



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

IMPACTO DE LA EFICACIA DE TERAPIAS BIOLÓGICAS BASADAS EN CÉLULAS EN PACIENTES CON ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Estudiante: Nahiara Gordon Bazo

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro y Conrado Jorge
Finnigan

Soria, 7 de abril de 2024

Agradecimientos

En estas líneas me gustaría poder agradecer a todas aquellas personas que han estado conmigo durante todo el recorrido de mi grado universitario y especialmente en esta última etapa, de especial dureza y sacrificio tanto personal como académico.

En primer lugar, quiero agradecer a mis tutores del Trabajo de Fin de Grado y en especial a Diego Fernández Lázaro, gran docente y profesional, por su disposición, consejos, confianza y paciencia, sin su ayuda no hubiese sido posible.

En segundo lugar, a mis padres y hermano, pilares fundamentales de mi vida, el mérito de este trabajo también es suyo, por acompañarme durante todos los momentos de mis estudios. Por no dejarme caer nunca.

Por último, a mi abuela porque pueda verme por fin vestida de enfermera, te debo todo.

RESUMEN

Introducción: La diabetes *mellitus* es un desorden metabólico crónico que se caracteriza por tener niveles elevados de glucosa sérica. Entre las complicaciones que se pueden presentar se encuentra, el pie diabético que comprende la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos asociadas con anormalidades neurológicas y vasculopatía periférica de diversa gravedad, daño articular, dermatológico y de tejidos blandos (OMS, 2021). La capacidad de cicatrización en los pacientes diabéticos se ve disminuida, esto hace que dichas úlceras puedan cronificarse y no responder al tratamiento convencional. En este sentido se hace necesario contar con herramientas innovadoras como la terapia celular, procedente de la medicina regenerativa, usada como apósito biológico en el manejo de úlceras crónicas vasculares en extremidades inferiores rebeldes a otros tratamientos.

Objetivos: Revisar crítica y sistemáticamente la literatura actual sobre la eficacia de la terapia celular de células madre y plasma rico en plaquetas en heridas de difícil curación que requieren cuidados complejos como son las úlceras diabéticas.

Material y métodos: Se realizaron búsquedas sistemáticas en cuatro bases de datos (Cuiden, Scielo, Medline (PubMed) y Dialnet). La revisión se llevó a cabo siguiendo las directrices de Informes de Elementos Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) e incluyó originales en inglés y español con un diseño de ensayo controlado, terapia convencional o sin intervención o grupo de datos de comparación pre/post en el que se compararon las terapias celulares con un grupo control. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante el formulario cuantitativo McMaster. Se identificaron 107 estudios, de los cuales 5 cumplían los criterios establecidos y se seleccionaron para la presente revisión sistemática.

Resultados: Se incluyeron un total de 71 pacientes diagnosticados de diabetes *mellitus* tipo 2 con al menos una úlcera de pie diabético tratados con plasma rico en plaquetas y células madre. Los resultados mostraron tendencias significativas en la reducción del área de las úlceras. Se refirieron mejoras notables tanto en la epitelización como en la cicatrización de las úlceras. No se reportaron efectos adversos de gravedad tras la administración de la terapia celular.

Conclusiones: Las terapias biológicas basadas en células disminuyeron el área de afectación de las úlceras, aumentando el grado de epitelización, favoreciendo así la cicatrización de las úlceras de pie diabético. Se consideran un tratamiento seguro, aunque se demostraron algunos efectos adversos leves. Por todo lo anterior, pueden llegar a suponer una herramienta terapéutica eficaz, cuya aplicación clínica podría mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes, así como disminuir el coste de la atención sanitaria de los mismos.

Palabras clave: Úlceras de pie diabético, terapia celular, plasma rico en plaquetas, células madre.

INDICE

Introducción.....	1
Manifestaciones clínicas.....	1
Herramientas innovadoras para combatir las úlceras de pie diabético.....	3
Justificación.....	6
Objetivos.....	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	7
Metodología.....	7
Estrategia de búsqueda.....	7
Criterios de inclusión y exclusión.....	8
Evaluación de la calidad metodológica.....	8
Selección de estudios.....	10
Resultados.....	11
Características de los pacientes e intervención.....	11
Evaluación de resultados.....	11
Marcadores cutáneos.....	11
Tiempo de cicatrización.....	12
Seguridad y efectos adversos.....	12
Discusión.....	15
Implicaciones para la práctica enfermera.....	16
Conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	21

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complicaciones de la diabetes mellitus.....	2
Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica según Estudios Cuantitativos desarrollado por el Grupo de Investigación de Practica Basada en la Evidencia de Terapia Ocupacional de la Universidad de McMaster.....	9
Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática del efecto de la terapia celular sobre marcadores cutáneos, tiempo de cicatrización y efectos adversos en pacientes adultos pie diabético.....	13

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tratamiento convencional de la úlcera de pie diabético.....3

Figura 2. Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA).....10

LISTADO DE ABREVIATURAS

- ASC: Adipose-Derived Stem Cells
- BMMNC: Bone Marrow Mononuclear Cells
- BMMSC: Bone marrow-derived mesenchymal stem cells
- DeCS: Descriptores de Ciencias de la Salud
- DM: Diabetes Mellitus
- DMSO: Dimetilsulfoxido
- EA: Efecto adverso
- EAP: Enfermedad Arterial Periférica
- ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
- FID: Federación Internacional de Diabetes
- GC: Grupo Control
- GI: Grupo Intervención
- ITB: Índice Tobillo Brazo
- IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot
- MESH: Medical Subject Headings
- mL: Mililitros
- MO: Médula ósea
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PARP: Plasma Autólogo Rico en Plaquetas
- PARP-G: Gel de Plasma Autólogo Rico en Plaquetas
- PARP-P: Punción de Plasma Autólogo Rico en Plaquetas
- PD: Pie Diabético
- PRISMA: Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis
- PRP: Plasma Rico en Plaquetas
- PPP: Plasma Pobre en Plaquetas
- rpm: revoluciones por minuto
- RPMI: Roswell Park Memorial Institute
- SF: Suero fisiológico
- UPD: Úlcera de Pie diabético

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes *mellitus* (DM) es un desorden metabólico crónico que se caracteriza por tener niveles elevados de glucosa sérica. Se han propuesto dos mecanismos que explican la patogenia de la enfermedad: por una parte la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas obteniendo como resultado una producción insuficiente de insulina. Por otra, la resistencia endógena de las células a la acción de la insulina (1). La insulina es una hormona que regula la concentración de glucosa en la sangre, es decir, la glucemia (2). Los diferentes tipos de DM son: DM tipo 1, la destrucción de células beta provenientes del páncreas teniendo por consiguiente la deficiencia total de insulina; DM tipo 2, se caracteriza por presentar hiperglucemia, diversos grados de resistencia y deficiencia de insulina, y por último, DM gestacional, el rango de intolerancia a la glucosa que se presenta por primera vez durante el embarazo y que ocurre cuando la capacidad de secreción de insulina de una mujer no es suficiente para compensar la resistencia de insulina que se crea o por las hormonas antiinsulínicas secretadas por la placenta (1,2).

Las tasas de morbilidad señalan que hay globalmente de 340 a 536 millones de personas con DM, según las estadísticas de la Federación Internacional de Diabetes (FID) y que alrededor del 2040, se espera que estas cifras se incrementen de 521 a 821 millones respectivamente. Por tanto, se estima que la prevalencia mundial de la DM, que fue de 2,8% en el año 2000, aumentará a 10,4% en el 2040 (3). Por otro lado, los registros estadísticos de la Dirección Municipal de Salud en Banes, Cuba reportaron en el año 2021, una incidencia de DM de 182 casos, con predominio del sexo femenino (109), mientras que el sexo masculino solo aportó 40,1 % de los casos y las edades más representativas resultaron ser los grupos de 25 a 59 años y 60 a 65 años y más, con predominio también del sexo femenino (3). En España, estudios realizados con la misma metodología y con el mismo fin observaron que la prevalencia es del 13,8%. Estos niveles de prevalencia la convierten en una epidemia mundial (4).

1.1. Manifestaciones clínicas

En pacientes con DM, tras varios años de hiperglucemia mal controlada aparecen múltiples complicaciones, sobre todo vasculares, que afecta a los vasos pequeños (microvasculares), los grandes vasos (macrovasculares), o ambos (microvasculares y macrovasculares) (5) (Tabla 1).

Tabla 1. Complicaciones de la diabetes *mellitus*. Elaboración propia.

COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS		
CRÓNICAS		AGUDAS
MICROVASCULARES	MACROVASCULARES	
Retinopatía	Arteriosclerosis	Hipoglucemias
Nefropatía	Claudicación intermitente	Coma hiperosmolar no cetósico / estado hiperglucémico hiperosmolar
Neuropatía	Cambios tróficos en la piel Úlceras	Cetoacidosis diabética

Una de las complicaciones que puede causar una importante morbilidad en este tipo de pacientes es el llamado Pie Diabético (PD) que se define en el glosario del Consenso Internacional del Pie Diabético como una herida que penetra la piel en cualquier región por debajo del tobillo, en personas afectadas con diabetes y que incluye, además, la gangrena y la necrosis como resultado de la interacción de diferentes factores inducidos por la hiperglucemia mantenida y causas traumáticas previas, aunque el pie no presente lesiones (6). Por otro lado, *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) denomina el PD como una infección, ulceración o destrucción de tejidos del pie de una persona con DM diagnosticada actualmente o previamente, generalmente acompañada de neuropatía y/o Enfermedad Arterial Periférica (EAP) en la extremidad inferior (7). Presenta una incidencia anual del 2 %, que ocurre entre el 19 y el 34 % de los pacientes con DM a lo largo de su vida (5). La mayor prevalencia de ulceración del PD se presenta en América del Norte (13%) y la menor tasa se presenta en Oceanía (3%). La prevalencia de la úlcera de pie diabético (UPD) es relativamente más alta en África (7,2%) que en Asia (5,5%) y Europa (5,1%) (4). Poniendo la vista en los datos de España, el porcentaje es algo menor, aunque alarmante. Un 16% de los diabéticos lo padecerán a lo largo de su vida (8).

Una tríada patológica que consta de neuropatía, traumatismo con infección secundaria y enfermedad oclusiva arterial explican la fisiopatología de la UPD. La neuropatía periférica produce atrofia muscular intrínseca, que conduce a cambios anatómicos funcionales de formación de dedos en martillo y al desarrollo de zonas de alta presión en la superficie plantar del pie en las cabezas de los metatarsianos (6). Los traumatismos repetitivos al caminar, junto con la disminución de la sensibilidad y la propiocepción, predisponen la aparición de lesiones cutáneas al producir atrofia y dislocación de las almohadillas protectoras de grasa plantar, que llegan a occasionar ulceración e infección cuando no existe una protección adecuada de la piel o por el uso de calzado inadecuado (6).

1.2. Herramientas innovadoras para combatir las úlceras de pie diabético

La capacidad de cicatrización en los pacientes diabéticos se ve condicionada por la disminución en la liberación de factores de crecimiento entre otras causas, esto hace que dichas úlceras puedan cronificarse y no responder al tratamiento convencional (9). Los objetivos del tratamiento del PD se basan en lograr la cicatrización de los tejidos mientras se mantiene una funcionalidad y una carga de peso adecuadas para la deambulación. El tratamiento antibiótico de la infección, junto al desbridamiento o a la amputación del tejido y la descarga de la presión del pie hasta que se logre la curación, forman los principios esenciales del manejo de la UPD (6,10) (Figura 1).

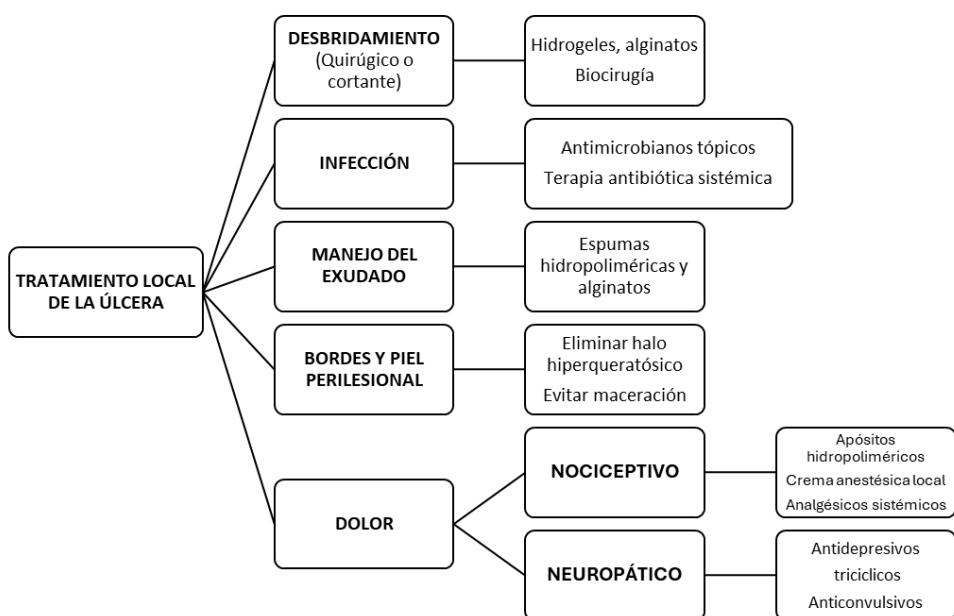


Figura 1. Tratamiento convencional de la úlcera de pie diabético. Elaboración propia modificado de Aragón-Sánchez et al. (10)

En este sentido se hace necesario contar con herramientas innovadoras como la terapia celular, procedente de la medicina regenerativa, usada como apósito biológico en el manejo de úlceras crónicas vasculares en extremidades inferiores rebeldes a otros tratamientos (11). La medicina regenerativa es una rama médica multidisciplinaria emergente de investigación y aplicaciones clínicas centrado en la reparación, reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar una función dañada por cualquier causa, incluyendo defectos congénitos, trauma y envejecimiento (12). Utiliza una combinación de varios procedimientos tecnológicos que van más allá del trasplante tradicional y las terapias sustitutivas. Incluyen el uso de moléculas, la terapia génica, el trasplante de células madre, la ingeniería de tejidos, y la terapia celular avanzada, entre

otros (12). La terapia basada en la utilización de células o terapia celular aborda el estudio de los diferentes mecanismos de reparación tras el trasplante de diferentes poblaciones de células madre que tienen la capacidad de autorrenovarse y dar lugar a varios tipos de células maduras funcionales. Se denominan “unidades de regeneración tisular” e incluye la utilización de productos basados en células para reparar y regenerar tejidos u órganos dañados como consecuencia de lesiones traumáticas, isquémicas, inflamatorias o degenerativas (13).

Para la terapia celular se refieren dos tipos de células madre: i) las células madre hematopoyéticas, que gracias a su capacidad para convertirse en cualquier tipo de célula se emplean para producir células sanguíneas; ii) las células mesenquimales estromales, que solo dan lugar a determinados tipos de células y que tienen una gran capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, y la posibilidad de regenerar tejidos (13).

Todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales las células transplantadas pueden mejorar o promover la regeneración de los tejidos y probablemente se ejecute más de uno de estos mecanismos: i) transdiferenciación celular o fusión celular; ii) efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación por las células de diferentes moléculas solubles o citocinas con acciones específicas, que incluyen varios factores de crecimiento; iii) mantenimiento de autorrenovación, proliferación y funciones; iv) efecto antiinflamatorio; v) inhibición de la apoptosis; vi) incremento de la vascularización del tejido dañado; vii) citoprotección y estimulación de las células sanas presentes en la región lesionada, incluyendo las que pueden estar en un estado quiescente en un área (12).

1.2.1 Células madre hematopoyéticas

Plasma autólogo rico en plaquetas

El plasma autólogo rico en plaquetas (PARP) se utiliza cada vez con más frecuencia para acelerar los procesos de regeneración tisular; se define como una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal, obtenida mediante centrifugación (14). El uso de plasma rico en plaquetas (PRP), puede mejorar la cicatrización de heridas a través de la formación de una barrera plaquetaria que proporciona hemostasia y la secreción de proteínas biológicamente activas, incluyendo factores de crecimiento. El PARP, puede aplicarse infiltrado o en forma de gel, manteniendo el entorno de la herida húmedo (14).

La obtención de PARP se realiza mediante kits desechables con “técnica cerrada”: se carga en una jeringa de 50 centímetros cúbicos, 3 mililitros (mL) de anticoagulante y

se extrae del paciente 32 mL de sangre; ésta se somete a un proceso de centrifugado, del que se obtiene: en la parte superior Plasma Pobre en Plaquetas (PPP), en la parte intermedia una capa leuco-plaquetaria, es decir, PARP y en la parte inferior hematíes. Se realiza infiltración con PARP en 5 o 6 zonas de cada lesión, incluyendo bordes, lecho de la herida y base de los dedos en los casos de isquemia. El plasma sobrante (plasma pobre) lo aplicaremos en forma de gel. Tras esto, se procede a protección con vendaje algodonado durante 4 días, recomendando no deambular ni apoyar sobre el pie afecto en caso de extremidades, después continuar las curas cada 48 horas con intención de no interferir con el PARP (14).

Células madre de médula ósea

La otra vía de acción es mediante las células madre que se obtienen de la médula ósea (MO) a través de punción de huesos planos como puede ser el esternón o la pelvis. Se obtiene 10 mL de médula ósea que se deposita en tubos Vacutainer® heparinizados y se transportan inmediatamente al laboratorio para proceder al aislamiento. Las células mononucleares de médula ósea o *bone marrow mononuclear cells* (BM-MNC) se separan por gradiente de concentración utilizando Ficoll-Hypaque a 1500 revoluciones por minuto (rpm) durante 30 minutos, posteriormente lavadas en *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1640 al 10 % de suero fetal bovino (SFB) a 1800 rpm durante 8 minutos. Finalmente, fueron suspendidas en RPMI/Suero fisiológico (SF) al 10% (15). La solución resuspendida fue sometida: primero a un recuento de células mononucleares totales, mediante método de cámara de Neubauer; segundo al análisis de viabilidad celular, mediante método azul de tripano; y tercero a criopreservación en dimetil-sulfoxido (DMSO) al 10 % a -80 °C hasta su posterior utilización (15).

1.2.2 Células madre mesenquimales

Células madre de tejido adiposo

Las células madre derivadas del tejido adiposo o *Adipose-Derived Stem cells* (ASC) son células adultas que tienen la capacidad de diferenciarse en células derivadas de cualquiera de las tres capas embrionarias (16). La zona donante ideal es el área abdominal en la región infraumbilical, además de la cara interna de brazos y muslos. La obtención de las ASC consiste en realizar una liposucción manual con formula anestésica de Klein modificada, mediante cánulas romas conectadas a jeringas de aspiración en las que se practica vacío con freno. Se trasvasa a tubos de laboratorios donde se centrifuga (16). El centrifugado da origen a 3 capas. La superior, compuesta por triglicéridos, ácidos grasos libres y adipocitos rotos que se eliminan mediante capilaridad; la inferior, de anestésico local, solución salina y células hemáticas que se desechan mediante drenaje

gravitacional; y la media, que incluye el parénquima de adipocitos más el estroma, donde se alojan las células madre adultas multipotenciales (16).

2. JUSTIFICACIÓN

La DM es una enfermedad crónica con una alta prevalencia en todo el mundo. Una de las mayores complicaciones que puede sufrir una persona que padece esta afección es la aparición de las llamadas UPD las cuales son una causa común de hospitalización en estos pacientes (9). Representan una importante carga en los sistemas sanitarios y por su naturaleza requieren de una atención continuada por parte de los sanitarios. Los profesionales de enfermería son los encargados de aportar continuidad en los cuidados de los usuarios que lo requieran mediante las consultas de atención primaria o especializada.

Las prácticas de Enfermería en cuanto a úlceras diabéticas se refieren, abarcan desde el control metabólico, el seguimiento y cuidado de los pies hasta la propia cura de las úlceras ya formadas. Las terapias biológicas basadas en células son un enfoque prometedor y novedoso en cuanto a la cura de lesiones crónicas (15). Según el Código Deontológico de la Enfermería los profesionales deben estar en conocimiento de las nuevas estrategias terapéuticas que presente la comunidad científica (17). Para la aplicación de estas terapias se necesitan enfermeros especializados tanto en la preparación, la posterior monitorización y la respuesta por parte de los pacientes.

Por todo esto, en este trabajo de fin de grado se examinan los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia celular basada en células en el tratamiento de UPD los cuales me aportan un conocimiento novedoso y actualizado como futura profesional de la Enfermería y que se postulan como una estrategia innovadora y efectiva que se debe conocer para poder desarrollarlo en el ámbito de la práctica profesional en el día de mañana.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Revisar crítica y sistemáticamente la literatura actual sobre la eficacia de la terapia celular de células madre y plasma rico en plaquetas en heridas de difícil curación que requieren cuidados complejos como son las úlceras diabéticas.

3.2. Objetivos específicos

- Evaluar la respuesta de las úlceras de pie diabético a los diferentes tratamientos mediante los biomarcadores cutáneos.
- Determinar el tiempo de cicatrización de las heridas crónicas debidas a la diabetes mellitus.
- Analizar el perfil de seguridad de la terapia de células biológicas empleadas en el tratamiento de úlceras de pie diabético.

4. METODOLOGIA

4.1. Estrategia de búsqueda

El proyecto de investigación se ha llevado a cabo tomando como referencia las guías *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA) (18) y también se ha utilizado el modelo de preguntas PICOS (19) para la definición de los criterios de inclusión. Siendo P (Población / *Population*): “pacientes adultos diagnosticados de DM tipo 2 que presenta UPD de difícil cicatrización que requieren cuidados complejos”. I (Intervención / *Intervention*): “terapia biológica de células o terapia celular: plaquetas y/o células madre procedentes de MO”. C (Comparación / *Comparators*): “mismas condiciones con placebo, terapia convencional, terapia simulada o sin intervención o grupo de datos de comparación pre/post”. O (Resultados / *Outcomes*): “marcadores cutáneos (área, volumen, epitelización/cicatrización, amputación), tiempo de cicatrización (tiempo total de cierre de la UPD) y efectos adversos (EA) del tratamiento”.

La búsqueda se realizó en las bases de datos CUIDEN plus, Scielo, Medline (PubMed) y Dialnet a las que se accedió mediante los recursos facilitados por la biblioteca de la Universidad de Valladolid durante los meses de septiembre a noviembre de 2023. Se incluyeron publicaciones de los últimos 5 años, dada la novedad de los tratamientos de terapias biológicas en este tipo de heridas. En los términos utilizados para la búsqueda se incluyeron Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (20) junto con *Medical Subject Headings* (MesH) (21) además de palabras libres relacionadas con las úlceras de pie diabético, las úlceras crónicas y los diferentes tratamientos (Anexo I): *ulcer* (úlcera), *diabetic foot ulcer* (úlcera de pie diabético), *bone marrow* (médula ósea), *stem cells* (células madre), *platelet-rich plasma* (plasma rico en plaquetas), *wound healing* (cicatrización), *skin regeneration* (regeneración). Se utilizaron los operadores booleanos AND y OR como unión entre los términos usados. Posteriormente, con el fin de acotar

más la búsqueda se aplicaron una serie de filtros en las bases de datos, como *Clinical Trial*. En el Anexo II se detallan las secuencias de búsquedas utilizadas.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

Para la elección final de los artículos se aplicaron una serie de criterios de inclusión con el objetivo de facilitar la búsqueda y de seleccionar aquellos que se consideraron más adecuados: i) adultos diagnosticados de DM tipo 2 que padecen UPD; ii) estudios con PRP en UDP y de difícil cicatrización; iii) estudios con células madre de MO utilizadas para tratar úlceras diabéticas; iv) ensayos clínicos, ensayos randomizados y no randomizados y, estudios longitudinales, estudios diseñados pre-test/post-test (excluyendo revisiones, notas y otros); v) artículos originales; vi) estudios publicados en español, inglés y portugués; vii) estudios disponibles desde el año 2019 hasta la actualidad.

Por el contrario, los criterios de exclusión empleados fueron: i) estudios que utilicen las células madre o el PRP para otro fin diferente al tratamiento de la enfermedad ulcerosa; ii) terapias distintas a las ya referidas para la cura de úlceras crónicas; iii) estudios no realizados con humanos; iv) revisiones bibliográficas, sistemáticas, metaanálisis y/o editoriales; v) artículos publicados antes del 2019.

4.3. Evaluación de la calidad metodológica

Se emplea el Formulario de Revisión Crítica para Estudios Cuantitativos desarrollado por el Grupo de Investigación de Práctica Basada en la Evidencia de Terapia Ocupacional de la Universidad de McMaster (McMaster) (22). Se trata de un sistema que trata de identificar la calidad metodológica de los artículos seleccionados mediante una serie de ítems que miden las diferentes propiedades de los estudios. A continuación, se presentan los 16 ítems que contiene este formulario: exposición clara del propósito del estudio (ítem 1); literatura relevante (ítem 2); adecuación del diseño del estudio (ítem 3); descripción detallada de la muestra (ítem 4); justificación del tamaño de la muestra (ítem 5); instrumentos de medición confiables y válidos (ítems 6 y 7); descripción detallada de la intervención (ítem 8); contaminación y cointervención (ítems 9 y 10); resultados estadísticamente significativos (ítem 11); apropiados métodos de análisis (ítem 12); importancia clínica (ítem 13); abandonos (ítem 14); conclusiones apropiadas (ítem 15),y sesgos (ítem 16). Las preguntas se responden con SI=1 y NO=0 y las puntuaciones se clasifican en: calidad metodológica pobre (≤ 8); calidad metodológica

aceptable (9-10); calidad metodológica buena (11-12); calidad metodológica muy buena (13-14), y calidad metodológica excelente (≥ 15) (22).

La calidad metodológica de los estudios evaluados mediante el formulario McMaster (22) obtuvo puntuaciones entre 12 y 14 puntos, representando una calidad mínima de 75% y una calidad máxima de 87.5% (Tabla 2). De los 5 estudios 3 alcanzaron una calidad “muy buena” y 2 “buena”. No se excluyeron artículos por no alcanzar el umbral mínimo.

Tabla 2. Evaluación de la calidad metodológica según Estudios Cuantitativos desarrollado por el Grupo de Investigación de Práctica Basada en la Evidencia de Terapia Ocupacional de la Universidad de McMaster (22)

Estudio y año	ítems																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Askø et al. (26) 2022	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	12	75	B
Torre et al. (24) 2020	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	12	75	B
Lu D., et al. (27) 2019	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	14	87.5	MB
Orellano et al. (23) 2021	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	14	87.5	MB
Smith et al (25) 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	13	81.25	MB

Abreviaturas: (T) total de ítems cumplidos, (1) Criterio cumplido, (0) Criterio no cumplido, (CM) calidad metodológica, (B) bueno, (MB) muy bueno, (ítem 1) exposición clara del propósito del estudio, (ítem 2) literatura relevante, (ítem 3) adecuación del diseño del estudio, (ítem 4) descripción detallada de la muestra, (ítem 5) justificación del tamaño de la muestra, (ítem 6) tamaño de la muestra, (ítem 7) ética y consentimiento, (ítem 8) descripción detallada de la intervención, (ítem 9) contaminación, (ítem 10) cointervención, (ítem 11) resultados estadísticamente significativos, (ítem 12) apropiados métodos de análisis, (ítem 13) importancia clínica, (ítem 14) abandonos, (ítem 15) conclusiones apropiadas, (ítem 16) sesgos.

4.4. Selección de estudios

Se identificaron inicialmente 107 registros en total. Entre ellos, se eliminaron 39 duplicados. Cincuenta registros fueron excluidos por no estar relacionados con el tema del estudio. Las razones para las exclusiones después de la revisión de texto completo fueron resultados inadecuados además de un estudio realizado en animales, y los 5 estudios (23-27) restantes se incluyeron en la presente revisión sistemática.

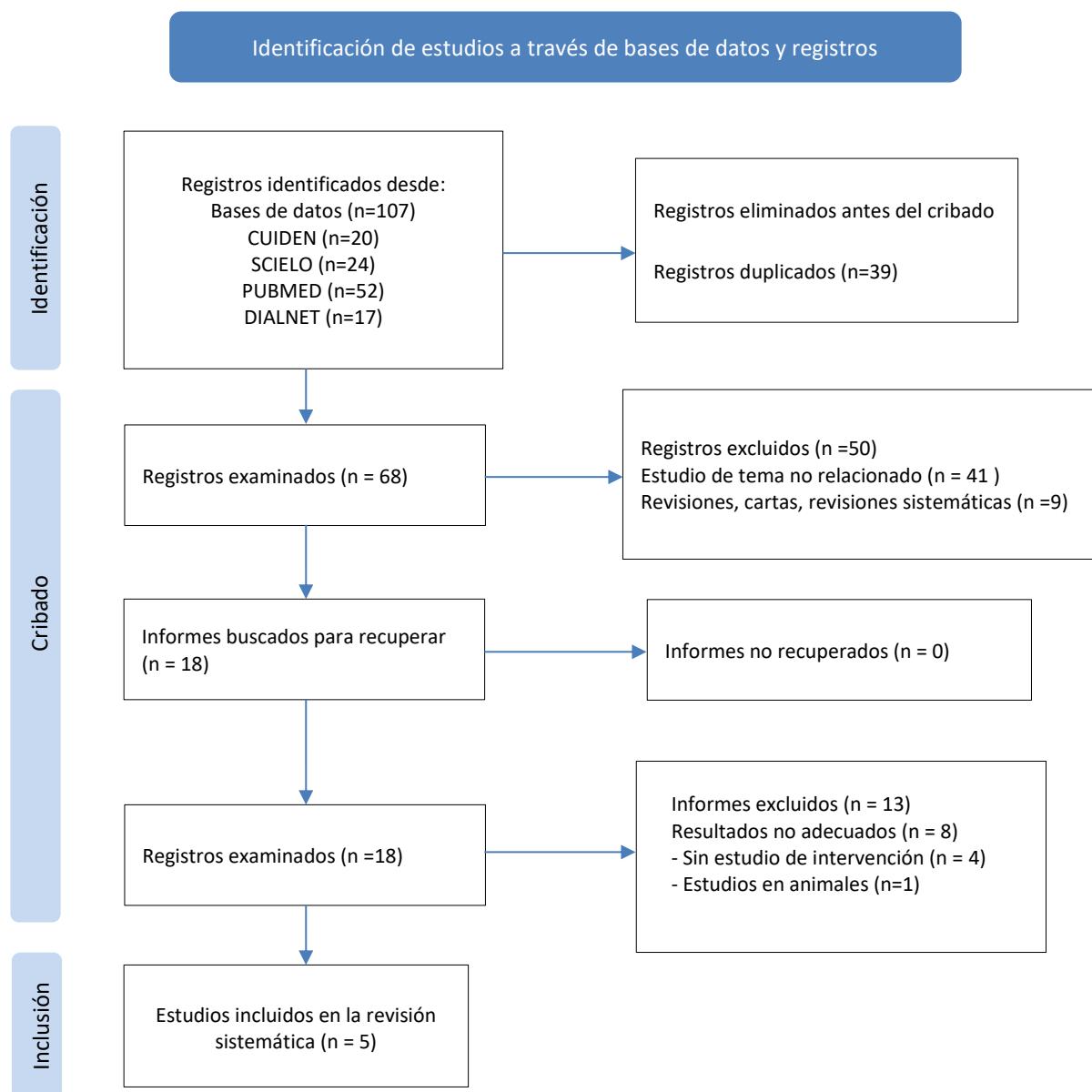


Figura 2. Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA)

5. RESULTADOS

5.1. Características de los pacientes e intervención

El total de pacientes con UPD incluidos al inicio en los estudios fue de 71 participantes. Todos eran mayores de 18 años diagnosticados de diabetes tipo 2 realizado según el Estándar de Diagnóstico de Diabetes tipo 2 de la OMS (2) y con al menos una UPD por extremidad inferior. Se incluyeron tres estudios con PARP (la preparación fue de gel y punción-gel en el primero (23), solo gel de PARP en el segundo (24) y solo punción en el tercero (25)) y dos estudios con células madre (el primero utilizaba únicamente células madre mesenquimales derivadas de MO o *bone marrow mesenchymal stem cells* (BM-MSc) (26) y el segundo BM-MSc y BM-MNc (257)). En el ensayo clínico aleatorizado (ECA) de PARP se excluyó a aquellos participantes cuyo índice tobillo-brazo (ITB) fuera < 0,30 (25) del mismo modo se excluyeron en el ECA de Lu. D et al. (27) aunque en este último también se excluyó a aquellos que su ITB > 0,60. Todos los estudios descartaron a pacientes con algún tipo de infección activa no controlada en el lecho de la úlcera. Tanto en el ensayo de Smith OJ. et al. (25) como en el de Orellano P. et al. (23) se excluyeron a los participantes que tuvieran insuficiencia hepática o renal, mientras que en el estudio de Lu D. et al. (27) solo se excluyeron si la insuficiencia renal estaba en un estadio grave.

5.2. Evaluación de resultados

Se realizó una tabla, Tabla 4 de los diferentes estudios seleccionados organizándola en: autor/es, año, fecha de publicación y país, situación de los participantes, diseño del estudio, método de intervención y sus resultados, y finalmente las conclusiones de cada ensayo.

5.3. Marcadores cutáneos

Cuatro estudios (23-26) evaluaron la eficacia de la terapia de células biológicas en cuanto a la reducción del área de la herida crónica al iniciar y al finalizar el tratamiento. Las úlceras tratadas con PARP-PG y PARP-G (23) consiguieron una reducción significativa ($p < 0,05$) del área teniendo en cuenta que los pacientes fueron tratados previamente sin lograr avances en el proceso de cicatrización. Además, en el estudio conducido por Smith OJ. et al. de heridas tratadas solo con PARP-P (25) hubo una diferencia significativa en el volumen y el tamaño de la semana 0 del grupo de control (GC) en comparación con el grupo de PARP ($p < 0,05$) lo que indica que los grupos no coincidieron de manera justa en cuanto al tamaño de la herida a pesar de la asignación al azar. Tanto en la epitelización como en la cicatrización hubo aumentos no

significativos ($p > 0,05$) en tres de los estudios (23-26). El tratamiento con células madre no puede reducir significativamente la tasa de amputación (27).

5.4. Tiempo de cicatrización

Dos de los estudios (24,25) examinaron el tiempo medio de cicatrización de las heridas tanto con PARP-G como con PARP-P. sin embargo no hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la curación en la prueba de rango logarítmico ($p > 0,05$) (25).

5.5. Seguridad y efectos adversos

Los EA se encontraron más en los grupos de intervención (GI) con respecto a los GC, y más en los ensayos con células madre (26,27). Sin embargo, ninguno fue calificado como EA grave y la mayoría desapareció tras la primera intervención. Los efectos adversos más reportados en aquellos pacientes a los que se les suministraron fármacos biológicos fueron edema (27) e infección (25) en la zona de la úlcera (que remitió tras la aplicación de antibióticos), seguidos de exudado (26) en el área afectada por la ulceración que se solventó con un cambio de apósito, y por último maceración en la zona perilesional (24) de la herida.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática del efecto de la terapia celular sobre marcadores cutáneos, tiempo de cicatrización y efectos adversos en pacientes adultos pie diabético. Elaboración propia.

Primer autor, año de publicación y país	Participantes (tamaño y características de la muestra inicial, abandonos y tamaño de la muestra final)	Diseño del estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Askø Andersen J. et al., (26), 2022, Dinamarca	n = 2 (2 ♂) Edad (rango): 68-70 años. GBM-MSc n = 2 Media en el retraso de la cicatrización de 47 semanas Supervisión completa Retiradas del estudio: 0	Estudio abierto, prospectivo no aleatorizado 1:1 de prueba de concepto	20 semanas de seguimiento 1 vez $10.6 * 10^6$ BM-MSCs / 3 cm ²	↓ el tamaño del área de las UPD. ↑ epitelización de la herida. # cicatrización 2 EA (exudado)	A pesar del EA común encontrado la nueva formulación BM-MSC tópica es una opción de tratamiento segura y efectiva para las UPD.
De la Torre, M. et al., (24), 2020, España	n = 4 (4 ♂) Edad (rango): 56-71 años. GPARP-G n = 4 Media en el retraso de la cicatrización de 74 semanas Supervisión completa Retiradas del estudio: 1	Estudio prospectivo cuasiexperimental.	10 semanas de seguimiento 1 vez/semana 30mL de sangre. 1 centrifugación. 7-8 mL de PRP. Gel: PRP + cloruro cálcico a 38 °C.	↓ del área de la herida. ↑ epitelización ↓ tiempo medio de cicatrización. 1 EA (maceración)	El PRP regenera el tejido y consigue reducir el tiempo para la completa epitelización y cierre de UPD refractarias a tratamiento convencional.
Lu D. et al., (27), 2019, China	n = 41 (♂ ♀) Edad (rango)= 40-70 años GBM-MSc n=20 extremidades GBM-MNc n=21 extremidades GC n= 41 extremidades	Ensayo unicéntrico, doble ciego, aleatorizado 1:1:1 y controlado con placebo.	3 años de seguimiento. 1 vez. $9.3 \pm 1.1 * 10^8$ BM-MSc / 20 mL $9.6 \pm 1.1 * 10^8$ BM-MNc /20 mL	↑* tasa de curación de las UPD ↔ epitelización de UPD. ↓tasa de amputación	En comparación con la terapia convencional la terapia con BM-MSc y las BM-MNc promueve el flujo sanguíneo, la curación de las úlceras y reduce la recurrencia de

	Grado IV según la clasificación de Fontaine ²¹		VI 0,5 a 1 ml de BM-MSc o BM-MNc por sitio. Mismo volumen de placebo al GC.	3 EA (edema)	úlceras y la amputación en un plazo de 9 meses.
Orellano P. et al., (23), 2021, Uruguay	Supervisión completa Retiradas del estudio: 12 n = 6 (4 ♂ y 2 ♀) Edad (rango): 42- 63 años GPARP-PG n = 3 GPARP-G n = 3 Media en el retraso de la cicatrización de 94 semanas.	Estudio abierto, prospectivo, observacional no aleatorizado.	12 semanas de seguimiento 1 vez/semana. 15-50 mL de sangre. 2 centrifugaciones. PRP 1/3 Vsangre Gel: PRP + gluconato de calcio al 10% a 37 °C.	↓* del área de la úlcera ↑ porcentaje de cicatrización de la superficie de la UPD ↑ tasa de epitelización de las úlceras No se registraron efectos adversos graves.	Las UPD resistentes al tratamiento estándar mejoraron su epitelización tras la aplicación del PRP autólogo sin efectos adversos.
Smith OJ. et al, (25), 2020, Reino Unido	n = 12 (83% ♂ y 17% ♀) Edad (rango): 35-78 años GPARP-P n=6 (83,33% ♂ y 16,67% ♀) GC n=6 (66,67% ♂ y 33,34% ♀) Media en el retraso de la cicatrización de la herida de 49 semanas Supervisión completa Retiradas del estudio: 0	Ensayo controlado aleatorizado 1:1:1	12 semanas de seguimiento 1 vez/semana 52 mL sangre completa + 8 mL de ácido dextrosa citrato de adenosina. Hematócrito al 8%. GC: atención podológica estándar para heridas semanalmente	↓ tamaño del área de la herida ↑ porcentaje de cicatrización de la superficie de la UPD. ↔ tiempo de cicatrización # volumen 3 EA (infección)	No hubo diferencias entre ninguno de los grupos en términos de resultados clínicos. Este ensayo no permite recomendaciones sobre la efectividad clínica de estos tratamientos y se requiere un ECA más amplio para evaluar su eficacia.

Abreviaturas: GC: grupo control; GPARP: grupo plasma rico en plaquetas; PARP: plasma rico en plaquetas; GPARP-PG: grupo punción y gel de plasma rico en plaquetas; GPARP-G: grupo gel de plasma rico en plaquetas; BM-MSc: células madre mesenquimales procedentes de médula ósea; BM-MNc: células mononucleares derivadas de médula ósea; EA: efecto adverso, UPD: úlcera de pie diabético; VI vía intramuscular; ↑: aumento; ↓: disminución; ↑*: aumento estadísticamente significativo; ↓*: disminución estadísticamente significativa; ↔: sin diferencia significativa; #: mejoría; **: mejoría estadísticamente significativa.

6. DISCUSIÓN

En la presente revisión se ha evaluado de manera sistemática el potencial de las terapias celulares en pacientes diagnosticados de DM tipo 2 que sufren UPD y que requieren cuidados complejos. De manera general, los resultados obtenidos indican tendencias significativas en la reducción del área de las úlceras (23-27). Se refirieron mejoras notables tanto en la epitelización como en la cicatrización de las UPD (23,24,26). No se ha demostrado una evidencia clara de la disminución del tiempo de cicatrización (25). No se reportaron efectos adversos de gravedad, aunque se produjeron efectos adversos leves como edemas e infección tras la administración de la terapia celular (24-27).

En cuanto a los aspectos físicos de la UPD la reducción del área de la herida junto con la disminución del volumen fueron los datos clínicos más relevantes (23-26), aunque también observamos un descenso sustancial del tiempo medio de cicatrización (23,24) lo que confirma las observaciones de Rodríguez-Valiente et al. (11). En todos los pacientes se produjo una reducción de las áreas ulcerosas, aumento del tejido de granulación, la contracción y aproximación de los bordes de la herida y la epitelización (23-27). En este marco, los datos biológicos aportados por 2 estudios (28,29) conducidos por Insausti et al. muestran efectos relevantes sobre la migración de queratinocitos y los posibles mecanismos moleculares implicados en el proceso de epitelización. En este sentido, se percibe un aumento de expresión en los marcadores de activación temprana de queratinocitos, queratinas 6, 16 y 17 (30). Se observó un desequilibrio en genes relacionados con el ciclo celular con disminución en la expresión de proteínas de la familia del retinoblastoma (Rb, p107 y p130) y aumento de la expresión de CDC2, ciclina B1, ciclina D2, ciclina A2, ciclina F y ciclina M4, promoviendo el aumento de los complejos CDC2/ciclina B1 y CDC2/ciclina A2 que promueven las transiciones G1/S y G2/M en el ciclo celular, sumado a la disminución de la expresión de CHES1 y WEE1, ambos puntos reguladores del ciclo celular, los autores Muñoz M. et al. (30) observaron el perfil de expresión de genes que promueven el fenotipo hiperproliferativo. Aunque estos datos no han sido estudiados en pacientes con patología metabólica como es la DM y afecciones concomitantes derivadas de la misma (9).

Las terapias biológicas basadas en células no están libres de producir EA. En los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se encontraron EA de carácter leve y de aparición rápida tras la administración de los productos biológicos provocando un empeoramiento no significativo en la úlcera inicial (24-27). Se mostraron más comunes en aquellos en los que se utilizaron células madre aunque sin llegar a producirse EA graves (26,27) resultados que coinciden con el estudio sobre la

infusión de células madre mesenquimales para el tratamiento de la Epidermólisis Bullosa Distrófica Recesiva donde la administración fue correctamente tolerada sin que se produjeran EA graves. Los EA descritos fueron de intensidad leve y desaparecieron tras 24 horas (31). Los riesgos teóricos asociados a las BMN-MSc incluirían la susceptibilidad a las infecciones, dados sus efectos inmunosupresores, la embolia de las células por secreción de factor tisular y otras proteínas de activación de la coagulación, las zoonosis asociadas a los reactivos de los cultivos celulares, la inmunogenicidad aguda o crónica de las propias células y el potencial neoplásico debido a la capacidad proliferativa de las BMN-MSc (31).

Fortalezas y limitaciones

La autora de esta revisión reconoce algunas limitaciones. En primer lugar, un número limitado de manuscritos cumplió los criterios de inclusión. En segundo lugar, es que la alta heterogeneidad de los resultados impide el metaanálisis y además hace tomar con cautela los resultados expuestos en la presente revisión. No obstante, el enfoque sistemático siguió el método PRISMA (18), la búsqueda se realizó utilizando cuatro bases de datos importantes en la temática de estudio (CUIDEN plus, Scielo, Medline (PubMed) y Dialnet). Asimismo, se utilizó la herramienta de valoración de la calidad metodológica de McMaster (22) con el fin de garantizar que todos los registros seleccionados cumplieran los criterios mínimos de calidad.

7. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA ENFERMERA

La enfermera tiene un conocimiento especializado en el cuidado de heridas y desempeña un papel crucial en la promoción de la curación y prevención de complicaciones. Una de las principales responsabilidades de una enfermera en el cuidado de estas es: evaluarla y determinar el mejor curso de acción para su tratamiento. Esto implica realizar una examinación, determinar su gravedad y si se requieren medidas adicionales (32). De igual manera, las enfermeras también son responsables de garantizar que se sigan los protocolos adecuados de limpieza y desinfección de heridas. Esto implica limpieza de manera adecuada para prevenir infecciones y promover la cicatrización. También pueden hacer un seguimiento regular de la herida y asegurarse de que el paciente esté siguiendo las instrucciones y cuidados necesarios (32).

Este es uno de los motivos por los que estos profesionales de la salud deberían implicarse en la investigación de estos nuevos agentes terapéuticos desde el principio. Es muy posible que la “era celular” alcance a muchas otras enfermedades (33). Hoy más

que nunca, se necesita la ayuda inequívoca de la enfermería, por lo que se hace imprescindible su formación, ya que la terapia celular está demostrando que puede ser muy útil para mejorar la cicatrización, y esto es un punto vital también para otros cuidados, como la mejoría de heridas, úlceras de decúbito, pies diabéticos, entre otras patologías cuya cura histórica y funcionalmente pertenece a los profesionales de enfermería (33).

8. CONCLUSIONES

- La terapia celular para el tratamiento de úlceras de pie diabético se conforma por plasma rico en plaquetas y células madre que son terapias biológicas que suponen una nueva estrategia para el tratamiento del pie diabético.
- La terapia celular reduce el área de afectación de las úlceras de pie diabético.
- Las terapias biológicas celulares aumentan el porcentaje de epitelización en úlceras de pie diabético.
- El plasma rico en plaquetas y las células madre consiguen reducir el tiempo de cicatrización de las heridas crónicas como las úlceras de pie diabético.
- Las terapias biológicas basadas en células son seguras, no exentas de efectos adversos leves demostrando una elevada seguridad.
- El contenido expuesto permite demostrar la eficacia de las terapias biológicas basadas en células en patologías como úlceras de pie diabético que corresponden a los profesionales enfermeros histórica y funcionalmente.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Zambrano Párraga EJ, Lozado Munzon AM, Molina Verdugo JJ, Mantilla Vicuña MA. Diabetes Mellitus. En: Caichug Rivera DM, editor. Salud Pública Con-Ciencia. 1^a ed. La Plata: Juan Carlos Santillán Lima; 2022. p.181-217
2. World Health Organization. Diabetes [Internet]. Ginebra; 2023 [citado 23 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Sánchez Delgado JA, Sánchez Lara NE. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. Rev Finlay. 2022; 12(2):168-176
4. Durán-Sáenz I, Espinosa-Villar S, Martín-Diez D, Martín-Diez I, Martínez-Valle R, Val-Labaca AE. Conocimiento, actitud y práctica sobre pie diabético en pacientes o sus cuidadores en cirugía vascular. Gerokomos. 2021; 32(1): 57-62
5. Bonel Torrero CB. Complicaciones de la diabetes mellitus. Rev Sanit Investig. 2023; 4(4): 183
6. Arias- Rodríguez FD, Jiménez-Valdivienzo MA, del Cisne-Ríos-Criollo K, Murillo-Araujo GP, Toapanta-Allauca DS, Rubio-Laverde K, et al. Pie diabético. Actualización en diagnóstico y tratamiento. Revisión bibliográfica. Angiología. 2023; 75(4): 242-258
7. van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, Lipsky BA, Hinchliffe RJ, Game F et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. Diabetes Metab Res Rev. 2020; 36(1): e3268
8. Jiménez Díaz MG. Uso de la miel tópica en el tratamiento de pacientes con úlceras de pie diabético. Rev Enferm Vasc. 2023; 5 (8):15-22
9. Barreiro García L, Magallón Martinez L, Magallón Martínez A, Martinez Cisneros SP, Soriano Juste M, Cerrada Enciso A. Avanzando paso a paso. Protocolo para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético con plasma rico en plaquetas. Rev Sanit Investig.2021; 2(3):29
10. Aragón-Sánchez FJ, Lázaro-Martínez JL, Torres de Catro OG, Münter C, Price P, Rigrok-van der Werven W, et al. Valoración y cuidado de pacientes con úlcera de pie diabético. Guía de consulta. Madrid: Coloplast Productos Médicos, 2007. Disponible en: <https://www.coloplastprofessional.es/globalassets/hcp/pdf-file/v2/spain/wsc/guia-cuidado-paciente-con-pie-diabetico.pdf>
11. Rodríguez-Valiente M, García-Hernández AM, Almansa-Saura S, Bernabé-García A, Blanquer-Blanquer M, Liarte-Lastra S, et al. Terapia celular con membrana amniótica para la epitelización de úlceras complejas de pie diabético. Enferm Dermatol. 2020; 14(39): 36-43
12. Hernández-Ramírez, P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009; 25(1)
13. Moraleda-Jiménez JM, Prósper-Cardosos F, Martínez-Pérez S, Zapata-González A, García-Olmo D, Sánchez-Guijo F, et al. Libro Blanco de la Terapia Celular en España. 1^a ed. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia; 2019
14. Aguaviva Bascuñana J, Morera Tardós P, Villas Sender M, Laiglesia Más PC, Laguna Olmos P, Pardo Vaquero C. Regeneración tisular a partir de plasma autólogo rico en plaquetas, en úlceras e isquemia crónica. Enfermería científica Altoaragonesa. 2019; 15(13): 15-20

15. Amaru R, Miguez H, Quispe T, Quisbert E, Miranda A, Mamani J et al. Terapia celular para el tratamiento de úlceras crónicas. Rev Med La Paz. 2016; 22(1): 20-26
16. Tamayo Carbón AM, Escobar Vega H, Cuastumal Figueroa DK. Alcance de las células madre derivadas de tejido adiposo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2021; 37(2): e1237
17. Organización Colegial de Enfermería. Código deontológico de la Enfermería Española [Internet]. Madrid; 1989 [citado en 18 octubre 2023]. Disponible en: https://www.consejogeneralenfermeria.org/pdfs/deontologia/codigo_deontologico.pdf
18. 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. 2021; 74(9): 790-799
19. Cañón M, Buitrago-Gómez Q. La pregunta de investigación en la práctica clínica: guía para formularla. Rev Colomb Psiquiatr. 2018; 47 (3): 193-200.
20. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [Internet]. Sao Paulo: BIREME / OPS / OMS, 2023 [citado 14 septiembre 2023]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
21. National Library of Medicine. Fact sheet: medical subject Headings (MeSH) [Internet]. Bethesda: National Institutes of Health [citado 14 septiembre 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
22. Law M, Stewart D, Lette I, Pollock N, Bosch J, Westmorland M. Instrucciones para el Formulario de Revisión Crítica. Estudios Cuantitativos. McMaster University [Internet]. Canadá; 1998 [citado 16 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/32656883/instrucciones-para-el-formulario-de-revision-cra-tica-canchild->
23. Orellano P, Torres Negreira M, Colombo A, Lamela N, Saliwonczyk D, Berro M, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. Rev Méd Urug. 2021; 37(3): e37302
24. de la Torre Barbero MJ, Estepa Luna MJ, Rubio Moreno J. Uso del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de las úlceras de Miembro Inferior. Estudio piloto. Rev enferm vasc. 2020; 3(6): 15-21
25. Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: a feasibility-randomised controlled trial. Int Wound J. 2020; 17(6): 1578-1594
26. Askø Andersen J, Rasmussen A, Frimodt-Møller M, Engberg S, Steeneveld E, Kirketerp-Møller K, et al. Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a proof of concept study. Stem Cell Res Ther. 2022; 13(1):280
27. Lu D, Jiang Y, Deng W, Zhang Y, Liang Z, Wu Q, et al. Long-Term Outcomes of BMMSC Compared with BMMNC for Treatment of Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer in Patients with Diabetes. Cell Transplant. 2019; 28(5):645-652

28. Insasti CL, Alcaraz A, García-Vizcaíno EM, Mrowiec A, López-Martínez MC, Blanquer M, et al. Amniotic membrane induces epithelialization in massive posttraumatic wounds. *Wound Repair Regen.* 2010; 18(4):368-377
29. Insausti CL, Blanquer M, Bleda P, Iniesta P, Majado MJ, Castellanos G, et al. The amniotic membrane as a source of stem cells. *Histol Histopathol.* 2010; 25(1): 91-98
30. Muñoz M, Vásquez B, del Sol M. Molecular Mechanisms in the Process of Re-epithelialization in Wound Healing and the Action of Honey in Keratinocytes. *Int. J. Morphol.* 2020; 38(6): 1700-1706
31. Maseda Pedrero R. Estudio de seguridad y eficacia preliminar de la infusión de células madre mesenquimales haploidénticas derivadas de médula ósea para el tratamiento de la epidermólisis bullosa distrófica recesiva [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2021.p. 313
32. serEnfermera. El papel vital de la enfermería en el cuidado de heridas: La guía definitiva de Medline [Internet]. Estados Unidos; 2023 [citado 28 noviembre 2023]. Disponible en: <https://serenfermera.com/papel-de-enfermeria-en-el-cuidado-de-heridas-medline/>
33. de la Quintana Jiménez P. Implicación de la enfermería en ensayos clínicos con terapia celular. *Enferm Clín.* 2009; 19(6):340-344

10. ANEXOS

Anexo I Descriptores Decs y MesH. Elaboración propia

PALABRAS CLAVE	DeCS	MeSH
Úlcera de pie diabético	Úlcera de pie diabético	Diabetic foot ulcer
Pie diabético	Pie diabético	Diabetic foot
Plasma rico en plaquetas	Plasma rico en plaquetas	Platelet-Rich Plasma
Células madre	Células madre	Wound Healing
Cicatrización de heridas	Cicatrización de heridas	Stem cells
Úlcera	Úlcera	Ulcer

Anexo II Bases de datos, palabras claves y términos de búsqueda. Elaboración propia

Término de búsqueda	Nº de art. tras aplicar filtros				Nº de artículos tras la lectura del título				Nº de artículos tras la lectura del resumen				Nº de art. seleccionados			
	Cuiden	Scielo	Medline	Dialnet	Cuiden	Scielo	Medline	Dialnet	Cuiden	Scielo	Medline	Dialnet	Cuiden	Scielo	Medline	Dialnet
Ulcer AND platelet-rich plasma	6	4	19	8	3	2	10	3	2	1	6	1	1	1	1	0
Ulcer AND stem cells	0	8	16	4	0	1	9	0	0	1	4	0	0	0	2	0
Ulcer AND platelet rich plasma AND (cure OR heal)	2	6	10	4	1	0	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0
(Ulcer OR ulcer disease) AND stem cell AND (cure OR heal OR cicatrization)	6	6	7	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0