



Facultad de
Enfermería

Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2021-2022
Trabajo de Fin de Grado

**POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LAS
CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES
EN LAS ÚLCERAS POR PRESIÓN.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Sara Fernández Carretero

Tutora: María Simarro Grande

Cotutor: Dino Joaquín Gobelli

Agradecimientos:

En primer lugar, a mi tutora María Simarro Grande por hacer posible este trabajo.

A mi madre Fátima Carretero y a mi padre José Antonio Fernández que me han apoyado en todas las decisiones que he tomado y me han hecho llegar hasta aquí.

A mi tía Yolanda Carretero por hacerme amar la naturaleza y todo lo que la rodea, impulsándome en todo lo que he querido lograr.

A mi abuela Carmen Villalba por cada vela que prendía con la esperanza de que todo saliera bien.

A Sergio Gail por apoyarme desde el principio y darme la fuerza que necesitaba para lograr todo lo que me propusiese.

A María Guzmán por confiar siempre en mí y ser un apoyo imprescindible.

A Laura de la Torre, Natalia García y Javier Cano por hacerme más ameno el viaje que cambiará nuestra vida.

A María Atienza, quien me apoyó desde el minuto uno e hizo posible un sueño.

Gracias.

RESUMEN

Introducción: Las úlceras por presión (UPP) son un grave problema de salud para las personas que lo padecen. El tratamiento convencional utilizado en estas lesiones es complejo y conlleva largos periodos de recuperación. Las células madre mesenquimales tienen la capacidad de diferenciarse en otros tejidos y son de fácil obtención, por lo que representan una herramienta prometedora para el tratamiento de las UPP.

Objetivo: Conocer la eficacia de la terapia mediante células mesenquimales en el tratamiento de las UPP.

Método: Se ha elaborado una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA. Los artículos seleccionados se han limitado a los últimos 10 años y se han encontrado en las bases de datos de Pubmed, Cochrane Library y Scielo.

Resultados y discusión: En la búsqueda se encontraron 1.365 estudios, de los cuales solo se incluyeron 8 ya que los estudios sobre el tema son escasos. Los estudios analizados muestran que el tratamiento mediante células mesenquimales es seguro y eficaz pero las técnicas utilizadas varían entre unos estudios y otros, por lo que los estudios futuros deben dar respuesta a las preguntas sin resolver.

Conclusiones: Las UPP son un gran problema para la salud y para el gasto público sanitario. Las terapias mediante células madre mesenquimales pueden ayudar a reducir el periodo de curación, el dolor y las posibles infecciones. La seguridad y efectividad de la terapia, ofrece una alternativa prometedora para la curación de las UPP.

Palabras clave: Úlcera por presión, células madre mesenquimales, terapia celular, eficacia.

ABSTRACT

Introduction: Pressure ulcers are a serious health problem for people who suffer from them. The conventional treatment used in these injuries is complex and involves long recovery periods. Mesenchymal stem cells have the ability to differentiate into other tissues and their easy accessibility suggests new alternatives to conventional treatment.

Objective: To know the efficacy of mesenchymal cell therapy in the treatment of pressure ulcers.

Method: A systematic review has been prepared following the recommendations of the PRISMA declaration. The selected articles have been limited to the last 10 years and found in the Pubmed, Cochrane Library and Scielo databases.

Results and discussion: 1365 studies were found in the search, of which only 8 were included for the systematic review since studies on the subject are scarce. The studies analyzed show that treatment using mesenchymal cells is safe and effective, but the techniques used vary from one study to another, so future studies must answer the unanswered questions.

Conclusions: Pressure ulcers are a major problem for health and public health spending. Mesenchymal stem cell therapies can help reduce healing time, pain, and possible infection. The safety and effectiveness of the therapy opens up a promising line of research for the cure of pressure ulcers.

Key words: Pressure ulcer, mesenchymal stem cells, cell therapy, efficacy.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. METODOLOGÍA.....	7
3.1 Diseño.....	7
3.2 Estrategia de búsqueda.....	7
3.3 Estrategia de selección.....	7
3.4 Herramientas para la evaluación de evidencia.....	8
4. RESULTADOS.....	9
4.1 Terapia y obtención de células madre mesenquimales.....	10
4.2 Administración del tratamiento.....	12
4.3 Cuidados y seguimiento de las UPP.....	13
4.4 Eficacia.....	14
4.5 Seguridad.....	15
5. DISCUSIÓN.....	16
5.1 Aplicación a la práctica clínica.....	16
5.2 Análisis DAFO.....	16
5.3 Limitaciones.....	17
5.4 Propuestas de investigaciones futuras.....	17
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20
8. ANEXOS.....	23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Esquema PICO	7
Tabla 2: Criterios de selección en los estudios	8
Tabla 3: Análisis DAFO sobre los estudios	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama de flujo para la selección de artículos según PRISMA	9
Figura 2: Fotografías de la administración de células madre mesenquimales mediante inyección.	38
Figura 3: Fotografías de la evolución durante 30 días de una UPP tras la administración de células madre mesenquimales	38
Figura 4: Fotografías de la evolución durante 60 días de una UPP tras la administración de células madre mesenquimales	38

ÍNDICE DE ANEXOS

8.1 Anexo 1: Extracción de datos de los artículos seleccionados	23
8.2 Anexo 2: Ítems de valoración según STROBE	24
8.3 Anexo 3: Resultados de la valoración según STROBE	27
8.4 Anexo 4: Ítems de valoración según PRISMA	28
8.5 Anexo 5: Resultados de la valoración según PRISMA	32
8.6 Anexo 6: Ítems de valoración según CASPe	33
8.7 Anexo 7: Resultados de la valoración según CASPe	34
8.8 Anexo 8: Ítems de valoración según CONSORT	34
8.9 Anexo 9: Resultados de la valoración según CONSORT	37
8.10 Anexo 10: Imágenes	38

ABREVIATURAS

- **EPUAP**: *European Pressure Ulcer Advisory Panel.*
- **NPUAP**: *National Pressure Ulcer Advisory Panel.*
- **UPP**: *Úlcera por presión.*
- **GNEAUPP**: *Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas.*
- **PRISMA**: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.*
- **STROBE**: *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology.*
- **CASPe**: *Critical Appraisal Skills Programme.*
- **CONSORT**: *Consolidated Standards of Reporting Trials.*

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El *European Pressure Ulcer Advisory Panel* (EPUAP) y el *National Pressure Ulcer Advisory Panel* (NPUAP) definen las úlceras por presión (UPP) como “lesión localizada en la piel y/o el tejido subyacente por lo general sobre una prominencia ósea, como resultado de la presión, o la presión en combinación con la cizalla” ⁽¹⁾. El Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) añade a la definición “En ocasiones, también pueden aparecer sobre tejidos blandos sometidos a presión externa por diferentes materiales o dispositivos clínicos”. Por tanto, los factores desencadenantes de las UPP son la presión constante de dos planos duros, producido por el hueso del propio cuerpo y estructuras externas provocando aplastamiento del tejido, junto con la fuerza de cizalla que actúa como elemento desgarrador o cortante. Se considera que la presión máxima a la que puede estar la piel en contacto con una superficie de apoyo es de 20mmHg, pudiendo llegar a detener la llegada de nutrientes y oxígeno produciendo isquemia de los tejidos y muerte celular ⁽²⁾.

Las UPP son un problema del que se tiene constancia desde los papiros médicos egipcios que se remontan al año 1.550 a.C ⁽²⁾. Actualmente, las UPP son un gran problema de salud por el impacto que tienen en el propio paciente y en los recursos sanitarios del país ⁽³⁾. El porcentaje de lesiones por presión nosocomiales es de un 72'2% en España, muy por encima de otros países como Alemania con un 51% y siendo similar a otros países como Suecia con un 78% o Canadá con un 79%. En el 2017 se realizó un estudio nacional en el que se estudió la prevalencia de las UPP en atención hospitalaria con datos de hasta el 7%. En las unidades de cuidados intensivos la prevalencia es de 14'9%, en unidades de reanimación quirúrgica es de 14% y en cuidados paliativos alcanza la alta prevalencia de 16'7%. Este hecho refleja un fallo de la atención sanitaria en la prevención de este tipo de lesiones. Las localizaciones anatómicas afectadas con más frecuencia son, ordenadas de más a menos: sacro y coxis (32'7%), talón (31'1%), fémur e isquion (9'9%), maléolos (5'5%) y glúteos (4'8%). El resto de localizaciones suponen aproximadamente un 16% ⁽⁴⁾. Según un estudio realizado en España, las UPP suponen más del 5% del

gasto sanitario al año. En las úlceras con una gravedad mayor, el tiempo de curación aumenta y las complicaciones pueden ser más severas ⁽⁵⁾.

Las UPP mediante programas integrales de prevención pueden ser evitables en un 98% de los casos. La prevención ayuda a mejorar la salud de los pacientes y disminuye el gasto sanitario anual. Entre las principales medidas de prevención realizadas por la GNEAUPP, destacan ⁽⁶⁾:

- **Control de la presión, cizalla, roce y fricción.**

Mediante la movilización promoviendo la actividad del paciente, los cambios posturales que permiten reducir la magnitud y duración de la presión sobre zonas susceptibles, la protección con apósitos sobre zonas con prominencias óseas y el uso de superficies especiales para el manejo de presión.

- **Control de la humedad.**

La humedad excesiva de la piel puede potenciar el riesgo de aparición de una UPP. Según la evidencia científica, la limpieza, la protección y la hidratación controlada de la piel son primordiales para la prevención de la UPP.

- **Control de factores predisponentes.**

Un buen estado nutricional mediante el manejo de la alimentación ayuda a la cicatrización y evita la aparición de las UPP. Cabe destacar que los cuidados de la piel alterada o con riesgo predisponente a la aparición de lesiones, el aumento de la oxigenación tisular y la protección a agresiones externas son factores de prevención.

La EPUAP, NPUAP y GNEAUPP clasifican las UPP en cuatro grados o categorías según la afectación de la epidermis, dermis, la grasa subcutánea, los huesos y los tendones ^(1,2):

- **Categoría I:** Piel íntegra con eritema, frecuentemente sobre zonas óseas prominentes, que no blanquea a la palpación. En personas de piel oscura es difícil observar el eritema no blanqueable y es preciso valorar otros cambios que puede presentar la piel afectada como son el aumento o disminución de la temperatura, dolor, induración y/o edema.

- **Categoría II:** Pérdida parcial del espesor de la dermis. Se observa piel abierta y ulcerada, con poca profundidad y el lecho de la lesión de color rojo-rosado. No presenta esfacelos, ni hematomas.
- **Categoría III:** Pérdida completa del grosor de la piel. Los músculos, tendones o huesos no están expuestos. Puede observarse la grasa subcutánea en zonas de gran adiposidad, aunque en UPP localizadas en zonas sin tejido adiposo como son la oreja, nariz, maléolo u occipital, no lo presenta y son poco profundas. Pueden presentar esfacelos, tunelizaciones y cavitaciones.
- **Categoría IV:** Pérdida completa del tejido con tendón, músculo o hueso expuestos. Pueden presentar tejido necrótico, esfacelos, tunelizaciones y cavitaciones. La profundidad puede variar según la localización de la UPP. Las estructuras de soporte pueden verse afectadas pudiendo provocar una osteítis u osteomielitis.

Las lesiones más frecuentes son UPP de grado II, seguidas de las de grado I. Las lesiones de grado IV suponen un 11% de las UPP ⁽⁴⁾.

El tratamiento convencional de las UPP es complejo, ya que la lesión conlleva largos periodos de recuperación. Actualmente, el tratamiento de las UPP es muy diverso y personalizado según la situación, estado y grado de la úlcera. Como objetivo general es necesario crear un ambiente húmedo controlado y limpiar el lecho de la herida. Se ha desarrollado un esquema de trabajo estructurado para el manejo de las úlceras crónicas por el International “*Wound Bed Preparation Advisory Board*” acuñado con las siglas TIME (*Tissue management, Inflammation and Infection control, Moisture balance and Epitelial advacement*). El objetivo principal es preparar el lecho de la herida controlando el tejido no viable, el edema, la carga bacteriana y el exudado para facilitar el proceso fisiológico de la curación de la herida ⁽⁷⁾.

- En primer lugar, la limpieza de la herida es imprescindible ya que la presencia de suciedad impide la penetración de los tratamientos tópicos y potencia la proliferación de microorganismos. Para ello, es recomendable mantener la asepsia, utilizar suero salino fisiológico o agua destilada para irrigar la úlcera con una presión suficiente para eliminar bacterias y restos de tejido, no utilizar agua oxigenada y no

utilizar povidona yodada recurrentemente ya que puede retrasar el tiempo de cicatrización, provocar alteraciones sistémicas por la absorción del yodo y dermatitis de contacto. Es necesario mantener limpio y seco el borde perilesional y mantener húmedo el lecho de la lesión.

- El control del tejido desvitalizado aparece por la muerte celular y es necesario eliminarlo para favorecer la cicatrización ya que acelera las fases de proliferación y de remodelación tisular. Para ello, hay distintos métodos según la situación del paciente y estado de la lesión: Desbridamiento quirúrgico, cortante, enzimático, autolítico, osmótico, mecánico, tratamiento de flictenas y terapia larval.
- Para el control de la infección y de la inflamación es necesaria la administración de antibióticos sistémicos eficaces contra las cepas encontradas en la UPP y antimicrobianos tópicos y antisépticos (no rutinariamente).
- El control del exudado es necesario para la cicatrización de la UPP. El objetivo es conseguir que el lecho de la úlcera esté húmedo pero no macerado. Para ello, es necesario elegir el apósito adecuado según la cantidad de exudado que presente la UPP.
- Los bordes epiteliales de la lesión es necesario que no presenten maceraciones, exudados secos, ni escoriaciones y mantenerlos en buenas condiciones para evitar las barreras que impidan el crecimiento epitelial ⁽⁷⁾.

Actualmente, la terapia con células madre se estudia para el tratamiento de las UPP, ya que son células que tienen la capacidad de autorrenovación y de producir diferentes líneas celulares. Las células madre somáticas de la médula ósea y del tejido adiposo contienen células madre de tipo mesenquimal y tienen la capacidad de diferenciarse en tejidos como el hueso, la grasa, el cartílago y el músculo. En la médula ósea, la cantidad presente de células madre mesenquimales es mínima; sin embargo, el tejido adiposo presenta alta concentración que junto con la capacidad de regeneración y su fácil accesibilidad, representan nuevas alternativas al tratamiento convencional de las UPP ^(8,9).

Las terapias con células madre son terapias emergentes y novedosas, actualmente, son poco conocidas. El presente trabajo ha sido elaborado para profundizar en el conocimiento de la terapia y cómo debe ser la intervención enfermera en dicho proceso. Además de ello, teniendo en cuenta el coste económico que conlleva el tratamiento convencional de las UPP y del tiempo de recuperación, es de interés conocer nuevas terapias para facilitar su recuperación y disminuir su impacto económico en el sistema de salud.

2. OBJETIVOS

General:

- Analizar la evidencia científica de la eficacia de la terapia con células madre mesenquimales para el tratamiento de las úlceras por presión (UPP).

Específicos:

- Realizar una comparativa entre la terapia con células madre mesenquimales en contraposición con las terapias tradicionales en el tratamiento de las UPP.
- Analizar cuál es la técnica más efectiva entre las siguientes: células madre mesenquimales de origen adiposo y células madre mesenquimales de médula ósea.
- Conocer los cuidados y las intervenciones que requiere el tratamiento con células madre mesenquimales.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Para la realización del presente trabajo, se ha elaborado una revisión sistemática de la evidencia científica publicada. Para ello se ha seguido la guía de recomendaciones de la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) ⁽¹⁰⁾.

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la realización de la estrategia de búsqueda se ha realizado el esquema PICO (tabla 1) para la siguiente pregunta de investigación: “¿*Tiene eficacia la terapia con células madre mesenquimales para el tratamiento de las UPP?*”

Tabla 1: Esquema PICO

Paciente	Intervención	Comparador	Resultado
Pacientes que presentan úlceras por presión crónicas.	Terapia con células madre mesenquimales.	Terapia convencional de las úlceras por presión.	Mejora de la lesión mediante la terapia con células madre mesenquimales.

La búsqueda de información se ha limitado a artículos publicados en los últimos 10 años (2012-2022) y se ha realizado a través de las principales bases de datos: Cochrane Library, PubMed y Scielo. Los descriptores utilizados del *Medical Subject Headings* (MeSH) con diferentes combinaciones entre ellas para dichas búsquedas de información han sido: “*treatment*”, “*cell therapy*”, “*pressure ulcer*”, “*stem cell*”, “*mesenchymal*” y “*adipose*”. El operador booleano utilizado ha sido “AND”. La recogida de datos se realizó entre el 15 de diciembre del 2021 y el 10 de marzo del 2022.

3.3 Estrategia de selección

Los criterios de inclusión y exclusión empleados para la selección de los artículos se muestran en la siguiente tabla. (Tabla 2)

Tabla 2: Criterios de selección en los estudios

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios basados en úlceras por presión crónicas en pacientes portadores de prótesis ortopédicas.	Estudios basados únicamente en úlceras por patología diabética.
Estudios realizados en los últimos 10 años.	Estudios realizados hace más de 10 años.
Estudios basados en células mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea.	Estudios basados exclusivamente en animales.

3.4 Herramientas para la evaluación de evidencia

Para la evaluación de la evidencia de los artículos seleccionados se han utilizado las siguientes herramientas: STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*) para los estudios observacionales ⁽¹¹⁾, PRISMA para las revisiones sistemáticas ⁽¹⁰⁾, CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme*) para las revisiones bibliográficas ⁽¹²⁾ y CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos ⁽¹³⁾.

4. RESULTADOS

La selección de los artículos definitivos para llevar a cabo la revisión sistemática, se realizó mediante el diagrama de flujo que se muestra a continuación (figura 1), según los criterios de inclusión y exclusión.

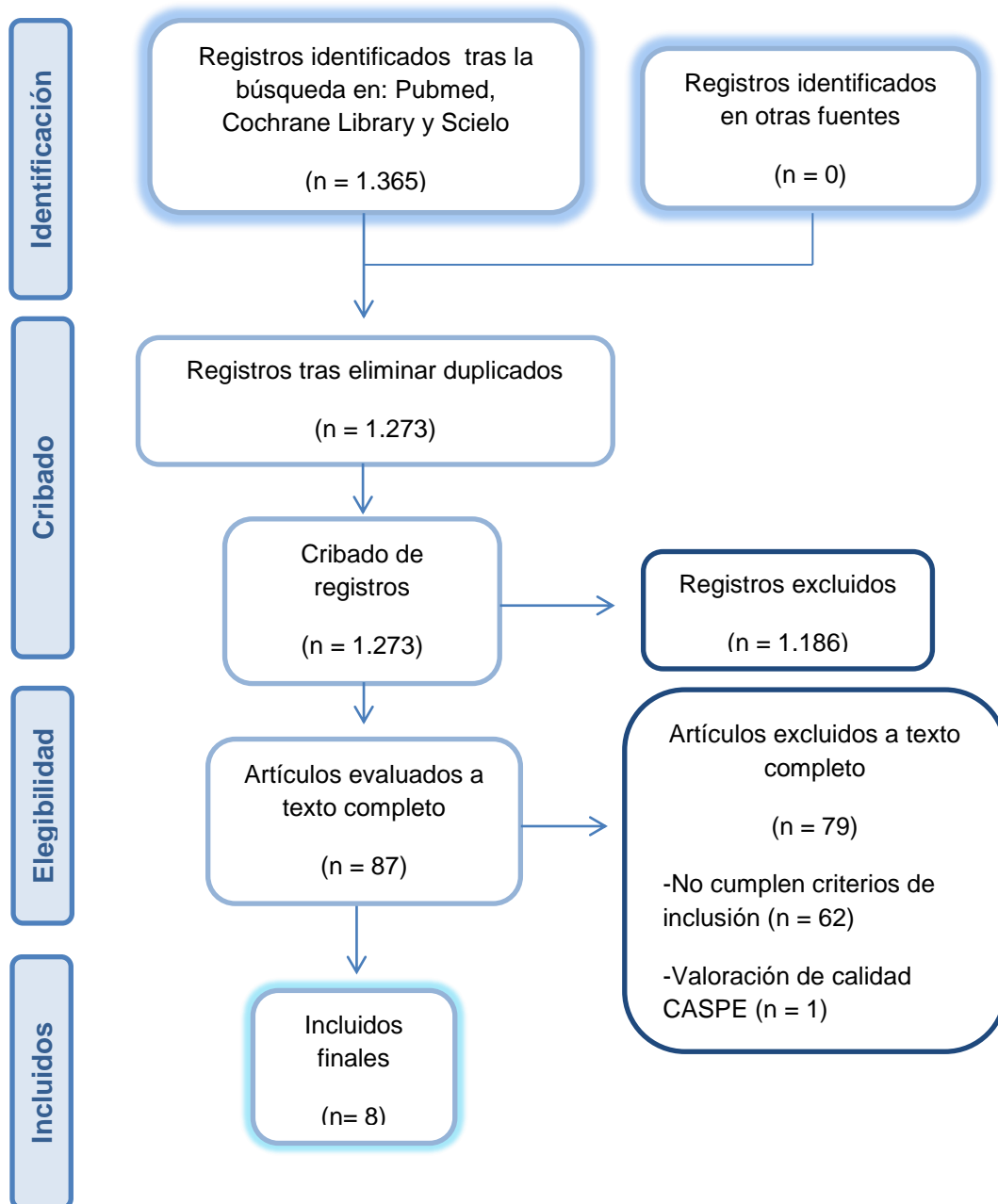


Figura 1: Diagrama de flujo para la selección de artículos según PRISMA ⁽¹⁰⁾.

Se encontraron un total de 1.365 artículos en las tres bases de datos mencionadas anteriormente. Tras eliminar los duplicados se examinan los títulos y los resúmenes de 1.273. Posteriormente, se seleccionan solo 87 artículos para lectura completa y de ellos los incluidos finales son 8 artículos, ya que 17 son eliminados por datos insuficientes y 62 no cumplen los criterios de inclusión.

En el Anexo 1 se muestra la tabla con los artículos seleccionados donde se exponen las características principales.

Para evaluar el nivel de evidencia, se ha utilizado: STROBE⁽¹¹⁾ para los estudios observacionales (anexo 2) con una puntuación media de 80'2% (anexo 3); PRISMA⁽¹⁰⁾ para las revisiones sistemáticas (anexo 4) con una puntuación de 78% (anexo 5); CASPe⁽¹²⁾ para las revisiones bibliográficas (anexo 6) con una puntuación de 70% (anexo 7); y CONSORT⁽¹³⁾ para los ensayos clínicos (anexo 8) con una puntuación de 92% (anexo 9). De todos los estudios analizados, 6 de ellos superaron el 75% de la puntuación.

A continuación, se exponen los principales resultados tras revisar los 8 estudios seleccionados⁽¹⁴⁻²¹⁾.

4.1 Terapia y obtención de células madre mesenquimales

Durante los últimos 20 años, se han estudiado las células madre mesenquimales para la regeneración de tejidos, ya que se ha comprobado que es una prometedora técnica para la reparación de los mismos^(14, 20). Las células madre mesenquimales pueden ser de tejido adiposo y de médula ósea. Ambas son similares ya que pueden madurar en diferentes tipos de tejidos y tienen expresada una proteína similar en la superficie^(15, 16). Tienen la capacidad de diferenciarse *in vitro* a varios tipos celulares: adipogénica, osteogénica, condrogénica, miogénica, pancreática, hepática y neurogénica^(15, 17,19).

Las células madre de origen adiposo se obtienen mediante una liposucción húmeda que se realiza bajo anestesia local^(15, 17, 19, 21). En el estudio de Caruana G, *et al* y en el de Raposio E, *et al*, se extrajeron con el método de liposucción húmeda convencional 80 ml de tejido adiposo. En el mismo

quirófano se procesó bajo una cabina de flujo laminar, en la que se utilizó un agitador vibratorio y una centrifugadora, el proceso duró 15 minutos. Tras ello, se mezcló con plasma rico en plaquetas que se recolectó previamente, quedando una concentración de células madre del 5% y de plasma un 95%. Una vez finalizado el procedimiento se inyectó en la UPP. Todo el procedimiento duró 45 minutos. En este proceso, no se necesitan grandes dispositivos tecnológicos, ni el uso de colagenasa ni de sueros animales ^(15,17). En el ensayo clínico de Tanios E, *et al*, una vez realizada la liposucción, el tejido adiposo obtenido se trató en el laboratorio mediante solución salina tamponada con fosfato para posteriormente centrifugarlo y extraer todas las células hematopoyéticas, tras ello, se utilizó colagenasa para disociar la grasa y se incubó a 37°C. La digestión se interrumpió y se cultivó en el medio de Eagle modificado por Dulbecco, se centrifugó y se volvió a resuspender en una solución tamponada, tras ello se filtró la fracción vascular del estroma para separarlo de células endoteliales y agregados celulares. El procedimiento de extracción de células madre se repitió cada tres semanas para obtener lipoaspirados frescos ⁽²¹⁾. La técnica de recolección de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo se puede realizar mediante células madre recién aisladas o mediante células cultivadas ⁽¹⁹⁾.

Las células madre con origen en médula ósea se obtienen mediante la aspiración de 10 ml de médula ósea autóloga de la cresta iliaca o esternón bajo anestesia local ^(14,18). En el estudio de Amaru R, *et al*, las muestras del aspirado de médula ósea se trasladan al laboratorio donde se realiza el aislamiento mediante la centrifugación de las células por gradiente de densidad durante 30 minutos a 1.500 rpm utilizando la técnica de Ficoll-Hypaque. Tras ello, las células se lavaron en un medio celular utilizando suero fetal bovino al 10% durante 8 minutos a 1.800 rpm. Para finalizar, las células se volvieron a resuspender en suero fetal bovino al 10% y se sometió al recuento total de células totales mononucleares, el análisis para conocer la viabilidad de las células y a la criopreservación a -80°C en dimetilsulfóxido al 10%. Antes de la utilización de las células madre es necesario descongelarlas a 37°C mediante la técnica del baño María y volver a suspender las células en suero fetal bovino al 10%, lavarlas en el mismo suero y suspenderlas en plasma rico en factores

de crecimiento ⁽¹⁸⁾. Esta técnica, al necesitar de sueros y reactivos derivados de animales, ⁽¹⁸⁾ puede provocar la transmisión de priones ⁽¹⁵⁾.

4.2 Administración del tratamiento

Para la administración del tratamiento sobre la UPP es necesario acondicionar la lesión sin tejido necrótico, ni infección y realizar la desinfección mediante clorhexidina al 0,2% ⁽¹⁸⁾. Para ello, hay que realizar el desbridamiento de los bordes mediante bisturí y curetaje del suelo de la UPP si es necesario ^(18, 21). El día previo a la administración de las células mesenquimales, en el estudio de Tanios E, *et al*, se realizó un vendaje para las UPP con pomada de povidona iodada ⁽²¹⁾. Además se recomienda el uso de antibióticos profilácticos antes de la administración de las células madre y si es necesario durante el tiempo de tratamiento ^(16, 21). Por otra parte, el uso de células mesenquimales tiene una función antimicrobiana ya que secretan péptidos antimicrobianos y aumenta la capacidad inmunitaria frente a las bacterias ⁽²⁰⁾.

El método de aplicación de las células madre sobre la superficie de la UPP varía en función de los estudios. En la mayoría de los casos estudiados, la forma de administración de las células mesenquimales es, en forma de inyección local en bordes y en la base de la UPP ^(14, 15, 17, 19, 20, 21). En la figura 2 del anexo 10 se muestra la técnica de inyección. Algunos estudios utilizan de forma concomitante plasma rico en plaquetas junto con las inyecciones de células mesenquimales o aplicado de forma tópica sobre la úlcera tras la inyección. El plasma actúa sinérgicamente con las células mesenquimales mejorando la secreción y proliferación de factores de crecimiento angiogénicos, lo que hace mejorar la eficacia de la terapia ^(17, 20). También se ha observado una mejoría en las UPP mediante la infiltración de células mesenquimales de médula ósea en esponjas de colágeno que se mantienen en el interior de las úlceras durante la terapia ^(16, 20).

Para que el tratamiento sea efectivo debe administrarse en la dosis, tiempo y frecuencia adecuada. La dosis concreta de tratamiento no está claramente definida pero algunos de los estudios proponen un volumen de sembrado de 1-4 ml por cura realizada, dependiendo del tamaño de la UPP ^(18, 20, 21). El tiempo de tratamiento varía dependiendo del tamaño y el momento en el que se

encuentre la UPP. En cuanto a la frecuencia de tratamiento con las células mesenquimales, se ha observado que la administración repetida en el tiempo supone una mejoría en los resultados en comparación con la administración única ^(18, 20, 21).

4.3 Cuidados y seguimiento de las UPP

Para una buena evolución de la lesión, es necesario realizar el seguimiento del tratamiento. Para evidenciar la epitelización y la consecuente curación de la úlcera se puede medir el tamaño de bordes y realizar fotografías durante el tratamiento. En las figuras 3 y 4 del anexo 10 se muestra la evolución fotografiada de las UPP. Mediante la planimetría digital se mide el área de las imágenes realizadas durante el estudio para observar la evolución de la lesión ^(16, 17, 18, 21). En el ensayo clínico de Tanios E, *et al*, se realizaron biopsias al inicio y antes de la finalización del tratamiento para comprobar los resultados de forma histológica. Esto permitió detectar la epitelización, el tejido de granulación, la presencia de células inflamatorias y la angiogénesis. Los resultados del examen histológico al inicio del proceso mostraron en más del 70% de las muestras: ausencia de epitelización, mala angiogénesis, inflamación y edema. Las biopsias previas a la finalización del tratamiento mostraron una completa epitelización, matriz de colágeno madura, poca inflamación y angiogénesis hacia la superficie de la lesión ⁽²¹⁾.

En el estudio de Octaviana Dulamea A, *et al*, se realizó un seguimiento diario durante las dos primeras semanas y posteriormente cada dos días durante las siguientes dos semanas. Tras este tiempo, se realizó el seguimiento de la lesión según precisó ⁽¹⁶⁾. En el ensayo clínico de Tanios E, *et al*, a las tres semanas del inicio del tratamiento se realizó una nueva aplicación de células mesenquimales mediante inyección en bordes y en la base de la UPP. Durante este tiempo, es necesario el cumplimiento del paciente o del cuidador, para evitar la presión sobre la zona afectada con cambios posturales y mantener una dieta adecuada ⁽²¹⁾.

4.4 Eficacia

Las células madre mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea tienen efectos positivos sobre las UPP. Ambas tienen efectos similares en las capacidades de diferenciación y de regeneración celular ⁽¹⁹⁾.

No se han observado diferencias en la eficacia del tratamiento con diferentes técnicas de aislamiento, ni con el método de aplicación, ni con la dosis de células madre administradas ^(14, 18, 19). Por otro lado, se ha observado que a mayor viabilidad de las células mesenquimales obtenidas, más eficaz será el tratamiento y su curación ⁽²¹⁾.

En el ensayo clínico de Tanios E, *et al*, los pacientes con UPP tratadas con células mesenquimales de origen adiposo evidenciaron mejores tasas de curación que el grupo control. El 92% de los pacientes del grupo de estudio mostraron la curación completa de la úlcera, mientras que en el grupo control, solo el 60% mostró curación completa. Además, el tiempo de curación de la UPP fue menor en el grupo de estudio con una duración de $7,87 \pm 2,50$ semanas, mientras que en el grupo control, la curación se produjo a las $13'87 \pm 2,84$ semanas ⁽²¹⁾.

El uso de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo ha demostrado ser un valioso recurso para tratar las UPP crónicas, de forma combinada con otras terapias e individualmente ^(15, 17, 19, 20, 21). En el estudio de Raposio E, *et al*, se evidenció que la tasa de cierre de las UPP tratadas con plasma y células mesenquimales de origen adiposo, fue significativamente mayor que las tratadas de forma convencional. Las tratadas con plasma se regeneraron a razón de $0'2287 \text{ cm}^2/\text{día}$ y las tratadas convencionalmente a $0'0890 \text{ cm}^2/\text{día}$ ⁽¹⁷⁾. El plasma utilizado sirve para mejorar la eficacia de las células madre mesenquimales y actúa de forma sinérgica como ya se ha explicado anteriormente ^(17, 21).

Las UPP tratadas con células madre de origen en médula ósea muestran la regeneración y revascularización del tejido, produciéndose desde el borde de la lesión hacia el centro. Se ha observado que una baja cantidad de células madre mesenquimales aplicadas al tratamiento, no interfiere en la curación, es

decir, una mínima cantidad de células mesenquimales es suficiente para producir la recuperación del tejido ⁽¹⁸⁾.

4.5 Seguridad

La técnica de extracción de células mesenquimales de tejido adiposo es viable, ya que el proceso para realizarla dura solo 45 minutos y el uso de componentes autólogos garantiza su seguridad. Además, la abundancia de tejido adiposo en el que se encuentran células mesenquimales, el procedimiento poco invasivo, el rendimiento de las células tras el aislamiento y la sencilla aplicación hace que el proceso sea efectivo y seguro ⁽¹⁷⁾.

Uno de los efectos secundarios que se han observado son las molestias de una semana de evolución en la zona abdominal tras el procedimiento de liposucción para la extracción tejido adiposo ⁽¹⁷⁾.

En el caso clínico del estudio de Octaviana Dulamea A, *et al*, se observó una mejoría neurológica en la neuromielitis óptica concomitante a la curación de las UPP mediante la utilización de células mesenquimales de médula ósea, pero se necesitan estudios adicionales para evidenciar la relación producida ⁽¹⁶⁾.

Los estudios que evaluaron la presencia de dolor relacionado con las UPP mostraron una reducción de las molestias tras el tratamiento con células mesenquimales ⁽¹⁹⁾. En el ensayo clínico de Tanios E, *et al*, se observó que el tratamiento con células mesenquimales disminuía la tasa de infección en las UPP en comparación al grupo control, ya que solo el 6% de los tratados con células madre mesenquimales se infectaron, sin embargo, en el grupo control fue de un 28% ⁽²¹⁾.

Aunque hasta la fecha no se ha notificado ningún caso, es necesario un control estricto de la calidad de las células seleccionadas y del seguimiento a corto y largo plazo ya que no se ha descartado la posible formación de tumores ⁽²⁰⁾.

5. DISCUSIÓN

5.1 Aplicación a la práctica clínica

Los estudios seleccionados en esta revisión sistemática informan que las terapias con células madre mesenquimales son seguras y eficaces. No todos los estudios seleccionados tienen una calidad excelente según la valoración de la evidencia. La diversidad de la técnica varía entre unos estudios y otros, ya que se utilizan diferentes formas de extracción de las células mesenquimales, de aislamiento y de administración. Aun así, los resultados son consistentes en cuanto a la eficacia de la terapia. Como hemos dicho, los estudios utilizan diversas formas en el procedimiento de la terapia. Esto puede crear sesgos a la hora de definir cuál es la mejor forma de aislamiento de las células madre, la cantidad de células mesenquimales necesarias y cuál es el mejor método para aplicar el tratamiento. Para dar respuesta a estas cuestiones de forma consistente son necesarios estudios de calidad más extensos con aleatorización y cegamiento. Actualmente, los estudios publicados sobre el cuidado de las UPP mediante células madre en humanos son escasos, apenas existen ensayos clínicos y muchos de ellos están en curso.

5.2 Análisis DAFO

El análisis DAFO realizado a continuación (tabla 3), muestra las características internas y externas objetivadas tras la realización de la presente revisión sistemática. Las características internas, corresponden con las debilidades y las fortalezas. Las características externas, corresponden con las amenazas y las oportunidades.

Tabla 3: Análisis DAFO sobre los estudios.

Debilidades Sesgos producidos por diferentes procedimientos en cada uno de los estudios.	Fortalezas Terapia segura y eficaz. Buenos resultados.
Amenazas Pocos estudios al respecto.	Oportunidades Futuros estudios con resultados prometedores.

Se ha demostrado que las UPP tratadas con células mesenquimales tienen un tiempo de curación menor, menos probabilidad de infección y menos dolor que con el tratamiento convencional de las UPP ^(15, 19, 21).

El tratamiento de las UPP mediante células madre tiene un alto precio pero el tratamiento habitual de las UPP crónicas sin la utilización de células madre, a largo plazo puede ser muy costoso, por lo que podría ser beneficiosa la utilización de células madre ya que se reduce el tiempo de curación y la utilización de recursos disminuiría ^(16, 19, 21).

Se ha comprobado que las células madre mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea, tienen efectos positivos en el tratamiento de las UPP y su capacidad de inmunomodulación y diferenciación son similares ^(15, 16, 19). Por ello, según los estudios revisados, la extracción de células madre mediante liposucción es más favorable que la extracción de médula ósea, ya que este último es más invasivo y la cantidad obtenida es menor que con la liposucción ^(15, 19).

5.3 Limitaciones

La terapia con células mesenquimales tiene limitaciones en los estudios, ya que el costo económico del aislamiento de las células madre es alto y la necesidad de seguimiento y de repetir sesiones puede ocasionar altos costes de personal. Además, la existencia de enfermedades que puedan ocasionar problemas en la vascularización de los tejidos y el incumplimiento del paciente o del cuidador en relación con la dieta y con los cambios posturales para evitar la presión sobre la zona afectada, puede ocasionar dificultades en el tratamiento.

Durante la realización de esta revisión sistemática, el número de artículos sobre la terapia celular en UPP es muy escaso en las bases de datos y ha supuesto una dificultad añadida a la hora de elegir estudios con una calidad adecuada.

5.4 Propuestas de investigaciones futuras

Como se ha explicado previamente, actualmente los estudios basados en el tratamiento de UPP mediante terapia celular, son escasos. Los estudios

existentes son muy diferentes en cuanto a la técnica utilizada para el aislamiento de las células mesenquimales, como en la administración del tratamiento y sus cuidados.

Los estudios futuros deben dar respuesta a definir qué tipo de aislamiento de las células mesenquimales es superior, si es mejor utilizar células cultivadas o frescas, la dosis adecuada y cuál es la mejor forma de administración del tratamiento. Además, ya que la calidad de los estudios encontrados es moderada, considero que se deberían de realizar ensayos clínicos con un número de participantes mayor, homogéneo y con cegamiento y aleatorización.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, las células madre mesenquimales de tejido adiposo y de médula ósea tienen efectos beneficiosos y positivos sobre las UPP. Estas lesiones son un gran problema para la salud de la población y para el gasto público sanitario en España.

El periodo de curación, el dolor y las posibles infecciones de la UPP son significativamente menores con las novedosas terapias celulares que con las terapias convencionales en las que no se utilizan células madre. Por ello, dada la seguridad y efectividad de la terapia, representa una alternativa prometedora para la curación de estas lesiones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. European Pressure Ulcer Advisory Panel (EPUAP) and National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP). Prevention and treatment of pressure ulcers: quick reference guide [Internet]. Washington DC: National Pressure Ulcer Advisory Panel; 2009 [Consultado el 22 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/pressure-ulcer-treatment.pdf>
2. García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Pancorbo Hidalgo PL, Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez Palma M. Clasificación-categorización de las lesiones relacionadas con la dependencia [Internet]. Logroño: Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas; 2014 [Consultado el 22 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/clasificacion-categorizacion-de-las-lesiones-relacionadas-con-la-dependencia-segunda-edicion.pdf>
3. Samaniego Ruiz MJ, Palomar Llatas F. Prevalencia e incidencia de heridas crónicas en Atención Primaria. H&C [Internet]. 2020 [Consultado el 5 de enero de 2022];10(2):18-26. Disponible en: [https://www.heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02 JUNIO 2020/Articulo Original 1 S EHER 10.2.pdf](https://www.heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02_JUNIO_2020/Articulo_Original_1_S_EHER_10.2.pdf)
4. Pancorbo Hidalgo PL, García Fernández FP, Pérez López C, Soldevilla Agreda JJ. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5º Estudio Nacional de 2017. Gerokomos [Internet]. 2019 [Consultado el 8 de enero de 2022];30(2): 76-86. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2021/11/30-2-2019-076.pdf>
5. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou JE, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. Gerokomos [Internet]. 2007 [Consultado el 5 de enero de 2022];18(4):43-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2007000400007&lng=es.
6. García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Pancorbo Hidalgo PL, Verdú Soriano J, López Casanova P, Rodríguez-Palma M. Prevención de las úlceras por presión. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº1. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. [Internet] Logroño. 2014 [Consultado el 10 de enero de 2022]. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/Prevencion-de-las-ulceras-por-presion-segunda-edicion.pdf>
7. Adrover Rigo M, Cardona Roselló J, Fernández Méndez JM, Fullana Matas A, Galmés Hernández S, García Raya MD, *et al.* Actualización de la guía de prevención y tratamiento de las úlceras por presión (UPP) [Internet]. Servicio de Salud de las Islas Baleares: Consejería de Salud; 2018 [Consultado el 12 de enero de 2022]. Disponible

- en: <https://gneaupp.info/actualizacion-de-la-guia-de-prevencion-y-tratamiento-de-las-ulceras-por-presion-servicio-de-salud-de-las-islas-baleares/>
8. Socarrás Ferrer BB, del Valle Pérez LO, de la Cuétara Bernal K, Galván Cabrera JA, Bencomo Hernández A, Macías Abraham C. El tejido adiposo como fuente alternativa en la medicina regenerativa. RCHIH [Internet]. 2013 [Consultado el 12 de enero de 2022];29(4):340-348.
Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n4/hih04413.pdf>
 9. Castro B. Aplicaciones clínicas de las células madre del tejido adiposo. Cir. Plást Iberolatinoam [Internet]. 2013 [Consultado el 12 de enero de 2022];39(1):29-32.
Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v39s1/original7.pdf>
 10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2021 [Consultado el 5 de febrero];74(9):790-799. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893221002748>
 11. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, *et al.* Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit. [Internet]. 2009 [Consultado el 13 de febrero de 2022];23(2):1-28. Disponible en: <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE-Exp-SPANISH.pdf>
 12. Critical Appraisal Skills Programme Español [Internet]. CASPe. 2022 [citado el 15 de febrero de 2022]. Recuperado a partir de: https://redcaspe.org/plantilla_revision.pdf
 13. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, *et al.* CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epi [Internet] 2010 [Consultado el 15 de febrero de 2022];63(8):e1-e37. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435610001034>
 14. Álvarez Viejo M, Menéndez Menéndez Y, Blanco Gelaz MA, Ferrero Gutiérrez A, Fernández Rodríguez MA, Gala J, *et al.* Quantifying Mesenchymal Stem Cells in the Mononuclear Cell Fraction of Bone Marrow Samples Obtained for Cell Therapy. Trasplant Proc. [Internet]. 2013 [Consultado el 24 de febrero de 2022];45(1):434-439.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375334/>
 15. Caruana G, Bertozzi N, Boschi E, Grieco MP. Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing. Ann Ital Chir. [Internet]. 2014 [Consultado el 25 de febrero de 2022];85(5):1-4. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/274260572_Role_of_adipose-derived_stem_cells_in_chronic_cutaneous_wound_healing
 16. Dulamea AO, Sirbu Boeti MP, Bleotu C, Dragu D, Moldovan L, Lupescu I, *et al.* Autologous mesenchymal stem cells applied on the pressure ulcers had produced a surprising outcome in a severe case of neuromyelitis óptica. Neural Regen Res. [Internet]. 2015 [Consultado el 27 de febrero de 2022];10(11):1841-1845. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4705799/>

17. Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, Bernuzzi G, Formentini A, Grignaffini E, *et al.* Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy. *Index Wounds* [Internet]. 2016 [Consultado el 27 de febrero de 2022];28(4):126-131. Disponible en: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/article/adipose-derived-stem-cells-added-platelet-rich-plasma-chronic-skin-ulcer-therapy>
18. Amaru R, Miguez H, Quispe T, Quisbert E, Miranda A, Mamani J, *et al.* Cell therapy in chronic ulcers treatment. *Rev Med La Paz* [Internet]. 2016 [Consultado el 28 de febrero de 2022];22(1):20-26. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/pdf/rmcmlp/v22n1/v22n1_a04.pdf
19. Selch Holm J, Mohamadpour Toyserkani N, Ahm Sorenden J. Adipose-derived stem cells for treatment of chronic ulcers: current status. *Stem Cell Res Ther.* [Internet]. 2018 [Consultado el 5 de marzo de 2022];9(142):1-11. Disponible en: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-018-0887-0>
20. Huang YZ, Gou M, Da LC, Zhang WQ, Xie HQ. Mesenchymal Stem Cells for Chronic Wound Healing: Current Status of Preclinical and Clinical Studies. *Tissue Eng Regen Med.* [Internet]. 2020 [Consultado el 5 de marzo de 2022];26(6):555-570. Disponible en: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.TEB.2019.0351?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0
21. Tanios E, Ahmed TM, Shafik EA, Sherif MF, Sayed D, Gaber N, *et al.* Efficacy of adipose-derived stromal vascular fraction cells in the management of chronic ulcers: a randomized clinical trial. *Regen Med.* [Internet]. 2021 [Consultado el 10 de marzo de 2022];16(11):975-988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34596433/>

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1: Extracción de datos de los artículos seleccionados

	Autor y año	Tipo de estudios	Título	Principales resultados
1	Álvarez Viejo, M; <i>et al</i> 2013 ¹⁴	Observacional analítico de cohortes	<i>Quantifying mesenchymal stem cells in the mononuclear cell fraction of bone marrow samples obtained for cell therapy</i>	En 21 pacientes se observó que el éxito de la terapia celular con células madre mesenquimales de origen en la médula ósea, no depende de la cantidad de células madre utilizadas.
2	Caruana, G; <i>et al</i> 2014 ¹⁵	Observacional descriptivo transversal	<i>Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing</i>	La técnica para el aislamiento de células madre mesenquimales de tejido adiposo y su unión con plasma rico en plaquetas lleva un tiempo de 15 minutos aproximadamente. Se ha observado eficacia con esta técnica de aislamiento sobre las UPP.
3	Dulamea, A.O; <i>et al</i> 2015 ¹⁶	Observacional descriptivo. Reporte de casos	<i>Autologous mesenchymal stem cells applied on the pressure ulcers had produced a surprising outcome in a severe case of neuromyelitis óptica</i>	La terapia de UPP mediante células madre mesenquimales provenientes de la médula ósea acelera la curación de las UPP y se asocia con la mejoría de un paciente con afectación del sistema nervioso central.
4	Raposo, E; <i>et al</i> 2016 ¹⁷	Observacional analítico. Casos y controles	<i>Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy.</i>	Dos grupos: 24 pacientes en el grupo control con tratamiento estándar de las UPP y 16 pacientes en el grupo de casos con tratamiento mediante células madre de tejido adiposo y plasma rico en plaquetas. El cierre de las UPP en los pacientes con la terapia de células mesenquimales fue más rápido.
5	Amaru, R; <i>et al</i> 2016 ¹⁸	Observacional analítico de cohortes	<i>Cell therapy in chronic ulcers treatment</i>	Cuatro pacientes con UPP refractarias se sometieron al tratamiento mediante células madre mesenquimales de médula ósea esternal. Se observó el cierre de

				las UPP en 30-69 días.
6	Selch Holm, J; <i>et al.</i> 2018 ¹⁹	Revisión sistemática	<i>Adipose-derived stem cells for treatment of chronic ulcers: current status</i>	En la revisión sistemática realizada se confirma que las células madre de tejido adiposo y de médula ósea tienen efectos positivos en la cicatrización y curación de las úlceras crónicas de difícil cicatrización.
7	Huang, Y.Z; <i>et al.</i> 2020 ²⁰	Revisión bibliográfica	<i>Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: Current status of preclinical and clinical studies</i>	Las células madre mesenquimales han mostrado resultados prometedores en la cicatrización de las heridas y úlceras crónicas.
8	Tanios, E; <i>et al.</i> 2021 ²¹	Ensayo clínico	<i>Efficacy of adipose-derived stromal vascular fraction cells in the management of chronic ulcers: a randomized clinical trial</i>	Ensayo clínico de 100 pacientes con UPP divididos en grupos de control y de estudio. En el grupo de estudio se administraron inyecciones sobre las UPP cada 3 semanas del tratamiento con células mesenquimales de tejido adiposo. El grupo de estudio mostró mejores resultados en la curación de las UPP.

8.2 Anexo 2: Ítems de valoración según STROBE⁽¹¹⁾

Sección	Punto	Recomendación
Título y Resumen		
	1 a	Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.
	1b	Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		
Diseño del	4	Presente al principio del documento los elementos clave del

estudio		diseño del estudio.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6a	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Indique las razones para la elección de casos y controles. Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad, y las fuentes y los métodos de selección de los participantes.
	6b	Estudios de cohortes: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
VARIABLES	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos / medidas	8	Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo.
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
Métodos estadísticos	12 a	Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión.
	12b	Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones.
	12c	Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data).
	12d	Estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan

		<p>las pérdidas en el seguimiento.</p> <p>Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se parearon casos y controles.</p> <p>Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo.</p>
	12e	Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 a	Indique el número de participantes en cada fase del estudio; p. ej., número de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.
	13b	Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase.
	13c	Considere el uso de un diagrama de flujo.
Datos descriptivos	14 a	Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión.
	14b	Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés.
	14c	Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total).
Datos de las variables de resultado	15	<p>Estudios de cohortes: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo.</p> <p>Estudios de casos y controles: indique el número de participantes en cada categoría de exposición o bien proporcione medidas resumen de exposición.</p> <p>Estudios transversales: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen.</p>
Resultados principales	16 a	Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.
	16b	Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.
	16c	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.

Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad).
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en que se basa su artículo.

8.3 Anexo 3: Resultados de la valoración según STROBE

Ítems/ Artículos	Art. 14	Art. 15	Art. 16	Art. 17	Art. 18
1	Sí	Sí	No	Sí	Sí
2	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4	Sí	No	Sí	Sí	Sí
5	No	No	Sí	Sí	No
6	Sí	Sí	No	Sí	Sí
7	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
9	No	No	Sí	Sí	Sí
10	Sí	No	Sí	Sí	Sí
11	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
12	Sí	No	Sí	Sí	Sí

13	Sí	No	No	Sí	No	
14	Sí	No	Sí	Sí	Sí	
15	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
16	Sí	Sí	No	Sí	Sí	
17	No	No	Sí	Sí	No	
18	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
19	Sí	No	Sí	Sí	Sí	
20	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
21	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
22	No	No	Sí	Sí	No	
TOTAL:	18/22 = 82%	12/22 = 55%	18/22 = 82%	22/22 = 100%	18/22 = 82%	Media: 80'2%

8.4 Anexo 4: Ítems de valoración según PRISMA⁽¹⁰⁾

Sección / Tema	Ítem	Ítem de la lista de verificación
Título		
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.
Resumen		
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020
Introducción		
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.
Métodos		
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la

		que cada recurso se buscó o consultó por última vez.
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (missing) o incierta.
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis).
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos

		perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace
Resultados		
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.
Resultados de los	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la

estudios individuales		estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.
Certeza en la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.
Discusión		
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.
Otra información		
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la

		revisión.
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.

8.5 Anexo 5: Resultados de la valoración según PRISMA

Ítems/ artículos	Art. 19
1	No
2	Sí
3	Sí
4	Sí
5	Sí
6	Sí
7	Sí
8	Sí
9	No
10	Sí
11	Sí
12	Sí
13	Sí
14	Sí
15	No
16	Sí
17	Sí
18	No

19	Sí
20	No
21	Sí
22	No
23	Sí
24	Sí
25	Sí
26	Sí
27	Sí
TOTAL:	21/27 = 78%

8.6 Anexo 6: Ítems de valoración según CASPe⁽¹²⁾

Ítem	Preguntas
A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?	
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?
7	¿Cuál es la precisión del resultado/s?
C/ ¿Son los resultados aplicables en tu medio?	
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

8.7 Anexo 7: Resultados de la valoración según CASPe⁽¹²⁾

Ítem	Art. 20
1	Sí
2	Sí
3	Sí
4	No
5	Sí
6	Sí
7	No
8	Sí
9	Sí
10	Sí
TOTAL	7/10 = 70%

8.8 Anexo 8: Ítems de valoración según CONSORT⁽¹³⁾

Sección / Tema	Ítem nº	Ítem de la lista de comprobación
Título y resumen		
	1 ^a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título
	1 ^b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase “ <i>CONSORT for abstracts</i> ”)
Introducción		
Antecedentes y objetivos	2 ^a	Antecedentes científicos y justificación
	2 ^b	Objetivos específicos o hipótesis
Métodos		
Diseño del ensayo	3 ^a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación
	3 ^b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación

Participantes	4 ^a	Criterios de selección de los participantes
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente
Resultados	6 ^a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)
Tamaño muestral	7 ^a	Cómo se determinó el tamaño muestral
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción
Aleatorización:		
Generación de la secuencia	8 a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones
Enmascaramiento	11 ^a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones
Métodos estadísticos	12 ^a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes (recomienda diagrama de	13 ^a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal
	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la

flujo)		aleatorización, junto con los motivos
Reclutamiento	14 ^a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo
Datos basales	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo
Números analizados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados
Resultados y estimación	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo
Análisis secundarios	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados a priori y los exploratorios
Daños (perjuicios)	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase "CONSORT for harms")
Discusión		
Limitaciones	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis
Generalización	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo
Interpretación	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes
Otra información		
Registro	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos
Protocolo	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible
Financiación	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores

8.9 Anexo 9: Resultados de la valoración según CONSORT

Ítems/ Artículos	Art. 21
1	Sí
2	Sí
3	Sí
4	Sí
5	Sí
6	Sí
7	Sí
8	Sí
9	Sí
10	Sí
11	Sí
12	Sí
13	Sí
14	Sí
15	No
16	Sí
17	Sí
18	No
19	Sí
20	Sí
21	Sí
22	Sí
23	Sí
24	Sí
25	Sí
TOTAL:	23 /25 = 92%

8.10 Anexo 10: Imágenes



Figura 2: Fotografías de la administración de células madre mesenquimales mediante inyección ⁽²¹⁾.



Figura 3: Fotografías de la evolución durante 30 días de una UPP tras la administración de células madre mesenquimales ⁽¹⁸⁾.

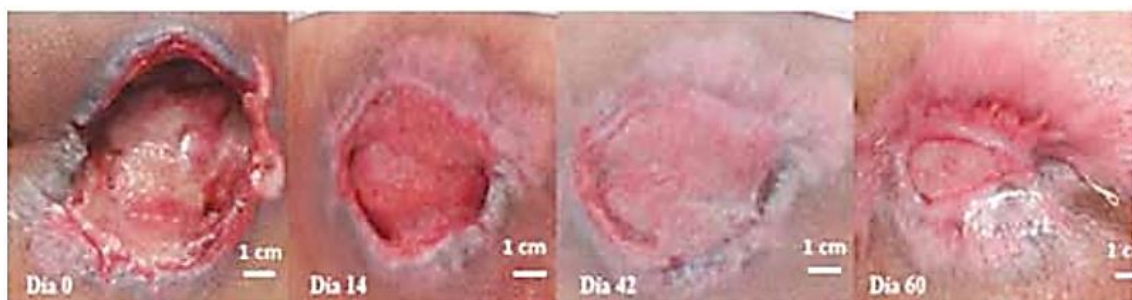


Figura 4: Fotografías de la evolución durante 60 días de una UPP tras la administración de células madre mesenquimales ⁽¹⁸⁾.