

**PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS**

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Master Titulado:

**“PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS”**

Realizado por:

EMMA BEATRIZ GUAMAN BACUILIMA

Director del proyecto:

Dr. Juan Carlos Navarro, Ph.D.

Como requisito para la obtención del título de:

MASTER EN BIOMEDICINA

Quito, 29 de Julio del 2021

**PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS**

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, EMMA BEATRIZ GUAMAN BACUILIMA, con cédula de identidad # 010428463-3, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento. A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.



FIRMA

0104284633

**PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS**

DECLARATORIA

El presente trabajo de investigación titulado:

**“PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS”**

Realizado por:

EMMA BEATRIZ GUAMAN BACUILIMA

como Requisito para la Obtención del Título de:

MASTER EN BIOMEDICINA

ha sido dirigido por el profesor

JUAN CARLOS NAVARRO

quien considera que constituye un trabajo original de su autor

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Navarro', with a horizontal line underneath the name.

FIRMA

**PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS
ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS**

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

LINO ARISQUETA HERRANZ

JOSE RUBEN RAMIREZ IGLESIAS

Después de revisar el trabajo presentado,

lo han calificado como apto para su defensa oral ante

el tribunal examinador



FIRMA



FIRMA

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Quito, 29 de Julio del 2021

DEDICATORIA

Al forjador de mi camino a Dios

el que me acompaña y siempre me levanta de mi continuo tropiezo.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a María Santísima.

A mis padres Ángel Guamán y Lucrecia Bacuilima por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ellos entre los que se incluye este.

A ti, Paul por motivarme constantemente, por enseñarme que no es lo mismo caminar sola que acompañada, fuiste mi pilar.

a mi tutor Juan Carlos Navarro, por su apoyo y colaboración en el desarrollo de este trabajo.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

To be submitted: Diabetes Research and Clinical Practice

Para ser sometido a: Investigación y práctica clínica de la diabetes

Plasma Rico en Factores de crecimiento para el manejo de las úlceras del pie diabético: Un Metaanálisis

Emma Guamán ^{1*} Juan Carlos Navarro^{1,2}

¹Universidad Internacional SEK, Maestría en Biomedicina
ebguaman.mbme@uisek.edu.ec

²Universidad Internacional SEK, Grupo de Investigación de Enfermedades Emergentes, desatendidas, Ecoepidemiología y Biodiversidad, Facultad de Ciencias de la Salud juancarlos.navarro@uisek.edu.ec

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

Emma Guamán, ebguaman.mbme@uisek.edu.ec

Título corto o Running title: Plasma Rico en Plaquetas, efecto en la ulcera del pie diabético

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Resumen

El incremento de pacientes que registran Diabetes Mellitus es cada vez más amplia, esto conlleva dificultades no solo a nivel individual, sino políticos y sociales en cuanto a las nuevas formas de atención clínica. Particularmente, estos pacientes, registran alteraciones o úlceras, muchas veces, difíciles de cicatrizar. Por ello, es indispensable contar con un estudio científicamente validado que permita conocer cómo se ha llevado a cabo la investigación hasta la fecha sobre los tratamientos asociados al uso de Plasma Rico en factores de crecimiento para el manejo de las úlceras del pie diabético. Para ello se efectuó una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis que siguió las pautas sugeridas por la metodología PRISMA. Originalmente se identificaron 105 artículos, pero tras el tamizaje fueron incluidos 10 que cumplían con los criterios de inclusión. Finalmente, tras el análisis de los resultados, se concluye que la aplicación del PRP (Platelet-Rich Plasma) como tratamiento complementario disminuye el tiempo de curación de las úlceras del pie diabético y, además, disminuye el riesgo de sobreinfección al evitar que la herida se mantenga expuesta por mayor tiempo, ofreciendo ventajas sobre el tratamiento convencional.

Palabras clave: Revisión sistemática, meta-análisis, plasma rico en plaquetas, tratamiento convencional, salud global.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Abstract

The increase in patients who register Diabetes Mellitus is increasingly wide, this entails difficulties not only at the individual level, but also political and social in terms of new forms of clinical care. In particular, these patients show alterations or ulcers, many times difficult to heal. For this reason, it is essential to have a scientifically validated study that allows to know how the research has been carried out to date on the treatments associated with the use of Plasma Rich in growth factors for the management of diabetic foot ulcers. For this, a systematic review of the literature and a meta-analysis were carried out that followed the guidelines suggested by the PRISMA methodology. Originally 105 articles were identified, but after screening, 10 that met the inclusion criteria were included. Finally, after analyzing the results, it is concluded that the application of PRP as a complementary treatment decreases the healing time of diabetic foot ulcers and, in addition, reduces the risk of superinfection by preventing the wound from remaining exposed for a longer time, offering advantages over conventional treatment.

Keywords: Systematic review, meta-analysis, platelet-rich plasma, conventional treatment, global health

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce (WHO, 2020). La DM no tratada o tratada inadecuadamente produce varias complicaciones, como microvasculopatía (incluidas retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculopatía (incluida enfermedad cardiovascular y flujo sanguíneo insuficiente a las extremidades inferiores) (Papatheodorou et al, 2018). La neuropatía es la principal etiología de las úlceras del pie diabético (UPD).

Se denomina pie diabético a la infección, ulceración o destrucción de tejidos profundos del pie (Gabriel, 2013) y son una complicación grave que provoca una morbilidad significativa y una mortalidad del 5% en los primeros 12 meses y del 42% a los 5 años (Everett et al., 2019). El mecanismo de este daño incluye afección directa al nervio por hiperglucemia, y al dañar los vasos sanguíneos pequeños produce una disminución del flujo sanguíneo, que a menudo resulta en pérdida sensorial y daño a las extremidades inferiores (Llaveró & Escalada, 2016); incluso, en casos complicados, se genera la amputación del miembro inferior.

Existen dos circunstancias clínicas en las que la amputación se constituye como única opción terapéutica: en la extensa necrosis tisular y cuando las diversas alternativas terapéuticas han fracasado, hecho que compromete la vida (Agustín et al, 2015). De acuerdo con las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (National Institute for Health and Care Excellence, 2019) y las de la Sociedad de Curación de Heridas (Lavery et al., 2016), el tratamiento para las UPD sigue siendo el estándar de atención que incluye: 1) *Desbridamiento* aplicado a todas las úlceras infectadas, que ayuda en la consecución de un adecuado tejido de granulación, y también permite obtener muestras

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

adecuadas para cultivo. 2) *Aplicación de apósitos*, este consiste en la aplicación gases humedecidas con suero salino fisiológico, se usa para mantener la herida húmeda, así como para prevenir la pérdida tisular, facilitar la migración celular, además, promueve la angiogénesis y la síntesis de tejido conjuntivo. 3) *Medidas de descarga*, es esencial el reposo del pie para la resolución de la infección; las férulas de descarga con contacto total son más eficaces a la hora de curar las úlceras no infectadas que los vendajes tradicionales, y son los dispositivos de elección para disminuir la presión plantar en los diabéticos con úlceras no infectadas y no isquémicas (González, 2014). 4) *Terapia con antibióticos*, se basan en la determinación de los microorganismos que con mayor probabilidad se encuentren presentes en la úlcera y en el patrón de resistencia local; la terapia consiste en la administración de antibióticos de amplio espectro que cubran aerobios y anaerobios (Lipsky A., Senneville E., Zulfiqarali A., Aragón-Sánchez J, Diggle M., Embil J., Kono S., Lavery A., 2019). En infecciones superficiales (Nivel 1 y 2) se involucran con mayor probabilidad los microorganismos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*; frente a ello, hay dos elecciones de antibiótico, la primera se orienta a la administración de cloxacilina, la amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de primera generación por vía oral, por 1-2 semanas; en cambio, la segunda elección, se procede en caso de ausencia de mejoría tras la primera elección, se sustituirán los antibióticos mencionados por clindamicina o levofloxacino por vía oral durante un mínimo de 2 semanas (Esp, 2014). En cuanto a las infecciones profundas (Nivel 3), están involucrados a más de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, *enterobacterias*; la primera elección sería la combinación de clindamicina y levofloxacino oral entre 2 y 4 semanas; la segunda opción se aplicaría en caso de ausencia de mejoría o presencia de síntomas sistémicos, y se utilizarían estos mismos antibióticos, pero por vía intravenosa. Como alternativas, se encuentran el ertapenem o

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

ceftriaxona y metronidazol intravenosos (MJ, 2014). Además, es oportuno llevar a cabo de manera frecuente el procedimiento de evaluación vascular y el control de la glucemia.

Entre las terapias estudiadas como adyuvante para reducir los tiempos de curación de las UPD está el plasma rico en plaquetas (PRP), donde las plaquetas desempeñan un papel muy importante en la hemostasia y derivan de la célula más grande de la médula ósea: el megacariocito (A. E. González-Villalva et al., 2010). La plaqueta en reposo es de estructura biconvexa, se encuentran en una concentración que oscila entre 150.000 - 400.000/ μ L y tienen un tamaño de 0,5 a 2,5 μ m. El volumen plaquetario medio fluctúa entre 7 a 9 fL (A. González-Villalva & Bizarro-Nevarés, 2019); además, corresponde a una fracción del plasma centrifugado con concentraciones de plaquetas hasta 5 veces superior a lo normal (González et al., 2012)

Dentro de la plaqueta se encuentran tres tipos de gránulos que son: gránulo alfa (α), gránulo beta (β) y gránulo lisosomales (A. González-Villalva & Bizarro-Nevarés, 2019). Los gránulos más abundantes son los α , que contienen factores clave para la adhesión plaquetaria, la angiogénesis, la inflamación, factores de crecimiento para reparación de heridas y remodelación del tejido óseo (A. González-Villalva & Bizarro-Nevarés, 2019). Además, estos gránulos juegan un papel importante en la defensa celular ante agentes exógenos en el lugar de la herida, mediante la producción de proteínas de señal que atraen a los macrófagos, y contiene un pequeño número de células leucocitarias que contribuyen a la defensa celular mediante la síntesis de interleuquinas (IL) que intervienen en la respuesta inmune inespecífica. La activación, también conocida como degranulación, provoca que los gránulos α se fundan con la membrana celular de las plaquetas, donde algunas de las proteínas secretoras (por ejemplo, PDGF y TGF- β) pasan al estado activo al añadirseles histonas y cadenas laterales de carbohidratos. Así, las proteínas son secretadas, permitiendo que se

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

enlacen a los receptores de las células diana (por ejemplo, células madre mesenquimales, osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales, o células epidérmicas) (Rojas et al., 2017).

Según Rizk y Abdelhakeem (2017) una vez unidos los gránulos α a los receptores transmembrana, en función del tipo de célula sobre el que actúen, se activan las proteínas señalizadoras intracelulares, lo que lleva a la expresión de una secuencia de genes que dirigen a la proliferación celular, la formación de la matriz, la producción osteoide, la síntesis de colágeno, y otras acciones. Las plaquetas empiezan a secretar activamente estas proteínas en los 10 minutos siguientes a la formación del coágulo, completando la secreción de más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados en el plazo de 1 hora. Tras esta liberación de proteínas, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas adicionales mientras se mantienen vivas (entre 5 y 10 días). Cuando empieza a disminuir la influencia directa de las plaquetas, los macrófagos que llegan arrastrados por el torrente vascular estimulados por las plaquetas asumen la responsabilidad de la regulación de la cicatrización secretando sus propios factores y de esta forma, las plaquetas en última instancia, establecen la pauta en el lugar de reparación de la herida estimulando la granulación, reepitelización y obtener así una cicatrización adecuada de la ulcera usando como tratamiento aplicado a nivel local intralesional y perilesional, debido a que los factores de crecimiento actúan directamente modificando las respuestas biológicas celulares, ya que regulan la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular, e incluso la apoptosis (Chao-hsing, 2019; Patel et al., 2016).

En cuanto a la separación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), esto se puede realizar de manera manual o a través del empleo de dispositivos comerciales (GPS® III Kit, Angel® System-Arthrex, Cell Bio Kit, entre otros) que permiten realizar este procedimiento de manera automática. Todos los métodos de preparación de PRP, ya sean manuales o

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

automáticos, tienen en común tres etapas: 1) recolección de la sangre anticoagulada, 2) aislamiento del PRP por centrifugación y 3) activación plaquetaria (Etulain J, 2016)

La recolección de la sangre debe ser obtenida de una muestra de los pacientes extraída en el momento del tratamiento. Una extracción de sangre venosa de 30 ml producirá de 3 a 5 ml de PRP según el recuento de plaquetas inicial de un individuo, el dispositivo utilizado y la técnica empleada. La extracción de sangre se produce con la adición de un anticoagulante, como citrato dextrosa, para prevenir la activación plaquetaria antes de su uso (Dhurat & Sukesh, 2014).

En lo que respecta a la centrifugación de la sangre, esta varía en tiempo (4-20 minutos), velocidad (100-3000 g), temperatura (12- 26°C) y ciclos de centrifugación (1-2 ciclos) y se recupera una concentración de plaquetas que oscila entre 300.000 a 1.900.000 plaquetas/ μ l. Igual volumen se obtiene con los equipos comerciales que son diseñados con el objetivo de concentrar entre 5-9 veces más a las plaquetas en el PRP en comparación con la concentración sanguínea, para luego obtener un producto final más concentrado en factores de crecimiento. Es de considerar que el mayor número de plaquetas en el PRP no siempre asegura una mayor concentración de factores de crecimiento en el producto final (Etulain J, 2016); por ello, es conveniente evitar aquellos protocolos que incluyan altas velocidades de centrifugación y temperaturas inferiores a 16°C que puedan contribuir a la activación plaquetaria durante la centrifugación (Etulain J, 2016).

Posteriormente, se comienza a pipetear desde arriba, pero la fracción más importante es la última, Fracción 1 Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), que corresponde a los primeros 500 microlitros (0,5 ml.) y, por lo tanto, pobre en factores de crecimiento. La Fracción 2 Plasma con Fracciones Intermedias de Plaquetas, refiere a los siguientes 500 microlitros y corresponden a un plasma con un número de plaquetas similar al que tiene la sangre

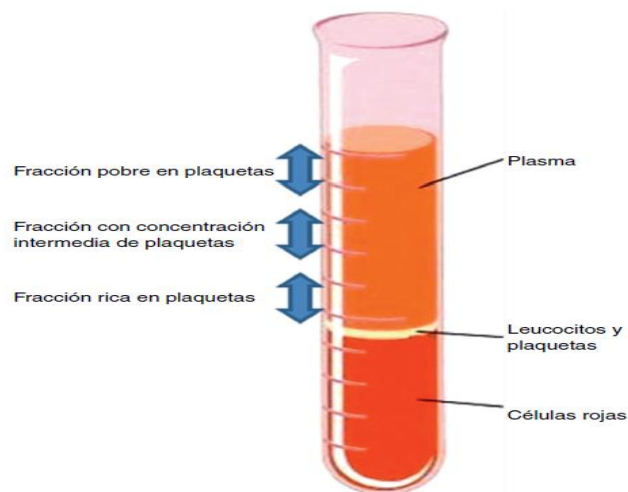
PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

periférica. La Fracción 3 Plasma Rico en Plaquetas (PRP), por su parte, es la fracción más óptima para el tratamiento y corresponden a los 500 microlitros que se encuentran encima de la serie blanca (Moreno Díaz et al., 2015).

En la Figura 1, se presenta las fases obtenidas tras la centrifugación de sangre anticoagulada (Rodríguez Flores et al., 2012).

Figura 1

Fases obtenidas tras la centrifugación de sangre anticoagulada(Rodríguez Flores et al., 2012).



Para la aplicación del PRP, previamente debe realizarse el proceso de Activación Plaquetaria; este procedimiento consiste en inducir la activación plaquetaria provocando la secreción de los factores de crecimiento almacenados en los gránulos de estas células (Etulain J, 2016). Los métodos de activación más utilizados son el agregado de cloruro de calcio (CaCl_2) o gluconato de calcio, restituyendo los niveles del catión plasmático que fueron quelados por el anticoagulante y permitiendo la generación de trombina (Etulain J, 2016). Teniendo en cuenta el rol primordial que tiene la trombina en la activación del PRP, algunos protocolos han considerado el agregado de esta enzima de manera individual o combinada con

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

las soluciones de CaCl₂ previo a su aplicación intralesional o de forma tópico (González et al., 2012)

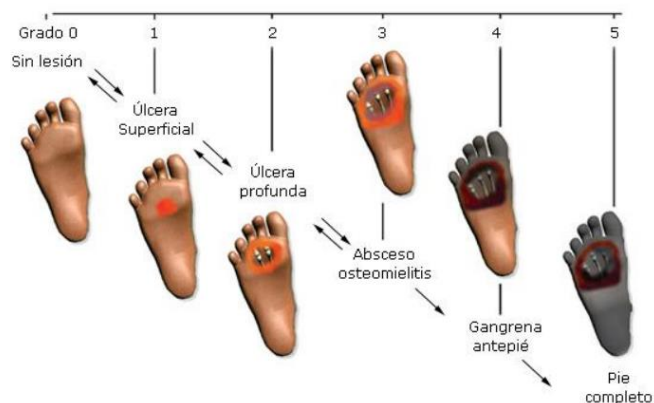
Para la aplicación de manera tópica, el proceso a realizar es la activación del gel plaquetario, para ello, al PRP obtenido se agrega a un placa Petri estéril con 2 mL de trombina y 2 mL de cloruro de calcio al 10%; la solución obtenida se mezcla suavemente y se deja reposar durante 10 a 15 minutos, hasta que se forme un gel de plaquetas como un disco gelatinoso. El gel se aplica sobre la herida después de lavarse con solución salina normal al 0.9 % y se cubre con un apósito estéril no absorbente (Ahmed et al., 2017).

Para la aplicación de este tipo de tratamiento, es importante señalar aquellas características de la úlcera. Particularmente, es idónea la aplicación de PRP en aquellas de grado 1, 2 y, en algunos casos, 3. A continuación, en la

Figura 2, se presenta la clasificación de las úlceras de pie diabético de Wagner (García, 2018).

Figura 2

Clasificación de Wagner – Úlceras del Pie Diabético (García, 2018).



PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Nota: Grado 0: las úlceras tienen la piel intacta. Grado 1: las úlceras son superficiales con tejido subcutáneo expuesto. Grado 2: las úlceras tienen una extensión más profunda. Grado 3: la ulceración implica la formación de absceso u osteomielitis. Grado 4: las úlceras involucran gangrena parcial del antepié. Grado 5: las úlceras involucran gangrena extensa.

Según el Informe Mundial sobre la Diabetes, 371 millones de personas a nivel mundial padecen esta enfermedad, de los cuales 26 millones son latinoamericanos; y hay una alta probabilidad que para el año 2030 esta cifra alcance, en región, a 39.9 millones de personas (Organización Mundial de la Salud, 2013) y, a nivel mundial, según el Atlas de la Diabetes, el número de personas con diabetes alcanzará los 109 millones en 2040 (OPS, 2021).

En Ecuador, la realidad no dista al panorama mundial, la diabetes está afectando a la población con tasas cada vez más elevadas. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de diabetes en la población de 10 a 59 años es de 1.7% (Ministerio de Salud Pública, 2018). Esa proporción incrementa a partir de los 30 años de edad, y a los 50, uno de cada diez ecuatorianos ya tiene DM (Salazar, 2020) y se pronostica que alrededor del 15% de quienes han sido diagnosticados con DM, desarrollará una úlcera a lo largo de su vida (Bakker & Riley, 2005).

Como se puede demostrar, la DM es considerada una enfermedad con características pandémicas y con devastadoras consecuencias en la salud global. Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC, 2011), en Ecuador, la DM constituyó para el 2011 la primera causa de muerte y de amputaciones; dato que ha permanecido con una tendencia similar en los últimos años en distintos grupos etarios (INEC, 2016).

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

En cuanto a las provincias con mayor tasa de incidencia de esta enfermedad, ocupan los primeros lugares Santa Elena, Cañar, Manabí, El Oro, Los Ríos, Guayas y Azuay; que representan al 80.6% de personas afectadas por DM en el Ecuador (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017). Por ello, es importante crear una alternativa de tratamiento que favorezca la cicatrización de las úlceras del pie diabético en menos tiempo para evitar la amputación. Se han estudiado varias terapias adyuvantes para reducir los tiempos de curación de las UPD y las tasas de amputación, entre las cuales ha dado mayor éxito el uso de plasma rico en factores de crecimiento (Everett et al., 2019).

De acuerdo con lo mencionado anteriormente la hipótesis de este estudio es, *que la aplicación de plasma rico en factor de crecimiento como tratamiento complementario disminuye el tiempo de curación de las úlceras del pie diabético y además disminuye el riesgo de sobreinfección al evitar que la herida se mantenga expuesta por mayor tiempo, ofreciendo ventajas sobre otros tratamientos convencionales, incluida su no toxicidad, no inmunorreactividad, de fácil obtención y económica a partir de la sangre de los pacientes.*

Por tanto, el objetivo de esta investigación es determinar el efecto del plasma rico en plaquetas como tratamiento complementario de las úlceras del pie diabético por medio de una revisión sistemática de la literatura. Insumo que permitirá tanto al personal clínico como a investigadores determinar nuevas líneas de investigación y una caracterización del estado actual del conocimiento.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Materiales y Métodos

Tipo de Estudio

Este estudio es de tipo secundario que corresponde a una revisión sistemática y a un metaanálisis. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios originales primarios, a partir de los cuales se busca contestar a una pregunta de investigación claramente formulada mediante un proceso sistemático y explícito (Ferreira González et al., 2011). El metaanálisis es un estudio sistemático, cualitativo y cuantitativo, de un grupo de informes o artículos de investigación, generalmente enfocado al análisis de un solo aspecto clínico, aspecto sobre el cual existan discrepancias, dudas o un “efecto” demasiado pequeño para ser medido a través de investigaciones por separado.

Procedimiento Para la Revisión Sistemática

Según las recomendaciones del modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021), para la elaboración de un estudio secundario, se consideran los siguientes aspectos:

Criterios de Elegibilidad

Criterios de Inclusión

Para este estudio se incluirán aquellos artículos que realizan una comparación con Plasma rico en factores de crecimiento epidérmico: aplicado como inyección intralesional o gel tópico en pacientes con UPD en comparación con el tratamiento convencional. Se seleccionaron los artículos publicados en inglés y español.

Criterios de Exclusión

No se consideran aquellos artículos que estudien a pacientes con UPD infectada o complicada con osteomielitis, al igual que los estudios que compararon factores de

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

crecimiento con sustitutos de la piel. Tampoco se contemplan aquellos artículos de revisión, cartas al editor, actas de conferencia y capítulos de libros.

Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de los artículos primarios fue desde el año 2015 hasta el 2020, se utilizaron las siguientes bibliotecas digitales: PubMed, SringerLink y ScienceDirect. La cadena de búsqueda empleada para la selección de los artículos fue: (*Diabetic foot ulcer AND growth factors*) OR (*diabetic foot ulcer AND platelet-rich plasma*), misma que se adaptó al formato de cada biblioteca; se realizó la búsqueda en el Título, Palabras clave y Abstract. De esta forma, se garantiza la repetitividad del estudio, elemento que es indispensable para estudios de carácter científico (Kitchenham, 2004b).

De todo lo obtenido en la búsqueda, se utilizó el diagrama de flujo propuesto por la metodología PRISMA (Page et al., 2021) para la identificación de los estudios que incluyan al metaanálisis, mismo que se describe posteriormente.

Proceso de Selección y recolección de Datos

La selección de estudios primarios fue realizada por la autora de la investigación. Para la selección de estudios primarios, se incluirán los aspectos señalados en la **Figura 3**.

Para la recolección de datos se preparó un formulario de extracción de información que contempla los criterios a ser considerados durante el análisis (ver **Anexo 1**) los cuales, *a posteriori*, fueron ingresados a una base de datos sistematizada en el programa EXCEL @MicrosoftOffice, debido a que varios de los registros fueron de carácter cualitativo y este programa lo permite.

Tras la aplicación de la cadena de búsqueda y el tamizaje de los artículos científicos, se encontró que diez cumplen con los criterios de inclusión y no con los de exclusión. El proceso se muestra a continuación.

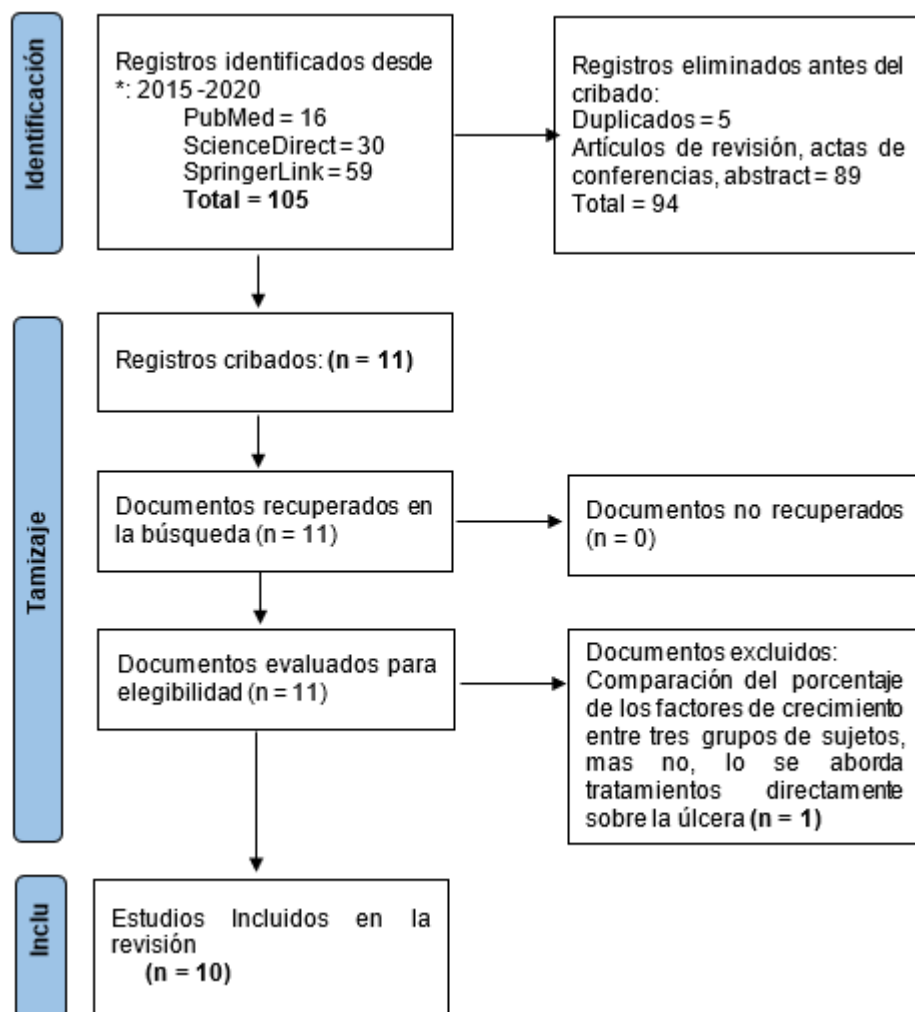
PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Ítems de Extracción de Datos

Para extraer los datos, se utilizó el listado propuesto para el formulario de extracción de datos otorgado por PRISMA (Page et al., 2021); sin particularmente, se consideraron para el registro y análisis los criterios de extracción planteados en la

Figura 3

Diagrama de flujo para la selección de datos



PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Riesgos del Estudio

El riesgo principal que se presentó durante la ejecución de esta revisión sistemática es la no disponibilidad de un estudio primario seleccionado. Otro de los riesgos encontrados fue que no se encontró información homogénea que permita analizar los datos; frente a ello, se aplicó modelos estadísticos de la estadística descriptiva.

Para garantizar la calidad del estudio, se consideraron características que permitieron mitigar los sesgos, entre las que destacan, el uso de la literalidad y de lo manifiesto explícitamente en el artículo científico primario. La validez interna, hace alusión a la medida en que es probable que el diseño y la realización del estudio eviten errores sistemáticos, por ello, es fundamental seguir un protocolo y un formulario de extracción de datos previamente definido.

Una vez garantizada en la validez interna, la validez externa debe estar presente, ésta se refiere a la generalización de resultados o a la aplicabilidad de los mismos en contextos reales. Para abordar este tipo de validez, se señaló de manera explícita la forma de búsqueda y la información obtenida fue analizada en la mayor medida posible.

Métodos de Síntesis

Tras el proceso analítico, se representaron los datos por medio de tablas de frecuencia relativa de doble entrada, de gráficos de barras y de burbujas para contrarrestar dos o más categorías. Además, se utilizaron estadísticos de tendencia central y de dispersión cuando las variables lo permitieron.

Evaluación de la Calidad de la Revisión Sistemática

Según Kitchenham, (2004a) la evaluación de la calidad de una revisión sistemática, puede estar supeditada a distintos frentes (protocolo de la revisión, calidad de los criterios de

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

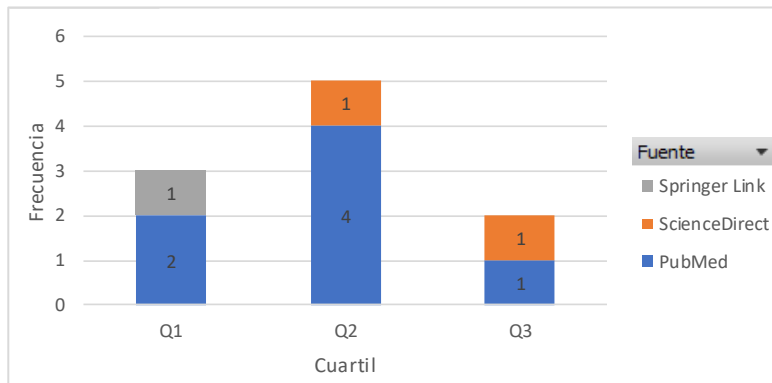
selección y calidad de los estudios primarios elegidos). Según la autora, la evaluación de la calidad de los estudios primarios seleccionados es importante para identificar si los contrastes de calidad proporcionan una explicación de las diferencias en los resultados del estudio, también sirve como medio para ponderar la importancia de los estudios individuales cuando se sintetizan los resultados, orientan la interpretación de los hallazgos y determinan la fuerza de las inferencias, por último, la evaluación de la calidad orienta las recomendaciones para futuras investigaciones.

A continuación, se presenta en la **Figura 4** la evaluación de la calidad de los diez estudios primarios identificados y seleccionados para este estudio. La calidad se evaluó, tal y como lo plantean Kitchenham y Charters (2007) en función de la calidad de la revista en la que fueron publicados. Esta evaluación de la calidad de los estudios primarios está asociada a los cuartiles (Q) a la que pertenece la revista en la que fueron publicados. Un cuartil es un indicador que “se utiliza para evaluar la importancia relativa de una revista en función del total de revistas de su área” (Biblioteca Universitaria Unibersitateko Liburutegia, 2021, párr. 1). Se consideró, para la determinación del cuartil, la plataforma *Scimago Journal & Country Rank*, debido a que es de acceso abierto. Como resultado de esta evaluación, tal y como se presenta en la Figura se demuestra que todos los artículos son de alto impacto, 3 de ellos pertenecen a una revista Q1, 5 a una Q2 y 2 a una Q3.

Figura 4

Evaluación de la calidad de estudios primarios

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS



En la Tabla 1, en cambio, se presenta la caracterización de los estudios primarios seleccionados mediante el método PRISMA representado en la **Figura 3**. Se observa que los artículos publicados durante el periodo 2015-2016, todos ellos forman parte de revistas de alto impacto como se mencionó anteriormente, poseen índices H elevados, es decir han sido artículos ampliamente citados. Existe un aspecto particular con aquellos artículos publicados en 2020, éstos tienen menor índice de citaciones debido a su novedad; sin embargo, forman parte de revistas de alta calidad.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Tabla 1

Caracterización de los artículos científicos

Cod.	Fuente	Título	Revista	Año	Nro. de Citas	H-Index	Q	País	Periodo de recolección de datos	Factores de crecimiento
R01	PubMed	Randomized Controlled Trial on Autologous Platelet-Rich Plasma Versus Saline Dressing in Treatment of Non-healing Diabetic Foot Ulcers	World Journal of Surgery	2020	13	148	Q1	Egipto	2017-2019	PDGF
R02	ScienceDirect	The efficacy of platelet gel derived from umbilical cord blood on diabetic foot ulcers: A double-blind randomized clinical trial	Wound Medicine	2020	1	12	Q3	Corea del Sur	2011-2012	PDGF
R03	ScienceDirect	The Long-Term Outcomes Following the Application of Intralesional Epidermal Growth Factor in Patients with Diabetic Foot Ulcers,	The Journal of Foot and Ankle Surgery	2019	12	67	Q2	Grecia	No especifica	EGF
R04	PubMed	Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Diabetes Research and Clinical Practice	2018	33	114	Q1	Egipto	2012-2014	EGF
R05	PubMed	Accelerated healing of a diabetic foot ulcer using autologous stromal vascular fraction suspended in platelet-rich plasma	Regenerative Medicine	2018	6	63	Q2	Irán	2014-2015	PDGF
R06	Springer Link	Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series	Journal of Biomedical Science	2017	133	83	Q1	Japón	2013	PDGF

Tabla 1. (cont.)

R07	PubMed	Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers	Annals of Vascular Surgery	2016	104	74	Q2	Turquía	2013-2014	PDGF
-----	--------	--	----------------------------	------	-----	----	----	---------	-----------	------

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

R08	PubMed	Evaluation of wound healing in diabetic foot ulcer using platelet-rich plasma gel: A single-arm clinical trial	Transfusion and Apheresis Science	2016	42	55	Q3	Irán	2013-2015	PDGF
R09	PubMed	Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma	The Journal of Dermatology	2015	33	93	Q2	Turquía	2012-2013	PDGF
R10	PubMed	Efficacy of intralesional recombinant human epidermal growth factor in chronic diabetic foot ulcers	Growth Factors	2015	26	61	Q2	India	No especifica	EGF

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Resultados y Discusión

A continuación, se presenta el análisis descriptivo de los datos, que permite conocer cómo se ha llevado a cabo la investigación con respecto al Plasma Rico en factores de crecimiento para el manejo de las úlceras del pie diabético. Conocer esta realidad, permitirá a los clínicos contar con un insumo de consulta sintetizado.

En la Tabla 2 se presenta la frecuencia de estudios según el tratamiento aplicado. En la mitad de los artículos (n=5) se utilizaron los dos tipos de tratamientos, realizando una comparación entre el PRP y el tratamiento convencional.

Tabla 2

Frecuencia de estudios según el tipo de tratamiento

Criterio de extracción	Frecuencia (N)	Artículos
Tratamiento convencional		
Apósito diario solo con solución salina normal	4	R01, R02, R04, R07
Tratamiento con Antibiótico y ungüentos	2	R07, R09
Tratamiento con factores de crecimiento (PRP)		
PRP - Gel tópico	7	R01, R02, R04, R06, R07, R08, R09
PRP - Inyección intralesional	4	R03, R05, R06, R10
PRP y Tratamiento convencional	5	R01, R02, R04, R07, R09

En cambio, en la Tabla 3 se presenta, los tipos de diseños que se presentaron. Por lo general, fueron de tipo analítico, es decir en ellos buscaron la asociación entre dos tipos de variables. Por ejemplo, en R07 y R03 asociaron la tasa de curación con el tratamiento con PRP encontrando un aumento estadísticamente significativo en la tasa de curación. Además, la mayoría fueron diseños de tipo experimentales de tipo casos clínicos o estudios de caso, tal y como lo presentan en R06, donde demuestran la seguridad potencial y la eficacia del PRP para el tratamiento de úlceras crónicas que no cicatrizan. Con respecto a la secuencia temporal, se presentaron en la misma medida estudios transversales y longitudinales; pero, en

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

lo que refiere al inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos, la mayoría fueron prospectivos, es decir, se tomaron casos en tiempo real o se diseñó el estudio antes de recoger los datos. Además, todos se realizaron por medio de un muestreo no probabilístico, por lo que los hallazgos deben ser analizados con cautela.

Tabla 3

Frecuencias según el tipo de diseño de los estudios

Criterio de extracción	Frecuencia (N)	Artículos
Diseño según la finalidad		
Descriptivo	4	R05, R06, R09, R10
Analítico (correlacional)	6	R01, R02, R03, R04, R07, R08
Diseño según la asignación de los valores de estudio		
Experimental	3	R01, R02, R04
Cuasiexperimental	1	R08
No experimental (observacional)	6	R03, R05, R06, R07, R09, R10
Diseños experimentales		
Estudios de equivalencia y no interferencia	0	
Ensayo clínico aleatorio	2	R01, R02
Ensayos pragmáticos y ensayos explicativos	1	R04
Diseños no experimentales (observacionales)		
Casos y controles	1	R07
Estudios de prevalencia	0	
Estudios de cohortes	0	
Estudios de caso o casos clínicos	5	R03, R05 R06, R09, R10
Diseños según la secuencia temporal		
Transversal	5	R01, R03, R04, R05, R09
Longitudinal	5	R02, R06, R07, R08, R10

Tabla 3. (cont.)

Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos		
Prospectivo	9	R01, R02, R04, R05, R06, R07, R08, R09, R10
Retrospectivo	1	R03
Tipo de muestreo		
Probabilístico	0	
No probabilístico	10	R01, R02, R03, R04, R05, R06, R07, R08, R09, R10.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

En la **Figura 5**, se presenta un diagrama de doble entrada, por un lado, en el eje de las abscisas se encuentran los tipos de estudios, experimentales como no experimentales; mientras que, en el eje de las ordenadas, se encuentra el tipo de tratamiento que se ha aplicado. Se evidencia que con inyección intralesional, únicamente se presentan estudios de caso, de los cuales dos de ellos (R03 y R05) consideran la Diabetes Tipo 1, también llamada insulino dependiente, juvenil o de inicio en la infancia, que se caracteriza por una producción deficiente de insulina y requiere la administración diaria de esta hormona. Su causa es todavía desconocida y los síntomas aparecen de forma súbita, que incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, trastornos de la visión y cansancio (Organización Mundial de la Salud, 2021). Es importante diferenciar de la Diabetes Tipo 2, o también llamada no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta; porque ésta se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa la mayoría de los casos mundiales y se debe en gran medida a un exceso de peso y a la falta de actividad física. Los síntomas pueden ser similares a los que ocasiona la de tipo 1 pero menos intensos, en consecuencia, se diagnostica varios años después de manifestarse los primeros síntomas (Organización Mundial de la Salud, 2021).

En cambio, el uso de gel tópico, abarca un espectro más amplio de estudios, incluso se ha realizado un cuasi-experimento (R08) en el que se halló una significancia estadística, donde el PRP es considerado como un tratamiento de prevención de amputación idóneo en úlceras de pie diabético no cicatrizadas; este estudio, siguió la rigurosidad de los estudios de corte experimental, pero no existió un grupo de control establecido.

Al igual que en el elemento anteriormente descrito, el uso de gel tópico ha sido el predilecto por la comunidad científica tal y como se muestra en la Figura 6, sin dejar de lado, que otros tipos de tratamiento han sido abordados en similar medida. En estudios

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

longitudinales como en R02, R06, R07, R08, se encontró que esta forma es beneficiosa por distintos aspectos, uno de ellos es que estos sistemas pueden disminuir significativamente el tiempo de intervención, a más de ser demostrada la seguridad y que el gel de plaquetas autólogas es más eficaz que el apósito antiséptico local en términos de velocidad de curación y prevención de infecciones en úlceras diabéticas limpias.

Figura 5

Diagrama de burbujas de estudios no experimentales y experimentales según el tipo de tratamiento

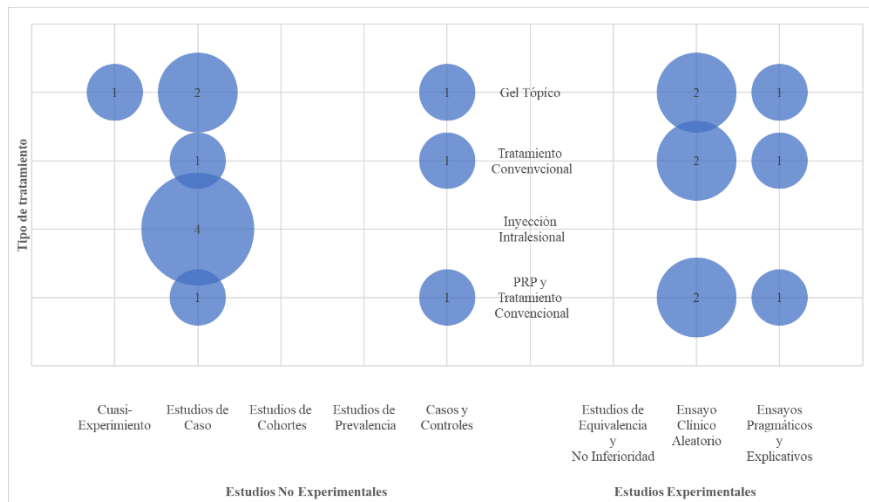
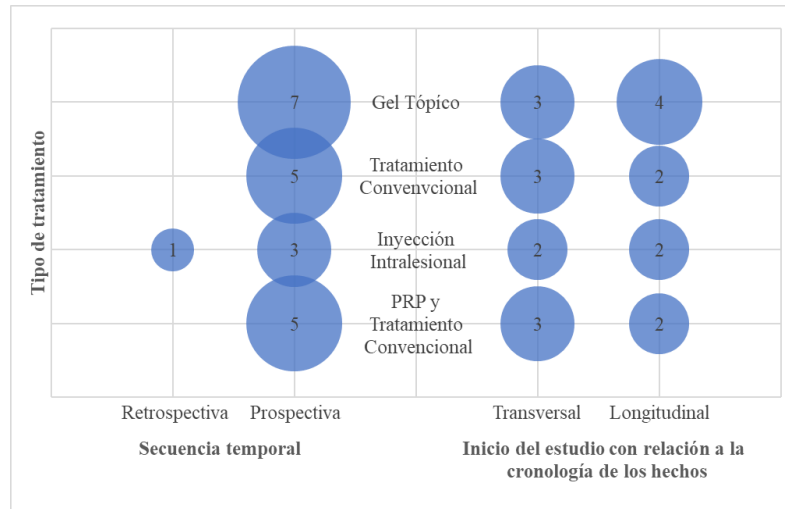


Figura 6

Diagrama de burbujas del tipo de estudios (secuencia temporal e inicio del estudio con relación a la cronología de los hechos) y el tipo de tratamiento.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS



A continuación, en la Tabla 4 se presenta de forma sistemática los criterios de inclusión que se han considerado en los distintos estudios, en función de los tipos de tratamiento aplicados. A pesar de que es un hecho que se apliquen en personas que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus, algunos estudios como el R05, únicamente consideró a quienes tienen Diabetes Tipo 1 y estudiaron el funcionamiento de la inyección intralesional, concluyendo por medio de una serie de casos que, este tratamiento podría potencialmente acortar el tiempo de cicatrización de la herida y así evitar daños costosos innecesarios. Estos estudios resaltan, además, que es importante estandarizar el cuidado del pie diabético para así, optimizar recursos humanos y económicos. Dentro de los criterios de inclusión, también se han tomado características importantes como el tamaño de la úlcera y únicamente en un estudio (R02) se consideró ciertas características de laboratorio, esto es relevante, para la detección de alteraciones concomitantes.

Tabla 4

Criterios de inclusión de los participantes según el tipo de tratamiento aplicado

Criterio de inclusión	Tratamiento Convencional	Gel Tópico	Inyección Intralesional	PRP y Tratamiento Convencional
Características sociodemográficas				
Edad	2 (R01, R07)	2 (R01, R07)	1 (R03)	2 (R01, R07)

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Sexo	2 (R01, R07)	2 (R01, R07)	-	2 (R01, R07)
Tipo de diabetes				
DMT1	-	-	1 (R05)	-
DMT2	1 (R02)	1 (R02)	-	1 (R02)
Características de la úlcera				
Úlcera que no reduce con TC	1 (R09)	2 (R08, R09)	-	1 (R09)
Úlcera crónica (+12 semanas)	2 (R01, R09)	2 (R01, R09)	-	2 (R01, R09)
Úlcera de 1 a 10 cm ²	2 (R04, R09)	3 (R04, R06, R09)	2 (R03, R06)	2 (R04, R09)
Úlcera de grado I, II, III	2 (R04, R07)	2 (R04, R07)	2 (R03, R10)	2 (R04, R07)
Úlcera con percusión (ITB) > 0,7	1 (R02)	1 (R02)	1 (R10)	1 (R02)
Flujo arterial palpable	1 (R04)	1 (R04)	1 (R10)	1 (R04)
Características de laboratorio				
Hemoglobina glucosilada < 12%	1 (R02)	1 (R02)	-	1 (R02)
Hemoglobina > 10 g/dL	1 (R02)	1 (R02)	-	1 (R02)
Creatinina sérica < 3,0 mg/dL	1 (R02)	1 (R02)	-	1 (R02)

En la Tabla 5 en cambio, se presentan los criterios de exclusión. Esto es relevante señalar, debido a que permite garantizar la validez externa de esta revisión sistemática, es decir las conclusiones que de aquí devengan, no serán aplicables para quienes presenten síntomas o signos que sugieran infección como secreción purulenta, dolor, fiebre o alteraciones en la radiografía ósea; tampoco en pacientes cuyos resultados de laboratorio señalen alteraciones en la hiperglicemia, hemoglobina, entre otros. Se ha descartado, además, a aquellos pacientes que presenten comorbilidades, especialmente cardiopatías o insuficiencia arterial maligna. También los estudios, han dejado fuera de su ámbito de estudio a pacientes embarazadas o a quienes han registrado tratamientos previos, particularmente radiación o quimioterapia esto es relevante porque los efectos secundarios de este tipo de tratamiento involucran toxicidad que pueden alterar los niveles de glucemia.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Tabla 5

Criterios de exclusión de los participantes en los diferentes estudios

Criterio de exclusión	Frecuencia (N)	Artículos
Síntomas o signos que sugieran infección		
Secreción purulenta, dolor, fiebre, edema, prueba de apoyo positiva, radiografía ósea positiva y tasa de sedimentación de eritrocitos > 70	3	R03, R04, R07
Resultados de laboratorio alterados		
Hiperglicemia	1	R06
Hemoglobina < 10 g/dL	3	R01, R7, R08
Recuento de plaquetas <150.000/dL	3	R01, R7, R08
Albumina sérica (< 2,5 g/dL)	3	R01, R02, R04
Comorbilidades		
Trastornos hemorrágicos	2	R02, R06
Trombocitopenia	1	R02
Linfedema asociado/insuficiencia arterial maligna/ neoplasias malignas	6	R02, R03, R04, R07, R08, R10
Enfermedad autoinmune	1	R02
Osteomielitis	3	R01, R04, R08
Desnutrición severa	1	R04
Cardiopatías	6	R02, R04, R06, R07, R08, R10
Insuficiencia renal	2	R04, R10
Características de la úlcera		
Hueso expuesto	2	R01, R08
Úlcera > 1 cm ²	2	R04, R10
Úlcera < 2 cm ²	1	R08
Heridas con deformidad de Charcot	1	R08
Tratamientos previos		
UPD con resistencia al antibiótico o corticosteroide, inmunosupresores	3	R04, R06, R08
Terapia con factores de crecimiento en las últimas 2 semanas	2	R02, R08
Terapias con anticoagulantes e inmunosupresores	1	R06
Radiación, quimioterapia en los últimos 12 meses	4	R01, R02, R04, R08
Pacientes embarazadas y lactantes	6	R02, R04, R04, R06, R07, R10
Otros	4	R02, R03, R06, R07

En cuanto a los efectos secundarios, dos estudios registraron esta situación frente al tratamiento utilizado. Particularmente, en los estudios R03 y R10, tras el tratamiento combinado, a pesar de que no fue necesario suspender el tratamiento, se presentaron efectos como escalofríos, dolor y ardor y náuseas.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Otras características como el precio del tratamiento y las recaídas. Con respecto al costo del tratamiento, no hay resultados concluyentes, sino, existen diversas posturas. Por ejemplo, en los artículos R02, R04 y R10; realizaron la separación del PRP con kit comercial, los autores concluyen que no es el mejor sistema coste-beneficio, ya que utilizaron de forma tópica pero pulverizada, hecho que en países desarrollados es cubierto por medio de un seguro de salud.

Tabla 6

Consideraciones del tratamiento en los diferentes estudios

Consideraciones del tratamiento	Tratamiento Convencional	Gel Tópico	Inyección Intralesional	PRP y Tratamiento Convencional
Efectos secundarios o complicaciones del tto con Factores de Crecimiento o Plasma Rico en Plaquetas				
Si	-	-	-	2 (R03, R10)
No	7 (R01, R02, R04, R06, R07, R08, R09)	5 (R01, R02, R04, R07, R09)	2 (R05, R06)	2 (R01, R07)
Precio				
< al precio de tto de úlcera infectada	2 (R07, R09)	2 (R07, R09)	1 (R05)	2 (R07, R09)
Puede verse rentable a largo plazo en comparación con la recurrencia de TC	-	-	1 (R03)	-
Tto por 20 semanas aproximadamente 60 dólares/paciente	1 (R01)	1 (R01)	-	1 (R01)
PRP en pulverización > costo que el TC	1 (R04)	1 (R04)	-	1 (R04)
Otros				
Recaídas	-	-	1 (R10)	-

La Figura presenta los tiempos en semanas de la cicatrización según las distintas formas de tratamiento. En el apartado *a)* se observa que en la aplicación de tratamiento de PRP como Gel Tópico, en la mayoría de pacientes (n=71) tardó en cicatrizar la úlcera entre 17 y 20 semanas; en cambio, en el apartado *b)* ocuparon inyección intralesional, y la úlcera de la mayoría de pacientes (n=47) tardó entre 5 y 8 semanas.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

En el apartado *c)* con el tratamiento combinado de PRP como gel tópico e inyección intralesional, un mayor número de pacientes cicatrizaron en un periodo de 5 a 8 semanas (14); *d)* por tratamiento convencional, la mayoría cicatrizó en un periodo de 9 a 12 semanas (n=47).

Figura 7

Características del tiempo de cicatrización de los distintos tratamientos

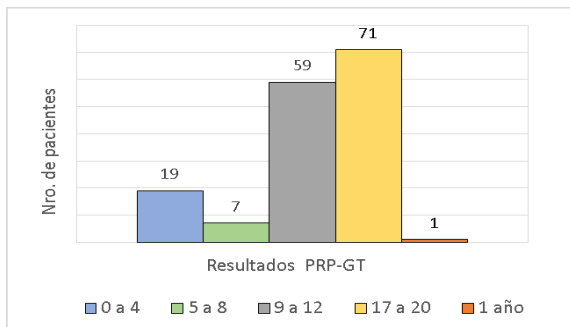


Figura a. Tiempo de cicatrización por semanas PRP-GT (gel tópico)

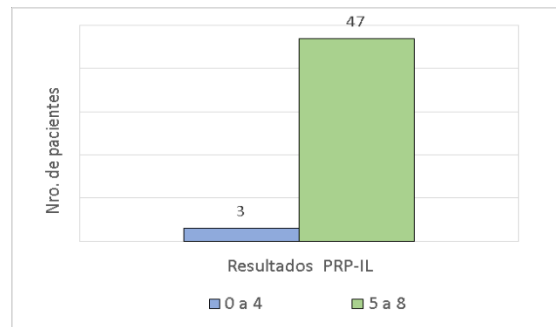


Figura b. Tiempo de cicatrización por semanas PRP-IL (Intralesional)

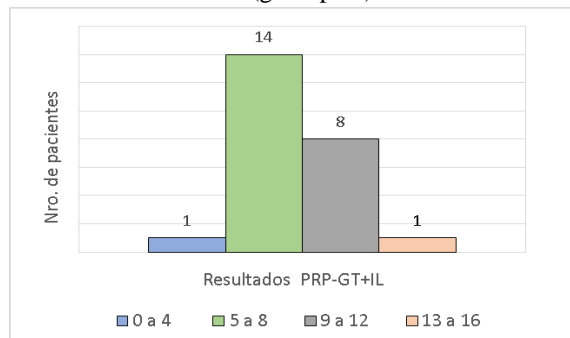


Figura c. Tiempo de cicatrización por semanas PRP-GT+IL (Gel tópico + Intralesional)

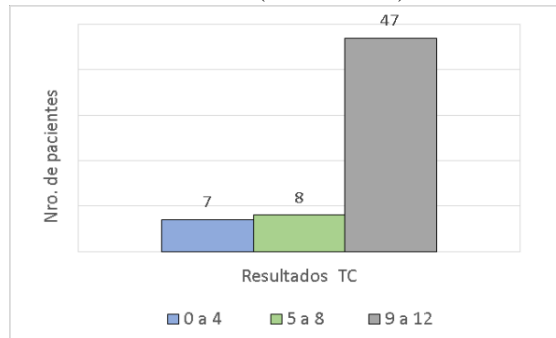


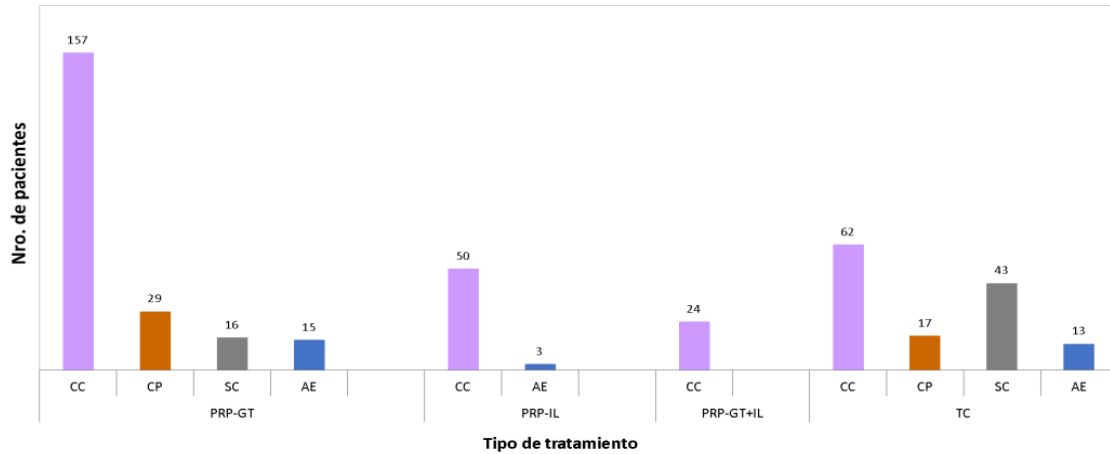
Figura d. Tiempo de cicatrización por semanas TC (tratamiento convencional)

A continuación, en la **Figura** se presenta las frecuencias de los pacientes según el resultado de cada tipo de tratamiento. En todos los tipos de tratamiento, prevalece la curación completa, sin embargo, por gel tópico, las diferencias con respecto al número de pacientes que registraron curación parcial es mayor. Con respecto, a quienes se les aplicó tratamiento convencional, la frecuencia de quienes no registraron curación es considerable (n=43). Con respecto al tratamiento de PRP por inyección intralesional simple o combinado con gel tópico, todos quienes culminaron los estudios tuvieron una cicatrización completa de la úlcera.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Figura 8

Resultados comparativos de todos los grupos de estudio



Nota: CC: Cicatrización completa, CP: Curación Parcial, SC: Sin Curación, AE: Abandono del estudio.

Conclusión

La presente revisión sistemática de la literatura que permite visibilizar el estado actual del conocimiento con respecto al plasma rico en factores de crecimiento para el manejo de las úlceras del pie diabético. Los hallazgos denotan que hay heterogeneidad de la información y, por ello, no se pueden establecer análisis más allá de los descriptivos.

Resultados similares se muestran en Pino-Sedeño et al. (2019) y Xia et al. (2019), quienes realizaron una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar la seguridad y la eficacia clínica del PRP para el tratamiento de las úlceras del pie diabético en comparación con el tratamiento estándar o cualquier otra terapia alternativa; ambos estudios concluyen que el PRP podría ser considerado como un tratamiento idóneo para la no cicatrización de las

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

úlceras del pie diabético ya que, constituye un apósito de tratamiento valioso y seguro para las úlceras crónicas que no cicatrizan.

En cambio, Shen et al. (2019) concluyen de una forma más cautelosa. Los autores señalan que la eficacia y la seguridad del PRP en el tratamiento de la ulceración cutánea depende de cuál sea la etiología de la ulceración. Para las úlceras diabéticas, el PRP no mostró resultados satisfactorios, lo que sugiere que el PRP puede no ser adecuado para los pacientes diabéticos. Sin embargo, el PRP podría ser eficaz y más beneficioso para las úlceras vasculares y los efectos sobre las úlceras por presión siguen sin estar claros. Por lo tanto, la opción PRP debe considerarse cuidadosamente para cada paciente de acuerdo con sus etiologías de ulceración.

En contraste a lo señalado, Martínez-Zapata et al. (2012), concluyeron que no había evidencia que sugiera que el PRP autólogo sea valioso para el tratamiento de heridas crónicas. Posteriormente, Sridharan y Sivaramakrishnan (2018) señalan con cautela, que el PRP autólogo mejoró significativamente la tasa de curación cuando se usaron como adyuvantes del estándar de atención. Li et al. (2019) confirman estos hallazgos concluyendo que el PRP autólogo es más eficaz y seguro, además, es factible para su uso como tratamiento adyuvante para las úlceras diabéticas, especialmente las úlceras refractarias crónicas.

Frente a ello, es indispensable que se aborde desde la academia, estudios de amplio espectro que permitan comparar y determinar cuál es la mejor forma posible de tratamiento al mejor costo.

Tras el análisis sistemático de los resultados, se concluye que la aplicación del PRP como tratamiento complementario disminuye el tiempo de curación de las úlceras del pie diabético y, además, disminuye el riesgo de sobreinfección al evitar que la herida se mantenga expuesta por mayor tiempo, ofreciendo ventajas sobre el tratamiento convencional.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Agradecimiento

Tras la elaboración de este trabajo de titulación, expreso mi agradecimiento a quienes conforman la Universidad Internacional SEK, quienes me han brindado la oportunidad de ampliar mis conocimientos relacionados con el área de Biomedicina, además, de favorecer mi práctica profesional desde un alto nivel académico. Sin restar mi sentimientos de gratitud hacia todo el claustro docente de la Maestría, agradezco a mi tutor, el Dr. Juan Carlos Navarro, quien me ha sabido orientar en el transcurso de este trabajo de titulación.

Referencias Bibliográficas

- Agustín, J., Barrios, L., Ravelo, I. Y. A., & Yalixys, I. I. (2015). Multidisciplinary care with advanced therapy and resource therapy to treat patients with diabetic foot. *Revista Cubana de Angiología Cirugía Vascular*, 16(2), 139–153.
- Ahmed, M., Reffat, S. A., Hassan, A., & Eskander, F. (2017). Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Annals of Vascular Surgery*, 38, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.04.023>
- Bakker, K., & Riley, P. (2005). El año del pie diabético. *Diabetes Voice. Atención Sanitaria*, 50(1), 11–15.
- Biblioteca Universitaria Unibersitateko Liburutegia. (2021). *Cuartiles - Índices de impacto*. Biblioguías LibGidak.
- Chao-hsing, K. (2019). Use of concentrate growth factors gel or membrane in chronic wound healing: Description of 18 cases. *International Wound Journal*, July, 1–9. <https://doi.org/10.1111/iwj.13250>
- Dhurat, R., & Sukesh, M. (2014). Principles and methods of preparation of platelet-rich

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

- plasma: A review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 7(4), 189. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
- Esp, R. (2014). *Manejo del pie diabético en Medicina Interna de 2011 a 2012*, Hospital Regional 1º de Octubre Management of diabetic foot in internal medicine from 2011 to 2012. *Hospital*. 284–293.
- Etulain J. (2016). PRP: Fundamento de su mecanismo de acción. *XII Congreso Del Grupo CAHT*, 20, 91–103. <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/12-vol-20-congre-2016.pdf>
- Everett, E., Mathioudakis, N., & Hopkins, J. (2019). Update on management of diabetic foot ulcers. *HHS Public Access*, 1411(1), 153–165. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>. Update
- Ferreira González, I., Urrútia, G., & Alonso-Coello, P. (2011). Systematic reviews and meta-analysis: Scientific rationale and interpretation. *Revista Espanola de Cardiologia*, 64(8), 688–696. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.03.029>
- Gabriel, S. (2013). ¿Por qué debemos preocuparnos del pie diabético? Importancia del pie diabético. *Revista Medica Chile*, 1464–1469.
- García, A. (2018). *Diagnóstico y tratamiento del pie diabético* (1ra.). Elfos Scientiae.
- González-Villalva, A., & Bizarro-Nevarés, P. (2019). El megacariocito: una célula muy original. *Revista de La Facultad de Medicina de La UNAM*, 62(1), 6–18. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2019/un191b.pdf>
- González-Villalva, A. E., Falcón-Rodríguez, C. I., & Fortoul-van Der Goes, T. I. (2010). Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis. *Gaceta Medica de Mexico*, 146(2), 136–143.

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

- González, M., Arteaga-Vizcaíno, M., Benito, M., & Benito, M. (2012). Aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) y sus derivados en implantología dental y cirugía plástica. *Investigacion Clinica (Venezuela)*, 53(4), 408–418.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2011). *Anuario de estadísticas vitales: nacimientos y defunciones*.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2016). *Estadísticas vitales. Registro estadístico de nacidos vivos y defunciones*.
- Kitchenham. (2004a). Service function chaining across openstack and kubernetes domains. *DEBS 2019 - Proceedings of the 13th ACM International Conference on Distributed and Event-Based Systems*, 240–243. <https://doi.org/10.1145/3328905.3332505>
- Kitchenham, B. (2004b). *Procedures for Performing Systematic Reviews*. Keele, UK, Keele Univ., 33.
- Kitchenham, B., & Charters, S. (2007). *Guidelines for performing Systematic Literature Reviews in SE*. 1–44. <https://doi.org/10.1145/1134285.1134500>
- Lavery, L. A., Davis, K. E., Berriman, S. J., Braun, L., Nichols, A., Kim, P. J., Margolis, D., Peters, E. J., & Attinger, C. (2016). WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 24(1), 112–126. <https://doi.org/10.1111/WRR.12391>
- Li, Y., Gao, Y., Gao, Y., Chen, D., Wang, C., Liu, G., Yang, X., & Ran, X. (2019). Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes*, 11(5), 359–369. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12850>

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

- Lipsky A., Senneville E., Zulfikarali A., Aragón-Sánchez J, Diggle M., Embil J., Kono S., Lavery A., M. M. (2019). Guía del IWGDF sobre diagnóstico y tratamiento de la infección del pie en personas con Diabetes. *IWGDF Guidelines 2019*.
- Llavero, M., & Escalada, J. G. J. (2016). Complicaciones microvasculares de la diabetes
Keywords : *Revista de La Educación Superior*, 12(17), 958–970.
<https://doi.org/10.1016/j.med.2016.09.003>
- Martinez-Zapata, M., Martí-Carvajal, A., Sola, I., Expósito, J., Bolívar, I., Rodríguez, L., & Garcia, J. (2012). Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.PUB2>
- Ministerio de Salud Pública. (2018, June). *Diabetes, segunda causa de muerte en Ecuador*. Gestión Digital.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). *Diabetes mellitus tipo 2. Guía práctica del clínico*.
- MJ, G. (2014). Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. *Seminarios de La Fundación Española de Reumatología*, 15(1), 25–33.
- Moreno Díaz, R., Carreño, M. G., Torres, J. J., Herreros, J. M. A., Villimar, A., & Sánchez, P. L. (2015). Methods to obtain platelet-rich plasma and osteoinductive therapeutic use. *Farmacia Hospitalaria*, 39(3), 130–136. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.3.7998>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Diabetic foot problems: prevention and management*. NICE Guidance ; NICE.
- OPS. (2021). Diabetes. *Organización Panamericana de La Salud*, 9.
<https://www.paho.org/es/temas/diabetes>

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Organización Mundial de la Salud. (2013). *Informe Mundial sobre la Diabetes*.

Organización Mundial de la Salud. (2021, April). *Diabetes*. Notas Descriptivas.

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. In *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Papathodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M., & Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*, 5.

Patel, A. N., Selzman, C. H., Kumpati, G. S., Mckellar, S. H., & Bull, D. A. (2016). Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0452-9>

Pino-Sedeño, T., Trujillo-Martín, M. M., Andia, I., Aragón-Sánchez, J., Herrera-Ramos, E., Barragán, F. J. I., & Serrano-Aguilar, P. (2019). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*, 27(2), 170–182. <https://doi.org/10.1111/WRR.12690>

Rizk, M. A., & Abdelhakeem, Y. I. (2017). Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *Journal of Cosmetic Dermatology - JCD*, July, 1–7. <https://doi.org/10.1111/jocd.12401>

Rodríguez Flores, J., Palomar Gallego, M. A., & Torres García-Denche, J. (2012). Plasma

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

rico en plaquetas: Fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Espanola de Cirugia Oral y Maxilofacial*, 34(1), 8–17.
<https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.007>

Rojas, S. A., Rojas, S. A., Noda, G. S., & Hernández, A. B. (2017). Refractoriedad plaquetaria: acercamiento al diagnóstico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 33(4).

Salazar, F. (2020). *Medio Ambiente, contaminación y Diabetes Mellitus en Ecuador*. Storymaps.

Shen, Z., Zheng, S., Chen, G., Li, D., Jiang, Z., Li, Y., & Huang, F. (2019). Efficacy and safety of platelet-rich plasma in treating cutaneous ulceration: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(2), 495–507.
<https://doi.org/10.1111/JOCD.12853>

Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2018). Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(3), 434. <https://doi.org/10.1111/BCP.13470>

WHO. (2020). *Diabetes*. World Health Organization.

Xia, Y., Zhao, J., Xie, J., Lv, Y., & Cao, D. (2019). The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Dressing for Chronic Nonhealing Ulcers: A Meta-Analysis of 15 Randomized Controlled Trials. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(6), 1463–1474.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006281>

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Anexo 1

Formulario de selección de datos

1. Tipo de tratamiento	
<input type="checkbox"/> Tratamiento convencional	<input type="checkbox"/> PRP - Gel tópico
<input type="checkbox"/> PRP y tratamiento convencional	<input type="checkbox"/> PRP - Inyección intralesional
2. Tipo de estudio	
2.1. Finalidad	
<input type="checkbox"/> Descriptivo	
<input type="checkbox"/> Analítico	
2.2. Asignación de los valores de estudio	
<input type="checkbox"/> Experimental	
<input type="checkbox"/> No experimental	
<input type="checkbox"/> Cuasi-experimento	
2.3. Diseño experimental	
<input type="checkbox"/> No es un diseño experimental	
<input type="checkbox"/> Ensayo clínico aleatorio	
<input type="checkbox"/> Ensayos pragmáticos y ensayos explicativos	
2.3. Diseño no experimental (estudios observacionales)	
<input type="checkbox"/> Casos y controles	
<input type="checkbox"/> Estudios de caso	
2.4. Secuencia temporal	2.5. Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos
<input type="checkbox"/> Transversal	<input type="checkbox"/> Prospectiva
<input type="checkbox"/> Longitudinal	<input type="checkbox"/> Retrospectiva

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Anexo 2

Índice de contenido

Introducción.....	0
Materiales y Métodos	9
Tipo de Estudio.....	9
Procedimiento Para la Revisión Sistemática	9
Criterios de Elegibilidad.....	9
Criterios de Inclusión	9
Criterios de Exclusión	9
Estrategia de Búsqueda.....	10
Proceso de Selección y recolección de Datos.....	10
Ítems de Extracción de Datos	11
Riesgos del Estudio	12
Métodos de Síntesis.....	12
Evaluación de la Calidad de la Revisión Sistemática.....	12
Resultados y Discusión.....	17
Conclusión.....	26
Agradecimiento	28
Referencias Bibliográficas.....	28
Índice de contenido.....	35

PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PARA EL MANEJO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE DIABÉTICO. UN METAANÁLISIS

Índice de Figuras

Figura 1	5
Figura 2	6
Figura 3	11
Figura 4	13
Figura 5	20
Figura 6	20
Figura 7	25
Figura 8	26

Índice de Tablas

Tabla 1.....	15
Tabla 2.....	17
Tabla 3.....	18
Tabla 4.....	21
Tabla 5.....	23
Tabla 6.....	24