre las medianas de la extensión inicial y final, en función del tiempo para ambos grupos de tratamiento, medida en $\text{cm}^3/\text{semana}$.

VARIABLES SECUNDARIAS:

2. Valorar la evolución en la **carga bacteriana** en ambos tipos de tratamiento mediante criterios clínicos y microbiológicos:

- Clínicos: olor de la herida como signo indirecto de colonización de bacterias anaerobias.
- Microbiológicos: agentes microbianos presentes en los cultivos y carga bacteriana. Todas las úlceras están colonizadas (carga bacteriana) y es fundamental diferenciar los conceptos «colonización», «colonización crítica» e «infección».
 - Negativo.
 - Contaminación ($<10^6$ UFC/cm²).
 - Infección ($>10^6$ UFC/cm²).

3. Analizar la **seguridad** del procedimiento medida en términos de:

- Aparición de complicaciones como infección, hemorragia, perforación de órganos o vasos sanguíneos, etc., durante la aplicación de la presión negativa.
- Efectos adversos derivados de la utilización de los apósitos de plata nanocristalina en ambas poblaciones en estudio (tales como dermatitis, argiria, etc.).
- Analizar la absorción sistémica de plata iónica y su posible toxicidad.
- Alteraciones analíticas en el perfil hepático que puedan indicar algún tipo de complicación de la terapia.

4. Analizar el impacto en la **calidad de vida**:

- Mediante la evaluación del cuestionario genérico de salud SF-36.

RECOGIDA Y ANALISIS DE DATOS:

La información obtenida de los casos y la confidencialidad de los datos de pacientes individuales serán respetadas siempre. Se seguirán los procedimientos apropiados para asegurar conformidad con la ley orgánica 15/99 del 13 de diciembre en la protección de datos personales.

Para asegurar el secreto de los datos del estudio, los datos originales serán mantenidos en el hospital y solamente el investigador y su equipo, y el Comité de Ética para la investigación clínica, tendrán acceso a ellos.

El análisis de los datos estuvo basado en intención de tratar y por protocolo.

Intención de tratar se define como aquellos pacientes que se ha acordado incorporar al estudio, firmado el consentimiento informado y haber sido seleccionados al azar.

Se define a la población del análisis por protocolo como aquellos pacientes que no han experimentado ninguna desviación del protocolo, o desviaciones que afecten al análisis de datos.

Los grupos fueron descritos por medidas de la tendencia central como grupos adaptados a la distribución de variables.

Análisis estadístico:

De acuerdo con una prevalencia cruda de úlceras por presión de 8,24% estimada en el 2009 por el GNEAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas) [1] con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, sería necesario un tamaño muestral de 125 pacientes. Sin embargo, para este estudio piloto se

decidió incluir los primeros 20 pacientes, 10 por grupo, que acudieron a la consulta con úlceras crónicas durante un año.

Ambos grupos fueron comparados usando pruebas o tests estadísticos:

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) (percentil 25-75) según corresponda.

Para realizar los contrastes que estudian las posibles relaciones entre variables, debido al tamaño muestral reducido (n menor de 30), hizo que se valorara la utilización de los test estadísticos no paramétricos (U-Mann Whitney y Kruskal Wallis) para las variables cuantitativas y la realización de las comparaciones entre los dos grupos al no presentar distribución normal.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) para la comparación de las variables categóricas. Para el análisis de los datos continuos se utilizaron la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes o el test de suma de rangos de Wilcoxon para muestras pareadas.

Se llevaron a cabo contrastes Chi-cuadrado para medir la asociación entre la variable principal, tipo de terapia, y variable como exudado y

granulación. Por otro lado, para estudiar las posibles diferencias según el tipo de tratamiento y variables cuantitativas (extensión, etc.), o comparaciones entre variables cuantitativas relacionadas (extensión por semanas según el tipo de terapia) se han usado pruebas no paramétricas. Concretamente, la prueba U-Mann Whitney y el test de Wilcoxon respectivamente.

La relación de los niveles de plata en sangre con la extensión de la herida y las enzimas hepáticas se evaluaron con el coeficiente de correlación momento-producto de Pearson (r).

Para el análisis estadístico de la calidad de vida, los pacientes realizaron el cuestionario SF-36 sobre calidad de vida (CV) antes del establecimiento de la terapia de vacío y a las seis semanas de tratamiento. Se evaluaron los 36 ítems formando 8 dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental) según enfoque Rand (Rand Group) que asigna el puntaje a escala de 0 a 100 según el número de categorías. No se consideraron los ítems no respondidos. Cuanto mayor sea la puntuación mayor estado de salud refleja. Para la comparación de los resultados del cuestionario se tomó la mediana como medida de tendencia central dado el escaso tamaño muestral. Como medida de dispersión se utilizó la desviación estándar.

Todos los cálculos para el análisis de datos fueron realizados usando el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS Statistics®) versión 19.0 para Windows. El umbral de significación estadística se fijó en $p < 0.05$.

MEDIOS DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

I.- Archivos Generales de Historias Clínicas del Hospital Universitario de Salamanca.

II.- Archivo del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Salamanca.

II.- Archivo del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario de Salamanca.

III.- Facultativos adscritos a los servicios referidos.

IV.- Personal de enfermería adscrito a ambos servicios.

V.- Infraestructura hospitalaria y recursos materiales con los que ya cuenta el Hospital Universitario de Salamanca para curas y determinaciones analíticas pertinentes.

VI.- Recursos bibliográficos con los que ya cuenta el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Para la realización del presente proyecto fue necesario contar con los siguientes medios:

- Material inventariable:

El Hospital Universitario de Salamanca cuenta con los dispositivos necesarios para la realización de los procedimientos de vacío, por lo que no fue necesaria su adquisición. Para el registro iconográfico de los distintos estadios de la evolución de la herida, como parte fundamental del trabajo, se precisó de una cámara de fotografía digital con conexión posible a PC y las tarjetas de registro correspondientes.

- Material fungible y prestación de servicios para la realización de las curas con las terapias propuestas y las determinaciones analíticas generales y específicas de toxicidad de la plata:

En este supuesto se incluyen los apósitos específicos de plata para las distintas curas de los 20 pacientes en las seis semanas que dura el estudio, así como las determinaciones analíticas convencionales.

Para las determinaciones analíticas específicas de la plata en sangre se necesitaron procedimientos especiales que hubieron de ser realizados en laboratorios ajenos al hospital donde se realizó el estudio, concretamente en los laboratorios Reference de Barcelona.

PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA:

- Recopilación de datos: 1 año.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO:

Se realizó en los Servicios de Dermatología y Cirugía Plástica del Hospital Universitario de Salamanca, con la utilización de los recursos técnicos, estructurales y humanos disponibles.

SELECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES:

Durante el primer año se seleccionó a los pacientes potenciales de ser incluidos en el estudio, en las consultas externas de los Servicios de Dermatología y Cirugía Plástica del Hospital Universitario de Salamanca, recogiendo al azar 20 casos con diagnóstico de herida crónica.

Se reflejaron en una base de datos las características clínicas evaluadas en el estudio, en cada una de las curas que fueron establecidas (cada 3-4 días durante un máximo de 6 semanas), así como los resultados de las determinaciones analíticas (que se realizaron a las cero, tres y seis semanas

de tratamiento y una cuarta adicional a las 3 semanas de haber finalizado el mismo). Los registros iconográficos fueron fundamentales para ayudar a la objetividad de la valoración clínica.

RECOPIACION DE LOS DATOS CLÍNICOS:

Revisión de las historias clínicas correspondientes a los casos seleccionados, recogiendo en una base de datos las variables epidemiológicas y clínicas previamente establecidas para el estudio.

- Análisis de resultados: 1.5 años.

ESTUDIO ESTADÍSTICO:

Con las variables recogidas se llevaron a cabo estudios estadísticos comparando los resultados en ambas poblaciones a estudio.

- Escritura y defensa de la tesis: 1.5 años.

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

No se realizaron modificaciones sustanciales en el plan de trabajo o en la metodología con respecto al propuesto inicialmente.

MÉTODOS CONCRETOS REALIZADOS ORDENADOS DE IGUAL FORMA QUE LOS OBJETIVOS PLANEADOS:

SEGÚN OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la terapia de presión negativa combinada con plata nanocristalina basándonos en la valoración clínica de la herida.

Para ello en primer lugar se realizó un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) en el que se reflejaron todos los puntos de estudio y se registraron las valoraciones del investigador en el momento de las curas principalmente y, de forma obligatoria, los pacientes se evaluaron al inicio del estudio y después de 3 semanas, con una evaluación final a las 6 semanas de tratamiento. Esta valoración se hizo por los investigadores de forma “subjetiva visual” e iconográfica en lo relativo a:

- Estado de bordes.
- Piel perilesional.
- Exudación (categorizados como presente frente a ausente).
- Tejido de granulación (clasificado como leve, moderado y abundante en términos clínicos).
- También con datos métricos en lo referente a las dimensiones de la herida (longitud x anchura x profundidad, medidos en centímetros).

Todos los parámetros clínicos se puntuaron independientemente por dos investigadores utilizando una escala Likert del 1-5.

Este Cuaderno de Recogida de Datos fue el pilar para la realización de la base de datos que se utilizó en el posterior estudio estadístico.

La valoración de la velocidad de curación, se realizó con pruebas estadísticas mediante los datos de tamaño obtenidos en los tres momentos fundamentales del estudio. Se evaluó la reducción del tamaño a lo largo de esas 6 semanas de tratamiento en las dimensiones ancho, largo y profundo en los dos grupos de tratamiento.

SEGÚN OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Valorar la carga bacteriana en ambos tipos de tratamiento:

El Servicio de Microbiología del Hospital de Salamanca aportó un protocolo de toma de muestras con hisopo, proponiéndose el barrido de 1 cm² del tejido de granulación de la herida, posterior a la realización de un arrastre con gasa. Así mismo se puso en funcionamiento la medida de carga bacteriana, hasta ese momento no desarrollada en este hospital. Ambos aspectos contribuyeron a conseguir el objetivo propuesto:

- Cultivo
- Carga bacteriana

Desde el punto de vista microbiológico el estudio se centró en el análisis de *Staphylococcus aureus*, cepas de Streptococos, *Pseudomonas aeruginosa* y otros microorganismos Gram- (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* y *Klebsiella spp.*), microorganismos frecuentemente hallados en las heridas crónicas constituyendo la flora polimicrobiana.

Los cultivos se consideraron positivos cuando la carga bacteriana fue mayor de 10^6 unidades formadoras de colonias (UFC)/cm².

La toma de muestras para los cultivos se realizó a las 0, 3 semanas de tratamiento y una tercera adicional a las 6 semanas al finalizar el mismo.

2. Analizar la seguridad del procedimiento medida en términos de: aparición de complicaciones, efectos adversos, alteraciones analíticas, absorción de plata:

Para afianzar la seguridad del procedimiento, en los primeros momentos del establecimiento de la terapia, se realizaron revisiones precoces por los investigadores y se instruyó al paciente y familiares en los posibles efectos adversos o complicaciones que pudieran acontecer, dado que los pacientes se encontraron en todo momento en régimen ambulatorio.

En todos los casos se registraron en el cuaderno de recogida de datos:

- Complicaciones.
- Efectos adversos.

Fundamentalmente referidos a la existencia de dolor, argiria, dermatitis de contacto, sangrado, exposición de tejidos nobles y por supuesto las complicaciones infecciosas que se intuían de forma clínica por los signos inflamatorios, o incluso la posible existencia de celulitis perilesional.

- Alteraciones analíticas

Las determinaciones analíticas de las transaminasas se realizaron también en los tres momentos del estudio (0, 3 y 6 semanas) y los resultados se expresaron en unidades internacionales por litro)

Se valoraban a los tres días tras la extracción sanguínea, cuando el laboratorio del hospital ya había realizado todas las pruebas y se correlacionaron con los datos de absorción de plata.

- Absorción de plata

Los niveles de plata en suero, sin embargo no se determinaban de forma inmediata, dado que debían ser remitidas a los laboratorios Reference de Barcelona, por no contar el Hospital Universitario de Salamanca con la posibilidad de realizar esta prueba analítica. Dichos niveles se midieron mediante espectrofotometría de absorción atómica y los resultados se dieron en $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Las determinaciones analíticas se realizaron a las 0, 3 y 6 semanas de tratamiento y una cuarta adicional a las 3 semanas de haber finalizado el mismo.

Tras determinar los niveles en suero en los tres momentos del estudio se realizaron pruebas estadísticas de correlación entre la superficie de la pérdida de sustancia y los niveles de plata. Del mismo modo se realizó un análisis de correlación entre estos niveles y las enzimas hepáticas, lo que nos daba idea de la posible toxicidad sistémica de la plata aplicada de forma local.

3. Impacto en la calidad de vida.

En este estudio abierto, longitudinal, prospectivo, controlado y randomizado, se incluyeron los 20 pacientes con heridas crónicas de distinta etiología y localización tratadas con TPN de forma ambulatoria. Fueron seguidos durante 6 semanas, salvo en los casos de abandono de la terapia o salida del estudio.

El tratamiento con la terapia de vacío conlleva la convivencia del paciente con una máquina de aproximadamente un kilogramo de peso (Fig. 14) durante las 24 horas del día, que emite ruido, y se somete a la realización de curas cada tres o cuatro días, lo que puede mermar su calidad de vida.



Figura 14: Máquina portátil de aproximadamente 1.000 gramos de peso para el sistema ambulatorio de la TPN (Renasys Go™, Smith & Nephew, Hull, UK).

Para desarrollar este objetivo se realizó a todos los pacientes un cuestionario general sobre calidad de vida SF-36. El paciente respondía de forma voluntaria a éste, antes y después de concluir el periodo de estudio (antes del establecimiento de la terapia y a las seis semanas de tratamiento).

Se evaluaron los 36 ítems formando 8 dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental). Posteriormente, para su análisis e interpretación se utilizó el Enfoque Rand (Rand Group) que asigna el puntaje a escala de 0 a 100 según el número de categorías y valora el grado de salud, para las 8 dimensiones que evalúa el cuestionario, a lo largo de sus 36 preguntas. No se consideran los ítems no respondidos. Cuanto mayor sea la puntuación mayor estado de salud reflejará.

7. RESULTADOS

Se han reclutado finalmente 19 pacientes de los cuales dos se retiraron del estudio: uno por un efecto adverso (intolerancia al film adhesivo que fija la terapia de vacío) y otro que de forma voluntaria decidió no continuar con el estudio, ambos pertenecientes al grupo TPN sola).

Los datos sobre las características de la herida han sido reflejados en el *cuaderno de recogida de datos* en los tiempos establecidos, así como las determinaciones analíticas. Posteriormente han sido tratados de forma estadística para la obtención de los resultados sobre las distintas variables del estudio correspondientes a los objetivos propuestos.

En este apartado se muestra el resumen de los principales resultados obtenidos en forma de tablas y figuras, así como fotos de algunos casos que muestran la evolución de la herida. El desarrollo detallado de estos datos se realizará en el siguiente apartado de resultados y aplicabilidad a la práctica clínico asistencial de la Discusión.

RESULTADOS OBTENIDOS CON RELACIÓN AL OBJETIVO PRINCIPAL

1. Biodemográficos

Se reclutaron 19 pacientes aunque solo se incluyeron en el estudio y fueron tratados finalmente un total de 17 pacientes, siendo el 70% de los incluidos hombres (12 hombres, 5 mujeres), con una media de edad (DS) de 69,6 (10.6) años. Diez pacientes fueron tratados con la combinación de TPN y junto apósitos con plata nanocristalina y los 7 restantes fueron tratados con TPN sola.

2. Clínicos (Tipo de herida, enfermedades concomitantes, localización)

En el análisis de las variables clínicas se objetivó la existencia de **enfermedades concomitantes** en 15 pacientes, en más de la mitad de ellos (60%) se detectaron dos o más de una enfermedad acompañante que dificultan la curación de la heridas, como son la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (9 pacientes).

El sitio de **localización** de la herida fue en la mayoría de los casos (16 pacientes) las extremidades inferiores (94,1%), salvo en uno, en el que la herida estaba localizada en tronco.

La **etiología** de la herida más frecuente fue la patología vascular (58,8%), incluidas las úlceras diabéticas, seguida por dehiscencias quirúrgicas, siendo igual en el resto de las causas (úlceras por presión, postraumáticas y sistémicas). (Tabla 2)

Tabla 2. Características generales descriptivas

		Total (N=17)
<i>Variables sociodemográficas.</i>		
Edad. Media (SD: Desviación Estándar)		69.6 (10.6)
Sexo, N (%)	Hombres	12 (70.6)
<i>Variables clínicas</i>		
Enfermedades sistémicas, N (%)	=< 1	6 (40.0)
	> 1	9 (60.0)
Localización de la herida, N (%)	Extra. Inferior	16 (94.1)
	Sacro	1 (5.9)
Tipo de terapia, N (%)	TPN	7 (41.18)
	TPN+Ag	10 (58.82)
Tipo de herida, N (%)	Vascular	10 (58.8)
	Upp	2 (11.8)
	Postraumaticas	2 (11.8)
	Dehiscencia quirúrgica	2 (11.8)
	Inflamatorias/inmunitarias/sistémicas	1 (5.9)

A continuación, se muestran los cambios en la morfología de las heridas crónicas en los dos grupos de estudio. (Figs. 15 y 16)



Figura 15: Imágenes de 3 pacientes diferentes representativos incluidos en el grupo de TPN antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento.



Figura 16: Imágenes de 3 pacientes diferentes representativos incluidos en el grupo de **TPN-Ag** antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento.

La **contracción de los bordes** en ambos grupos de tratamiento fue similar, no mostrando diferencias de significación estadística. Sin embargo, realizando comparaciones 2 a 2 sí que existieron diferencias significativas entre las semanas 3 y 6 a favor del grupo TPN-Ag.

El **tejido perilesional** mostraba una tendencia al empeoramiento en el grupo tratado con TPN, mientras que en el grupo al que se le añadía la plata ocurría a la inversa, es decir éste mejoraba con el transcurso del tratamiento. (Tabla 3)

Tabla 3. Tabla de frecuencia: tejido perilesional.

tejido perilesional semana 0^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	3	42,9	42,9	42,9
	Alterado	4	57,2	57,2	100,0
	Total	7	100,0	100,0	

tejido perilesional semana 3^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	3	42,9	50,0	50,0
	Alterado	3	42,9	50,0	100,0
	Total	6	85,7	100,0	
Perdidos	Sistema	1	14,3		
Total		7	100,0		

tejido perilesional semana 6^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	2	28,6	66,7	66,7
	Alterado	1	14,3	33,3	100,0
	Total	3	42,9	100,0	
Perdidos	Sistema	4	57,1		
Total		7	100,0		

tejido perilesional semana 0^b

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	3	30,0	30,0	30,0
	Alterado	7	70,0	70,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

tejido perilesional semana 3^b

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	4	40,0	40,0	40,0
	Alterado	6	60,0	60,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

tejido perilesional semana 6^b

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Bien	7	70,0	77,8	77,8
	Alterado	2	20,0	22,2	100,0
	Total	9	90,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	10,0		
Total		10	100,0		

a. tipo de terapia = TPN

b. tipo de terapia = TPN-Ag

En relación al **exudado** se objetivó, al inicio del estudio y para ambos grupos, un escaso volumen: Ausente en el 28,6% de los casos para TPN y 20% para TPN-Ag, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. El volumen de exudado presenta una tendencia ascendente progresiva durante el transcurso del tratamiento en ambos grupos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Aparece en todos los pacientes a la tercera semana del tratamiento y permanece hasta la retirada de la terapia en la sexta semana tanto en TPN como en TPN-Ag. (Tabla 4)

Tabla 4. Contrastes de factores respecto la variable “tratamiento”.

Tabla de contingencia (estadístico chi-cuadrado). Variable Exudado

Exudado, N (%)		exudado 0	exudado 3	exudado 6
		Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
TPN	NO	28,6 (2)	0	0
	SI	71,4 (5)	100,0 (6)	100,0 (3)
TPN + Ag	NO	20,0 (2)	0	0
	SI	80,0 (8)	100,0 (9)	100,0 (7)
Significación		NO	NO	NO

Al inicio del tratamiento más de un 80% (85.7%) de los pacientes incluidos en el grupo de TPN y el 70% de los pertenecientes al grupo TPN-Ag presentaban un **tejido de granulación** valorado como escaso por los investigadores. Este fue aumentando de forma progresiva durante las 6 semanas de tratamiento y en el momento de finalización del estudio el 33,3% de los pacientes a los que se aplicó TPN-Ag presentaban un tejido de granulación abundante, mientras que en el grupo tratado con TPN fue del 25%. Las diferencias entre los dos grupos de estudio no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 5)

Tabla 5. Tabla de contingencia (estadístico chi-cuadrado). Variable granulación.

Granulación, N (%)		granulación 0	granulación 3	granulación 6
		Frecuencia	Frecuencia	Frecuencia
TPN	Escaso	85,7 (6)	16,7 (1)	0
	Moderado	14,3 (1)	83,3 (5)	75,0 (3)
	Abundante	0	0	25 (1)
TPN + Ag	Escaso	70,0 (7)	20,0 (2)	0
	Moderado	30,0 (3)	70,0 (7)	66,7 (4)
	Abundante	0	10,0 (1)	33,3 (2)
Significación		0,452	0,70	0,778

Las medianas de la **extensión** de las distintas heridas tratadas para ambos grupos no mostraban diferencias significativas en la semana 0, momento en que se establece la terapia. Sin embargo las heridas que fueron tratadas con plata tenían una extensión ligeramente superior ($30,9 \text{ cm}^3$) frente a los 21 cm^3 de las heridas de los pacientes asignados a terapia de vacío aislada. La mediana de la extensión de la herida en ambos grupos fue disminuyendo con el transcurso del tiempo. (Tabla 6) Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas de esta disminución entre las semanas 3 y 6 para el grupo con plata ($p=0,028$). Entre las semanas 0 y 3 para este mismo grupo de pacientes la significación fue de $p=0,051$. (Tabla 7)

Tabla 6. Prueba U-Mann Whitney (Muestras independientes).

Extensión, SD	extensión 0	extensión 3	extensión 6
	Medianas (RI)	Medianas (RI)	Medianas (RI)
TPN	21,0 (28,0)	19,1 (8,75)	11,2 (27,9)
TPN + Ag	30,9 (33,0)	28,1 (20,4)	20,2 (20,7)
Significación	0,74	0,49	0,57

Tabla 7. Prueba de Wilcoxon (Muestras relacionadas).

TPN	extension_3 - extension_0	extension_6 - extension_3	extension_6 - extension_0
Sig. Asintót. (bilateral)	0,345	0,068	0,068

TPN + Ag	extension_3 - extension_0	extension_6 - extension_3	extension_6 - extension_0
Sig. Asintót. (bilateral)	0,051	0,028	0,063

RESULTADOS OBTENIDOS CON RELACIÓN A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valoración de la velocidad de curación

La velocidad de reducción del tamaño de la herida durante el tiempo global que duró el estudio, entendido como la diferencia entre las medianas de la extensión inicial y final, en función del tiempo, fue similar para ambos grupos de tratamiento, aunque ligeramente superior en el grupo combinado TPN-Ag (1,78 cm³/semana) frente al grupo control TPN aislada (1,63 cm³/semana).

2. Valoración de los cultivos y carga bacteriana

En relación con los hallazgos microbiológicos, en el momento de establecer la terapia de vacío, 2 pacientes presentaban una carga bacteriana crítica (>10⁶ UFC/cm²), que fue negativa en la siguiente toma de cultivo, a las 3 semanas. En la sexta semana un solo paciente presentaba carga crítica evaluando en conjunto ambos tipos de terapia. (Gráfico 2)

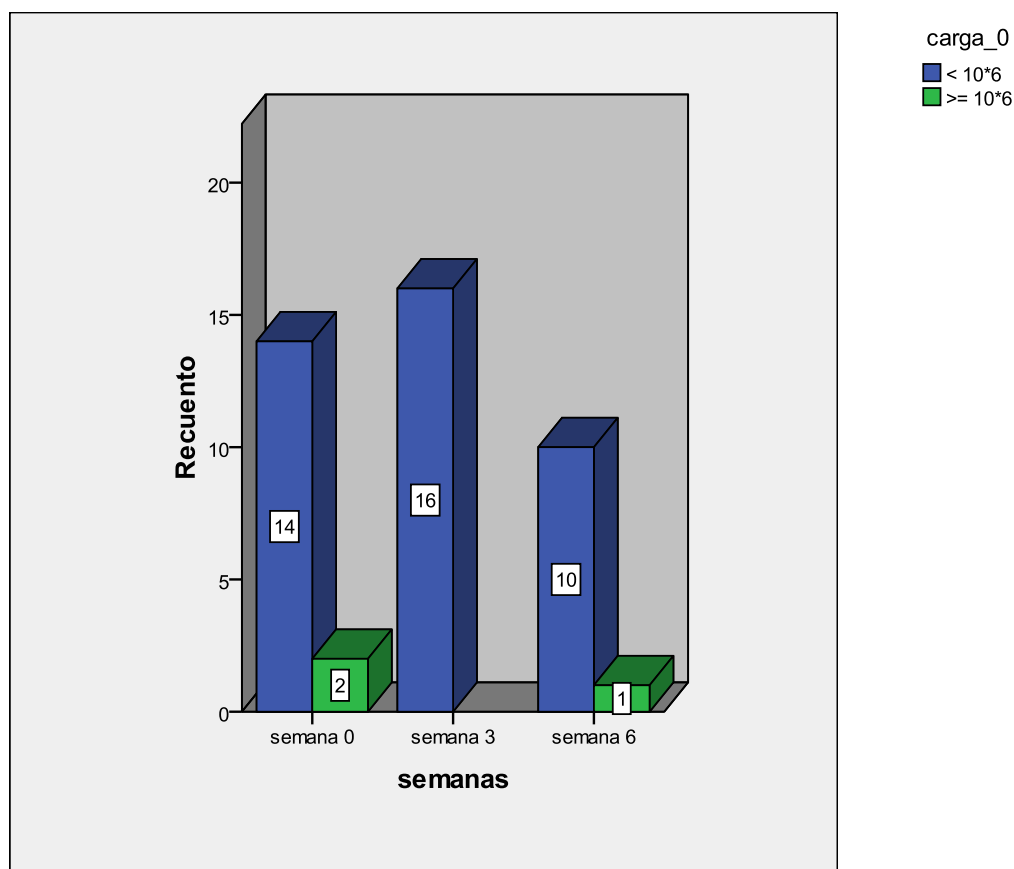


Gráfico 2: Histograma. Cultivo: Recuento y carga bacteriana.

La *Pseudomonas aeruginosa* solo apareció en el grupo de pacientes control de TPN sin plata, siendo identificada en 2 pacientes en el inicio del estudio antes del tratamiento y permaneció a las 3 semanas en ambos, encontrando aún un recuento positivo en un solo paciente a la sexta semana.

Staphylococcus aureus y *Streptococcus* spp. al inicio del estudio eran gérmenes que colonizaban la herida de un paciente que se sometió a

tratamiento combinado con TPN-Ag, desapareciendo a la semana sexta y la tercera semana respectivamente. No se recuperaron *Streptococcus* spp. en ningún punto de los tiempos de estudio en los pacientes control tratados con únicamente con TPN.

Los microorganismos patógenos Gram negativos (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp.) se presentaron en ambos tipos de tratamiento con una frecuencia similar, tanto al inicio como al final del tratamiento en ambos grupos de estudio. (Tabla 8)

Tabla 8. Frecuencia de los microorganismos en el cultivo.

			Tipo terapia	
			TPN	TPN + Ag
Microorganismos Semana 0	PSEUDOMONA	Recuento	2	0
	STAPHYLOCOCCUS	Recuento	0	1
	STREPTOCOCCUS	Recuento	0	1
	OTROS GRAM -	Recuento	3	3
Microorganismos Semana 3	PSEUDOMONA	Recuento	2	0
	STAPHYLOCOCCUS	Recuento	1	1
	STREPTOCOCCUS	Recuento	0	0
	OTROS GRAM -	Recuento	6	5
Microorganismos Semana 6	PSEUDOMONA	Recuento	1	0
	STAPHYLOCOCCUS	Recuento	0	0
	STREPTOCOCCUS	Recuento	0	0
	OTROS GRAM -	Recuento	6	6

Ninguno de los pacientes mostró signos clínicos de infección y no se requirió terapia antimicrobiana.

3. Análisis de la seguridad del procedimiento

Las determinaciones de plata en suero se realizaron en los pacientes a la 0, 3, 6 semanas de tratamiento y 3 semanas post-finalización del tratamiento. Las medianas de los niveles de plata en sangre (rango intercuartílico (IQR), diferencia entre el percentil 75 y 25) fueron: 3.0 (4.04) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ al inicio del estudio, 2.95 (5.51) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ en la semana 3 y 6.20 (7.10) $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ en la semana 6 para el grupo tratado con plata nanocrystalina TPN-Ag. (Tabla 9)

Tabla 9. Comparación de medianas de niveles de plata en las semanas 0,3 y 6. (Prueba de Wilcoxon muestras relacionadas).

	Variables	semana 0		semana 3		semana 6	
		Mediana	R.Interc	Mediana	R.Interc	Mediana	R.Interc
Total	Nivel Ag	2,40	2,76	2,10	5,04	6,20	7,80
	Extensión	28,80	30,50	20,50	23,39	15,78	23,89
TPN	Nivel Ag	1,45	2,89	1,55	65,81	1,15	18,99
	Extensión	21,00	28,00	19,12	20,40	11,25	38,18
TPN+Ag	Nivel Ag	3,00	4,04	2,95	5,51	6,20	7,10
	Extensión	30,90	39,10	28,15	23,08	20,18	22,76

Los resultados de estas determinaciones se correlacionaron con la extensión de la herida, no siendo significativos los resultados obtenidos para los

pacientes incluidos en el grupo de la TPN aislada. Comparando las medianas de los niveles de plata en suero con la extensión de la herida se obtuvo significación estadística para el grupo de TPN-Ag entre las semanas 0-3 ($p=0,051$) y entre las semanas 3-6 ($p=0,028$). ($p = 0,021$ para los niveles de plata en sangre a las 3 semanas frente a las 6 semanas). (Tabla 10)

Tabla 10. Comparación de medianas de niveles de plata en las semanas 0,3 y 6. (Prueba de Wilcoxon muestras relacionadas). Significación estadística.

	Variables	Significación		
		0 vs 3	0 vs 6	3 vs 6
total	Nivel Ag	0,889	0,373	0,013
	Extensión	0,041	0,013	0,004
TPN	Nivel Ag	0,715	0,655	0,180
	Extensión	0,345	0,068	0,068
TPN+Ag	Nivel Ag	1,000	,440	0,021
	Extensión	0,051	0,063	0,028

Se determinó la correlación existente entre la extensión de la herida y los niveles de plata en suero a las 0 (inicio), 3 y 6 (finalización) semanas del tratamiento. Los niveles de plata en sangre mostraron una correlación positiva fuerte estadísticamente significativa con la extensión de la herida a las 6 semanas de tratamiento ($r = 0,985$, $p < 0,0001$). Se encontraron correlaciones positivas fuertes estadísticamente significativas en el grupo

TPN-Ag en la semana 0 (r 0,984; p< 0,0001) y 6 (r 0,988; p< 0,0001).

(Tabla 11 y Gráficos 3 y 4)

Tabla 11. Correlaciones para estudiar la asociación entre Niveles de Ag y la variable extensión diferenciando por semanas.

			Correlaciones					
			Semana 0		Semana 3		Semana 6	
			Nivel Ag	extensión	Nivel Ag	Extensión	Nivel Ag	Extensión
TOTAL	Nivel Ag	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 0,974** 16	0,974** 0,000 16	1 -0,134 16	-0,134 0,635 15	1 0,985** 13	0,985** 0,000 12
	Extensión	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0,974** 0,000 16	1 0,000 17	-0,134 0,635 15	1 0,635 16	0,985** 0,000 12	1 0,000 12
TPN	Nivel Ag	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 0,737 6	0,737 0,095 6	1 -0,284 6	-0,284 0,643 5	1 0,970* 4	0,970* 0,030 4
	Extensión	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0,737 0,095 6	1 0,095 7	-0,284 0,643 5	1 0,643 6	0,970* 0,030 4	1 0,030 4
TPN+Ag	Nivel Ag	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 0,984** 10	0,984** 0,000 10	1 -0,274 10	-0,274 0,444 10	1 0,988** 9	0,988** 0,000 8
	Extensión	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0,984** 0,000 10	1 0,000 10	-0,274 0,444 10	1 0,444 10	0,988** 0,000 8	1 0,000 8

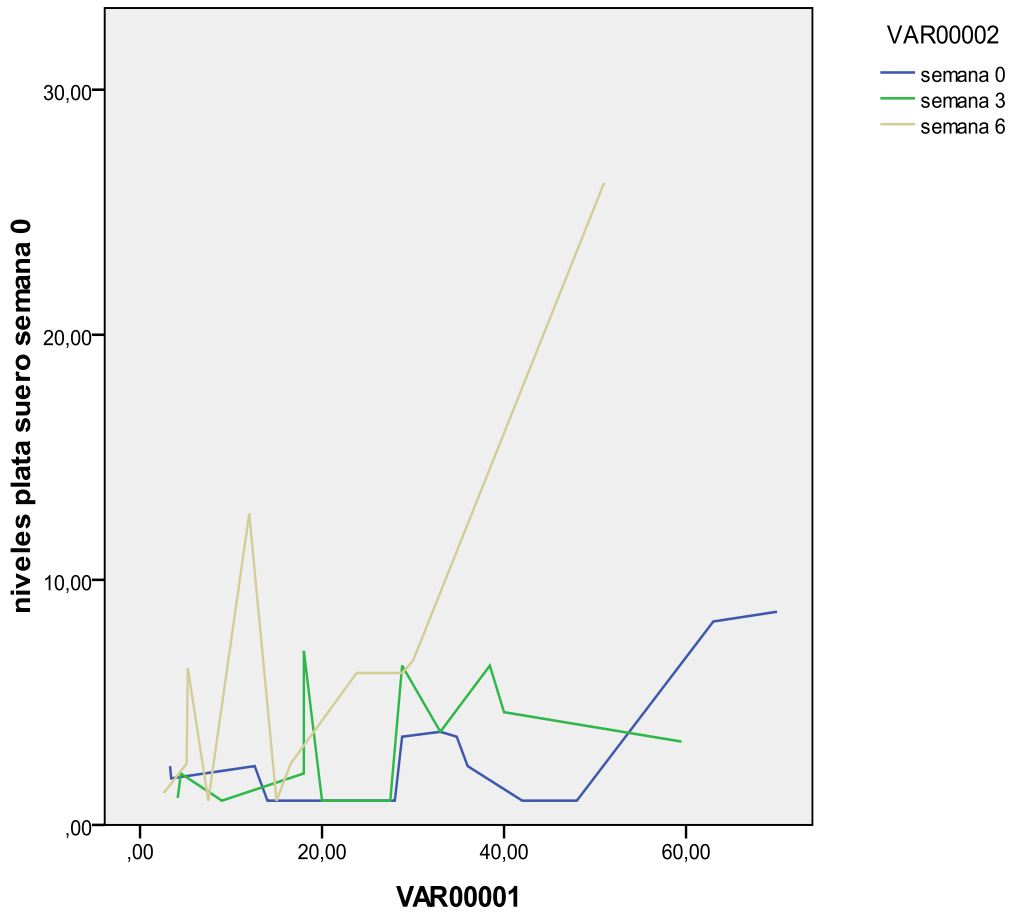


Gráfico 3. Distribución de Nivel de Ag frente a Extensión, diferenciando por semanas.

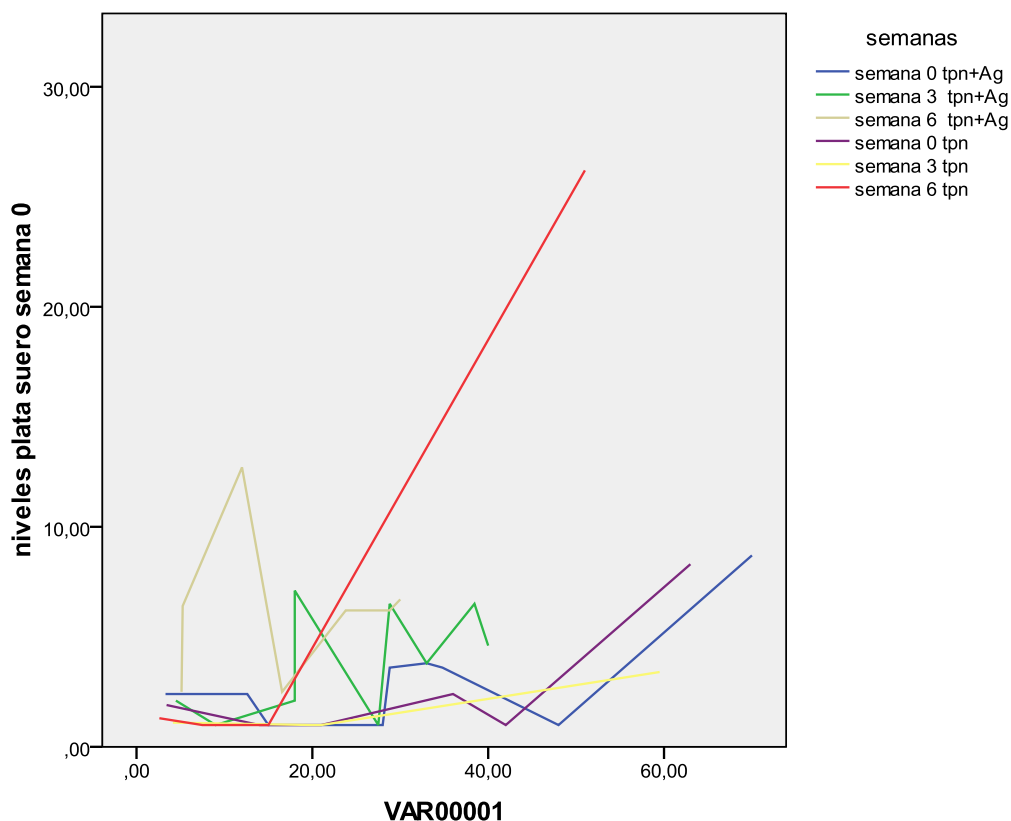


Gráfico 4. Distribución de Nivel de Ag frente a Extensión, diferenciando por semanas y teniendo en cuenta el tipo de tratamiento

- Absorción de plata y toxicidad

Se reflejó la toxicidad medida como la correlación entre los niveles de plata en suero y alteración de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FA y GGT) a las 0, 3, 6 y 3 semanas post-finalización del tratamiento. Las alteraciones enzimáticas que se determinaron en las analíticas fueron leves. Sin embargo, se encontraron correlaciones positivas fuertes en el grupo TPN-Ag para la AST en la semana 3, para la FA en la semana 6 y post-

finalización. Además, los niveles de plata en la sangre se correlacionaron significativamente con los niveles de AST en la semana 3 ($r = 0,772$, $p = 0,009$) y los niveles de fosfatasa alcalina en la semana 6 ($r = 0,778$, $p = 0,02$) y en la evaluación final a los 3 meses ($r = 0,937$, $p = 0,006$).

En el grupo de TPN aislada existieron correlaciones para ALT en la semana 3 y para GGT en la semana 3 y 6, que no fueron significativas.

Analizando los dos grupos de forma conjunta existió correlación positiva fuerte y estadísticamente significativa en los resultados de ALT a la tercera semana ($r = 0,812$, $p < 0,0001$) y de FA a la semana sexta ($r = 0,619$, $p = 0,042$). (Tabla 12)

Tabla 12. Datos sobre alteración hepática y niveles de plata en suero.

(Correlaciones analizadas con el estadístico de Pearson).

			Nivel Ag 0	Nivel Ag 3	Nivel Ag 6	Nivel Ag post- fin
TOTAL	AST	Correlación de Pearson	-0,405	0,450	-0,026	0,502
		Sig. (bilateral)	0,150	0,092	0,939	0,139
		N	14	15	11	10
	ALT	Correlación de Pearson	-0,134	0,812**	0,135	0,040
	Sig. (bilateral)	0,647	0,000	0,693	0,912	
	N	14	15	11	10	
	FA	Correlación de Pearson	-0,237	0,338	0,619*	0,536
	Sig. (bilateral)	0,414	0,218	0,042	0,110	
	N	14	15	11	10	
	GGT	Correlación de Pearson	-0,129	0,232	0,269	-0,416
	Sig. (bilateral)	0,660	0,406	0,424	0,232	
	N	14	15	11	10	
TPN	AST	Correlación de Pearson	0,639	0,497	0,500	0,734
		Sig. (bilateral)	0,246	0,395	0,667	0,266
		N	5	5	3	4
	ALT	Correlación de Pearson	0,282	0,870	0,327	0,467
	Sig. (bilateral)	0,646	0,055	0,788	0,533	
	N	5	5	3	4	
	FA	Correlación de Pearson	-0,587	0,471	-0,233	0,000
	Sig. (bilateral)	0,299	0,424	0,850	1,000	
	N	5	5	3	4	
	GGT	Correlación de Pearson	0,103	0,836	0,949	-0,529
	Sig. (bilateral)	0,869	0,078	0,203	0,471	
	N	5	5	3	4	

TPN*Ag	AST	Correlación de Pearson	-0,500	0,772**	-0,020	0,176
		Sig. (bilateral)	0,171	0,009	0,962	0,738
		N	9	10	8	6
	ALT	Correlación de Pearson	-0,181	-0,020	-0,014	-0,423
		Sig. (bilateral)	0,642	0,956	0,973	0,403
		N	9	10	8	6
	FA	Correlación de Pearson	-0,231	-0,116	0,778*	0,937**
		Sig. (bilateral)	0,550	0,750	0,023	0,006
		N	9	10	8	6
	GGT	Correlación de Pearson	-0,252	0,249	0,253	-0,406
		Sig. (bilateral)	0,513	0,488	0,545	,424
		N	9	10	8	6

Se encontró una única significación estadística, indicando diferencias entre la mediana de AST de tratados y la de no tratados, para la semana 3. (Tabla 13)

Tabla 13. Descriptivos y prueba U-Mann Whitney. Una única significación estadística, indicando diferencias entre la mediana de AST de tratados y la de no tratados, para la semana 3.

Variables	Total			TPN			TPN+Ag			Sig
	N	Mediana	R.Interc	N	Mediana	R.Interc	N	Mediana	R.Interc	
Nivel Ag 0	16	2,4	2,76	6	1,45	2,89	10	3,0	4,04	0,263
Nivel Ag 3	16	2,1	5,04	6	1,55	65,81	10	3,0	5,51	0,562
Nivel Ag 6	13	6,2	7,80	4	1,15	18,99	9	6,2	7,10	0,148
Nivel Ag 3post-fin	11	1,0	4,41	4	0,99	3,98	7	1,5	4,41	0,527
AST 0	15	20,0	12,00	6	23,5	18,50	9	19,0	12,00	0,456
ALT 0	15	23,0	17,00	6	19,5	29,50	9	23,0	14,50	0,529
FA 0	15	70,0	24,00	6	72,0	24,00	9	64,0	25,00	0,607
GGT 0	15	29,0	41,00	6	22,5	20,00	9	46,0	82,00	0,113
AST 3	15	20,0	8,00	5	22,0	9,50	10	16,0	8,75	0,04
ALT 3	15	17,0	6,00	5	15,0	22,50	10	17,0	5,50	0,859
FA 3	15	69,0	33,00	5	67,0	38,50	10	74,0	25,50	1
GGT 3	15	30,0	47,00	5	40,0	35,00	10	28,0	66,25	0,953
AST 6	11	17,0	4,00	3	19,0	5,00	8	16,5	7,00	1
ALT 6	11	15,0	6,00	3	15,0	5,00	8	15,0	6,00	0,776
FA 6	11	67,0	29,00	3	67,0	41,00	8	71,5	28,00	0,921
GGT 6	11	33,0	77,00	3	35,0	53,00	8	29,0	78,75	1
AST 3 post fin	11	21,0	5,00	4	19,5	7,25	7	21,0	5,00	0,648
ALT 3 post fin	11	24,0	14,00	4	21,5	14,50	7	24,0	15,00	0,927
FA 3 post fin	11	80,0	25,00	4	75,0	22,50	7	80,0	51,00	0,412
GGT 3 post fin	11	70,0	113,00	4	46,5	58,25	7	70,0	118,00	0,648

- Complicaciones y efectos adversos

Ninguno de los pacientes incluidos presentó complicaciones ni efectos adversos sistémicos graves como hemorragia, isquemia de extremidades o dolor en relación con las terapias establecidas. Ningún paciente presentó dermatitis por plata o argiria.

Sin embargo, uno de los pacientes del grupo TPN en monoterapia, interrumpió el estudio debido a que presentó intolerancia al film utilizado en el sistema de TPN, con aparición de dermatitis de contacto, que cedió tras la retirada del sistema de fijación del mecanismo de vacío.

- Calidad de vida

Los pacientes incluidos en el estudio tienen una media de edad de 70 años, 70% hombres. En el análisis de las variables clínicas se objetivó la existencia de enfermedades concomitantes en todos los pacientes. El 63.6% presentan más de una enfermedad como diabetes, enfermedad vascular o sistémica.

El cuestionario SF-36 reveló puntuaciones bajas para todos los ítems al inicio del estudio: función física 38.75 SD 32.69, función social 53.13 SD 31.79, limitación del rol: problemas físicos 35.94 SD 42.79, limitación del

rol: problemas emocionales 54.17 SD 45.34, salud mental 55.00 SD 18.85, vitalidad 41.98 SD 17.81, dolor 45.31 SD 29.91, percepción de la salud general 33.52 SD 12.86.

Al finalizar el estudio se obtuvo un aumento de la puntuación, sin significación estadística, en la dimensión que evalúa la función social del cuestionario SF-36, para el global de pacientes incluidos en el estudio.

(Tabla 14)

Tabla 14. Datos SF-36

	Estadísticos descriptivos semana 0			Estadísticos descriptivos semana 6			Sig
	N	Mediana	Desviación típica	N	Mediana	Desviación típica	
Función Física	16	38,75	32,69	13	37,48	25,37	0,39
Rol físico	16	35,94	42,79	13	31,41	32,48	0,91
Vitalidad	16	41,98	17,81	13	44,49	16,43	0,96
Salud mental	16	55,00	18,85	13	55,85	21,73	0,96
Función Social	16	53,13	31,79	13	66,35	23,60	0,09
Dolor	16	45,31	29,91	13	38,08	28,63	0,53
Salud general	16	33,52	12,86	16	30,94	16,35	0,44
Rol emocional	16	54,17	45,34	13	26,92	36,98	0,20

8. DISCUSIÓN

El manejo de pacientes con heridas crónicas sigue siendo un desafío para los médicos y otros profesionales sanitarios. Las heridas crónicas de diferentes etiologías son muy prevalentes, sobre todo en pacientes con comorbilidades que contribuyen a un aumento de los ingresos hospitalarios debido a frecuentes sobreinfecciones, lo que contribuye a un mayor consumo de recursos sanitarios. La TPN utilizada para la cicatrización de heridas es una tecnología no invasiva que promueve la curación. Se basa en la aplicación de estrés mecánico en los tejidos, lo que conduce a un aumento de la angiogénesis y un tejido de granulación sano en un ambiente húmedo, lo que a su vez favorece la eliminación de tejido no viable y exudado. [38-40]

Se ha comprobado que no existen diferencias en la curación de heridas crónicas en cuanto a la utilización de cualquiera de los dos sistemas de TPN más ampliamente usados en el mundo, como son el V.AC (vacuum-assisted closure, KCI, Inc., San Antonio, Texas) y Renasys (Smith & Nephew, Hull, United Kingdom). Con ambos se obtienen resultados similares en cuanto al tiempo para alcanzar el objetivo primario de la terapia, el porcentaje de reducción de área y la velocidad de curación por semana. En nuestro estudio, como se ha comentado utilizamos el sistema

de TPN Renasys Go™ (Smith & Nephew, Hull, UK) y obtuvimos resultados similares a los descritos en la literatura respecto a estos parámetros. [52]

Además, los costes asociados a hospitalización se reducen mediante el uso de esta terapia a través de un tratamiento ambulatorio.

Aunque algunos estudios retrospectivos en heridas abiertas en Veterinaria (en gatos y en perros) han comparado la TPN con el empleo de otros apósitos y han encontrado mejores resultados con la TPN en cuanto al tiempo para curar la herida y menos complicaciones de infecciones, [53,54) otros estudios *in vitro* no han demostrado un efecto de disminución de la carga bacteriana con la TPN como se había dicho anteriormente [55] e incluso algunos han asociado el uso de esta terapia con un aumento de la carga bacteriana. [35] Algunos estudios, sin embargo, también sugieren que la TPN puede estar asociada con complicaciones, principalmente hemorragia o infección. [39]

Se sabe que la plata es un buen antiséptico, y en su forma nanocrystalina con liberación lenta de iones Ag^+ , alcanza niveles bactericidas más altos, más rápido y durante más tiempo, y es capaz de eliminar bacterias Gram-positivas y Gram-negativas *in vitro*. [45] También muestra actividad antifúngica y antiviral, y tiene un efecto antiinflamatorio. [56-58]

En estudios *in vitro* se ve que las nanopartículas de plata son eficaces para reducir el *biofilm* y en concreto de *P. aeruginosa*, por lo que sugieren que estos resultados se podrían trasladar a la clínica en casos de heridas crónicas. [23,59,60]

Nherera, et al. en un estudio en quemaduras de espesor parcial concluye que la plata nanocrystalina es el sistema de liberación de plata más coste-efectivo. [61] Además, el uso de apósitos con plata aumenta las tasas de curación y la calidad de vida de los pacientes con heridas crónicas. [61,62]

Sin embargo, el uso terapéutico de la plata puede estar asociado a complicaciones. Los principales tejidos diana del depósito de plata después de la absorción sistémica son la piel y los anejos de la piel, el ojo, el cerebro, el hígado, el riñón, el bazo y la médula ósea. [57] La plata es citotóxica para los queratinocitos [63] y fibroblastos [23,64,65] humanos y se ha informado de argiria después de su uso tópico. [28,30] Cuando la superficie tratada es amplia, como en las quemaduras mayores, aumenta el riesgo de toxicidad. [66]

Se ha sugerido que el uso combinado de TPN y plata puede ser beneficioso en el tratamiento de heridas con retraso en la cicatrización, ya que ambos procedimientos son compatibles en sus cadencias de cambios de apósitos de las curas y en la posibilidad de utilizarlos en la atención ambulatoria.

[39]

Sin embargo, la toxicidad de la plata en el uso combinado junto con TPN no ha sido claramente estudiada en la literatura.

En el presente estudio preliminar, la aparición de tejido de granulación y la producción de exudado fueron similares en ambos grupos de estudio, y la plata no mostró un efecto tóxico en la producción de tejido de granulación.

Estos resultados se relacionan con los hallados por Velázquez-Velázquez, et al. que sugiere la compatibilidad de la plata nanocrystalina con los fibroblastos humanos y que podría relacionarse con una mejor curación de las heridas de forma clínica. [67]

También se corresponde con lo encontrado por Hartmann en un modelo de herida en cerdo, que afirma que aunque la plata nanocrystalina es citotóxica e induce una respuesta inflamatoria, no retrasa la curación, y además mejora la calidad del epitelio. [68]

En nuestro estudio, hemos observado que la extensión de la herida disminuye de manera similar en los grupos de tratamiento con TPN aislada y combinado TPN-plata, aunque esta disminución de la extensión de la herida fue sólo estadísticamente significativa sólo a partir de la semana 3 en el grupo de tratamiento combinado.

Además, en nuestro estudio encontramos que el tejido de granulación y la exudación aumentan de forma similar en los dos grupos (TPN y TPN-Ag) con el tiempo, aunque existe una tendencia a la mejoría del tejido

perilesional y contracción de los bordes en el grupo TPN-Ag. Estos resultados también se pueden comparar con los obtenidos por Lin JH, et al. en un modelo de quemaduras en conejos, en los que no encuentra diferencias al combinar apósitos con plata a la TPN respecto a la reducción de edema tisular, reacción inflamatoria y promoción y acumulación de fibras de colágeno y vascularización del tejido, aunque si es más eficaz inhibiendo el crecimiento de bacterias. [69]

Con respecto a los estudios microbiológicos, el tratamiento con TPN en monoterapia no fue eficaz en la erradicación de la *P. aeruginosa* en la superficie de la herida. Esta observación no concuerda con las observaciones de una disminución significativa y sostenida de los niveles de *P. aeruginosa* descrita en modelos animales en la literatura. [70] Los estudios *in vitro* con un modelo de *biofilm* de *P. aeruginosa* han mostrado una reducción más rápida y significativa de la presencia del microorganismo cuando se añade plata a la TPN. [71,72] En nuestro estudio, no se identificó *P. aeruginosa* en los pacientes tratados con TPN con apósitos de plata.

Además, la combinación de TPN y apósitos de plata, a diferencia de la TPN sola, redujo la presencia de *Staphylococcus spp.* durante el período de estudio. Estos resultados se corresponden con los hallados por Ellenrieder y cols. en un estudio *in vitro* en los que el empleo de la plata junto la TPN

disminuye significativamente los MRSA. [73] En un estudio con un modelo de fracturas abiertas y contaminadas en animales grandes, la TPN y plata redujeron la carga de *Staphylococcus*. [41]

A pesar de que en el artículo de Perez-Díaz, et al., la plata nanocrystalina se muestra eficaz para inhibir el crecimiento de Streptococos, [65] nuestros resultados, sin embargo, para *Streptococcus spp.* también fueron bastante similares, y a las 6 semanas de evaluación no estuvo presente en ninguno de los grupos.

Las conclusiones sólo pueden ser dadas de forma muy conservadora dado el pequeño tamaño muestral y el número de pacientes con cultivos positivos. Por otro lado, el hecho de que la presencia de microorganismos Gram-negativos (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*) aumentara con el tiempo a lo largo del tratamiento en forma de flora polimicrobiana en ambos grupos de estudio nos lleva a concluir que estos microorganismos aparecen con la TPN, independientemente de la implementación del tratamiento con plata. Algunos autores sugieren que la hiperpresión y la privación de oxígeno pueden conducir a la aparición de bacterias. [51]

Con respecto a la toxicidad de la plata, no hubo manifestaciones sistémicas severas. Se sabe que la penetración de las nanopartículas de plata se ve influenciada por los diferentes medios utilizados en las curas. [74] En

nuestro estudio, es cierto que los niveles séricos aumentan con el tiempo y se correlacionan con la superficie que se está tratando, pero los cambios en los niveles de enzimas hepáticas fueron mínimos y clínicamente irrelevantes. Esto significa que los iones de plata son liberados del apósito y luego absorbidos, y que la plata no se pierde durante la terapia de vacío y puede ejercer su efecto antimicrobiano sobre el lecho de la herida sin aumentar su toxicidad sistémica. Estos resultados son consistentes con datos de otros autores que apoyan la hipótesis de que la plata permanece en el lecho de la herida; Además, su efecto antimicrobiano podría incluso ser potenciado por el entorno ácido causado por el vacío. [2,44,75]

Se ha demostrado que la plata nanocristalina (Acticoat®) en pacientes con quemaduras es segura, con niveles máximos de plata en suero de $56,8 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ después de un tiempo medio de 9 días, y que no se asociaron con toxicidad hematológica o bioquímica. [29] Además de los cambios transitorios en el metabolismo de ciertas enzimas, no se ha reportado daño hepático severo o argiria avanzada, incluso con niveles de plata en sangre en sangre mayores a $200 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$. [57] En el presente estudio, con una extensión media de las heridas de 21 cm^3 en los pacientes tratados con TPN y apósitos de plata, ninguno de los pacientes presentó concentraciones de plata sérica tóxica (máximo $6,20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$). Sin embargo, se observó una fuerte correlación positiva entre las alteraciones enzimáticas hepáticas de

AST y fosfatasa alcalina con los niveles de plata, después de 3 y 6 semanas de tratamiento respectivamente. Aunque la toxicidad de la plata parece estar ausente porque no se encontraron casos de argiria o dermatitis de contacto relacionada con la plata, así como niveles tóxicos de plata en suero, no se midieron los niveles de plata en las heridas. En este sentido, se requiere una observación a largo plazo para establecer fuertemente la seguridad de esta opción de tratamiento. No hubo aumento de las complicaciones relacionadas con el tratamiento en el grupo de TPN.

En un estudio retrospectivo en 50 casos de pacientes con heridas de diferentes etiologías tratadas con el empleo combinado de plata y TPN publicado en 2016, obtuvieron resultados similares a los nuestros, con disminución de la carga bacteriana apoyando la eficacia y seguridad de este método de tratamiento. [76] En otro estudio del 2014 retrospectivo sobre el uso combinado de la TPN con plata en 42 pacientes con heridas masivas pélvicas y en extremidades se obtuvieron buenos resultados y apuntan que sus datos podrían ser utilizados para generar nuevas hipótesis para futuros estudios randomizados como este. [77] Otro estudio retrospectivo de 21 pacientes con úlceras de pie diabético señala la superioridad del empleo conjunto de los apósitos con plata para reducir la tasa de recurrencias de úlceras infectadas de pie diabético. [78]

Así mismo, Stanirowski, et al. afirma que son necesarios estudios clínicos prospectivos y randomizados, sobre el empleo de apósitos con plata y TPN en pacientes con heridas postquirúrgicas ginecológicas. [79]

Sin embargo, a pesar de que el presente trabajo es el primer estudio prospectivo, aleatorizado y controlado del uso de la TPN-Ag en pacientes con heridas crónicas, los presentes hallazgos preliminares deben ser interpretados teniendo en cuenta algunas limitaciones del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra y la falta de poder estadístico. Además, la medida de los resultados fue bastante subjetiva y se debería haber utilizado una escala validada para evaluar las heridas crónicas. Las evaluaciones clínicas fueron realizadas por los mismos observadores, aunque se encontró un alto índice de concordancia entre ellos. La granulación se midió en términos clínicos con la ayuda de fotografías de las heridas, pero no se realizó análisis histológico.

En resumen, la extensión de la herida no difirió en general entre los dos grupos de estudio. Mientras que los resultados apoyan la seguridad, el uso con plata tiene resultados de promoción de curación similares a la TPN sola. La TPN combinada con apósitos de plata nanocristalina es tan eficaz, pero no significativamente mejor que la TPN sola. [80]

Por otra parte, los aspectos socio sanitarios y demográficos de nuestro área de salud: población envejecida con múltiples patologías, mayor demanda de resultados por parte de los pacientes, hacen que las patologías crónicas se perciban como una limitación y disminución de la calidad de vida. Esto es especialmente cierto en el caso de las heridas en las que la necesidad de múltiples curas obliga a acudir de forma extraordinariamente frecuente a los centros de salud, con la consiguiente dependencia para el paciente. [81]

La terapia de vacío que está siendo utilizada como una herramienta eficaz en el tratamiento de las heridas crónicas además, permite espaciar la frecuencia de las curas, lo que se ha asociado a una mejora en la calidad de vida del paciente. [82,83]

En una revisión sistemática llevada a cabo por Jansen, et al. se observó una menor calidad de vida durante la primera semana de tratamiento con TPN, posiblemente debido a ansiedad en relación con el mismo, después de la cual, se informó una calidad de vida similar o mejor en comparación con el cuidado estándar de heridas.[84]

Debido a que los dispositivos portátiles de TPN permiten una mayor movilidad y libertad a los pacientes que van a someterse a este tratamiento durante varias semanas, facilitándoles llevar a cabo las actividades normales de la vida diaria fuera del hospital, pueden brindarle al paciente una mejor calidad de vida que los sistemas de TPN estándar. [85-90]

El cuestionario SF-36 es la herramienta más usada a nivel internacional para medir la calidad de vida relacionada con la salud. Detecta tanto estados de salud positivos como negativos y explora la salud física y mental. Este cuestionario se encuentra adaptado por Alonso y cols. y validada la versión española por Ayuso-Mateos. [47]

Las respuestas para cada ítem son puntuadas de 0 a 100 siguiendo el Enfoque Rand (Rand Group): Cuanto mayor sea la puntuación mayor estado de salud reflejara. Evalúa 36 ítems formando 8 dimensiones que para la población española general estos valores son: función física 94.4 SD 12.8, función social 96 SD 14.1, limitación del rol: problemas físicos 91.1 SD 25.7, limitación del rol: problemas emocionales 90.1 SD 26, salud mental 77.7 SD 17.3, vitalidad 69.9 SD 18.4, dolor 82.3 SD 24.8, percepción de la salud general 80 SD 18.8.

Se sabe que al aumentar la edad disminuye la puntuación media en todas las escalas, siendo los descensos mayores en la función física y rol físico.

Nuestro objetivo fue evaluar si el tratamiento con la terapia de presión negativa en régimen ambulatorio influía en la calidad de vida del paciente.

Para ello, el cuestionario fue autoadministrado al inicio y al final del estudio. Los pacientes incluidos en el presente estudio presentaron puntuaciones sensiblemente mermados para todos los ítems al inicio del estudio. Las bajas puntuaciones obtenidas al inicio de la intervención

terapéutica en nuestros pacientes, revela el impacto en la calidad de vida que suponen las heridas crónicas en pacientes ancianos y pluripatológicos de nuestra área de salud. Tras la intervención, las puntuaciones se mantuvieron bajas a las seis semanas de tratamiento ambulatorio y solamente en la dimensión que evalúa la función social se obtuvieron resultados sensiblemente superiores respecto a los obtenidos al inicio de la terapia, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo.

Por este mismo motivo, el hecho de no haber encontrado diferencias en la calidad de vida tras la intervención puede explicarse debido a la avanzada edad y las comorbilidades. Así mismo, cabe destacar que el hecho de haber estado tratados con la máquina de vacío de forma ambulatoria 24 horas al día durante las 6 semanas que duró el estudio, no implicó una reducción en las puntuaciones de las dimensiones que evalúa el cuestionario e incluso se obtuvo una mejoría en el rol social.

Por tanto, la calidad de vida de los pacientes del estudio no se vio limitada por el tratamiento ambulatorio establecido con la terapia de vacío.

APLICABILIDAD A LA PRÁCTICA CLÍNICO-ASISTENCIAL

La Terapia de Presión Negativa es una técnica no invasiva que espacia el periodo entre las habituales curas diarias, con el consiguiente ahorro del recurso tiempo. Así mismo, pautada en forma ambulatoria, supone un ahorro en el número de ingresos y estancias hospitalarias.

La TPN unida a la plata nanocrystalina como antiséptico, disminuye la colonización bacteriana por *pseudomona aeruginosa* (frecuentemente encontrada en heridas de pacientes hospitalizados) y la carga bacteriana en la superficie de la herida, incrementa las tasas de crecimiento del tejido de granulación y favorece la contracción de los bordes de la herida. Estos hechos, unidos a la disminución del exudado en el lecho de la herida, contribuyen a los resultados satisfactorios en la curación de la herida que tiene estancada su proceso de cicatrización y curación.

La absorción local de plata por la herida no muestra toxicidad sistémica, aún con extensiones tratadas mayores de 30 cm³, como se ha reflejado en los hallazgos de nuestro proyecto. Los niveles de plata en suero no superaron niveles tóxicos.

La combinación de los apósitos con plata nanocrystalina y TPN proporciona un aumento en la velocidad de curación sin aumentar la toxicidad, en

comparación con el uso único de TPN, lo que además no supone un impacto negativo en la calidad de vida del paciente.

Es por tanto la curación de heridas de larga evolución en pacientes pluripatológicos y sin necesidad de ingreso hospitalario la mejor de sus posibles aplicaciones, siempre que se seleccionen siguiendo los criterios de inclusión y exclusión del presente estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Debilidades:

- Valoración subjetiva sobre la evolución clínica de la herida, a pesar de los registros iconográficos.
- Una limitación es la ausencia de cegado para la medición del aspecto de la herida a causa de las características de la técnica, aunque para minimizar esta limitación todos los parámetros clínicos se puntuarán independientemente por dos investigadores utilizando una escala Likert del 1-5.

PREGUNTAS PARA INVESTIGACIONES FUTURAS

Aunque este es el primer estudio piloto prospectivo y aleatorizado para evaluar la eficacia de TPN con apósitos de plata, se precisan más estudios prospectivos aleatorizados con un gran número de pacientes para confirmar los resultados preliminares aquí descritos. Sería de gran interés, el desarrollo y utilización de escalas clínicas validadas para evaluar la eficacia y la realización de biopsias para determinar tanto los niveles histológicos de plata como de tejido de granulación y medir el grado de inflamación. Además, serían necesarios más estudios de calidad de vida en práctica clínica habitual, para conocer la adherencia al tratamiento y la satisfacción del paciente con la terapia, así como un análisis de coste-eficiencia de la técnica.

9. CONCLUSIONES

1. La terapia de presión negativa con plata (TPN-Ag) tiende a favorecer la contracción de bordes a partir de la tercera semana de tratamiento. La adición de plata a la TPN mejora el estado del tejido perilesional deteriorado por la terapia de vacío (maceración, eritema, etc). El volumen de exudado aumenta con el tratamiento de presión negativa de forma similar en los pacientes tratados simultáneamente o no con plata nanocristalina. La aparición de tejido de granulación se ve favorecida por la terapia de vacío, sin que la plata se comporte como tóxica a este nivel. La TPN-Ag disminuye de forma significativa la mediana de la extensión de la herida entre las semanas 3 y 6 de tratamiento a diferencia de la TPN aislada. La velocidad de curación es similar para ambos grupos, aunque ligeramente superior en el grupo con plata.
2. La TPN aislada no se muestra eficaz en la erradicación de *Pseudomona aeruginosa* de la superficie de la herida. La presencia de microorganismos Gram- (*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella*) aumenta con el tiempo de tratamiento en forma de flora polimicrobiana, en ambos grupos de estudio.

3. Los niveles de plata en suero muestran correlación positiva con la extensión de la herida. En ninguno de los pacientes se alcanzaron niveles tóxicos. Existe correlación positiva fuerte entre las alteraciones enzimáticas hepáticas y los niveles de plata hallados. Dichas alteraciones fueron leves en todos los casos. La terapia de presión negativa con plata no muestra complicaciones sistémicas graves.

4. Los pacientes incluidos en el estudio presentan pluripatologías y media de edad elevada. Las heridas crónicas suponen un gran impacto en la CV. La terapia con máquina de vacío ambulatoria no afecta a la calidad de vida del paciente con heridas crónicas. La mejora de puntuación en el rol social puede ser debida al espaciamiento entre curas del paciente con este tipo de terapia.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Soldevilla Agreda JJ, Torra Bou JE, Verdú Soriano J, López Casanova F. 3rd National Study of Pressure Ulcer Prevalence in Spain. 2009. Epidemiology and defining variables in lesions and patients. Gerokomos. 2011;22:77-90.
2. Percival SL, McCarty S, Hunt JA, Woods EJ. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. Wound Repair Regen. 2014;22:174-86.
3. Katarincic JA, Fantry A, DePasse JM, Feller R. Local Modalities for Preventing Surgical Site Infections: An Evidence-based Review. J Am Acad Orthop Surg. 2018;26:14-25.
4. Tricco AC, Antony J, Vafaei A, Khan PA, Harrington A, Cogo E, Wilson C, Perrier L, Hui W, Straus SE. Seeking effective interventions to treat complex wounds: an overview of systematic reviews. BMC Med. 2015;13:89.
5. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2015;3:CD005083.

6. Bredow J, Hoffmann K, Oppermann J, Hellmich M, Eysel P, Zarghooni K. Evaluation of Absorbent Versus Conventional Wound Dressing. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115:213-219.
7. Chaby G, Senet P, Vaneau M, Martel P, Guillaume JC, Meaume S, Téot L, Debure C, Dompmartin A, Bachelet H, et al. Dressings for acute and chronic wounds: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2007; 143:1297-304.
8. Walker RM, Gillespie BM, Thalib L, Higgins NS, Whitty JA. Foam dressings for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10:CD011332.
9. Woo KY, Kwong EW, Jimenez C, Bishop R. Topical Agents and Dressings for Pilonidal Sinus Wound Healing by Secondary Intention: A Scoping Review. *Surg Technol Int.* 2015;26:57-63.
10. Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, Cruciani M, Fiscon M, Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6:CD011038.
11. Heal CF, Banks JL, Lepper PD, Kontopantelis E, van Driel ML. Topical antibiotics for preventing surgical site infection in wounds healing by primary intention. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11:CD011426.

12. Norman G, Dumville JC, Moore ZE, Tanner J, Christie J, Goto S. Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4:CD011586.
13. O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, Ovington LG, Martyn-St James M, Richardson R. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;12:CD003557.
14. Westby MJ, Norman G, Dumville JC, Stubbs N, Cullum N. Protease-modulating matrix treatments for healing venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD011918.
15. Dumville JC, Gray TA, Walter CJ, Sharp CA, Page T, Macefield R, Blencowe N, Milne TK, Reeves BC, Blazeby J. Dressings for the prevention of surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD003091.
16. Westby MJ, Dumville JC, Soares MO, Stubbs N, Norman G. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6:CD011947.
17. Argenta LC, Morykwas MJ. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience. *Ann Plast Surg.* 1997;38:563-77.

18. Birke-Sorensen H, Malmsjo M, Rome P, Hudson D, Krug E, Berg L, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer)--steps towards an international consensus. *J Plast Reconstr Aesthet. Surg.* 2011; 64 Suppl:S1-16.
19. Vig S, Dowsett C, Berg L, Caravaggi C, Rome P, Birke-Sorensen H, et al. Evidence-based recommendations for the use of negative pressure wound therapy in chronic wounds: steps towards an international consensus. *J Tissue Viability.* 2011; 20 Suppl 1:S1-18.
20. National Pressure Ulcer Advisory Panel. Available at: <http://www.npuap.org>. Accessed March 20, 2010.
21. Scherer SS, Pietramaggiori G, Mathews JC, Prsa MJ, Huang S, Orgill DP. The mechanism of action of the vacuum-assisted closure device. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:786-97.
22. Borgquist O, Ingemansson R, Malmsjö M. Wound edge microvascular blood flow during negative-pressure wound therapy: Examining the effects of pressures from -10 to -175 mmHg. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125.502-9.

-
23. Paladini F, Di Franco C, Panico A, Scamarcio G, Sannino A, Pollini M. In Vitro Assessment of the Antibacterial Potential of Silver Nano-Coatings on Cotton Gauzes for Prevention of Wound Infections. *Materials* (Basel). 2016;9.pii: E411.
24. Kostenko, V., et al., The impact of Silver-Containing Wound Dressings on Biofilm Bacteria Viability and Susceptibility to Antibiotics during Prolonged Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:5120-31
25. Beam JW. Topical silver for infected wounds. *J Athl Train.* 2009; 44:531-3.
26. Lo SF, Hayter M, Chang CJ, Hu WY, Lee LL. A systematic review of silver-releasing dressings in the management of infected chronic wounds. *J Clin Nurs.* 2008; 17:1973-85.
27. Lo SF, Chang CJ, Hu WY, Hayter M, Chang YT. The effectiveness of silver-releasing dressings in the management of non-healing chronic wounds: a meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2009; 18:716-28.
28. Trop M, Novak M, Rodl S, Hellbom B, Kroell W, Goessler W. Silver coated dressing Acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. *J Trauma.* 2006;60:648–52.

29. Vlachou E, Chipp E, Shale E, Wilson YT, Papini R, Moiemmen NS. The safety of nanocrystalline silver dressings on burns: A study of systemic silver absorption. *Burns*. 2007;33:979–85.
30. Zweiker D, Horn S, Hoell A, Seitz S, Walter D, Trop M. Semi-permanent skin staining associated with silver-coated wound dressing Acticoat. *Ann Burns Fire Disasters*. 2014;27:197-200.
31. Larese FF, D’Agostin F, Crosera M, Adami G, Renzi N, Bovenzi M, Maina G. Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology*. 2009;225:33–7.
32. Hoet PHM, Bruske-Hohlfeld I, Salata OV. Nanoparticles - Known and unknown health effects. *J Nanobiotechnol*. 2004;2:12.
33. Johnston HJ, Hutchinson G, Christensen FM, Peters S, Hankin S, Stone V. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Critical Reviews in Toxicology*. 2010;40:328-46.
34. Zhang J, Hu ZC, Chen D, Guo D, Zhu JY, Tang B. Effectiveness and safety of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:141-51.

-
35. Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R, van Rooij IA, van Griethuysen AJ, Klinkenbijnl JH. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:390-400.
36. Ngo QD, Vickery K, Deva AK. The effect of topical negative pressure on wound biofilms using an in vitro wound model. *Wound Repair Regen.* 2012;20:83-90.
37. Fries CA, Ayalew Y, Penn-Barwell JG, Porter K, Jeffery SL, Midwinter MJ. Prospective randomised controlled trial of nanocrystalline silver dressing versus plain gauze as the initial post-debridement management of military wounds on wound microbiology and healing. *Injury.* 2014;45:1111-6.
38. Zhao G, Usui ML, Lippman SI, James GA, Stewart PS, Fleckman P, Olerud JE. Biofilms and Inflammation in Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013;2:389-99.
39. Richards AJ, Hagelstein SM, Patel GK, Ivins NM, Sweetland HM, Harding KG. Early use of negative pressure therapy in combination with

- silver dressings in a difficult breast abscess. *Int Wound J.* 2011;8:608-11.
40. Payne JL, Ambrosio AM. Evaluation of an antimicrobial silver foam dressing for use with V.A.C. therapy: morphological, mechanical, and antimicrobial properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;89:217-22.
41. Stinner DJ, Waterman SM, Masini BD, Wenke JC. Silver dressings augment the ability of negative pressure wound therapy to reduce bacteria in a contaminated open fracture model. *J Trauma.* 2011;71 (1 Suppl):S147-50.
42. Pour SM. Use of negative pressure wound therapy with silver base dressing for necrotizing fasciitis. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011;38:449-52.
43. Karr JC, de Mola FL, Pham T, Tooke L. Wound healing and cost-savinf benefits of combining negative-pressure wound therapy with silver. *Adv Skin Wound Care.* 2013;26:562-5.
44. Abarca-Buis RF, Munguía NM, Gonzalez JM, Solís-Arrieta L, Osorio LS, Kröttsch E. Silver from polyurethane dressing is delivered by

- gradient to exudate, tissue, and serum of patients undergoing negative-pressure wound treatment. *Adv Skin Wound Care*. 2014;27:156-62.
45. Leaper DJ. Silver dressings: their role in wound management. *Int Wound J*. 2006;3:282-94.
46. Schwein T, Gilbert J, Lang C. Pressure ulcer prevalence and the role of negative pressure wound therapy in home health quality outcomes. *Ostomy Wound Manage*. 2005;51: 47-60.
47. Vilagut G1, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:726-35.
48. Chariker ME, Gerstle TL, Morrison CS. An algorithmic approach to the use of gauze-based negative-pressure wound therapy as a bridge to closure in pediatric extremity trauma. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123:1510-20.
49. Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner RA, Lavery LA, Hanft JR, Sheehan P. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2010;56:S1-S24.

-
50. Khashram M, Huggan P, Ikram R, Chambers S, Roake JA, Lewis DR. Effect of TPN on the microbiology of venous leg ulcers: a pilot study. *Journal of Wound Care*. 2009;18:164-7.
51. Metcalf DG, Bowler PG, Hurlow J. A clinical algorithm for wound biofilm identification. *J Wound Care*. 2014;23:137-42.
52. Hurd T, Rossington A, Trueman P, Smith J. A Retrospective Comparison of the Performance of Two Negative Pressure Wound Therapy Systems in the Management of Wounds of Mixed Etiology. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6:33-7.
53. Nolff MC, Fehr M, Reese S, Meyer-Lindenberg AE. Retrospective comparison of negative pressure wound therapy and silver-coated foam dressings in open-wound treatment in cats. *J Feline Med Surg*. 2017;19:624-30.
54. Nolff MC, Fehr M, Bolling A, Dening R, Kramer S, Reese S, Meyer-Lindenberg A. Negative pressure wound therapy, silver coated foam dressing and conventional bandages in open wound treatment in dogs. A retrospective comparison of 50 paired cases. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2015;28:30-8.

-
55. Assadian O, Assadian A, Stadler M, Diab-Elschahawi M, Kramer A. Bacterial growth kinetic without the influence of the immune system using vacuum-assisted closure dressing with and without negative pressure in an in vitro wound model. *Int Wound J.* 2010;7:283-9.
56. Sachsenmaier S, Peschel A, Ipach I, Kluba T. Antibacterial potency of V.A.C. GranuFoam Silver(®) Dressing. *Injury.* 2013;44:1363-7.
57. Lansdown AB. A pharmacological and toxicological profile of silver as an antimicrobial agent in medical devices. *Adv Pharmacol Sci.* 2010;2010:910686.
58. Wilkinson LJ, White RJ, Chipman JK. Silver and nanoparticles of silver in wound dressings: a review of efficacy and safety. *J Wound Care.* 2011;20:543-9.
59. Martinez-Gutierrez F, Boegli L, Agostinho A, Sánchez EM, Bach H, Ruiz F, et al. Anti-biofilm activity of silver nanoparticles against different microorganisms. 2013;29:651-60.
60. Loo CY, Young PM, Cavaliere R, Whitchurch CB, Lee WH, Rohanizadeh R. Silver nanoparticles enhance *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilm detachment. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014; 40:719-29.

-
61. Nherera L, Trueman P, Roberts C, Berg L. Cost-effectiveness Analysis of Silver Delivery Approaches in the Management of Partial-thickness Burns. *Wounds*. 2018 .pii: WNDS20180223-3.
62. Woo KY. Review: silver-releasing dressings improve healing and quality of life in patients with non-healing chronic wounds. *Evid Based Nurs*. 2009;12:117.
63. Paddle-Ledinek JE, Nasa Z, Cleland HJ. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117 (7Suppl):110S-8.
64. Zhang T, Wang L, Chen Q, Chen C. Cytotoxic potential of silver nanoparticles. *Yonsei Med J*. 2014;55:283-91.
65. Pérez-Díaz MA, Boegli L, James G, Velasquillo C, Sánchez-Sánchez R, Martínez-Martínez RE, et al. Silver nanoparticles with antimicrobial activities against *Streptococcus mutans* and their cytotoxic effect. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;55:360-6.
66. Christensen FM, Johnston HJ, Stone V, Aitken RJ, Hankin S, Peters S, Aschberger K. Nano-silver - feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*. 2010;4:284-95.

-
67. Velázquez-Velázquez JL, Santos-Flores A, Araujo-Meléndez J, Sánchez-Sánchez R, Velasquillo C, González C, et al. Anti-biofilm and cytotoxicity activity of impregnated dressings with silver nanoparticles. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;49:604-11.
68. Hartmann CA, Rode H, Kramer B. Acticoat™ stimulates inflammation, but does not delay healing, in acute full-thickness excisional wounds. *Int Wound J*. 2016;13:1344-48.
69. Lin JH, Chen J, Xue DJ, Huang WX, Su GL. Influence of different inner dressings in negative-pressure wound therapy on escharectomy wound of full-thickness burn rabbits. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2017;33:431-36.
70. Lalliss SJ, Stinner DJ, Waterman SM, Branstetter JG, Masini BD, Wenke JC. Negative pressure wound therapy reduces pseudomonas wound contamination more than Staphylococcus aureus. *J Orthop Trauma*. 2010;24:598-602.
71. Valente PM, Deva A, Ngo Q, Vickery K. The increased killing of biofilms in vitro by combining topical silver dressings with topical negative pressure in chronic wounds. *Int Wound J*. 2016;13:130-6.

-
72. Matiassek J, Domig KJ, Djedovic G, Babeluk R, Assadian O. The effect of negative pressure wound therapy with antibacterial dressings or antiseptics on an in vitro wound model. *J Wound Care*. 2017;26:236-42.
73. Ellenrieder M, Redanz S, Bader R, Mittelmeier W, Podbielski A. Influence of antimicrobial coatings of vacuum-assisted closure dressings on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* growth kinetics: an in vitro study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16:139-45.
74. Potgieter MD, Meidany P. Evaluation of the penetration of nanocrystalline silver through various wound dressing mediums: An in vitro study. *Burns*. 2018;44:596-602.
75. Ambrosio A, Barton K. V.A.C. Granu Foam Silver Dressing – a new antimicrobial silver foam dressing specifically engineered for use with V.A.C. Therapy. San Antonio Texas: KCI Company Information Journal. 2013.
76. Bukovcan P, Koller J, Hajská M, Záhorec P. Clinical Experience With the Use of Negative Pressure Wound Therapy Combined With a Silver-impregnated Dressing in Mixed Wounds: A Retrospective Study of 50 Cases. *Wounds*. 2016;28:255-63.

77. Siegel HJ, Herrera DF, Gay J. Silver negative pressure dressing with vacuum-assisted closure of massive pelvic and extremity wounds. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472:830-5.
78. Günal Ö, Tuncel U, Turan A, Barut S, Kostakoglu N. The Use of Vacuum-Assisted Closure and GranuFoam Silver® Dressing in the Management of Diabetic Foot Ulcer. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16:558-65.
79. Stanirowski PJ, Wnuk A, Cendrowski K, Sawicki W. Growth factors, silver dressings and negative pressure wound therapy in the management of hard-to-heal postoperative wounds in obstetrics and gynecology: a review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:757-75.
80. Sáez-Martín LC, García-Martínez L, Román-Curto C, Sánchez-Hernández MV, Suárez-Fernández RM. Negative pressure and nanocrystalline silver dressings for nonhealing ulcer: A randomized pilot study. *Wound Repair Regen.* 2015;23:948-52.
81. Limongelli P, Casalino G, Tolone S, Bruscianno L, Docimo G, Del Genio G, Docimo L. Quality of life and scar evolution after negative pressure or conventional therapy for wound dehiscence following post-bariatric abdominoplasty. *Int Wound J.* 2017;14:960-66.

-
82. Othman D. Negative pressure wound therapy literature review of efficacy, cost effectiveness, and impact on patients' quality of life in chronic wound management and its implementation in the United Kingdom. *Plast Surg Int.* 2012;2012:374398.
83. Poehnert D, Hadelar N, Schrem H, Kaltenborn A, Klempnauer J, Winny M. Decreased superficial surgical site infections, shortened hospital stay, and improved quality of life due to incisional negative pressure wound therapy after reversal of double loop ileostomy. *Wound Repair Regen.* 2017;25:994-1001.
84. Janssen AH, Mommers EH, Notter J, de Vries Reilingh TS, Wegdam JA. Negative pressure wound therapy versus standard wound care on quality of life: a systematic review. *J Wound Care.* 2016;25:154-9.
85. Brandon T. A portable, disposable system for negative-pressure wound therapy. *Br J Nurs.* 2015;24:98-106.
86. Yamaguchi Y, Yanagi T, Sato K, Yoshimoto N, Hirata Y, Ujiie I, Nishimura M, Natsuga K, Shiiya C, Tsukinaga I, Shimizu H. Portable negative-pressure wound therapy for pyoderma gangrenosum: Report of two cases. *J Dermatol.* 2018;45:483-6.

-
87. Hurd T, Trueman P, Rossington A. Use of a portable, single-use negative pressure wound therapy device in home care patients with low to moderately exuding wounds: a case series. *Ostomy Wound Manage.* 2014; 60:30-6.
88. Hudson DA, Adams KG, Van Huyssteen A, Martin R, Huddleston EM. Simplified negative pressure wound therapy: clinical evaluation of an ultraportable, no-canister system. *Int Wound J.* 2015; 12:195-201.
89. Ousey KJ, Milne J, Cook L, Stephenson J, Gillibrand W. A pilot study exploring quality of life experienced by patients undergoing negative-pressure wound therapy as part of their wound care treatment compared to patients receiving standard wound care. *Int Wound J.* 2014; 11:357-65.
90. Ousey KJ, Milne J. Exploring portable negative pressure wound therapy devices in the community. *Br J Community Nurs.* 2014;Suppl:S14, S16-20.

11. ABREVIATURAS

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

CAIBER: Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red.

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

CEIC: Comité Etico de Investigación Clínica.

CI: Consentimiento informado.

cols.: Colaboradores.

cm: Centímetros.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos.

CV: Calidad de vida relacionada con la salud.

EA: Efecto adverso.

Ej.: Ejemplo.

EVA: Escala visual analógica.

FA: Fosfatasa alcalina.

Fig./s.: Figura/s.

GGT: Gamma-glutamil transpeptidasa.

GNEAUPP: Grupo nacional para el estudio y asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas.

l: Litros.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

mmHg: Milímetros de mercurio.

NaCMC: Carboximetilcelulosa sódica.

Pág.: Página.

SD: Desviación estándar.

TPN: Terapia de Presión Negativa.

TPN-Ag: Terapia de Presión Negativa combinada con apósito de plata nanocrystalina.

UI: Unidades Internacionales.

UFC: Unidades formadoras de colonias.

UPP: Úlceras por presión.

V.A.C.: Vacuum-assisted closure.

VRE: Enterococos resistentes a vancomicina.

