

Seguridad, efectividad clínica y coste- efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Seguridad, efectividad clínica y coste- efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



DEL PINO, T.

Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas / Del Pino... [et al.]. – Madrid Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud, – 260 páginas. ; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 731-18-067-5

1. Plasma rico en plaquetas 2. Heridas crónicas 3. Revisión sistemática 4. Evaluación económica

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

Para citar este informe:

del Pino Sedeño T, Trujillo Martín MM, Linertová R, Toledo Chávarri A, Andia Ortiz I, Kaiser Girardot S, León Salas B, Aragón Sánchez J, de Pascual Medina AM, Rodríguez Huerta D, Herrera Ramos E, Ferrer Solá M, Iruzubieta Barragan FJ, Serrano Aguilar P. Seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas crónicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a Carlos González Rodríguez, por su apoyo en las tareas de documentación y edición, y a Yaiza Álvarez Morales, por su ayuda en el proceso de extracción de datos de uno de los estudios considerados publicado en alemán.

Índice

RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	13
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	14
RESUMEN	15
EXECUTIVE SUMMARY	23
I. INTRODUCCIÓN	31
I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología	31
I.1.1. Definición y clasificación de las heridas crónicas	31
I.1.2. Epidemiología de las heridas crónicas	32
I.1.3. Consecuencias de las heridas crónicas	33
I.1.4. Cicatrización de las heridas	34
I.1.5. Tratamiento de las heridas crónicas	35
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	36
I.2.1. Plasma rico en plaquetas	36
I.2.2. Método de obtención del plasma rico en plaquetas	39
I.2.3. Indicaciones del plasma rico en plaquetas	40
I.2.4. Marco regulatorio del plasma rico en plaquetas en España	41
I.2.5. Situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	42
II. OBJETIVOS	45
II.1. Preguntas de investigación	45
III. METODOLOGÍA	47
III.1. Revisión Sistemática de la literatura	47
III.1.1. Seguridad y efectividad	47

III.1.2. Coste-efectividad	54
III.2. Análisis económico	57
III.2.1. Evaluación económica	57
III.2.2. Análisis de impacto presupuestario	60
III.3. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	61
III.3.1. Alcance de la revisión	61
III.3.2. Criterios de selección de estudios	62
III.3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	62
III.3.4. Proceso de selección de estudios	62
III.3.5. Proceso de extracción de datos	63
III.3.6. Análisis y síntesis de los hallazgos	63
III.4. Participación de los grupos de interés	63
III.4.1. Participación de los pacientes	63
III.4.2. Participación de la industria	64
III.5. Formulación de recomendaciones	65
IV. RESULTADOS	67
IV.1. Revisión sistemática	67
IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	67
IV.1.2. Seguridad y efectividad	69
IV.1.3. Coste-efectividad	92
IV.2. Análisis económico	102
IV.2.1. Evaluación económica	102
IV.2.2. Análisis de impacto presupuestario	115
IV.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	126
IV.3.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	126
IV.3.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología	127
IV.3.3. Aspectos relacionados con los pacientes	131
V. DISCUSIÓN	135
V.1. Seguridad y efectividad	135

V.2. Coste-efectividad	138
V.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales	142
V.4. Fortalezas y limitaciones	142
V.5. Recomendaciones para investigación futura	143
VI. CONCLUSIONES	145
VII. RECOMENDACIONES	149
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES Y REVISORES EXTERNOS	151
REFERENCIAS	155
ANEXOS	169
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	169
Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos	176
Anexo 3. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas.	182
Anexo 4. Estrategia de búsqueda de aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología.	183
Anexo 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE	188
Anexo 6. Estudios excluidos	190
Anexo 7. Estudios en marcha	192
Anexo 8. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	194
Anexo 9. Resultados del meta-análisis	229
Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE	234
Anexo 11. Marco GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD)	252

Índice de tablas

Tabla 1. Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un PRP	38
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas	49
Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos	69
Tabla 4. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos	73
Tabla 5. Características del PRP utilizado en los estudios incluidos	77
Tabla 6. Medidas de resultado de los estudios incluidos	80
Tabla 7. Calidad metodológica de los ECA incluidos	82
Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios observacionales con grupo control incluidos. ACROBAT-NRSI	84
Tabla 9. Características de las evaluaciones económicas	95
Tabla 10. Resultados de las evaluaciones económicas	96
Tabla 11. Calidad metodológica de evaluaciones económicas incluidas	99
Tabla 12. Probabilidades de ocurrencia	105
Tabla 13. Utilización de recursos y costes unitarios	106
Tabla 14. Costes totales por estado (3 meses) o transición	109
Tabla 15. Utilidades	110
Tabla 16. Resultados del caso base	111
Tabla 17. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico	112
Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico	113
Tabla 19. Costes totales anuales – tratamiento estándar vs. tratamiento con PRP (aceptación 100%)	117
Tabla 20. Número de pacientes con complicaciones al año por CC.AA. (aceptación del PRP 100%)	118
Tabla 21. Impacto presupuestario por partidas y CC.AA. (aceptación de PRP 100%)	120
Tabla 22. Costes totales e impacto neto a los 5 años	124
Tabla 23. Clasificación de las necesidades de tratamiento de los pacientes antes del tratamiento ordenadas de mayor a menor importancia	131

Índice de figuras

Figura 1. Modelo conceptual	59
Figura 2. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios	68
Figura 3. Heridas crónicas completamente cicatrizadas	86
Figura 4. Área total epitelizada al final de la intervención (medida en cm ²)	87
Figura 5. Porcentaje de área de herida curada	88
Figura 6. Modelo conceptual con parámetros aplicados	102
Figura 7. Plano coste-efectividad: tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar	114
Figura 9. Impacto presupuestario anual con aceptación del tratamiento con PRP al 100% frente al tratamiento estándar	122
Figura 10. Evolución del coste anual con introducción paulatina del tratamiento con PRP	123
Figura 11. Impacto presupuestario de la introducción paulatina del tratamiento con PRP	123
Figura 12. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes	127

Siglas y Acrónimos

AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AP:	Atención primaria
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad (AVAC)
CC.AA.:	Comunidades Autónomas
CRD:	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CVRS:	Calidad de vida relacionada con la salud
DE:	Desviación estándar
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECnA:	Ensayo clínico no aleatorizado
ETS:	Evaluación de tecnología sanitaria
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
IC:	Intervalos de confianza
L-PRP:	Plasma rico en plaquetas y leucocitos
MD:	Diferencias medias calculadas
NA:	No aplica
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	<i>Odds ratio</i>
p:	p-valor
PRP:	Plasma rico en plaquetas
PR:	Fracción soluble del PRP (del inglés, <i>platelet releasate</i>)
PDWHF:	<i>Platelet Derived Wound Healing Factors</i>
QALY:	<i>Quality-Adjusted Life-Years</i>
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental
RR:	<i>Risk ratios</i>
RS:	Revisión sistemática
SNS:	Sistema Nacional de Salud
USD:	Dólar estadounidense (del inglés, <i>United State dollar</i>)

Resumen en lenguaje no especializado

Existe un número importante de heridas que no curan o requieren mucho tiempo para cicatrizar, convirtiéndose en heridas crónicas. Entre las heridas crónicas, las úlceras por presión son las más frecuentes. Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea. Son consideradas un problema importante para la salud y la calidad de vida de los pacientes que las sufren y, por ello, se han propuesto nuevos tratamientos para su curación. Tal es el caso de la curación mediante “plasma y sus fracciones, componentes y derivados”, que a partir de ahora designaremos con el término genérico de plasma rico en plaquetas (PRP), un material obtenido de la sangre que en la actualidad está en fase de investigación, pero que está cobrando gran importancia.

El objetivo de este informe es evaluar si el PRP es efectivo, seguro y coste-efectivo para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad del PRP con el fin de examinar los resultados obtenidos sobre la cicatrización de las heridas, el tiempo para completar la curación, las complicaciones durante el tratamiento, las recurrencias de las heridas y la calidad de vida de los pacientes. Además, se realizó una evaluación económica para examinar la eficiencia y el impacto presupuestario del tratamiento con PRP en úlceras de pie diabético.

La combinación de resultados de los estudios existentes muestra que el uso del PRP para el tratamiento en heridas crónicas y complejas aumenta la proporción de heridas completamente curadas, así como el porcentaje de área de herida curada al final de la intervención, mientras que disminuye el tiempo para completar la curación de la herida. El efecto del PRP en pacientes con úlceras de pie diabético muestra mayores beneficios en los pacientes con otro tipo de heridas (úlceras venosas, úlceras por presión). En la evaluación económica realizada, el tratamiento con PRP resultó 597€ más caro y aportó 0,0143 años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados por paciente que el tratamiento estándar. El escenario a los 5 años, que simula una introducción paulatina del PRP en la práctica clínica, hasta llegar a un 50% de aceptación, tendría un impacto neto de 112,6 millones de euros, evitando casi 9.500 infecciones y 1.190 amputaciones en comparación con el tratamiento estándar.

Plain language summary

There is a significant number of wounds that do not heal or require a long time to heal, becoming chronic wounds. Among chronic wounds, pressure ulcers are the most frequent. Chronic wounds affect around 1% of the European population. They are considered an important problem for the health and quality of life of the patients who suffer them and, therefore, new treatments have been proposed for their cure. Such is the case of the cure by "plasma and its fractions, components and derivatives" which from now on we will designate with the generic term platelet-rich plasma (PRP), a blood-derived product that is currently in the research phase, but with promising results.

The purpose of this report is to assess whether the PRP is effective, cost-effective and safe for the treatment of chronic and complex wounds. To this end, a systematic review of the published literature on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of PRP was conducted to examine the results obtained on the wound healing, time to complete wound healing, wound complications, wound recurrences and health-related quality of life. In addition, an economic evaluation was carried out to examine the efficiency and budgetary impact of PRP treatment compared to standard treatment.

The combination of results from existing studies shows that the use of PRP for treatment in chronic and complex wounds increases the proportion of fully epithelialized wounds as well as the percentage of epithelial wound area at the end of the intervention, while decreasing the time for complete the healing of the wound. The effect of PRP in patients with diabetic foot ulcers showed major benefits than in patients with other types of wounds (venous ulcers, pressure ulcers). In the economic evaluation, the treatment with PRP was 597 € more expensive and added 0.0143 Quality-Adjusted Life-Years (QALY) gained per patient, compared to the standard treatment. The 5-year scenario, which simulates a gradual introduction of PRP in clinical practice, until reaching a 50% acceptance, would have a net impact of 112.6 million euros, avoiding almost 9,500 infections and 1,190 amputations.

Resumen

Introducción

Un gran número de heridas no curan o requieren mucho tiempo para cicatrizar, evolucionando a la cronicidad. Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea. Dentro de las heridas crónicas, las más frecuentes suelen ser las úlceras por presión. Debido a su base etiológica multicomponente, las úlceras crónicas constituyen un problema importante para la salud y la calidad de vida de los pacientes y, en muchos casos, pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen. Se han propuesto nuevos tratamientos para lograr la regeneración tisular de las heridas crónicas. Entre las intervenciones biológicas en fase de investigación está el plasma rico en plaquetas (PRP). Actualmente, todavía existe incertidumbre acerca de la seguridad, efectividad y coste-efectividad del PRP para promover la cicatrización de las heridas crónicas así como los tipos de heridas crónicas que pueden beneficiarse más de su uso.

Objetivo

El objetivo principal del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) es evaluar la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas.

Metodología

Revisión sistemática de efectividad y seguridad

Revisión sistemática de la literatura publicada hasta febrero del 2017 en las siguientes bases de datos: MEDLINE y PREMEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL y CRD NHS EED. Se aplicó una estrategia de búsqueda exhaustiva que incluyó vocabulario controlado y términos en texto libre. La búsqueda se completó con el examen manual del listado bibliográfico de los artículos incluidos. Se seleccionaron estudios originales publicados en cualquier idioma que evaluaran el PRP para el tratamiento de heridas crónicas en comparación con el tratamiento estándar u otra alternativa terapéutica. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), no aleatorizados (ECnoA) y estudios

observacionales prospectivos con grupo control realizados con adultos con heridas crónicas de cualquier etiología. Las medidas de resultado consideradas fueron la proporción de heridas crónicas completamente cicatrizadas, el área total epitelizada, el volumen total cicatrizado, el porcentaje de área de herida curada, el tiempo para completar la curación de la herida, las complicaciones de la herida (infección, necrosis), el dolor en la herida, otros eventos adversos, la calidad de vida relacionada con la salud y las recurrencias. Las limitaciones metodológicas de los estudios aleatorizados y no aleatorizados incluidos fueron evaluadas de acuerdo a los criterios de la colaboración Cochrane. Se realizó síntesis cuantitativa de los resultados mediante meta-análisis usando el programa estadístico *Review Manager (RevMan) computer program*. La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*.

Revisión sistemática de coste-efectividad

Se consideraron evaluaciones económicas completas que compararan el tratamiento con PRP con el tratamiento estándar u otra alternativa terapéutica. Los criterios de inclusión respecto a participantes, intervención y comparador fueron los mismos que los de la revisión de efectividad y seguridad. No se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas ya que la estrategia definida para identificar estudios sobre la efectividad y seguridad del PRP fue diseñada sin restricciones, de tal forma que permitía encontrar las evaluaciones económicas. Para completar la búsqueda de estudios económicos se consultó la base de datos NHS EED del CRD (Center for reviews and dissemination).

Evaluación económica

Análisis de coste-efectividad

Se realizó una evaluación económica con modelo Markov del tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar en pacientes con úlcera del pie diabético sin isquemia grave con un horizonte temporal de 5 años adoptando la perspectiva del sistema sanitario. Se incluyeron costes y resultados tanto del tratamiento de ambos brazos, como de complicaciones (infecciones y amputaciones), recurrencias y seguimiento de pacientes curados y amputados. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico sobre los parámetros en los que había incertidumbre y un análisis de sensibilidad probabilístico.

Impacto presupuestario

Un análisis de impacto presupuestario simuló una sustitución del tratamiento estándar por el tratamiento con PRP en todos los pacientes con úlcera del pie diabético. Para un escenario más realista, se simuló una introducción paulatina del PRP (desde el 10% al 50% de aceptación) como una opción del tratamiento de úlceras del pie diabético en el Sistema Nacional de Salud (SNS) de España.

Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

El alcance de esta evaluación partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la seguridad, efectividad y coste efectividad, y exploró las categorías y dominios establecidos por EUnetHTA sobre aspectos organizacionales, éticos, sociales, legales y de pacientes. Se realizaron búsquedas sistemáticas de artículos en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE y CINAHL, desde su creación hasta junio de 2017. La extracción de datos de los documentos incluidos fue llevada a cabo utilizando hojas electrónicas en formato Word diseñadas ad hoc. Se realizó una revisión narrativa para la redacción de los resultados teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y triangulación de datos y/o fuentes.

Resultados

Efectividad y seguridad

Dieciséis ECA y cuatro estudios observacionales controlados pudieron ser finalmente incluidos de acuerdo con los criterios de selección pre-establecidos.

Entre los 20 ensayos se reclutó a un total de 1.245 participantes; de los que 877 fueron asignados a alguno de los grupos (70,44%); 448 a la intervención y 399 al control. El tamaño medio de las heridas al inicio de los estudios fue de 19,13 cm² en los pacientes del grupo de intervención con PRP y de 16,37 cm² en los pacientes del grupo control y la duración media de las heridas crónicas previa al tratamiento fue de 51,68 semanas para el grupo de pacientes intervenidos con PRP y de 54,25 semanas para el grupo control. El tipo de herida en los participantes fue: úlceras del pie diabético; úlceras venosas crónicas en miembro inferior; úlceras por presión; y úlceras mixtas, que incluyeron úlceras de más de una etiología.

Los resultados considerados como críticos para la toma de decisión por parte del grupo de trabajo del presente informe fueron la proporción de heridas completamente cicatrizadas, el área total epitelizada, el volumen total cicatrizado, el porcentaje de área de herida curada, el tiempo para completar la curación de la herida, las complicaciones de la herida, los eventos adversos, el dolor en la herida y la calidad de vida relacionada con la salud. La calidad global de la evidencia fue considerada baja.

Los resultados mostraron el PRP aumenta la probabilidad de curación de la herida crónica en comparación con el tratamiento estándar (RR= 1,68; IC95%: 1,22, 2,31; P<0,01; I²= 73%). Por tipo de herida, se observó que el tratamiento con PRP puede aumentar la probabilidad de curación completa en personas con úlceras de pie diabético (RR= 1,50; IC95%: 1,11, 2,01; P<0,01; I²= 57%), sin embargo, no está claro si el PRP afecta a la curación completa de las úlceras venosas de la pierna (RR=1,02; IC95%:0,81, 1,27; P= 0,89; I²= 0%). Cuando se tiene en cuenta los métodos de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas, se observa que el PRP activado mediante inductores de la coagulación tuvieron un RR de curación completa de 1,97 (IC95%: 1,28, 3,02; P<0,01; I²= 79%), mientras que los que utilizaron PRP activado por métodos físicos no tuvieron una mayor probabilidad de curación (RR= 1,03; IC95%: 0,83, 1,28; P= 0,76; I²= 0%). En cuanto al área total epitelizada al final de la intervención, se observó que la adición de PRP a la cura húmeda no aumenta el área epitelizada en comparación con el tratamiento estándar (MD= -1,26; IC95%: -6,51, 3,99; P<0,64; I²= 53%). Por tipo de herida, no se observó diferencias entre los grupos de intervención y control en pacientes con úlceras crónicas mixtas (MD= -4,29; IC95%: -12,29, 3,71; P= 0,29; I²= 39%), sin embargo, en úlceras de pie diabético, el PRP puede aumentar el área total epitelizada al final de la intervención (MD= 1,85; IC95%: 0,67, 3,03; P> 0,01; I²= NA). No se observó ningún efecto ni diferencia entre los diferentes métodos de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas. En el porcentaje de área de herida epitelizada se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con PRP (MD= 54,82; IC95%: 42,28, 67,37; P< 0,01; I²= 0%), sin diferencias por etiología de la herida. Asimismo, se detectó un efecto favorable del tratamiento cuando el PRP era activado mediante inductores de la coagulación (MD= 55,79; IC95%: 41,26, 70,33; P< 0,01; I²= 0%). El tiempo empleado para la curación de la herida se redujo en los pacientes en tratamiento con PRP (MD= -14,76; IC95%: -19,77, 9,75; P< 0,01; I²= 81%), efecto que se observó en pacientes con úlceras de pie

diabético (MD= -12.96; IC95%: -18,12, -7,81; P> 0,01; I²= 53%). En cuanto a los eventos adversos, aunque no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el PRP y el tratamiento estándar en general, en un análisis por tipo de herida se observaron diferencias entre los grupos en pacientes con úlceras de pie diabético a favor del PRP (RR= 0,28; IC95%:0,13, 0,63; P> 0,01; I²= NA) y en el análisis por método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas, en el PRP activado mediante inductores de la coagulación (RR= 0,30; IC95%:0,14, 0,63; P> 0,01; I²= NA). Por el contrario, no se hallaron ningún tipo de diferencias entre el grupo de intervención y el control en el volumen epitelizado y las complicaciones de la herida. Las medidas de dolor y calidad de vida relacionada con la salud no pudieron ser sintetizadas.

Coste-efectividad

Se han identificado tres evaluaciones económicas completas que estimaron el coste-efectividad del PRP en diferentes tipos de heridas crónicas. Los tres estudios concluyeron que el tratamiento con PRP es coste-efectivo frente a cuidados habituales, sin embargo, todos los estudios presentan limitaciones de calidad metodológica. Por lo tanto, sus resultados no se pueden transferir al contexto del sistema sanitario de nuestro país.

Evaluación económica

Análisis de coste-efectividad

La efectividad de los tratamientos fue estimada a través de un meta-análisis efectuado para este informe (71,5% con PRP vs. 54,2% con tratamiento estándar) y los recursos fueron valorados con costes unitarios españoles, expresados en euros de 2017.

Para el caso base, en el que el precio del PRP fue establecido en 174€/sesión, el tratamiento con PRP resultó 597€ más caro y aportó 0,0143 años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados por paciente. La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) fue estimada en 41.800 €/AVAC, que está por encima del umbral de aceptabilidad recientemente estimado para España. El análisis de sensibilidad determinístico reveló que los resultados son sensibles a los valores de la efectividad de los tratamientos y al precio unitario del PRP. Con una bajada del precio del PRP a 124€/sesión, la RCEI caería a 3.550 €/AVAC, resultando el tratamiento con PRP altamente coste-efectivo.

Impacto presupuestario

El escenario hipotético, en el que el tratamiento con PRP sustituiría el tratamiento estándar en todos los pacientes con úlcera del pie diabético, tendría un impacto anual de más de 75 millones de euros, aunque evitaría múltiples casos de infecciones y amputaciones y consecutivamente ahorraría costes de estas complicaciones.

El escenario a los 5 años, que simula una introducción paulatina del PRP en la práctica clínica, hasta llegar a un 50% de aceptación, tendría impacto neto de 112,6 millones de euros, evitando casi 9.500 infecciones y 1.190 amputaciones. Sería necesario repetir este análisis con unos precios del PRP pactados entre el SNS y los fabricantes.

Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

En cuanto a los aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales, se incluyeron 41 referencias. Su análisis mostró que la implementación de esta técnica debe tener en cuenta, entre otras consideraciones, aspectos éticos derivados de motivos religiosos, así como aspectos normativos derivados de las regulaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Conclusiones

La evidencia disponible en la actualidad permite establecer las siguientes conclusiones sobre el uso del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas:

- La evidencia disponible para la efectividad y la seguridad clínica del PRP proviene de 16 ECA y 4 estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control, con muestras muy heterogéneas de participantes.
- La combinación de resultados de los estudios existentes muestra que el uso del PRP para el tratamiento en heridas crónicas y complejas aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas, así como el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención, mientras que disminuye el tiempo para completar la curación de la herida.

Por otro lado, los resultados de este trabajo no encuentran evidencia de un efecto significativo del uso del PRP para el tratamiento en heridas crónicas y complejas sobre el área o el volumen epitelizados al final de la intervención en comparación con el tratamiento estándar.

- El perfil de seguridad del PRP, no presenta diferencias con el tratamiento estándar en la probabilidad de aparición de complicaciones de la herida o de eventos adversos.

- El análisis de subgrupos de la evidencia disponible, compuesta por estudios con muestras muy heterogéneas de participantes, permite identificar que:
 - En úlceras de pie diabético, el PRP aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas y disminuye el tiempo para completar la curación de la herida, y la probabilidad de aparición de complicaciones de la herida o de eventos adversos. No se encuentra evidencia de un efecto significativo del uso del PRP para el tratamiento en heridas en pacientes con úlceras de pie diabético sobre el volumen epitelizado o la probabilidad de aparición de complicaciones de la herida.
 - En úlceras venosas, el PRP no presenta un efecto significativo frente al tratamiento estándar, excepto en el porcentaje de área cicatrizada al final del tratamiento y en la disminución de la probabilidad de aparición de complicaciones.
 - En úlceras por presión, el uso del PRP no presenta ningún efecto comparado con el tratamiento estándar.
 - El PRP activado mediante inductores de la coagulación aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas, así como el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención, mientras que disminuye el tiempo para completar la curación de la herida y la probabilidad de aparición de eventos adversos. Aun así, no se encuentra evidencia de un efecto significativo del uso del PRP activado mediante inductores de la coagulación frente al tratamiento estándar en el área final de la herida o la probabilidad de aparición de infecciones en la herida.
 - El PRP activado por métodos físicos no muestra superioridad frente al tratamiento estándar en ninguna de las medidas de resultado evaluadas.
- Existe escasez de estudios económicos que evalúen el uso del PRP en heridas crónicas. Tres evaluaciones económicas identificadas mostraron el tratamiento con PRP como coste-efectivo en comparación con tratamiento estándar.
- El análisis de coste-efectividad *de novo* en pacientes con úlceras del pie diabético demostró que el tratamiento con PRP es más efectivo y más caro que el tratamiento estándar, con una ratio de coste-efectividad incremental por encima del umbral de aceptabilidad en España. Este resultado depende en gran medida de los valores de efectividad y del precio del PRP.

- La incorporación de esta tecnología en el SNS tendría un impacto presupuestario importante, pero al mismo tiempo evitaría múltiples casos de infecciones y amputaciones.
- No se han identificado cuestiones que afecten a la aceptabilidad del PRP como tratamiento para las heridas crónicas, salvo en el caso de los testigos de Jehová que podrían rechazar este tratamiento por motivos religiosos y a los que sería conveniente ofrecer alternativas.
- La implementación de este tratamiento debe cumplir con la regulación de la AEMPS en cuanto a la calidad en la producción, garantías de eficacia, futilidad, vigilancia farmacológica e información a los pacientes. Estas garantías implicarán cambios organizativos que tendrán que planificarse para derivar a los pacientes con heridas crónicas.

Recomendaciones

Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere la inclusión del uso de PRP para el tratamiento de las heridas de pie diabético, siempre y cuando el sistema de PRP no supere 124€. (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación ni a favor ni en contra de la implementación del PRP para el tratamiento de heridas crónicas y complejas de otra etiología.

Executive Summary

Introduction

A large number of wounds do not heal or require long time to heal, evolving into chronicity. Chronic wounds affect about 1% of the European population. Among chronic wounds, the most frequent are usually pressure ulcers. Because its multi-component etiological base, chronic ulcers are a major problem for the health and quality of life of patients and, in many cases, they can worsen the prognosis of the different pathologies suffered. New therapeutic strategies have been established in chronic wound healing procedures such as the use of platelet-rich plasma (PRP). Currently, there is still uncertainty about the effectiveness, cost-effectiveness and safety of PRP in promoting chronic wound healing and what types of chronic wounds can benefit most from its use.

Objectives

The main objective of the present health technology assessment (HTA) report was to evaluate the safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of PRP for the treatment of complex chronic wounds.

Method

Systematic review of effectiveness and safety

Systematic review of published literature with no time limits until February 2017. MEDLINE/ PREMEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL and CRD NHS EED were searched. A comprehensive search strategy that included controlled vocabulary and free text terms was used. In addition, a manual search was performed with the references of included articles. Original published studies that assessed PRP compared to standard treatment or any other therapy for the treatment of chronic wounds were selected. No language restriction was imposed. Randomized and non-randomized controlled trials and prospective observational controlled studies on PRP in adults with chronic wounds of any etiology were included. Considered outcome measures were: proportion of complete-healed chronic wounds, total epithelialized area,

total epithelialized volume, percentage of wound area healed, time to complete wound healing, wound complications (infection, necrosis), pain in the wound, other adverse events, health-related quality of life and recurrences. Methodological limitations were assessed using the criteria of The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias for randomized controlled trials and non-randomized studies of interventions. Quantitative synthesis of the results was performed through meta-analysis using the statistical program Review Manager (RevMan) computer program. The methodology of the international working group Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was followed to assess the quality of evidence and to grade the strength of the recommendations.

Systematic review of cost-effectiveness

Only complete economic evaluations of PRP treatment compared to standard treatment or other alternative therapy were considered. Inclusion criteria regarding participants, intervention and comparator were the same as those of the effectiveness and safety review. A specific search was not carried out since the strategy developed to identify studies on the effectiveness and safety of the PRP was designed without restrictions, in such a way that it allowed finding economic evaluations. To complete the search for economic studies, NHS EED database of the CRD (Center for reviews and dissemination) was consulted.

Economic evaluation

Cost-effectiveness analysis

An economic evaluation was performed using the Markov model of PRP treatment versus standard treatment in patients with diabetic foot ulcer without severe ischemia with a 5-year time horizon from NHS perspective. Costs and outcomes were included in the treatment of both arms as well as complications (infections and amputations), recurrences and follow-up of cured and amputee patients.

Budgetary impact

A budget impact analysis simulated a substitution of standard treatment for PRP treatment in all patients with diabetic foot ulcers. For a more realistic scenario, a gradual introduction of PRP (from 10% to 50% acceptance) was simulated as an option for the treatment of diabetic foot ulcers in the Spanish NHS.

Organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects

The scope of this evaluation included the same population, intervention and comparison described above for the evaluation of safety, effectiveness and cost effectiveness and explored the categories and domains established by EUnetHTA on organizational, ethical, social, legal and patient-related aspects. Articles were searched in the following electronic databases: MEDLINE, EMBASE and CINAHL with no time limits until June 2017. Inclusion and exclusion criteria were established. The extraction of data from the included documents was carried out using electronic sheets in Word designed *ad hoc*. A narrative synthesis of the results taking into account criteria of relevance, coherence and triangulation of data and/or sources was undertaken.

Results

Systematic review of effectiveness and safety

Sixteen RCTs and four controlled observational studies were finally included according to the pre-established selection criteria.

Among the 20 trials, a total of 1,245 participants were recruited, 877 were assigned to either group (70.44%), 448 to intervention and 399 to control. The mean wound size at baseline was 19.13 cm² for patients in the PRP intervention group and 16.37 cm² for patients in the control group and the mean duration of pre-treatment wounds was 51.68 weeks for the PRP intervention group and 54.25 weeks for the control group. The etiology of the wound in participants was: diabetic foot ulcer; chronic venous ulcers in the lower limb; pressure ulcers; and mixed ulcers, which included ulcers of more than one etiology.

Outcomes considered critical for decision-making by the working group of this report were the proportion of complete-healed wounds, the total epithelialized area, the total epithelialized volume, the percentage of wound area healed, time to complete the wound healing, wound complications, adverse events, wound pain and health-related quality of life. The global quality of evidence was considered low.

The results showed that PRP treatment increased the likelihood of chronic wound healing compared to standard treatment (RR=1.68; 95% CI: 1.22, 2.31; P<0.01; I²=73%). By type of wound, it was observed that PRP may increase the likelihood of complete healing in people with diabetic foot ulcers (RR=1.50; 95% CI: 1.11, 2.01; P<0.01; I²=57%), however, it is not clear whether PRP affects complete healing of venous leg ulcers (RR=1.02; 95% CI: 0.81, 1.27; P=0.89; I²= 0%). When

considering platelet growth factor release methods, it is observed that chemically released PRP had a RR= 1.97 of complete cure (95% CI: 1.28,3.02; P<0.01; I²=79%), while those who used physically released PRP did not have a greater chance of cure (RR= 1.03; 95% CI: 0.83, 1.28; P= 0.76; I²= 0%). Regarding the total epithelialized area at the end of the intervention, it was observed that adding PRP to standard treatment did not increase the epithelialized area compared to standard treatment (MD= -1.26; 95% CI: -6.51, 3.99; P<0.64; I²= 53%). By type of wound, no differences were observed between intervention and control groups in patients with venous ulcers (MD= -0.83; 95% CI: -19.87, 18.21; P=0.93; I²=NA), however, in patients with diabetic foot ulcers, PRP can increase total epithelialized area at the end of the intervention (MD= 1.85; 95% CI: 0.67, 3.03; P> 0.01 I²= NA). No effect or difference was observed between different methods of releasing platelet growth factors. The percentage of epithelialized wound area showed a statistically significant difference in favor of PRP treatment (MD=54.82; 95% CI: 42.28, 67.37; P<0.01; I²= 0%) without differences due to wound etiology. A favorable treatment effect was also detected when PRP was chemically released (MD=55.79; 95% CI: 41.26, 70.33; P<0.01; I²= 0%). Time taken for wound healing was reduced in patients treated with PRP (MD= -14.76; 95% CI: -19.77, 9.75; P<0.01; I²=81%), effect observed in patients with diabetic foot ulcers (MD= -12.96; 95% CI: -18.12, -7.81; P>0.01; I²=53%). Regarding adverse events, although no statistically significant difference between PRP and standard treatment was in general observed, in the analysis by type of wound, difference was observed between groups for diabetic foot ulcers (RR=0.28; 95% CI: 0.13, 0.63; P>0.01; I²=NA) and, in the analysis by method of platelet growth factor release, difference were observed for the chemically released PRP was also observed (RR = 0.30; 95% CI: 0.14, 0.63; P> 0.01; I² = NA). On the other hand, for epithelialized volume and wound complications, no differences were found between the intervention and the control groups. The measures pain and health-related quality of life could not be synthesized.

Systematic review of cost-effectiveness

Three comprehensive economic evaluations have been identified that estimated the cost-effectiveness of PRP in different types of chronic wounds. All three studies concluded that PRP treatment is cost-effective compared to usual care. However, all studies have methodological quality limitations, therefore, their results cannot be transferred to the context of Spanish healthcare system.

Economic evaluation

Cost-effectiveness analysis

The effectiveness of treatments was estimated through a meta-analysis (71.5% with PRP vs. 54.2% with standard treatment) and the resources were valued with Spanish unit costs expressed in euros of 2017.

For the base case, in which the price of the PRP was set at 174€ per session, the treatment with PRP was more expensive (difference of 597€ per patient) and more effective (difference of 0.0143 quality-adjusted life-years-QALYs per patient). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated at 41,800 €/QALY, which is above the acceptability threshold used in Spain. Deterministic sensitivity analysis revealed that the results are sensitive to treatment effectiveness values and PRP unit cost. With a decrease in the price of the PRP to 124€ per session, the ICER would fall to 3,550€/QALY, being PRP in that case highly cost-effective.

Budgetary impact

This hypothetical scenario, in which the PRP substitute the standard treatment of diabetic foot ulcers, would have an annual impact of more than 75 million euros, although it would avoid multiple cases of infections and amputations and consequently save costs of these complications.

The gradual introduction of PRP up to 50% of acceptance at 5 years would cause the net impact of 112.6 million euros, avoiding almost 9,500 infections and 1,190 amputations. This analysis should be repeated with PRP prices agreed between the NHS and the manufacturers.

Organizational, ethical, social and/or legal aspects

Regarding these aspects, 41 references were included. Its analysis showed that, among other considerations, the implementation of this technology must take into account ethical aspects derived from religious motives as well as normative aspects derived from the regulations of the Spanish Agency of Medicines and Health Devices (AEMPS).

Conclusions

The current available evidence allows us to establish the following conclusions about the use of PRP for the treatment of chronic wounds:

- Evidence for the effectiveness and clinical safety of PRP comes from 16 RCTs and 4 prospective observational longitudinal-observational studies with control group, with very heterogeneous samples of

participants.

- The combination of results from existing studies shows that the use of PRP for the treatment of chronic and complex wounds increases the proportion of completely epithelialized wounds as well as the percentage of epithelialized wound area at the end of the intervention while decreasing the time to complete wound healing.

On the other hand, no evidence of a significant effect of the use of PRP as compared to standard treatment on the epithelialized area or volume at the end of the intervention was found.

- Safety profile of the PRP does not differ from the standard treatment in the probability of occurrence of wound complications or adverse events.
- Analysis of subgroup allows identifying that:
 - In diabetic foot ulcers, PRP increases the proportion of completely epithelialized wounds and decreases the time to complete wound healing, the likelihood of occurrence of wound complications or adverse events. No evidence of a significant effect of PRP on the epithelialized volume or the probability of the appearance of wound complications was found.
 - In venous ulcers, PRP does not have a significant effect compared to standard treatment except for the percentage of healed area at the end of treatment and for the reduction of complications.
 - In pressure ulcers, the use of PRP has no effect as compared to the standard treatment.
 - Chemically-released PRP increases the proportion of completely epithelialized wounds as well as the percentage of epithelial wound area at the end of the intervention, while decreasing the time to complete the wound healing and the likelihood of occurrence of adverse events. However, there is no evidence of a significant effect of chemically released PRP versus standard treatment in the final wound area or the likelihood of wound infections.
 - Physically-released PRP does not show superiority to the standard treatment in any of the outcome measures evaluated.
- There is a scarcity of economic studies evaluating the use of PRP in chronic wounds. Three identified economic evaluations showed PRP treatment as a cost-effective option compared to standard treatment.
- Cost-effectiveness analysis *de novo* in patients with diabetic foot ulcers showed that PRP treatment is more effective and more expensive than standard treatment, with an ICER above the acceptability threshold in Spain. This result depends to a large extent on the effectiveness values and the price of PRP.

- The incorporation of this technology in the NHS would have an important budgetary impact but it would avoid multiple cases of infections and amputations.
- No issues that affect the acceptability of PRP as a treatment for chronic wounds have been identified except in the case of Jehovah's Witnesses who could reject this treatment for religious reasons and to whom it would be convenient to offer alternatives.
- The implementation of this treatment must comply with the regulation of the AEMPS regarding the quality of production, guarantees of efficacy, futility, pharmacological and information to patients. These guarantees will imply organizational changes that will have to be planned to refer patients with chronic wounds.

Recommendations

With the available evidence at the time of preparation of this report and using the more usual willingness to pay used to assess the results of such studies in Spain, it is suggested to consider PRP for the treatment of diabetic foot ulcers, as long as the price of the PRP per session does not exceed 120€ (Strength of recommendation: CONDITIONAL)

With the available evidence at the time of preparation of this report, it is not possible to make a recommendation for or against the implementation of PRP for the treatment of chronic and complex wounds of different etiologies.

Title: Safety, clinical effectiveness and cost-effectiveness of platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds

Key words: Platelet-rich plasma; platelets; wound healing; review; cost-benefit analysis

I. Introducción

I.1. Problema de salud y uso actual de la tecnología

I.1.1. Definición y clasificación de las heridas crónicas

Herida se define como una lesión tisular producida por accidente, acto de violencia, intervención quirúrgica o causas iatrogénicas, ésta última en algunos casos en pacientes con dispositivos clínicos [1–3]. Un gran número de heridas no cicatrizan o requieren mucho tiempo para cicatrizar, evolucionando a la cronicidad, definiéndose la herida crónica como aquella que tiene una lenta progresión a través de las fases de cicatrización o demuestra retraso, interrupción o estancamiento de la curación debido a factores intrínsecos y extrínsecos que afectan al individuo [4]. Según Leaper y Durani, cualquier herida que no ha presentado una reducción de su extensión del 20–40% tras 2-4 semanas de tratamiento óptimo debería etiquetarse como crónica [5].

Las heridas crónicas son un grupo complejo y heterogéneo de afecciones con una amplia variedad de causas. Aproximadamente el 70% de las mismas pueden clasificarse como úlceras por presión, neuropáticas, arteriales, venosas o mixtas, siendo heridas menos frecuentes las úlceras traumáticas, quirúrgicas, tumorales y las debidas a quemaduras de diferente etiología (agentes físicos, químicos, electricidad, radiación, etc.) [6]. Si se tiene en cuenta la patología base, las úlceras crónicas más comunes son las úlceras por presión, las úlceras de extremidad inferior (venosas, arteriales o mixtas) y las úlceras de pie diabético [7].

- **Úlceras por presión:** Las úlceras por presión son áreas de daño localizado en la piel y/o tejidos subyacentes causado por la presión, la fricción, la cizalla o la combinación de las mismas y generalmente situada sobre una prominencia ósea [8]. Las úlceras por presión se presentan en personas mayores y en menor medida en otros grupos aquejados de inmovilidad prolongada, con graves discapacidades o en situación terminal de su enfermedad. La región sacra, los talones y trocánteres son las localizaciones más frecuentes de las úlceras por presión [9]. Maléolos externos, glúteos, escápulas, codos,

isquion trocánteres, parrilla costal, genitales, etc. forman parte de la larga lista de posibles lugares donde este tipo de lesiones se desarrollan.

- **Úlceras venosas:** Se definen como la pérdida de la integridad cutánea debido a una insuficiencia venosa, y se caracterizan por un modelo cíclico de cicatrización y recurrencia [10]. La úlcera de origen venoso es la complicación más importante que puede aparecer en la evolución de la insuficiencia venosa crónica [11].
- **Úlceras arteriales:** La úlcera arterial, es una lesión con pérdida de sustancia, causada por un déficit de aporte sanguíneo, secundaria a oclusiones de la microcirculación de la piel; resultado de una isquemia severa y prolongada en el tiempo [12]. La etiología más frecuente es la arterioesclerosis y la aterosclerosis.
- **Úlceras de pie diabético:** Es una ulceración crónica que se desarrolla debido a trastornos vasculares, neurológicos y metabólicos en los pacientes diabéticos [13]. Estas úlceras se asocian con una larga evolución de la enfermedad y un mal control metabólico de la misma [14].

I.1.2. Epidemiología de las heridas crónicas

Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea [15], sin embargo, las estadísticas sobre la prevalencia de heridas crónicas varían. El informe derivado de la Conferencia Nacional de Consenso sobre las Úlceras de la Extremidad Inferior indica que la prevalencia de las úlceras de extremidad inferior se sitúa entre el 0,1% y el 0,3% con una incidencia de tres a cinco casos nuevos por mil personas y año. Asimismo, en el mismo se informa que entre el 75 y el 80 % de las úlceras de la extremidad inferior son de etiología venosa, con una prevalencia del 0,8 al 0,5% y una incidencia de dos y cinco nuevos casos por mil personas y año; y entre el 15 y el 25 de las úlceras de la extremidad inferior son de etiología neuropática con una incidencia de 5 a 10 nuevos casos por mil pacientes diabéticos y año [16].

A nivel internacional, en una revisión epidemiológica realizada por Kaltenthaler *et al.* constataron que la prevalencia de úlceras por presión en el Reino Unido oscila entre el 4,4% en la comunidad y 37% en cuidados paliativos. En América del Norte la prevalencia es similar y oscila entre el 4,7% en pacientes del hospital y un 33% en personas de la comunidad con lesiones de médula espinal [17]. Las personas con trastornos neurológicos o cardiovasculares, deshidratación, desnutrición, hipotensión y aquellas personas que han sufrido una

anestesia o cirugía prolongadas son más susceptibles de tener úlceras por presión que el resto de la población. La edad también es un factor de riesgo, dos tercios de las úlceras por presión se producen en personas mayores de 70 años [18].

En España, las cifras de prevalencia en 2013 sólo de las úlceras por presión estaban entre el 7,3% y el 8,4% en los hospitales, el 7,9-9,1% entre personas en programas de atención domiciliaria en Atención Primaria (AP) y el 12,6-14,2% en los centros socio-sanitarios [19].

1.1.3. Consecuencias de las heridas crónicas

Las úlceras crónicas producen gran incapacidad, morbilidad y disminuyen la calidad de vida de los pacientes que las padecen; adicionalmente tienen repercusiones en el ámbito psicológico, físico, laboral y un elevado coste social y económico [20].

1.1.3.1. Carga de las heridas crónicas para el paciente

Por su cuadro etiológico multicomponente, las úlceras crónicas constituyen un problema importante para la salud y la calidad de vida de los pacientes y, en muchos casos, pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen [21].

Las úlceras diabéticas, consideradas un problema de salud pública, suponen un elevado coste económico para el sistema de salud y para los pacientes por ser causa de pérdida de calidad de vida, de incapacidad y de mortalidad [22–24].

Las úlceras por presión también constituyen un importante problema en el área de salud porque repercuten en el nivel de salud y calidad de vida de quienes las presentan, en sus entornos cuidadores y en el consumo de recursos del sistema de salud. En concreto, se ha observado que los pacientes con úlceras por presión presentan puntuaciones bajas en los dominios estado físico y mental de la calidad de vida en comparación con el resto de pacientes [25].

1.1.3.2. Consecuencias de las heridas crónicas para la sociedad

Además de tener un efecto adverso sobre la calidad de vida de los individuos afectados, las heridas crónicas también crean una carga económica considerable en términos de consultas, tratamientos farmacológicos, cuidados sanitarios, material médico y cirugías [20]. El 5,2% del gasto sanitario total de nuestro país se debe al cuidado de las

úlceras por presión (1.687 millones de €), fundamentalmente a causa del incremento de las estancias hospitalarias y la gestión por parte de los profesionales de la salud [26].

La aparición de úlceras por presión además eleva la mortalidad y la morbilidad, con un importante aumento de los costes sanitarios, repercutiendo en la AP y sociosanitaria, y produciendo una incidencia negativa en la calidad asistencial [27]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera su presencia un indicador de la calidad asistencial, de la calidad de los cuidados ofertados, tanto a los pacientes que las presentan como a los que tienen el riesgo de presentarlas [28].

I.1.4. Cicatrización de las heridas

El cierre de cualquier herida implica una serie de mecanismos biológicos encadenados cuya consecuencia es la formación de tejido nuevo en el lecho de la lesión. El proceso de cicatrización es un conjunto de fenómenos fisiológicos, mediante los cuales, el cuerpo reemplaza los tejidos destruidos por otros de nueva formación, así como su funcionalidad [29].

Existen dos grandes tipos de cicatrización:

- La cicatrización por primera intención: heridas en las que se aproximan los bordes mediante alguna técnica de sutura o fijación.
- La cicatrización por segunda intención: heridas profundas en las que la pérdida de tejido es demasiado grande para aproximar los bordes o también cuando existe un compromiso infeccioso en la herida.

El proceso normal de cicatrización de una herida incluye tres fases: inflamación, formación del tejido de granulación y remodelación del tejido. Cuando se interrumpe el proceso normal de cicatrización, una herida puede llegar a ser crónica. Los factores de riesgo que comúnmente contribuyen a la mala cicatrización de las heridas o pueden predisponer a un paciente a desarrollar heridas crónicas son: 1) factores locales, como infección de la herida, hipoxia tisular, trauma repetido y presencia de tejido necrótico; 2) enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus, inmunodeficiencia o desnutrición; y 3) ciertos medicamentos, como corticosteroides y factores iatrogénicos (sondas) [30,31].

I.1.5. Tratamiento de las heridas crónicas

El tratamiento local de cualquier tipo de herida incluye: limpieza, desbridamiento y control de la infección, si existe, gestionando siempre la granulación, la epitelización de la herida y el cuidado de la piel perilesional [32].

El tratamiento de una úlcera crónica va desde el lavado de la herida con suero fisiológico, empleado como método mecánico de arrastre, hasta el uso de diferentes tipos de apósitos. Para el cuidado de estas heridas es de gran importancia la limpieza, el cambio de los apósitos e incluso el desbridamiento cuando la carga necrótica lo merece [20]. En general, para el tratamiento de este tipo de úlceras se usan apósitos hidrocoloides, espumas y alginatos cuyo fundamento se basa en la absorción, así como hidrogeles que se basan en su poder hidratante. Otros productos y técnicas empleados en el tratamiento local de las úlceras crónicas son: siliconas empleadas como protectores, apósitos de plata por su poder antibacteriano, apósitos de carbón y apósitos de colágeno, entre otros [33]. Además, el tratamiento local convencional de las heridas crónicas consiste en la cura en ambiente húmedo con apósitos, dado que se ha demostrado que un adecuado nivel de humedad contribuye a una aceleración del proceso de reepitelización y facilita la migración de los queratinocitos [34].

Las características básicas que debe cumplir un buen apósito son: proporcionar un ambiente húmedo, garantizar un buen manejo del exudado, facilitar el intercambio de gases, mantener una temperatura constante en el lecho de la herida, proteger la herida de microorganismos y traumatismos y, por último, ser aceptado por el paciente. En general, la mayoría de apósitos cumplen con estas características y se comercializan en diferentes formatos: cintas, láminas, películas y geles, de los que existe una gran variedad [35], manteniendo el lecho de la herida aislado del medio ambiente exterior, con lo que el exudado de la herida permanece en contacto con la misma. La cura en ambiente húmedo facilita el desbridamiento autolítico y favorece el proceso de cicatrización, además, tiene una mayor efectividad clínica y un mejor resultado coste/beneficio (espaciamiento de las curas, menor manipulación de las lesiones) frente a la cura seca [36].

Teniendo en cuenta que la cicatrización en condiciones fisiológicas normales requiere que se presenten diversos eventos biológicos y moleculares relacionados con la quimiotaxis (migración celular dirigida hacia un estímulo molecular) la proliferación celular, y la síntesis de

matriz extracelular (colágenos y otras proteínas estructurales) se han propuesto nuevos tratamientos para lograr la regeneración tisular de las heridas crónicas. Entre las intervenciones biológicas en fase de investigación está el PRP, que en general se obtiene a partir de la sangre del propio paciente.

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

I.2.1. Plasma rico en plaquetas

El PRP es la fracción del plasma derivado de la sangre periférica que, en general, se utiliza de forma autóloga (preparado a partir de la sangre del propio paciente) y se caracteriza por contener mayor número de plaquetas que la sangre periférica y, dependiendo de cómo se formule, puede o no contener leucocitos [37]. No hay consenso sobre la definición de PRP. Algunos investigadores sugieren que el PRP debe tener una concentración de plaquetas de tres a cinco veces mayor que los niveles normales, sin embargo, la definición más aceptada en la actualidad caracteriza el PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración plaquetaria por encima de la concentración basal (150.000-350.000 / μ L) [38]. Asimismo, se pueden utilizar las plaquetas sin plasma, una formulación que se denomina PDWHF (*Platelet Derived Wound Healing Factors*).

Las plaquetas son células anucleadas, muy pequeñas (con un tamaño medio de 2 micras) que circulan en el torrente sanguíneo con una vida media de 8-10 días. Se producen en la médula ósea y son fragmentos que se desprenden del citoplasma del megacariocito. Las plaquetas contienen en su interior distintos tipos de gránulos, entre los que destacan los gránulos densos y los gránulos alfa; los primeros contienen gran variedad de metabolitos activos y moléculas pequeñas mientras que los gránulos alfa almacenan las proteínas de señalización que incluyen citoquinas, interleuquinas y factores de crecimiento, todas ellas con un papel activo en la reparación de tejidos.

Aunque la presencia agregada de todos los elementos presentes en el PRP favorece su acción, los elementos fundamentales son las proteínas de señalización celular que incluyen factores de crecimiento, interleuquinas y otras citoquinas implicadas en procesos biológicos claves para la cicatrización como son la migración y proliferación celular así como la síntesis de matriz extracelular.

Las plaquetas, componentes celulares mayoritarios del PRP, circulan en la sangre en condiciones fisiológicas de manera inactiva, expresando en su superficie diversas moléculas. Cuando las plaquetas se activan, ya sea naturalmente por factores tisulares endógenos o por agentes externos como el gluconato de calcio, cloruro de calcio o la trombina, se produce la formación de una red de fibrina (generada a partir del fibrinógeno) y en paralelo la agregación, activación plaquetaria y consiguiente liberación del secretoma plaquetario, esto es el conjunto de moléculas que la plaqueta transporta en su interior (más de 300 proteínas). El secretoma plaquetario junto con las proteínas plasmáticas es responsable de la activación celular. Estas moléculas que se liberan de los PRP participan activamente en la inflamación y respuesta inmune así como en la migración y proliferación celular y síntesis de matriz extracelular [37].

Las concentraciones de plaquetas y leucocitos, y por tanto factores de crecimiento varían según el protocolo utilizado en la preparación. Como resultado de esta variabilidad, la nomenclatura de productos PRP deberá hacer referencia a las diferentes formulaciones que pueden obtenerse según el método de preparación utilizado. Fundamentalmente, en la literatura científica, se distinguen dos formulaciones bien diferenciadas: plasma rico en plaquetas y en leucocitos (L-PRP) y plasma rico en plaquetas sin leucocitos. Asimismo, en cada una de estas formulaciones el enriquecimiento de plaquetas (o leucocitos) puede variar dependiendo del sistema de preparación.

Se ha descrito la participación de las distintas moléculas de señalización contenidas en los PRP (factores de crecimiento, interleuquinas y citoquinas) en procesos biológicos que incluyen inflamación, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular. Asimismo, hay que destacar las proteínas presentes en el plasma (no plaquetarias, sintetizadas en el hígado). Entre otras proteínas plasmáticas implicadas en la regeneración tisular destacan IGF-I, por su acción anabólica, y HGF, por su influencia en la motilidad celular y en la formación de vasos sanguíneos [39]. Las acciones y las interacciones de estas proteínas de señalización varían según el tipo de célula sobre la que actúan (osteoblasto, fibroblasto) y de su grado de madurez. En la Tabla 1 se muestran las proteínas que pueden encontrarse en el PRP.

Tabla 1. Descripción de la composición de proteínas y factores de crecimiento contenidos en un PRP

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand+Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quinínogeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFP1) ¹	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-1, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y anti proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopietina 1, IGFBP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glicoproteínas de membrana	I1bβ3, vβ3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartílago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

Fuente: Anitua *et al.*, 2004 citado en AEMPS 2013^a [40,41].

1.2.2. Método de obtención del plasma rico en plaquetas

Desde el comienzo de la utilización del PRP se han empleado varios protocolos de procesamiento y obtención en función de las necesidades de uso. En la actualidad, se encuentran disponibles comercialmente numerosos sistemas para obtener PRP [42].

En un principio, el PRP se obtenía mediante técnicas de aféresis, según la manera de obtención de las plaquetas para uso transfusional. Las limitaciones de esta técnica están vinculadas con las condiciones del paciente y de la extracción como tal, ya que implica disponer de bolsas especiales y de una máquina de extracción, por lo tanto, debe hacerse en un banco de sangre. Otra dificultad de la técnica de aféresis es la variabilidad en la concentración de plaquetas y leucocitos obtenidos, lo cual incide en gran medida en la concentración de proteínas cicatrizantes y, por lo tanto, en los resultados del tratamiento [43,44].

En la actualidad se han desarrollado varios métodos comerciales para su obtención, sin embargo, la variabilidad en las características del PRP y los costes inherentes a los equipamientos hacen que el método manual sea aún una excelente alternativa [20]. El PRP se puede obtener mediante centrifugación doble o sencilla, de una manera rápida, fácil y con menores costes. Además, existen diferentes dispositivos y protocolos comerciales. En estos el método para la obtención de PRP puede ser abierto o cerrado pero todos ellos comercializan kits desechables para elaborar el protocolo asociado a la marca comercial. En primer lugar, mediante venopunción, se extrae la sangre del paciente en tubos estériles. Posteriormente, se procede al centrifugado de los tubos en una centrifugadora. El tiempo, la velocidad y el número de veces que se centrifuga dependen del método empleado, pero siempre se recomiendan velocidades de centrifugación bajas. En términos generales, la doble centrifugación proporciona altas concentraciones de plaquetas (y opcionalmente leucocitos) mientras que la centrifugación sencilla conduce a concentraciones moderadas de plaquetas y, opcionalmente, leucocitos [37]. Así, dependiendo del número de centrifugaciones (sencilla frente a doble) y de los parámetros de centrifugación (tiempo y velocidad) se obtienen distintas formulaciones de PRP que se diferencian en la presencia o no de leucocitos, así como en su concentración, que se expresa en enriquecimiento con respecto a

la sangre periférica. Asimismo, distintas condiciones de centrifugación proporcionan distintos enriquecimientos de plaquetas.

Para conseguir la degranulación plaquetaria y la consiguiente liberación de los factores de crecimiento y de otras moléculas bioactivas puede procederse a la activación exógena del PRP siendo los activadores más empleados el cloruro cálcico y la trombina [45] o a procedimientos físico-mecánicos como la congelación-descongelación. En función del modo de aplicación deseado, inyectado o en gel, la mezcla activada se inyectará en los siguientes 5-8 minutos o se esperará hasta la consecución de la gelificación.

Para la obtención del PRP se han creado una serie de kits comerciales que contienen todo el material necesario (tubos, centrifugas, pipetas, etc.) para la preparación estandarizada del plasma [46], lo que permite que se pueda preparar en centros sanitarios, servicios de transfusión sanguínea y en el mismo quirófano en el momento de la intervención [47].

1.2.3. Indicaciones del plasma rico en plaquetas

Desde su primera aplicación en el tratamiento de úlceras cutáneas en los años 80 [48,49], el PRP se ha empleado en terrenos muy distintos de la medicina (oftalmología, otorrinolaringología, medicina deportiva, cirugía maxilofacial y estética) para el tratamiento de heridas quirúrgicas, patologías músculo-esqueléticas, quemaduras y reparación de nervios periféricos; algunos tejidos en los que se ha examinado su aplicación son: músculo, tendón, meniscos, ligamentos, cartílago, tejido nervioso, tejido periodontal y tejido dentoalveolar [20]. Asimismo, ha sido utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores, con resultados particularmente esperanzadores en úlceras neuropáticas de pacientes diabéticos [32].

La población diana en el caso que nos ocupa está compuesta por pacientes con heridas crónicas de cualquier etiología (úlceras por presión o heridas relacionadas con la dependencia, heridas crónicas refractarias, úlceras venosas, úlceras arteriales, úlceras del pie en pacientes con diabetes, úlceras neurotróficas y úlceras corneales) considerados para la aplicación de cualquier forma de PRP o bien plaquetas solas.

Entre las principales ventajas del uso del PRP se encuentra el hecho de que al ser obtenido del propio individuo se disminuye la posibilidad de que se presenten efectos adversos o que se transmitan infecciones y no interacciona con otros tratamientos concomitantes [50].

Estudios realizados en pacientes diabéticos han demostrado que el tratamiento de heridas con PRP mejora la síntesis de la matriz extracelular y la diferenciación de células mesenquimales, reduciendo los costes de tratamiento, el tiempo de curación y el dolor, y por consiguiente mejorando la calidad de vida de los pacientes [51,52].

Las contraindicaciones absolutas para el uso del PRP son el síndrome de disfunción plaquetaria, la trombocitopenia crítica, la inestabilidad hemodinámica, la septicemia, la infección local en el sitio del procedimiento, y el paciente que no está dispuesto a aceptar riesgos [53]. Como contraindicaciones relativas se encuentran el uso reciente de antiinflamatorios no esteroideos, de corticoides sistémicos en los últimos 15 días, una hemoglobina por debajo de 10 g/dl, un recuento de plaquetas basal por debajo de 150.000/ μ l, una mala red venosa y la aversión a las agujas.

1.2.4. Marco regulatorio del plasma rico en plaquetas en España

La Agencia Española de Medicamentos y Productos de Salud (AEMPS) publicó en mayo de 2013 un informe con el objetivo de establecer un marco para el uso del PRP en España, las obligaciones de los fabricantes y la información que los pacientes tratados con PRP deben recibir [41].

Atendiendo a su composición, el mecanismo de acción, a sus indicaciones, y de acuerdo con lo establecido en la Directiva 2001/83 / CE de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la AEMPS considera el PRP como un medicamento de uso humano, elaborado de acuerdo con la prescripción médica de un facultativo reconocido, y destinado a un paciente individual bajo su responsabilidad directa.

El informe de la AEMPS establece las garantías exigibles para la utilización de PRP en España y que han de ser cumplidas por los facultativos prescriptores. Estas garantías son: calidad, eficacia, trazabilidad, farmacovigilancia e información. El facultativo prescriptor es el responsable de la elección del PRP en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto, así como el responsable del cumplimiento de los requisitos mencionados. Se considera necesario realizar una prueba de esterilidad y rastreadibilidad del producto, además del seguimiento del paciente. En el caso de que

se utilice un método para obtener PRP manualmente, el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad por parte de las autoridades competentes, las cuales deberán verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas y de la AEMPS han establecido unos criterios en el seno del Comité Técnico de Inspección que deben cumplir las instalaciones en las que se obtenga «plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados» mediante técnica abierta. En el caso de los métodos cerrados, se deben seguir las instrucciones del fabricante y no es necesaria una solicitud previa. Sin embargo, el kit que se utilice debe tener la marca de conformidad de la CE otorgada para el uso especificado. Ello no exime de los requisitos que deben cumplir en la elaboración de PRP mediante una técnica cerrada como son, entre otros, contar con personal e instalaciones adecuadas para la extracción de sangre y administración posterior del medicamento, contar con procedimientos normalizados de trabajo de higiene y vestimenta del personal, de limpieza y desinfección de las instalaciones, con procedimientos normalizados de trabajo relativos al procedimiento de elaboración del PRP y del sistema de eliminación de residuos, y con registros de todas las actividades realizadas [54].

1.2.5. Situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

Aunque el tratamiento con PRP ofrece ventajas y beneficios respecto a los tratamientos convencionales, en la actualidad existe incertidumbre sobre la efectividad y coste-efectividad real del PRP en promover la cicatrización de las heridas crónicas y qué tipos específicos de heridas crónicas pueden beneficiarse más de su uso. Esta incertidumbre es debida en parte a la variabilidad en formulaciones y protocolos de aplicación. Se cree que la efectividad clínica del PRP está relacionada con la composición (presencia o no de leucocitos y volumen), forma de activación del PRP y procedimiento de aplicación, así como con el número de aplicaciones y el intervalo entre estas. Tampoco existe un consenso sobre la concentración ideal de plaquetas en el PRP, y ésta puede variar sensiblemente en función de la técnica utilizada y los parámetros relativos a la centrifugación y el procesado de la muestra de sangre. Los diferentes tipos de máquinas centrifugadoras utilizadas varían en su capacidad para separar las células rojas de los leucocitos y

de las plaquetas, lo que afecta la concentración de plaquetas, y durante el proceso de centrifugación puede causar la activación accidental prematura de plaquetas y su desgranulación. La variación en las técnicas de preparación de PRP no puede proporcionar un producto final consistente similar o estandarizado. Por lo tanto, es posible que cada método de preparación pueda conducir a distintos productos con diferentes efectos biológicos y usos potenciales [55]. Además, aunque en la mayoría de los casos se utiliza el PRP autólogo fresco, en ocasiones, también se utiliza el congelado y el alogénico.

Debido a las incertidumbres sobre la efectividad del PRP en diferentes tipos de heridas crónicas, existe una escasez de datos fiables sobre su coste-efectividad. Por lo tanto, sería de interés estudiar su eficiencia e impacto presupuestario en caso de utilizarse en el SNS.

Actualmente, en España, el PRP está considerado como un tratamiento experimental y no se dispone de datos fiables sobre su uso en las diferentes Comunidades Autónomas.

II. Objetivos

El objetivo del presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) es evaluar la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas.

Los objetivos específicos son:

- Revisar la literatura científica disponible sobre la seguridad y la efectividad clínica de las distintas preparaciones de PRP y las distintas formas de aplicarlo para el tratamiento de las heridas crónicas.
- Identificar los subgrupos de pacientes con heridas crónicas que se podrían beneficiar más del PRP.
- Revisar la literatura científica disponible sobre coste-efectividad del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas.
- Desarrollar un modelo económico para evaluar la relación coste-efectividad del PRP frente al tratamiento estándar para el tratamiento de las heridas crónicas desde la perspectiva del SNS.
- Describir y valorar las consideraciones éticas, de pacientes, sociales, legales y organizacionales relacionadas con el PRP para el tratamiento de las heridas crónicas.
- Identificar necesidades de investigación y establecer recomendaciones para el desarrollo de investigación futura sobre el uso del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas.

II.1. Preguntas de investigación

Seguridad:

- ¿Cuál es el grado de seguridad del tratamiento con PRP con respecto a la cura húmeda estándar?

Efectividad clínica:

- ¿Cuál es el efecto esperado del tratamiento con PRP en la cicatrización de las heridas crónicas?
- ¿Cuál es el efecto esperado del tratamiento con PRP en la calidad de vida relacionada con la salud de las personas con heridas crónicas?

Coste-efectividad:

- ¿Cuál es el coste por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) del uso de PRP frente al procedimiento habitual para el tratamiento de las heridas del pie diabético?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto económico de la introducción del uso de PRP en la prestación sanitaria del SNS para el tratamiento de las heridas del pie diabético?

Aspectos éticos, sociales, legales y organizacionales:

- ¿La introducción del PRP y su posible uso/no uso en lugar del tratamiento estándar con apósitos (cura húmeda) para el tratamiento de las heridas crónicas daría lugar a nuevos problemas éticos, sociales, legales u organizacionales?
- ¿La comparación del PRP con el tratamiento estándar con apósitos (cura húmeda) apunta a alguna diferencia que pueda ser ética, social, legal u organizacionalmente relevante?

III. Metodología

La realización del presente informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico (HTA Core Model ® version 3.0) de la colaboración EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) [56] y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS [57].

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura sobre la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas, un análisis económico y un análisis sobre aspectos organizativos, sociales, éticos y legales.

III.1. Revisión Sistemática de la literatura

En términos generales, la RS de la literatura se llevó a cabo de acuerdo a la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane [58].

Se elaboró un protocolo en el que se explicitó el objetivo de la revisión, la estrategia de búsqueda, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos adoptados a priori se exponen a continuación en detalle.

III.1.1. Seguridad y efectividad

Inicialmente, con el propósito de localizar posibles RS previas o informes de ETS emitidos por otras agencias sobre el tema, que pudieran servir de punto de partida o proveer información de fondo de interés para nuestra revisión, se realizó una búsqueda preliminar en las bases de datos *Trip Database*, *Cochrane Library*, *Epistemonikos Database*, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE)* y *Health Technology Assessment (HTA)* del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* del Servicio Nacional de Salud Británico, *POP database* de EUnetHTA, y en las páginas web de la Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA) y el *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*.

Posteriormente, se realizó una identificación, evaluación y síntesis de estudios primarios relevantes publicados sobre los efectos del PRP en el tratamiento de las heridas crónicas y complejas.

III.1.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Diseño de estudio:

- Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)
- Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA)
- Estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control

Las revisiones sistemáticas previas de interés que pudieron encontrarse se utilizaron con el objetivo de localizar estudios primarios que no fueran identificados en la búsqueda electrónica y, además, para disponer de datos de riesgos relativos entre tratamientos para posteriormente aplicarlos a la evaluación económica.

Se excluyeron, por tanto, los siguientes tipos de publicaciones:

- Estudios observacionales retrospectivos y/o sin grupo control
- Series de casos y casos aislados
- Estudios transversales
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al editor y opiniones
- Estudios en animales
- Estudios in vitro

Participantes:

Adultos con heridas crónicas de cualquier etiología: úlceras por presión, heridas crónicas refractarias, úlceras venosas de las piernas, úlceras arteriales, úlceras neurotróficas, úlceras del pie en pacientes con diabetes y úlceras corneales.

Los estudios que informaron resultados de una población mixta de la que un subgrupo cumplía nuestros criterios de inclusión se incluyeron si los resultados para este subgrupo se informaban de forma separada o si estos representaban más del 80% de la población objetivo.

Intervención:

Aplicación de PRP, sea cual sea su procedencia, formulación y forma de aplicación.

Comparación:

Placebo o terapias tópicas alternativas tales como el tratamiento estándar con apósitos (cura húmeda).

Medidas de resultado:

Se consideraron los siguientes tipos de resultado:

- Proporción de heridas crónicas completamente cicatrizadas (definida como 100% de epitelización o cierre de la piel sin drenaje).
- Área total epitelizada.
- Porcentaje de área de herida curada.
- Volumen total cicatrizado.
- Tiempo para completar la curación de la herida.
- Complicaciones de la herida (infección, necrosis).
- Dolor en la herida, medido mediante una escala validada.
- Eventos adversos.
- Recurrencias
- Cualquier otro resultado informado por el paciente como la capacidad funcional o la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), siempre que se valore con la ayuda de instrumentos genéricos o específicos validados.

Tipo de publicación:

Artículos originales completos

Idioma de la publicación:

Se incluyeron los estudios publicados en cualquier idioma.

Fecha de publicación:

Sin límite

III.1.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas que se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha búsqueda
MEDLINE y PreMEDLINE	Ovid	24/02/2017
EMBASE	Elsevier	24/02/2017
CINAHL	EBSCOhost	24/02/2017
CENTRAL	Wiley	27/02/2017
CRD NHS EED	NIHR	27/02/2017

Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha búsqueda
ICTR	WHO	14/09/2017
CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; CRD: Centre of Reviews and Dissemination; ICTR: International Clinical Trial Registry Platform; NHS EED: NHS Economic Evaluation Database;		

La estrategia de búsqueda utilizada se diseñó inicialmente para MEDLINE, combinando vocabulario controlado junto con términos en texto libre, en torno a los siguientes términos: *platelet-rich plasma* y *chronic wounds*. Esta estrategia fue posteriormente adaptada a otra de las principales bases de datos de literatura biomédica (EMBASE), a una base de datos centrada en los cuidados de enfermería (CINAHL) y al registro central Cochrane de ensayos clínicos controlados (CENTRAL). En el Anexo 1 del presente informe se muestra la estrategia de búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas.

La búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas. Además, en el *Google Scholar* se comprobaron los estudios que citan a los estudios seleccionados.

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa *Reference Manager Edition* Versión 10© (*Thomson Scientific*, EE.UU.), para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2013 (*Microsoft Corporation*) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

Con el objetivo de localizar posibles ECA o estudios comparativos en fase de ejecución sobre la seguridad y la efectividad clínica y el coste-efectividad del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas, se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS (fecha búsqueda: 14/09/2017).

III.1.1.3. Proceso de selección de estudios

Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los títulos, los resúmenes y las palabras clave de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o en aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios eran finalmente incluidos en la presente RS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

III.1.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

Dos revisores, de forma independiente y por duplicado, realizaron la evaluación de las limitaciones metodológicas de los estudios seleccionados. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

Se planteó utilizar la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA [58] y la herramienta también propuesta por la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios no aleatorizados (ACROBAT-NRSI) [59], que incluyen los criterios clásicos para evaluar la calidad metodológica de este tipo de diseño. En el caso de los ECA, la herramienta evalúa si se evitaron o minimizaron el potencial sesgo de selección (si la generación de la secuencia de asignación de los sujetos a cada grupo fue aleatoria y si se hizo de manera adecuada); los sesgos de realización y detección (si se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la asignación a los grupos y de la medida de resultado), el sesgo de desgaste (si hubo abandonos y pérdidas en el seguimiento y limitaciones en el análisis de los datos perdidos) y el sesgo de descripción de los resultados (discrepancia entre las medidas del protocolo y de las publicaciones), entre otros [58]. La herramienta ACROBAT-NRSI para estudios no aleatorizados evalúa el riesgo de sesgo de selección (si la selección y aplicación de los criterios de inclusión de los participantes son adecuadas), sesgo de detección (si aparecen errores sistemáticos en la medida de resultado), sesgo de confusión (si aparecen errores sistemáticos en las medidas de los factores pronósticos o en el ajuste de estos en los análisis estadísticos) y sesgo de desgaste (si aparecen errores sistemáticos en el tiempo de seguimiento o el número de pérdidas) (ver Anexo 2) [59].

Atendiendo a la clasificación de los mencionados criterios, los artículos se clasificaron globalmente como de baja, moderada o alta probabilidad de sesgo.

III.1.1.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por dos revisores utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada.

Inicialmente, se realizó una prueba piloto de extracción independiente de los revisores en dos de los estudios para unificar criterios de extracción. A partir de ahí, la extracción de cada estudio fue llevada a cabo por un solo revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos y económicos evaluadas, tipo de análisis, perspectiva y fuentes de información utilizadas), resultados del estudio y conclusiones.

Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

III.1.1.6. Método de análisis y síntesis de los datos

La información recopilada se sintetizó de manera narrativa con tabulación de los resultados de cada estudio incluido para todas las medidas de resultado (medias para las medidas continuas y proporciones para las dicotómicas). Se realizó una síntesis cuantitativa mediante meta-análisis de los resultados de la seguridad y la efectividad clínica del PRP usando el programa estadístico *Review Manager (RevMan) computer program* (versión 5.3. Copenhagen: *The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration*, 2014).

Se estimaron los *risk ratios* (RR) para cada variable dicotómica (proporción de heridas completamente curadas, proporción de área de herida curada, eventos adversos, complicaciones) siguiendo el método de Mantel-Haenszel [60]. Para los resultados continuos (área total curada, dolor de la herida y recurrencias), se registró el cambio medio de la línea base para cada grupo o los valores medios post-tratamiento

y su desviación estándar (DE) para cada grupo. Se estimó el efecto del tratamiento utilizando el método genérico del inverso de la varianza y las diferencias medias calculadas (MD). Para todas las medidas, se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%) [60].

La heterogeneidad fue evaluada mediante la representación gráfica de los efectos estimados y sus IC95% y se realizó el test estadístico de heterogeneidad de la χ^2 previos a cada meta-análisis, al que se le ha aplicado un criterio conservador del nivel de significación, usando un P < de 0,01, evitando así los problemas debido a la baja potencia del test y, consiguientemente, al error tipo II [61]. También se obtuvo el estadístico de la I^2 para calcular el porcentaje de variabilidad debida a heterogeneidad entre estudios y no al azar [62]. Se consideró que la heterogeneidad era alta por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 25%.

Cuando el test de la χ^2 mostró heterogeneidad, el P-valor fue inferior a 0,01 o el estadístico de la I^2 fue superior al 40% [63], se emplearon modelos de efectos aleatorios, de lo contrario, se aplicaron modelos de efectos fijos y se realizó un análisis de sensibilidad eliminando un estudio cada vez para comprobar la aportación individual de cada estudio a la heterogeneidad observada.

Se especificó a priori la siguiente variable confusora para un potencial análisis de subgrupos:

- Etiología de la herida (úlceras de pie diabético, úlceras venosas y úlceras por presión). Cuando el ensayo clínico incluyó úlceras de diferentes etiologías o no se definía claramente su etiología, se clasificó como heridas crónicas mixtas.
- Método de liberación de factores de crecimiento del interior de las plaquetas: activadores de la cascada de coagulación (cloruro de calcio, trombina...) o físico-mecánicos (como la congelación-descongelación).

III.1.1.7. Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (ver Anexo 5) [64].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a qué tan relevantes son éstos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican como críticos; importantes pero no críticos; o no importantes para la toma de decisión.

En nuestro caso, la decisión sobre que desenlaces considerar críticos o importantes pero no críticos fue tomada por el equipo de elaboración del presente informe teniendo en cuenta los resultados de una consulta a pacientes llevada a cabo para tal fin (ver apartado III.4. Participación de los pacientes) y los resultados de una serie de estudios identificados en la revisión narrativa para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes (ver apartado IV.3.3. Aspectos relacionados con los pacientes).

Para la determinación de la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, la metodología GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analiza la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia fue clasificada y definida como alta como alta $\oplus\oplus\oplus\oplus$ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada $\oplus\oplus\oplus\ominus$ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja $\oplus\oplus\ominus\ominus$ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja $\oplus\ominus\ominus\ominus$ (cualquier resultado estimado es muy dudoso).

Se elaboraron tablas de perfil de evidencia (disponible en: <https://grade.pro.org/>) con las medidas de resultado consideradas críticas e importantes.

III.1.2. Coste-efectividad

Se realizó una RS sobre el coste-efectividad del tratamiento con PRP en pacientes con heridas crónicas.

III.1.2.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de los estudios económicos fueron los siguientes:

Diseño de estudios:

Se incluyeron evaluaciones económicas completas, es decir, aquellas en las que se comparan tanto costes como resultados de al menos dos

alternativas. Se incluyeron tanto evaluaciones económicas desarrolladas en paralelo a estudios primarios (ensayos clínicos por ejemplo) como evaluaciones efectuadas a través de técnicas de modelización. Se incluyeron evaluaciones abordadas desde distintos tipos de análisis, esto es, análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-consecuencia (ACC) y análisis de minimización de costes (AMC). Por lo tanto, se excluyeron evaluaciones económicas parciales.

Participantes:

Pacientes adultos con heridas crónicas de piel de cualquier etiología.

Intervención:

Aplicación de PRP, sea cual sea su procedencia, formulación y forma de aplicación.

Comparador:

Placebo o terapias tópicas alternativas tales como el tratamiento estándar con apósitos (cura húmeda).

Medidas de resultado:

RCEI, costes del tratamiento, número de heridas cicatrizadas.

Tipo de publicación e idioma de la publicación:

Se incluyeron los estudios publicados en cualquier idioma. Se excluyeron protocolos de estudios sin resultados, resúmenes de congresos, cartas al editor, artículos de discusión o editoriales.

III.1.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

No se llevó a cabo una búsqueda específica de evaluaciones económicas ya que la estrategia definida para identificar estudios sobre la efectividad y seguridad del PRP fue diseñada sin restricciones, de tal forma que permitía encontrar las evaluaciones económicas. Para completar la búsqueda de estudios económicos se consultó la base de datos NHS EED del CRD (*Center for reviews and dissemination*). Véase apartado previo para más detalle.

III.1.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas fue realizada, al igual que en la revisión de estudios de efectividad y seguridad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios

predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

III.1.2.4. Evaluación crítica de la calidad metodológica

La valoración de la calidad de las evaluaciones económicas seleccionadas fue realizada de forma independiente por dos revisores con ayuda de la lista de comprobación de López Bastida *et al.* [65]. Las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Con el fin de determinar la posibilidad de adaptar alguna de las evaluaciones económicas identificadas al contexto español, se valoró la transferibilidad de dichos estudios mediante el instrumento diseñado para tal fin por EUnetHTA (véase Anexo 3).

III.1.2.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La hoja diseñada en Excel para extraer los datos de las evaluaciones económicas recogía aquellos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de análisis, perspectiva del análisis, horizonte temporal, población, nivel de riesgo, características de las alternativas en comparación, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.) y con los resultados del estudio (úlceras curadas y otras medidas de efectividad, costes de cada alternativa en comparación, RCEI, resultados del análisis de sensibilidad).

III.1.2.6. Método de análisis y síntesis de los datos

La síntesis de los estudios de coste-efectividad es únicamente narrativa. Los costes de cada alternativa y las ratios se presentan en unidades monetarias originales.

III.2. Análisis económico

III.2.1. Evaluación económica

III.2.1.1. Análisis de coste-efectividad

Se realizó un análisis de coste-efectividad del tratamiento con PRP en pacientes con úlceras del pie diabético sin isquemia severa, con el fin de aportar la evidencia más actual para la posible incorporación de esta técnica en el SNS. Se seleccionó este tipo de heridas crónicas porque, por un lado, existen pruebas de la efectividad del PRP en estos pacientes y, por otro lado, no hay suficiente evidencia de efectividad del PRP en otro tipo de heridas crónicas[66]. Las dos estrategias para comparar eran:

- 1) PRP obtenido con un kit comercial de un sistema gravitacional de separación de plaquetas y aplicado en el ámbito de AP. El tratamiento se complementa con cuidados habituales (desbridamiento, descarga de presiones) y se aplica durante un tiempo máximo de 12 semanas. Si la úlcera no se cura durante este tiempo, se abandona el tratamiento con PRP y se sigue con tratamiento estándar.
- 2) Tratamiento estándar, que incluye desbridamiento, descarga de presiones y aplicación de hidrogeles en el ámbito de AP.

La perspectiva del análisis es la del SNS, por lo que se incluyen solamente los costes directos sanitarios cubiertos por el SNS en España. Los costes se expresaron en euros de 2017. De acuerdo con la guía metodológica de evaluaciones económicas de López-Bastida *et al.* 2010 [65], los resultados y costes se han descontado al 3%. Se combinaron los resultados estimados de costes y efectividad de las alternativas del tratamiento mediante la RCEI. De forma genérica se representa de la siguiente manera (Ecuación 1) [67].

Ecuación 1. Ratio coste-efectividad incremental

$$RCEI = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Esta ratio indica el coste incremental por unidad de efectividad ganada, en nuestro caso, por año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). La ratio es interpretada teniendo en cuenta el umbral de coste-efectividad hipotético. Se considera que una estrategia es coste-efectiva frente a otra si la RCEI obtenida es inferior al valor de disponibilidad a pagar que haya establecido el financiador por cada unidad de AVAC ganado. En España, este valor se encuentra entre 20.000 y 25.000 €/AVAC (euros 2012) [68].

Los resultados de este informe se presentan según la guía de López-Bastida *et al.* 2010 [65] y las recomendaciones metodológicas estándares [69], empleando una descripción narrativa acompañada de tablas y gráficos.

III.2.1.2. Descripción del modelo

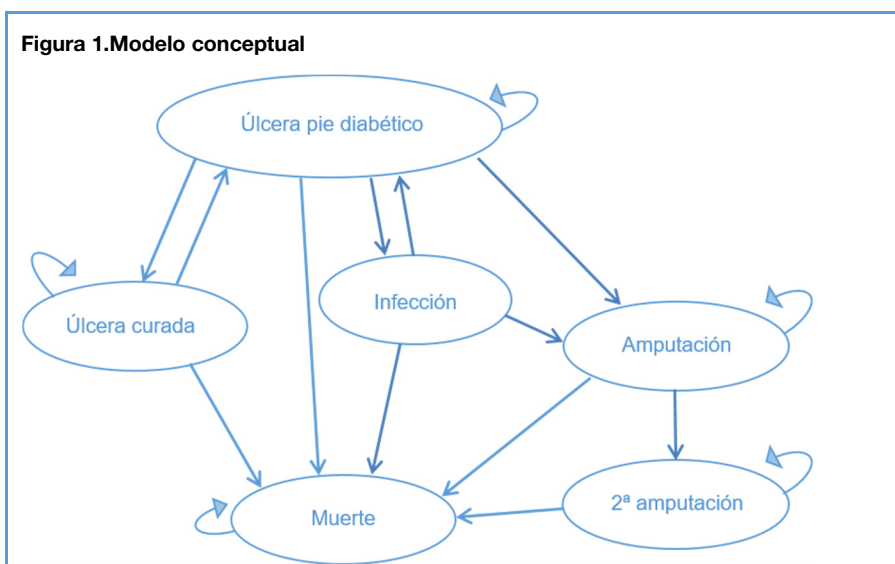
La información identificada se sintetizó en un modelo de decisión de tipo Markov, con ciclos de tres meses y un horizonte temporal de cinco años. Los ciclos trimensuales fueron elegidos debido a la evidencia de efectividad de PRP en úlceras del pie diabético, que cuenta con el seguimiento de 12 semanas [70,71]. Con la ayuda de dos expertos en tratamiento del pie diabético definimos las características básicas del cuidado habitual de la úlcera del pie diabético en la actualidad en España y la evolución natural de estos pacientes.

El análisis se realizó para una cohorte hipotética de 2000 pacientes (1000 en cada brazo) de 65 años con una úlcera del pie diabético no infectada y sin isquemia severa de al menos 4 semanas de duración. Los análisis se realizaron con el programa informático Microsoft Excel 2013. En la Figura 1 se muestra la estructura del modelo Markov empleado en este estudio, que cuenta con los siguientes 6 posibles estados, entre los que se mueven los pacientes:

1. “Úlcera pie diabético” – el estado inicial donde entran pacientes de 65 años con úlcera del pie diabético que son tratados con el tratamiento estándar o con PRP. Desde este estado, en cada ciclo (3 meses) el paciente puede pasar al estado de úlcera curada (estado 2), de infección (estado 3), de amputación (estado 4) o de muerte (estado 6), o se puede quedar en este estado (úlcera persistente o no curada tras tres meses).
2. “Úlcera curada” – durante cada ciclo, el paciente puede pasar del estado 1 (úlcera) al estado de cicatrización completa de la herida. La probabilidad dependerá del tipo de tratamiento. Durante el ciclo

siguiente, el paciente puede permanecer en este estado, tener recurrencia (pasar al estado 1) o morir (pasar al estado 6).

3. “Infección” – es una complicación frecuente. El paciente durante un ciclo puede volver al estado inicial (úlceras), ser amputado como consecuencia de la infección grave o morir. Suponemos que todos los casos de infección se resuelven durante un ciclo de tres meses, por lo tanto, ningún sujeto puede permanecer en este estado, ni puede pasar al estado de úlcera curada directamente (estado 2).
4. “Amputación” – el paciente puede necesitar una amputación menor (de tobillo para abajo) o mayor debida a una infección grave (pasar desde el estado 3) o debida al dolor intratable en el caso de úlceras isquémicas sin posibilidad de revascularización (pasar desde el estado 1). Una vez amputado, el sujeto puede permanecer en este estado, tener una segunda amputación (pasar al estado 5) o morir (pasar al estado 6).
5. “Segunda amputación” – son pacientes con una amputación (desde el estado 4) que sufren una segunda amputación debido a otra úlcera (reulceración). En el siguiente ciclo pueden permanecer en este estado o morir (pasar al estado 6).
6. “Muerte” – estado final.



III.2.1.3. Análisis de sensibilidad

Con el objeto de conocer la robustez de los resultados del modelo y ante la posible incertidumbre de los parámetros, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes y multivariantes. Se variaron los valores de los parámetros clave o con más incertidumbre (efectividad de los tratamientos, precio del kit desechable, utilidades, costes del seguimiento) tomando datos extremos basados en supuestos a partir de la consulta con expertos y otras fuentes. Los valores utilizados pueden verse en el apartado de resultados.

Dadas las desventajas del análisis de sensibilidad determinístico, de forma complementaria se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico, en el que se evaluó la incertidumbre de los resultados del modelo cuando todos los parámetros se variaron al mismo tiempo. Se especificaron distintas distribuciones de probabilidad según el parámetro de que se tratara: distribución beta para las probabilidades y para las utilidades, y distribución gamma para el uso de recursos y los costes. Las distribuciones beta son adecuadas para representar parámetros que varían entre 0 y 1, como es el caso de las probabilidades y las utilidades. En el caso de las probabilidades, alfa y beta representan la ocurrencia y no ocurrencia de un evento. Los valores de los parámetros utilizados en las funciones de distribución pueden consultarse en el apartado de Resultados. Los parámetros de las funciones de costes tomaron de media el valor del caso base y de desviación estándar $\pm 20\%$ de la media. Simulaciones de Monte Carlo de 1000 iteraciones permitieron obtener el plano coste-efectividad probabilístico.

III.2.2. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó una estimación del impacto presupuestario de la incorporación del PRP como una opción de tratamiento de la úlcera del pie diabético en España y para cada una de las Comunidades Autónomas (CC.AA.) durante un año. Para ello estimamos el coste del tratamiento estándar que se está realizando en la actualidad, el coste de un escenario hipotético donde todos los pacientes con úlcera del pie diabético estarían tratados con PRP y el coste incremental, que sería el impacto presupuestario neto.

El impacto bruto y neto por CC.AA. se ha estimado de forma proporcional a la incidencia de la úlcera del pie diabético sobre el número total de diabéticos mayores de 15 años por CC.AA. en 2011

(Encuesta Nacional de Salud 2011/2012 – www.ine.es). Se asume que el número de diabéticos por CC.AA. no cambia significativamente y, por lo tanto, el número de pacientes con úlcera se mantiene estable.

El análisis copia la estructura del modelo económico, incluyendo tanto costes del tratamiento, como costes de complicaciones (infecciones y amputaciones) y de seguimiento. Se calcula el impacto neto para un escenario hipotético de que todos los pacientes estén tratados con PRP frente al tratamiento estándar. En otro análisis se considera una introducción paulatina del PRP en el SNS hasta un 50% de cobertura en un horizonte temporal de 5 años.

III.3. Análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos organizacionales, éticos, sociales, legales y de pacientes específicos relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo del *Core Model* 3.0. de EUnetHTA, así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS [56] y se ha realizado una búsqueda sistemática y una síntesis narrativa de la literatura encontrada. Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición del alcance de revisión, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) extracción, análisis y síntesis de datos.

III.3.1. Alcance de la revisión

El alcance de esta evaluación partió de la misma población, intervención y comparación descrita anteriormente para la evaluación de la seguridad, efectividad y coste efectividad, y exploró las categorías y dominios establecidos por EUnetHTA sobre aspectos organizacionales, éticos, sociales, legales y de pacientes [56]. Los aspectos organizacionales analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario. Los aspectos éticos son aquellos relacionados con los valores, la moral, la cultura y la autonomía del

paciente, dilemas en el balance riesgos y beneficios dependientes de las preferencias o características de las personas, derechos humanos y dignidad. Los aspectos sociales y relacionados con los pacientes buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, los valores y preferencias de los pacientes en cuanto a la tecnología y sus alternativas, las medidas de resultado importantes para ellos, el auto-manejo del problema de salud, las necesidades de información, apoyo y la aceptabilidad de la tecnología por parte de los pacientes. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar.

III.3.2. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron cualquier diseño de estudio cuantitativo o cualitativo que cubrieran aspectos organizativos, éticos, sociales y de pacientes referentes a la población, intervención y comparación mencionadas. Se excluyeron las cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se incluyeron únicamente los documentos publicados en español e inglés.

III.3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas centradas en ciencias de la salud (fecha búsqueda: 20/06/2017): MEDLINE/Pre MEDLINE (OvidSP), EMBASE (Elsevier) y CINAHL (EBSCOhost). En el Anexo 4 se muestra la estrategia de búsqueda para cada una de las base de datos consultadas. No se aplicaron restricciones por idioma ni por fechas. La búsqueda de artículos se completó con la exploración de páginas web relevantes.

III.3.4. Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se realizó en paralelo por dos revisores de forma independiente que resolvieron tras discusión los casos de duda y/o desacuerdos. En una primera etapa, la selección se realizó de acuerdo a los criterios de selección antes citados a partir de los títulos y resúmenes recuperados en las bases de datos. En una segunda etapa,

los artículos seleccionados como relevantes fueron analizados a texto completo clasificándolos definitivamente como incluidos o excluidos según dichos criterios.

III.3.5. Proceso de extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por dos revisores utilizando hojas electrónicas en formato Excel diseñadas *ad hoc*. Los datos extraídos fueron los relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0 [56]. No se evaluó la calidad metodológica de los estudios.

III.3.6. Análisis y síntesis de los hallazgos

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia, coherencia y triangulación de los resultados. La relevancia evaluó hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos [72]. La triangulación de los hallazgos se realizó a través de los datos y/o las fuentes.

III.4. Participación de los grupos de interés

III.4.1. Participación de los pacientes

Para incorporar la perspectiva, experiencia e intereses de los pacientes en relación al PRP y su alternativa y ayudar a establecer el grado de las posibles recomendaciones de acuerdo al sistema, se procuró la implicación de pacientes en la elaboración de este estudio de evaluación.

Se identificaron 6 asociaciones de pacientes y cuidadores afectadas directamente por la tecnología con el objetivo de invitarlas a participar. Se contactó con ellas al menos 2 veces por correo

electrónico. Aunque obtuvimos alguna respuesta, finalmente no fue posible incluir a ningún representante de estas organizaciones de pacientes en el grupo elaborador.

Ante esta falta de respuesta, se decidió crear un cuestionario auto-administrado y anónimo, de fácil comprensión y rápido de contestar que nos ayudará a establecer la importancia relativa de las medidas de resultado (ver apartado IV.1.2.4. Calidad de la evidencia).

Para poder realizar esta consulta, se pidió autorización a la dirección de un centro de salud de AP con más de 10 cupos médico-enfermero. Se solicitó la participación a los profesionales con pacientes mayores de 18 años que supieran leer y escribir y con una o varias úlceras de más de tres meses de evolución tórpida. Se les pidió que solicitaran a los pacientes cumplimentar el cuestionario en la consulta el mismo día de la cura, previa explicación del estudio y consentimiento verbal con el paciente.

El cuestionario recogió la edad, el sexo, el tipo de úlcera (diabética, por presión, venosa, isquémica) y el tiempo desde que el paciente tiene la úlcera. A continuación, se pedía al paciente calificar en una escala del 1-9 la importancia de los siguientes desenlaces en la cura de sus heridas crónicas, donde 1 significa muy poco importante y 9 significa extremadamente importante: tamaño de la úlcera, profundidad de la úlcera, tiempo de cura, dolor, calidad de vida, complicaciones (infección, necrosis) y eventos adversos (alergia, dermatitis, anemia, intolerante a la cura). Este listado de desenlaces se obtuvo a partir de una exploración inicial de estudios relevantes sobre el tema y de las opiniones de los clínicos componentes del grupo elaborador del presente informe. Por último, se les pedía que añadieran y calificaran cualquier otro desenlace importante que no estuviera en el listado anterior.

III.4.2. Participación de la industria

Desde el inicio del presente estudio de evaluación, en la fase de diseño del protocolo de trabajo, se procuró la implicación de la industria relacionada con la tecnología a evaluar con el objetivo de que pudiera realizar aportaciones. Se llevó a cabo una estrategia doble de identificación e invitación a participar. En primer lugar, se hizo una llamada a la participación abierta tanto a las empresas productoras de la tecnología como a las empresas que comercializan productos que actúan como competidores/comparadores, a través de las asociaciones

empresariales que integran a las multinacionales de la industria farmacéutica (FarmaIndustria) y de otras tecnologías sanitarias (FENIN).

Esta invitación general a los representantes de la industria se complementó con una llamada específica a la participación efectuada directamente por la coordinadora del informe a la empresa BTI® *Human Technology* (BioTechnology Institute, Vitoria-Gasteiz, España), productora y comercializadora de PRP, considerada representativa en su ámbito de competencia. Se les envió el protocolo pero no se obtuvo respuesta. Asimismo se contactó a varios fabricantes o distribuidores de la tecnología en España para obtener el precio del kit desechable. Solamente se obtuvo respuesta de Zimmer Biomet.

III.5. Formulación de recomendaciones

La graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE (ver Anexo 5) [64].

Para establecer la fuerza de las recomendaciones con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en: <https://gradepr.org/>).

IV. Resultados

IV.1. Revisión sistemática

IV.1.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

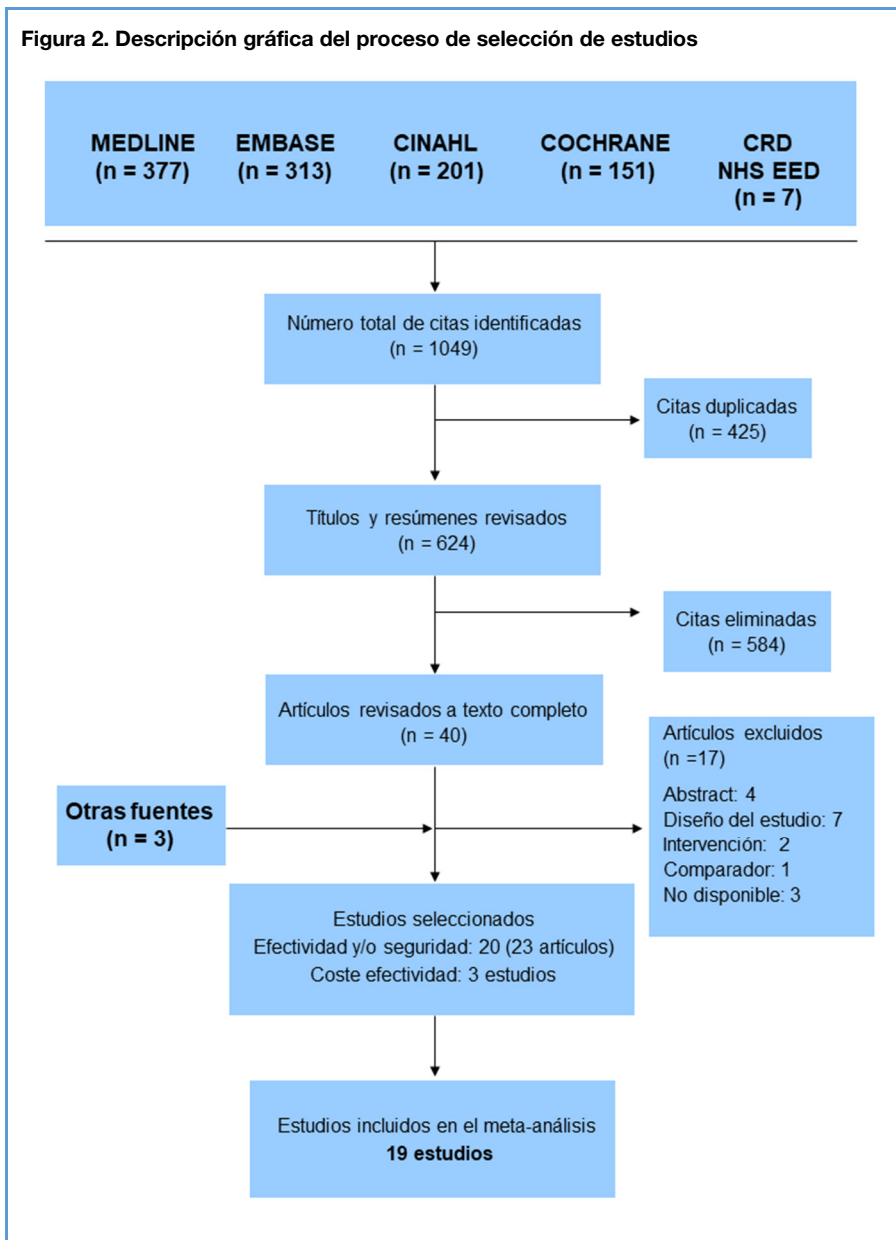
En la búsqueda preliminar de informes de ETS o RS previos, se localizaron 4 RS previas que evaluaron el uso del PRP para el cuidado de las heridas crónicas [51,71,73,74]. La más actual y de mejor calidad metodológica, realizada por la Colaboración Cochrane, se ha utilizado como referencia constante para nuestro estudio [71].

La consulta en todas las bases de datos electrónicas produjo 624 referencias una vez eliminados los duplicados (ver Figura 2). Se seleccionaron 40 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo, de los cuales 17 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Si bien muchos de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio de inclusión, en el Anexo 6 donde aparecen listados, se muestra la razón principal para su exclusión en términos de tipo de estudio, participantes, intervención, comparador, medidas de resultado informadas e idioma. El examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las revisiones sistemáticas previas encontradas dio como resultado la localización de tres artículos adicionales [75–77].

En relación a la seguridad y efectividad clínica de las distintas preparaciones de PRP, la selección final consiste en 20 estudios, informados en 23 artículos publicados entre los años 1988 y 2017 [48,70,75,76,78–96]. Se escogió como publicación principal de cada estudio aquella con resultados clínicos sobre la proporción de heridas crónicas completamente cicatrizadas, mientras que el resto de publicaciones se consideraron secundarias o vinculadas.

Durante el periodo de revisión interna del presente informe se localizaron dos estudios que cumplen nuestros criterios de selección que no fueron localizados con nuestra estrategia de búsqueda [97,98]. Moneib *et al.* [97] había sido publicado con posterioridad a la fecha de nuestra búsqueda y al artículo de Karimi *et al.* [98] no se encuentra indexado en las bases de datos consultadas y no fue localizado en nuestra búsqueda manual. Estos estudios no han podido considerarse en el análisis.

Figura 2. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios



En la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS se encontraron 15 estudios en fase de ejecución sobre los efectos del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas y complejas. Sus principales datos pueden consultarse en el Anexo 7.

IV.1.2. Seguridad y efectividad

IV.1.2.1 Características de los estudios incluidos

Los estudios seleccionados fueron llevados a cabo en Alemania [86], Australia [93], China [83,84], Corea [80], EE.UU [48,70,81,82,94–96], Egipto [78,87], España [75,79], Francia [91], Grecia [76], India [92], Italia [88–90] y Rusia [85]. En la Tabla 3 se recogen las características principales de los estudios que son descritas a continuación. Para más información de los estudios individuales ver las tablas de evidencia recogidas en el Anexo 8.

IV.1.2.1.1. Diseño de los estudios

Se identificaron 16 ECAs [48,70,75,76,79,80,82,84,87,90,91,93–96] y cuatro estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control [78,86,88,92] sobre la seguridad y efectividad clínica de las distintas preparaciones de PRP con una media de seguimiento de los pacientes de 39 semanas (DE: 46,7; rango: 8-163) entre los 15 estudios que informaron este dato [70,75,76,78,79,82,84,85,90–94,96].

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos				
Estudio	Diseño	Seguimiento (semanas)*	Intervención	Comparador
Ahmed, 2017 [78]	E. prospectivo controlado	12±NI (NI)	PRP	Solución salina + apósito con povidona iodada al 10%
Anitua, 2008 [75]	ECA	8±NI (NI)	PRGF autólogo	Solución salina
Driver, 2006 [70]	ECA	24±NI (NI)	PRP	Solución salina
Escamilla, 2016 [79]	ECA	24±NI (NI)	PRGF	Solución salina

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Seguimiento (semanas)*	Intervención	Comparador
Jeong, 2010 [80]	ECA	NI	PRP alogénico	Apósito de poliuretano
Kakagia, 2007 [76]	ECA	8±NI (NI)	PRP autólogo	Celulosa oxidada/colágeno regenerado
Knighton, 1990 [48]	ECA	16±NI (NI)	PRP + colágeno	Placebo
Krupski, 1991 [82]	ECA	12±NI (NI)	PDWHF	Solución salina
Li, 2015 [84]	ECA	163±44,2 (NI)	PRP autólogo	Apósito de vaselina
Obolenskiy, 2014 [85]	ECA	12±NI (NI)	PRP	Apósito con povidona iodada/ Olasol/ Actovegin
Reutter, 1999 [86]	E. prospectivo controlado	NI	PDWHF	Placebo
Saad, 2011 [87]	ECA	NI	PRP	PPP
Saldalamacchia, 2004 [88]	E. prospectivo controlado	NI	PRP autólogo	Solución salina
Scevola, 2010 [90]	ECA	74±NI (NI)	PRP	Solución salina + apósito con yodo al 10%
Senet, 2003 [91]	ECA	16±NI (NI)	Uso tópico de suspensión plaquetaria autóloga congelada en solución salina	Solución salina
Singh, 2014 [92]	E. prospectivo controlado	31,98±16,47 (26,07-80,39)	PRP	Solución salina
Stacey, 2000 [93]	ECA	39,13±NI (NI)	PRP autólogo	Placebo
Steed, 1996 [94]	ECA	128,57±NI (102,86-128,57)	PDWHF	Solución salina

Tabla 3. Principales características de los estudios incluidos

Estudio	Diseño	Seguimiento (semanas)*	Intervención	Comparador
Steed, 1992 [95]	ECA	NI	PDWHF	Solución salina
Weed, 2004 [96]	ECA	24±NI (NI)	PRP + colágeno	PPP + colágeno

*Media±DE (rango)

PRGF: Plasma Rico en Factores de Crecimiento; PPP: Plasma pobre en plaquetas

IV.1.2.1.2. Características de los participantes

Los detalles de las características demográficas y clínicas basales de los participantes en cada ensayo se muestran en la Tabla 4.

Entre los 20 ensayos se reclutó a un total de 1.245 participantes, 877 fueron asignados a alguno de los grupos (70,44%) [48,70,75,76,78–80,82,84,86–88,90–96], 742 al azar [48,70,75,76,79,80,82,84,87,90,91,93–96]. En total 448 pacientes recibieron la intervención y 399 el tratamiento estándar.

El tamaño de muestra de los estudios varió entre 13 y 117 participantes, con un promedio de 44 participantes por estudio (DE: 32,82).

El porcentaje de mujeres participantes en el estudio varió entre un 0% y un 73,3%, situándose el valor promedio en aproximadamente un 42% de mujeres [70,75,76,78–80,82,84,86,88,90–93,95,96].

La edad media de los participantes incluidos se situó en torno a 60 años [48,70,75,76,78–80,82,84,86,88,91–93,95,96], con un rango de edad que osciló entre los 18 y los 92 años [70,75,76,78,79,82,86,91–93].

El tipo de herida considera fue, por orden de frecuencia: úlceraa de pie diabético [70,76,78,80,87,88,94–96]; úlceras mixtas, que incluyeron úlceras de más de una etiología entre las que se encontraban: úlceras venosas, vasculares periféricas oclusivas, por presión, diabéticas, post-traumáticas y postoperatorias, neurotrófica, idiopática y cicatrices ulceradas [48,75,82,85,96]; úlceras venosas crónicas en miembro inferior [79,86,91,93]; y úlceras por presión [90,92].

El tamaño medio de las heridas al inicio de los estudios fue de 19,13 cm² en los pacientes del grupo PRP y de 16,37 cm² en los pacientes del grupo control [48,70,75,76,79,80,82,84,86–88,91–

93,95,96]. La duración media de las heridas previa al tratamiento fue de 51,68 semanas (DE: 58,53; rango: 4,28-202,4) para el grupo PRP y de 54,25 semanas (DE: 77,14; rango: 3,28-280) para el grupo control.

Todos los estudios proporcionaron al menos detalles básicos de los requisitos de reclutamiento de los participantes. Los criterios de inclusión y exclusión de los participantes en cada ensayo se muestran en detalle en el Anexo 8

Tabla 4. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos

Estudio	N	Mujeres (%)	Edad (años)*	N heridas	Etiología herida	Tamaño heridas (cm ²)*		Duración heridas (semanas)	
						PRP	GC	PRP	GC
Ahmed, 2017 [78]	56	32,15	46,5±NI (18-80)	56	Úlcera pie diabético	NI (2,47-11,55)	NI (3,2-10,2)	12,5	11,5
Anitua, 2008 [75]	15	46,7	53±20 (23-76)	15	Mixta	5,5 ±4,8 (NI)	8,9 ±8,6 (NI)	68	110
Driver, 2006 [70]	72	18,1	56,95±9,65 (38-80,5)	72	Úlcera pie diabético	4,0±5,3 (NI)	3,2±3,5 (NI)	NI	NI
Escamilla, 2016 [79]	61	69,6	64,15±15,07 (61,19-67,11)	102	Úlceras venosas crónicas en miembro inferior	13,69±30 (NI)	16,67±23,87 (NI)	NI	NI
Jeong, 2010 [80]	100	47	64,15±7,25 (NI)	100	Úlcera pie diabético	5,7±3,6 (NI)	5,3±2,2 (NI)	12,4	10,1
Kakagia, 2007 [76]	51	56,9	59,5 ±16,35 (58- 61)	34	Úlcera pie diabético	25,8±15,2 (NI)	27,6±17,5 (NI)	20	19
Knighton, 1990 [48]	32	NI	63±9 (NI)	34	Mixta	11,6±24,5 (NI)	22,0±19,2 (NI)	119	47

Tabla 4. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos

Estudio	N	Mujeres (%)	Edad (años)*	N heridas	Etiología herida	Tamaño heridas (cm ²)*		Duración heridas (semanas)	
						PRP	GC	PRP	GC
Krupski, 1991 [82]	18	0	66,4±4,9 (57-75)	26	Mixta	13±14,4 (NI)	28,9±45,2 (NI)	22	24,8
Li, 2015 [84]	117	35,9	62,75±11,25 (NI)	117	Úlcera pie diabético	4,1±NI (1,4-11,4)	2,9±NI (1,0-10,5)	4,28	3,28
Obolenskiy, 2014 [85]	81	58	62,17±NI (NI)	NI	Mixta	90,2±14,1 (NI)	79,6±12,3 (NI)	NI	NI
Reutter, 1999 [86]	15	73,33	68,33±7,6 (50-81)	15	Úlceras venosas crónicas en miembro inferior	26,9±NI (NI)	34,7±NI (NI)	NI	NI
Saad, 2011 [87]	24	NI	NI	NI	Úlcera pie diabético	10,25±NI (NI)	8,5±NI (NI)	NI	NI
Saldamacchia, 2004 [88]	14	57,14	59,6±8,6 (NI)	14	Úlcera pie diabético	2,73±1,56 (NI)	1,7±0,89 (NI)	NI	NI
Scevola, 2010 [90]	13	23,08	NI	16	Úlceras por presión	NI	NI	NI	NI

Tabla 4. Características clínicas y sociodemográficas de los participantes de los estudios incluidos

Estudio	N	Mujeres (%)	Edad (años)*	N heridas	Etiología herida	Tamaño heridas (cm ²)*		Duración heridas (semanas)	
						PRP	GC	PRP	GC
Senet, 2003 [91]	15	46,16	72,3±NI (45-88)	15	Úlceras venosas crónicas en miembro inferior	13,7±7,9 (NI)	0,9±8,4 (NI)	202,4	280
Singh, 2014 [92]	50	24	36,84±12,67 (20-60)	50	Úlceras por presión	77,7±NI (NI)	22,84±NI (NI)	10,4	10,4
Stacey, 2000 [93]	86	58,14	71±NI (25-92)	86	Úlceras venosas crónicas en miembro inferior	5,06±8,70	4,79 ±8,24	24	24
Steed, 1996 [94]	18	NI	NI	NI	Úlcera pie diabético	NI	NI	NI	NI
Steed, 1992 [95]	13	25	56,45±12,65 (NI)	13	Úlcera pie diabético	8,64±4,58 (NI)	4,12±2,60 (NI)	73,87	56,49
Weed, 2004 [96]	26	42,31	57,69±NI (NI)	26	Mixta	6,69±11,29 (NI)	5,67±8,51 (NI)	51,3	54,4

* media±DE (rango)

GC: grupo control; N: tamaño de la muestra; NI: no informa; PRP: plasma rico en plaquetas

IV.1.2.1.3. Características de la intervención

Las características más relevantes de la intervención de los estudios seleccionados se muestran en la Tabla 5.

En tan solo cuatro estudios no se usó la propia sangre de los participantes para obtener el PRP [80,90,94,95]. El procedimiento elegido preferentemente para liberar proteínas de señalización (factores de crecimiento, citoquinas, interleuquinas, etc.) de las plaquetas fue la activación de la coagulación [70,75,78–80,84,85,87,88,90,92] a través de cloruro de calcio, gluconato de calcio y/o trombina. La duración del tratamiento varió entre las tres y 39 semanas, con una media entre los estudios de 12 semanas. La composición del plasma y los procedimientos de preparación y aplicación del plasma se detallan en el Anexo 8

Tabla 5. Características del PRP utilizado en los estudios incluidos

Estudio	Origen PRP	Nº centrifugaciones	Activación del PRP	Activador	Tipo de preparación	Frecuencia del tratamiento	Frecuencia del control	Duración del tratamiento (semanas)
Ahmed, 2017 [78]	Autólogo	2	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio y trombina	Homemade	2/semana	1/día	12
Anitua, 2008 [75]	Autólogo	1	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio al 10%	Homemade	1/semana	1/semana	8
Driver, 2006 [70]	Autólogo	1	Inductores de la coagulación	Trombina	Comercial	2/semana	2/semana	12
Escamilla, 2016 [79]	Autólogo	1	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio	Homemade	1/semana	2/semana	24
Jeong, 2010 [80]	Alogénico	1	Inductores de la coagulación	Trombina	Banco de sangre	2/semana	2/semana	12
Kakagia, 2007 [76]	Autólogo	1	NC	NC	Comercial	1/semana	1/semana	8
Knighton, 1990 [48]	Autólogo	2	NC	NC	Homemade	1/día	1/día	8
Krupski, 1991	Autólogo	2	Congelado/de	NA	Homemade	2/día	2/día	12

Tabla 5. Características del PRP utilizado en los estudios incluidos

Estudio	Origen PRP	Nº centrifugaciones	Activación del PRP	Activador	Tipo de preparación	Frecuencia del tratamiento	Frecuencia del control	Duración del tratamiento (semanas)
[82]			scongelado					
Li, 2015 [84]	Autólogo	2	Inductores de la coagulación	Trombina y gluconato de calcio	Homemade	2/semana	2/semana	12
Obolenskiy, 2014 [85]	Autólogo	1	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio y trombina	Homemade	1/semana	1/semana	3
Reutter, 1999 [86]	Autologo	NI	NI	NI	Banco de sangre	NI	NI	≈16
Saad, 2011 [87]	Autólogo	2	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio y trombina	Homemade	1 vez/semana	2/semana	20
Saldamacchia, 2004 [88]	Autólogo	2	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio y trombina	Banco de sangre	1 vez/semana	1 vez/semana	5
Scevola, 2010 [90]	Alogénico	NI	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio	NC	2/semana	2/semana	8

Tabla 5. Características del PRP utilizado en los estudios incluidos

Estudio	Origen PRP	Nº centrifugaciones	Activación del PRP	Activador	Tipo de preparación	Frecuencia del tratamiento	Frecuencia del control	Duración del tratamiento (semanas)
Senet, 2003 [91]	Autólogo	2	Congelado/de scongelado	NA	Banco de sangre	3/semana	3/semana	12
Singh, 2014 [92]	Autólogo	2	Inductores de la coagulación	Cloruro de calcio	Banco de sangre	2/semana	1/día	5
Stacey, 2000 [93]	Autólogo	2	Congelado/de scongelado	NA	Homemade	2/semana	2/semana	≤39
Steed, 1996 [94]	Alogénico	NI	Inductores de la coagulación	Trombina	Banco de sangre	1/día	1/día	20
Steed, 1992 [95]	Alogénico	1	Inductores de la coagulación	Trombina	Banco de sangre	1/semana	2/día	20
Weed, 2004 [96]	Autólogo	NI	Congelado/de scongelado	NA	Homemade	2/día	2/día	12

NA: no aplica, NC: No claro; NI: no informa; PRP: plasma rico en plaquetas

IV.1.2.1.4. Características del comparador

Para ver información del comparador de los estudios seleccionados ver Tabla 2.

IV.1.2.1.5. Medidas de resultado

Las medidas de resultado principales utilizadas en cada uno de los estudios incluidos se muestran en la siguiente Tabla 6.

Tabla 6. Medidas de resultado de los estudios incluidos										
Estudio	Heridas completamente epitelizadas (%)	Área epitelizada (cm ²).	Área epitelizada (%)	Volumen epitelizado (cm ³)	Tiempo de curación	Dolor	Complicaciones	Recurrencias	Eventos adversos	CVRS
Ahmed, 2017 [78]	√						√			
Anitua, 2008 [75]	√		√				√		√	
Driver, 2006 [70]	√				√		√		√	
Escamilla, 2016 [79]		√	√			√			√	
Jeong, 2010 [80]	√				√				√	
Kakagia, 2007 [76]	√									
Knighton, 1990 [48]	√		√		√		√			
Krupski, 1991 [82]	√	√					√			
Li, 2015 [84]	√						√	√		
Obolenskiy, 2014 [85]	√									
Reutter, 1999 [86]					√	√	√			
Saad, 2011 [87]					√					
Saldamacchia, 2004 [88]	√	√	√							

Tabla 6. Medidas de resultado de los estudios incluidos

Estudio	Heridas completamente epitelizadas (%)	Área epitelizada (cm ²).	Área epitelizada (%)	Volumen epitelizado (cm ³)	Tiempo de curación	Dolor	Complicaciones	Recurrencias	Eventos adversos	CVRS
Scevola, 2010 [90]				√						
Senet, 2003 [91]	√						√	√	√	
Singh, 2014 [92]							√			
Stacey, 2000 [93]	√								√	
Steed, 1996 [94]	√							√		
Steed, 1992 [95]	√			√						
Weed, 2004 [96]	√	√								

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud

IV.1.2.2 Valoración del riesgo de sesgo

El resultado de la valoración de la calidad metodológica de cada uno de los ECA incluidos en nuestra revisión se recoge en la siguiente tabla (Tabla 7).

Tabla 7. Calidad metodológica de los ECA incluidos							
Estudio	Riesgo de sesgo ECA						
	Generación de la secuencia aleatoria	Ocultación de la asignación	Cegamiento de los participantes	Cegamiento del personal	Cegamiento de la evaluación de resultados	Seguimiento y exclusiones	Notificación selectiva
Anitua, 2008 [75]	Bajo	Poco claro	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo
Driver, 2006 [70]	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Alto
Escamilla, 2016 [79]	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Jeong, 2010 [80]	Bajo	Poco claro	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo
Kakagia, 2007 [76]	Bajo	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo
Knighton, 1990 [48]	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
Krupski, 1991 [82]	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Li, 2015 [84]	Bajo	Poco claro	Alto	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo
Obolenskiy, 2014 [85]	Bajo	Poco claro	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Saad, 2011 [87]	Poco claro	Poco claro	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo

Scevola, 2010 [90]	Poco claro	Poco claro	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Senet, 2003 [91]	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Stacey, 2000 [93]	Poco claro	Bajo	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo
Steed, 1996 [94]	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Poco claro	Bajo	Alto
Steed, 1992 [95]	Poco claro	Poco claro	Bajo	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo
Weed, 2004 [96]	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Alto: Alto riesgo de sesgo bajo; Bajo: Bajo riesgo de sesgo bajo.

De los 16 ECA incluidos, tan solo la mitad informa de métodos adecuados para la aleatorización [70,75,76,79,80,82,85], mientras que el resto de estudios no aportaba información sobre los detalles del proceso.

En tan solo cinco estudios se informó adecuadamente del ocultamiento de la asignación [48,70,79,82,93], mientras que en los estudios restantes esto no se especificó.

En relación al cegamiento de los participantes, seis estudios informaron sobre el uso de un placebo con apariencia similar al PRP [48,70,79,82,91,96]. Dos estudios más informaron de cegamiento de los participantes pero no aportaron detalles del proceso [93,94]. Cuatro estudios cegaron a los cuidadores [48,82,91,96] y siete a los evaluadores de resultados [70,76,81,82,84,91,96].

En términos generales, los ensayos incluidos tuvieron porcentajes de abandono inferiores al 20%, con la excepción de tres ensayos [48,70,75], con unas pérdidas en el seguimiento que variaron entre el 25% y el 44%. Nueve de los ECA incluidos no tuvieron participantes perdidos durante el seguimiento [76,80,82,85,87,90,94-96]. El porcentaje de pérdidas en el grupo PRP y el grupo control fueron similares en todos los estudios, excepto en dos [48,70] que presentaron pérdidas del 18,7% en el grupo PRP y del 31,2% en el grupo control [81] y del 52,5% y 34,4% [70], respectivamente.

Cuatro estudios realizaron análisis por intención de tratar [70,75,84,91].

Finalmente, si bien no se buscaron los protocolos de manera

exhaustiva, tan solo un ECA fue evaluado con alto riesgo de informes selectivos [70].

La información sobre la calidad metodológica de cada uno de los estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control incluidos [78,86,88,92] se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Calidad metodológica de los estudios observacionales con grupo control incluidos. ACROBAT-NRSI

Estudio	Riesgo de sesgo					
	Control de las variables de confusión	Selección de participantes	Medidas de la intervención	Datos faltantes	Medida de los resultados	Descripción selectiva de los resultados
Ahmed, 2017 [78]	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Reutter, 1999 [86]	Bajo	Poco claro	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo
Saldalamacchia, 2004 [88]	Bajo	Poco claro	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Singh, 2014 [92]	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo

Alto: Alto riesgo de sesgo; Bajo: Bajo riesgo de sesgo.

Con respecto a la selección de participantes, en general, el inicio de la intervención y el inicio del seguimiento no coincidieron en todos los participantes (porque la selección se realizó a lo largo de varios años) [78,92] o no se aportó información suficiente sobre este aspecto [86,88].

Por otro lado, aunque la intervención está bien definida, es clara y explícita [78,88,92], en un estudio algunos aspectos de la intervención no se describieron en detalle [86].

En general, los estudios incluidos informan de manera completa de las observaciones incluidas [78,86,88] excepto en un estudio en el que las pérdidas en el seguimiento en los controles fue del 48% [92].

En cuanto a las medidas de los resultado, en general, es poco

probable que estuvieran influenciadas por el conocimiento de la intervención recibida por los participantes del estudio dado su carácter objetivo [78,86,88,92].

Finalmente, aunque en los estudios incluidos no existe una clara evidencia (revisión de protocolo pre-registrado) de que todos los resultados reportados correspondieron con los resultados esperados, no se detectó riesgo de información selectiva o inconsistencia de los análisis.

IV.1.2.3 Resultados de los estudios incluidos

En las tablas de evidencia del Anexo 8 se muestran los principales hallazgos clínicos obtenidos en los estudios incluidos. En el Anexo 9 se muestran los resultados de la estimación de la magnitud del efecto global para las medidas de resultado que pudieron ser meta-analizadas.

IV.1.2.3.1. Proporción de heridas completamente epitelizadas

En total, 14 estudios (709 pacientes) compararon el PRP con la atención estándar (con o sin placebo) e informaron sobre el porcentaje de heridas completamente epitelizadas [48,70,75,76,78,80,82,84,85,91,93–96].

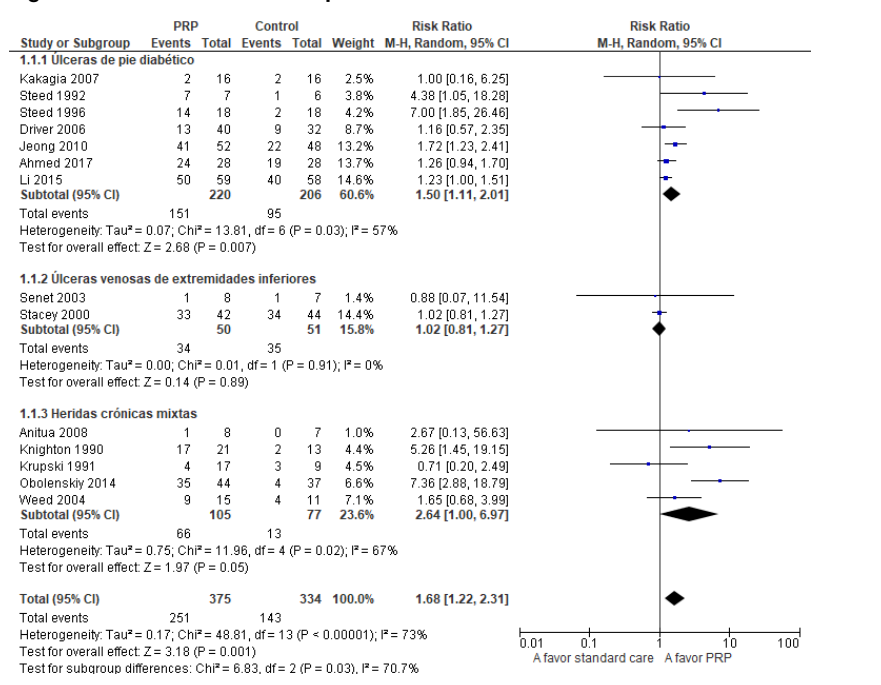
En el estudio de Saldamacchia *et al.* [88] se informó de la cicatrización completa o de la reducción de al menos el 50%, por lo que no se incluyeron estos resultados en los análisis.

Siete estudios involucraron a 426 participantes con úlceras del pie diabético [70,76,78,80,84,94,95], dos reclutaron a 101 participantes con úlceras venosas en las piernas [91,93] y cinco estudios a 182 pacientes con heridas crónicas mixtas [48,75,82,85,96]. En general, parece que la adición de PRP al tratamiento estándar aumenta la probabilidad de curación de la herida crónica en comparación con el tratamiento estándar (RR= 1,68; IC95%: 1,22, 2,31; P<0,01; I²= 73%).

En un análisis por tipo de herida se observó que el tratamiento con PRP puede aumentar la probabilidad de curación completa en personas con úlceras de pie diabético (RR= 1,50; IC95%: 1,11, 2,01; P<0,01; I²= 57%). Sin embargo, no está claro si el PRP afecta a la curación completa en pacientes con heridas crónicas mixtas (RR= 2,64; IC95%: 1,00, 6,79; P=0,05; I²= 67%). Aunque en ambos casos la heterogeneidad fue moderada, debido a su significación, se repitió el meta-análisis eliminando los datos de cada estudio uno a uno. En el caso de las úlceras de pie diabético, se observó que los estudios liderados por Steed [94,95] causaban la heterogeneidad estadística encontrada. En las

heridas crónicas mixtas se observó que los estudios liderados por Krupski [82] y Obolenskiy [85] causaban la heterogeneidad estadística encontrada. Sin embargo, en ningún caso su exclusión modificó los resultados de sensibilidad. Finalmente, parece que el PRP no afecta la curación de las úlceras venosas de la pierna (RR=1,02; IC95%:0,81, 1,27; P= 0,89; I²= 0%). La diferencia entre subgrupos fue significativa ($\chi^2= 6,83$, P= 0,03, I²= 70,7%) (ver Figura 3).

Figura 3. Heridas crónicas completamente cicatrizadas



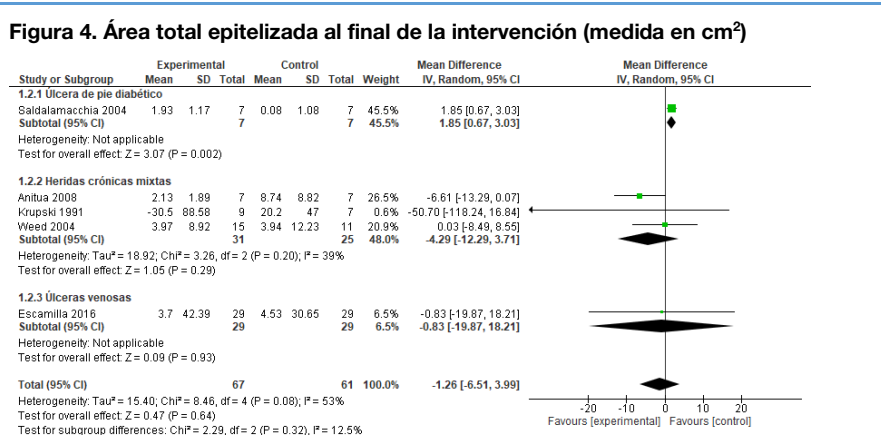
Se llevó a cabo un segundo análisis de subgrupos para conocer si los diferentes métodos de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas producían diferentes efectos clínicos. Los estudios que utilizaron PRP activado mediante inductores de la coagulación tuvieron un RR de curación completa de 1,97 (IC95%: 1,28, 3,02; P<0,01; I²= 79%), mientras que los que utilizaron PRP activado por métodos físicos no tuvieron una mayor probabilidad de curación (RR= 1,03; IC95%: 0,83, 1,28; P= 0,76; I²= 0%). En el caso del PRP activado mediante inductores de la coagulación, al realizar el análisis de sensibilidad de la variable, excluyendo un estudio cada vez, se observó que los estudios de Obolenskiy [85] y Steed [94,95] causaban la heterogeneidad estadística

encontrada. Sin embargo, su exclusión no modificó los resultados. Se observaron diferencias significativas entre los diferentes métodos de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas ($\chi^2= 6,97$, $P> 0,01$, $I^2= 85,6\%$).

IV.1.2.3.2. Área total epitelizada al final de la intervención

Cinco estudios (128 pacientes) compararon el PRP con la atención estándar (con o sin placebo) e informaron sobre esta medida de resultado [75,79,82,88,96]. La adición de PRP al tratamiento estándar no aumenta el área epitelizada al final de la intervención en comparación con el tratamiento estándar (MD= -1,26; IC95%: -6,51, 3,99; $P<0,64$; $I^2= 53\%$).

En un análisis por tipo de herida no se observó diferencias entre los grupos de intervención y control en pacientes con úlceras crónicas mixtas (MD= -4,29; IC95%:-12,29, 3,71; $P= 0,29$; $I^2= 39\%$) [75,82,96]. Tan solo un estudio aportó datos completos sobre el área total epitelizada al final de la intervención en pacientes con úlceras venosas, sin diferencias entre grupos (MD= -0,83; IC95%: -19,87, 18,21; $P= 0,93$; $I^2= NA$) [79], y otro estudio en pacientes con úlceras de pie diabético, en el que se observó que el tratamiento con PRP puede aumentar el área total epitelizada al final de la intervención (MD= 1,85; IC95%: 0,67, 3,03; $P> 0,01$ $I^2= NA$). No se observó fuente de heterogeneidad estadística entre los grupos (ver Figura 4).

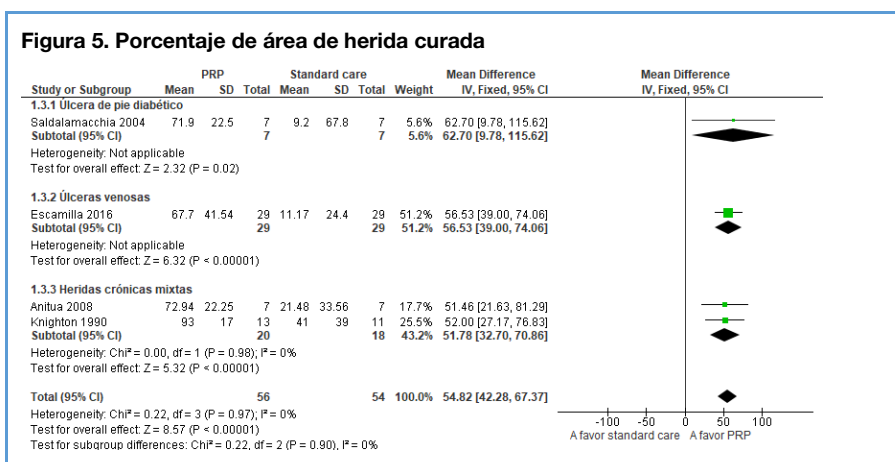


Se llevó a cabo un análisis de subgrupos para conocer si los diferentes métodos de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas

daban diferentes efectos clínicos, sin encontrar ningún efecto ni fuente de heterogeneidad estadística entre los grupos, aunque sí fue significativa en el caso del PRP activado mediante inductores de la coagulación. Al realizar el análisis de sensibilidad de la variable, excluyendo un estudio cada vez, se observó que el estudio de Saldalamacchia *et al.* [99] causa la heterogeneidad estadística encontrada. Sin embargo, su exclusión no modificó los resultados.

IV.1.2.3.3. Porcentaje de área de herida curada

En total, cuatro estudios (110 pacientes) compararon el PRP con la atención estándar (con o sin placebo) e informaron sobre el porcentaje de área de herida epitelizada, con una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con PRP (MD= 54,82; IC95%: 42,28, 67,37; $P < 0,01$; $I^2 = 0\%$). Ni la diferencia entre subgrupos ni la heterogeneidad dentro de cada subgrupo fue significativa (ver Figura 5).



En tres de los cuatro estudios incluidos, el PRP era activado mediante inductores de la coagulación con un efecto a favor del tratamiento (MD= 55,79; IC95%: 41,26, 70,33; $P < 0,01$; $I^2 = 0\%$), mientras que, en el estudio restante no se describe el método de liberación de los factores de crecimiento de las plaquetas [81].

IV.1.2.3.4. Volumen epitelizado (cm³)

En tan solo dos estudios (29 pacientes) se informa del volumen epitelizado, sin diferencia entre el grupo PRP y el control, ni diferencias

por tipo de herida. Ambos estudios emplearon el mismo método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas (activación de la coagulación), por lo que no se analizaron las diferencias.

IV.1.2.3.5. Tiempo para completar la curación de la herida

Seis estudios incluyeron información sobre el tiempo requerido por los pacientes para completar la curación de sus heridas. Sin embargo, en uno de ellos no se aportó suficiente información para replicar el análisis [93] y en otros dos estudios no se informó las DE, por lo que no se pudieron analizar los resultados [86,87]. En concreto, en el estudio de Reutter *et al.* [86] los pacientes a los que se les aplicó PRP tardaron una media de 91 días para completar su curación, mientras que los pacientes en el grupo tratado con placebo tardaron 154 días. Por otro lado, Saad *et al.* [87] informaron de un tiempo total de curación de 11,5 semanas en el grupo de PRP y de 17,1 semanas en el grupo en el que aplicó plasma pobre en plaquetas.

En los tres estudios analizados (172 pacientes) se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con PRP en cuanto al tiempo empleado para la curación de la herida (MD= -14,76; IC95%: -19,77, 9,75; P< 0,01; I²= 81%).

En un análisis por tipo de herida también se observaron diferencias entre los grupos PRP y control en pacientes con úlceras de pie diabético (MD= -12,96; IC95%:-18,12, -7,81; P> 0,01; I²= 53%) [70,80] y en pacientes con úlceras crónicas mixtas (MD= -44,80; IC95%: -65,91, -23,69; P> 0,01; I²= NA), aunque este dato tan solo fue aportado en un estudio [48]. La diferencia entre subgrupos fue significativa y la heterogeneidad alta ($\chi^2= 8,24$, P> 0,01, I²= 87,9%).

No se pudo realizar el análisis de sensibilidad de la variable en el subgrupo de pacientes con úlceras de pie diabético porque el número de estudios fue de tan solo dos.

Por otro lado, dos de los tres estudios que informaron sobre el método de liberación de factores de crecimiento y otras proteínas cicatrizantes de las plaquetas. Ambos estudios emplearon un método de activación mediante inductores de la coagulación, con un efecto a favor del tratamiento (MD= -12,96; IC95%:-18,12, -7,81; P> 0,01; I²= 53%) [70,80]

IV.1.2.3.6. Dolor en la herida, medido mediante una escala validada

Dos estudios incluyeron información sobre dolor en la herida [79,86]. Reutter *et al.* [86] tan solo aportan información sobre el número de

pacientes con dolor en la herida (1 en el grupo PRP y 1 en el grupo placebo). Escamilla *et al.* informan del dolor al inicio y al final del tratamiento medido a través de una la escala analógica visual. La puntuación en la escala de dolor presentó una disminución de $5,55 \pm 2,32$ al inicio del estudio a $3,16 \pm 2,54$ al final del mismo en los pacientes tratados con PRP, mientras que, en los pacientes tratados con solución salina la puntuación inicial fue de $5,47 \pm 2,60$ y la puntuación final $4,91 \pm 2,46$, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($P < 0,01$)[79].

IV.1.2.3.7. Complicaciones de la herida (infección, necrosis)

Nueve estudios evaluaron las complicaciones [48,70,75,78,82,84,86,91,92], pero sólo en siete de estos estudios se informó de la presencia/ausencia de alguna complicación en alguno de los grupos de intervención a lo largo del estudio [70,75,78,84,86,91,92]. En el estudio de Krupski, *et al.* no se observaron complicaciones atribuibles a la aplicación del placebo o del PRP [82]; mientras que en el estudio de Knighton *et al.* [48] se aportó una puntuación media de infección por grupo al inicio del tratamiento, y al final en el grupo control (PDWHF: $3,3 \pm 3,0$; control: $4,5 \pm 3,8$ a $1,0 \pm 1,5$).

En total 8 de 94 pacientes (8,5%) en el grupo PRP experimentaron algún tipo de infección en comparación con los 22 de 77 pacientes (28,6%) en el grupo control, no obstante, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Por otro lado, 3 de 48 pacientes (6,2%) en el grupo PRP y 2 de 39 pacientes (5,1%) en el grupo control experimentaron dermatitis. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Se realizaron análisis para cada complicación por tipo de heridas y método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas, no observándose diferencias significativas entre ellos, ni heterogeneidad intragrupo.

IV.1.2.3.8. Calidad de vida relacionada con la salud

Esta medida de resultado no fue informada en ninguno de los estudios incluidos.

IV.1.2.3.9. Eventos adversos

Seis estudios incluyen información sobre efectos adversos [66,70,75,79,80,91,93]. En tan solo tres de ellos se observaron

[70,75,91]. En general, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En el análisis por tipo de herida, tan solo se obtuvo diferencia significativa entre los grupos de intervención y control en pacientes con úlceras de pie diabético a favor del PRP (RR= 0,28; IC95%:0,13, 0,63; P> 0,01; I²= NA). En el análisis por método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas, solo se obtuvo diferencia significativa entre los grupos en el PRP activado mediante inductores de la coagulación (RR= 0,30; IC95%:0,14, 0,63; P> 0,01; I²= NA).

IV.1.2.3.10. Recurrencias

Tres estudios incluyeron información sobre recurrencias [84,91,94], dos indicaron su presencia, ambos en pacientes con pie diabético [84,94], pero presentaron seguimientos muy dispares, por lo que no se llevó a cabo un meta-análisis de los datos.

Steed *et al.* [94] informaron 10 recurrencias de 16 pacientes en el grupo PRP y 1 de 16 pacientes en el grupo control, con un seguimiento de 2,2 meses (rango: 0,25 a 7 meses). Sin embargo, sólo 3 de esos 11 pacientes cumplieron con el uso de zapatos ortopédicos para las recidivas de la úlcera tras de la terminación del estudio.

En Li *et al.* [84], que realizaron un seguimiento más largo de los pacientes (media= 37,5 meses; DE= 10,2), las úlceras recurrieron en 6 participantes de cada grupo.

IV.1.2.4 Calidad de la evidencia

En la consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés llevada a cabo a personas con heridas crónicas, 2 enfermeros accedieron a pasar los cuestionarios, obteniéndose un total de 10 respuestas. Los componentes del grupo de trabajo también valoraron individualmente cada desenlace. Los resultados fueron agregados estadísticamente.

El grupo de trabajo, teniendo en cuenta ambas consultas y los resultados de los estudios sobre aspectos relacionados con los pacientes identificados en la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes (ver apartado IV.3.3.), consideró como desenlaces críticos: la proporción de heridas crónicas completamente cicatrizadas, el área total epitelizada, el volumen total cicatrizado, el porcentaje de área de herida curada, el tiempo para completar la curación de la herida, las complicaciones de la

herida, los eventos adversos, el dolor en la herida y la calidad de vida relacionada con la salud.

En el Anexo 10 se pueden consultar la tabla de perfil de evidencia GRADE con la valoración de la calidad de la evidencia para cada uno de estos desenlaces. De acuerdo a estos resultados, la calidad global de la evidencia se considera baja.

IV.1.3. Coste-efectividad

Mediante la búsqueda en bases electrónicas de datos (ver Figura 2) se identificaron 2 estudios que cumplieran con los criterios de inclusión especificados [100,101]. La búsqueda manual permitió identificar un estudio adicional [77]. En los siguientes apartados se describen las características, resultados y calidad metodológica de estos tres estudios.

IV.1.3.1. Características y resultados de los estudios incluidos

Los tres estudios incluidos son análisis de coste-efectividad del PRP aplicado en diferentes tipos de heridas crónicas, desde un enfoque muy específico de úlceras de pie diabético de origen neuropático [101] hasta un enfoque amplio de úlceras de piel [77]. Como comparador ha sido utilizado el cuidado habitual, que puede diferir entre países. Las características y resultados principales se pueden observar en la Tabla 9 y Tabla 10.

El estudio más reciente es de Cobos *et al.* [77], realizado en España y publicado en 2013. Los autores analizaron a través de un modelo Markov el coste-efectividad del PRP en comparación con cuidados habituales a lo largo de 48 semanas, lo que son 4 ciclos del modelo Markov, cada uno de 12 semanas. La duración de un ciclo de 12 semanas se basó en el ensayo clínico de Driver *et al.* [70] que ofrece datos de efectividad con este horizonte temporal. Cobos *et al.* realizaron un meta-análisis de efectividad de PRP aplicado en úlceras de piel con 4 ensayos clínicos, tras exclusión de un ensayo que causaba poca homogeneidad de los resultados [48]. Durante 12 semanas una cohorte hipotética de 200 pacientes de 55-75 años y al menos una herida crónica (duración de al menos 4 semanas y área de 3-10 cm²) en extremidades inferiores recibió tratamiento con PRP o tratamiento estándar. Si la úlcera no se curó durante las 12 semanas, el paciente siguió con el tratamiento estándar, al igual que las recurrencias. Cada sujeto podía pasar por cuatro estados: úlcera no curada, úlcera curada,

recurrencia y amputación (no cuenta con el estado de muerte). La perspectiva fue del SNS, por lo que se incluyeron solamente costes directos sanitarios, recogidos de la literatura y el coste del PRP, obtenido del fabricante. Se incluyeron costes de las amputaciones pero no de las infecciones. Los autores ofrecen por separado los resultados de efectividad y de costes: la efectividad del PRP fue estimada en el 56% con un coste de 5.224€ frente al 31% del tratamiento estándar con un coste de 5.133€. RCEI fue calculada como el coste incremental para curar una úlcera más y fue estimada en 364€. El análisis de sensibilidad determinístico varió solamente una variable, la efectividad de los dos tratamientos: con la efectividad del 46,3% frente al 40,1%, el coste incremental ascendió a 1.456€. Basándose en estos resultados, los autores concluyen que el uso del PRP para úlceras de piel es coste-efectivo.

La úlcera del pie diabético fue el enfoque elegido por Dougherty *et al.* [100] en un análisis coste-utilidad financiado por el fabricante del PRP (*Cytomedix Inc.*) y realizado en Estados Unidos. Los autores desarrollaron un árbol de decisiones, modelizando el tratamiento con PRP frente al tratamiento con solución salina. Como en el estudio anterior, el tratamiento con PRP duró 12 semanas, ya que se utilizaron resultados del ensayo de Driver *et al.* [70]: 81,3% de úlceras curadas con el PRP y 42,1% con la solución salina. El modelo sigue una cohorte de 20.000 pacientes semanalmente durante 5 años. Cada individuo podía acabar en uno de estos estados: úlcera no curada, úlcera curada, amputación y muerte. La perspectiva del SNS significa que se incluyeron solamente costes directos sanitarios, incluyendo los costes de las infecciones y amputaciones. La efectividad fue expresada en AVAC ganados. En la comparativa, el PRP resultó más efectivo (2,87 AVAC vs. 2,7 AVAC) y menos costoso (15.159 USD vs. 33.214 USD) que la solución salina, lo que lo convierte en una opción dominante. El análisis de sensibilidad determinístico varió solamente el coste del kit para la preparación del PRP (subió de 540 a 600 USD), lo que aumentó el coste total de esta opción a 16.835 USD pero no cambió la conclusión final sobre el coste-efectividad.

Un enfoque aún más específico, el de la úlcera de pie diabético de origen neuropático, fue adoptado por el estudio de Kantor *et al.* [101], que estimó el coste-efectividad de la fracción soluble del PRP (en inglés, *platelet releasate-PR*) en comparación con tres tratamientos alternativos: a) cuidados habituales realizados en AP, b) tratamiento estándar realizado en centros especializados en heridas crónicas y c) tratamiento con becaplermina, un factor de crecimiento plaquetario humano

recombinante (rhPDGF-BB). Los autores utilizaron dos horizontes temporales: 20 semanas, por ser el tiempo de seguimiento de un meta-análisis con becaplermina, y 32 semanas, por la base de datos de pacientes tratados con PR en centros especializados. No se informó de las pautas ni de los detalles de cada uno de los tratamientos. En el cálculo de costes se incluyeron los costes directos sanitarios de visitas, desbridamientos, tratamiento (PR y becaplermina), apósitos, muletas y plantillas, pero no se computaron costes de las complicaciones (infección, amputación). La efectividad fue medida como porcentaje de úlceras curadas a las 20 y 32 semanas. Para calcular el coste-efectividad, se combinó el coste y la efectividad para obtener una ratio que expresa el coste marginal por paciente por aumentar un 1% la probabilidad de ser curado. Así, la ratio para el PR en comparación con los centros especializados fue de 2.106 USD en 20 semanas y 284 USD en 32 semanas y, en comparación con los cuidados habituales, fue de 414 USD a las 20 semanas (no hay datos para las 32 semanas). Los autores concluyeron que las tres alternativas a los cuidados habituales ofrecen mejores ratios de curación y que el tratamiento con becaplermina es más barato y más efectivo que el tratamiento con PR.

Tabla 9. Características de las evaluaciones económicas

Estudio	Tipo heridas Población	Modelo Perspectiva Horizonte temporal	Intervención	Comparador	Duración del tto. con PRP	Moneda, año Descuento	Financiamiento
Cobos 2013 España [77]	Úlceras de piel; 55-75 años, ≥ 1 úlcera en extremidades inferiores de ≥ 4 semanas de duración, área 3-10 cm ²	Modelo Markov Perspectiva: SNS Horizonte temporal: 48 semanas (4 ciclos de 12 semanas)	Aplicación de PRP + cuidados habituales	Cuidados habituales: limpieza de la herida, desbridamiento, prevención, diagnóstico	12 semanas. Úlceras no curadas antes de 12 semanas siguieron con cuidados habituales. Recurrencias tratadas con cuidados habituales.	EUR 2007 Descuento NA (< 1 año)	NI
Dougherty 2008 EEUU [100]	Úlceras de pie diabético; Cohortes hipotéticas, úlceras crónicas (no da más detalles)	Árbol de decisión Perspectiva: SNS Horizonte temporal: 5 años (ciclos semanales)	Gel de PRP 2 x semana	Solución salina	12 semanas. Úlceras no curadas antes de 12 semanas siguieron con cuidados habituales.	USD 2006 Descuento: NI	Cytomedi x (fabricante)
Kantor 2001 EEUU [101]	Úlceras de pie diabético de origen neuropático; Pacientes con úlceras de ≥ 8 semanas	Modelo: NI Perspectiva: NI Horizonte temporal: 20 y 32 semanas	PR	a) Cuidados habituales b) tratamiento estándar en centros especializados en heridas c) tratamiento con becaplermina	NI	USD 1999 Descuento NA (<1 año)	Pública

Tabla 10. Resultados de las evaluaciones económicas

Estudio	Costes incluidos	Fuentes de costes	Medidas de efectividad	Fuentes de efectividad	Resultados	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
Cobos 2013 España [77]	Costes directos sanitarios a las 48 semanas: visita, material sanitario, kit para el PRP, amputación. No incluye tto. de infecciones. Coste del kit de preparación del PRP: 132,9€	Literatura - costes de España, Suecia y Reino Unido. Costes de PRP de fabricantes.	Número de úlceras curadas a las 48 semanas	Metaanálisis propio de 4 ECA (excluyendo 1 ECA que causaba no-homogeneidad por estar muy favorable al PRP)	Efectividad: GI 56% (46,3-65,7); GC 31% (21,9-40,1). Costes: GI 5.224€; GC 5.133€. RCEI (Coste incremental para curar una úlcera más): 364€	Diferencia de efectividad mínima (46,3% vs 40,1%): RCEI (coste incremental para curar una úlcera más): 1.456€	El uso de PRP para úlceras de piel es coste-efectivo.
Doughert y 2008 EEUU [100]	Costes directos sanitarios: tto., infección, amputación. Coste del tto. con PRP: 540 USD	Fabricante	Úlcera curada AVAC	Literatura: ECA + estudios observacionales	PRP dominante Efectividad: GI 2,87 AVAC; GC 2,7 AVAC. Costes: GI 15.159 USD; GC 33.214 USD.	Coste del PRP 600 USD: coste GI 16.835 USD.	El tratamiento con PRP reduce costes y mejora calidad de vida.
Kantor 2001 EEUU [101]	Costes directos sanitarios (incluye material sanitario como plantillas y muletas). No incluye complicaciones (amputaciones, infecciones). Coste del tto. con PR: 2.894,44 USD	Fabricante (coste de PR), bases de datos de Medicare para Pennsylvania	Porcentaje de úlceras curadas a las 20 y 32 semanas	Base de datos del Servicio de salud (centros especializados y tto. con PR), meta-análisis (cuidados habituales, becaplermina)	Efectividad (20 sem): GI 36,8% (35,4-38,2); GCa 30,9% (26,6-35,1); GCb 35,6% (34,8-36,4); GCc 43% (37,3-48,7). Efectividad (32 sem): GI 48,4% (46,9-49,8); GCb 38% (37,2-38,8). Costes (20 sem): GI 4.204; GCa 1.759; GCb 1.678; GCc 2.202. Costes (32 sem): GI 5.193; GCb 2.241. Coste-efectividad (coste del aumento de la probabilidad	Resultados sensibles a cambios de efectividad de PR en 20 semanas.	PR, becaplermina y centros especializados ofrecen mejores ratios de curación que los cuidados habituales. Becaplermina fue más barata y más efectiva que PR a las 20 semanas.

Tabla 10. Resultados de las evaluaciones económicas

Estudio	Costes incluidos	Fuentes de costes	Medidas de efectividad	Fuentes de efectividad	Resultados	Análisis de sensibilidad	Conclusiones de los autores
					de ser curado de 1%); GI vs GCb (centros especializados) 2.106 (20 sem) y 284 (32 sem); GCa (cuidados habit.) vs GI 414 (20 sem). GI vs. GCc dominado.		

PR: fracción soluble del PRP. GI: Grupo de intervención. GC: Grupo control.

IV.1.3.2. Valoración de la calidad metodológica y transferibilidad

En la Tabla 11 se muestran los resultados de la valoración de la calidad de las tres evaluaciones económicas descritas. Todas ellas presentan algunas limitaciones metodológicas importantes. La primera de ellas es la escasez de estudios aleatorizados sobre la efectividad del PRP.

Cobos *et al.* [77] realizaron su análisis con un horizonte de menos de 1 año (48 semanas), lo que puede significar que no se recogen todos los costes relevantes de las dos opciones. Los costes están recogidos de varias publicaciones de diferentes países y no incluyen costes de manejo de infecciones, que son complicaciones frecuentes en estos pacientes y pueden causar costes elevados por hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. El modelo tampoco incluye la mortalidad, que no parece ser insignificante dada la población. En el análisis de sensibilidad los autores modificaron solamente una variable (la efectividad), aunque sin duda existe incertidumbre sobre otras variables, como los costes o las tasas de recurrencias y de amputaciones. De hecho, en el artículo no se explica la gran diferencia entre las tasas de recurrencia de las alternativas (4% vs. 26%), que aparentemente están tomadas del estudio de Dougherty *et al.* [100]. El resultado en forma de la ratio de coste por una úlcera adicional curada es difícil de comparar con otras tecnologías o problemas de salud.

El modelo de Dougherty *et al.* [100] incluye estados de salud relevantes tales como la infección grave, la amputación y la segunda amputación, a parte de la muerte, y calcula la RCEI con AVAC. El riesgo de sesgo puede venir de la fuente de los costes, que se obtuvieron del fabricante del kit para la preparación del PRP y los supuestos que se hicieron para estimar las probabilidades de transición entre los estados, sobre todo de la baja recurrencia con PRP que está basada en tres estudios de los años 1990-93 con un derivado plaquetario precursor del PRP (recurrencia del 4% con PRP vs. 26% con cuidados habituales). No se informa sobre el descuento de costes y de beneficios a lo largo de los 5 años. El análisis de sensibilidad no toma en cuenta ninguna de estas incertidumbres, variando solamente el coste del kit del PRP de 540 a 600 USD, lo que no cambia el resultado final, esto es, que el tratamiento con PRP es dominante (más efectivo y menos costoso).

El último estudio de Kantor *et al.* [101] intenta estimar el coste-efectividad de cuatro opciones terapéuticas pero no proporciona suficiente detalle sobre cada uno de los tratamientos. El horizonte temporal es muy corto (32 semanas) y los costes no incluyen los elevados gastos de las complicaciones de las úlceras (infecciones,

amputaciones). La ratio de coste-efectividad está expresada como el coste por paciente del aumento de 1% de la probabilidad de ser curado, una medida que no es comparable con otros tratamientos y además muy variable en función del horizonte temporal.

Tabla 11. Calidad metodológica de evaluaciones económicas incluidas			
	Cobos 2013 [77]	Dougherty 2008 [100]	Kantor 2000 [101]
Pregunta de investigación y objetivos del estudio			
1. ¿El estudio establece claramente su objetivo y la pregunta de investigación?	S	S	S
2. ¿La evaluación económica se efectúa de modo general y posteriormente, si los datos lo permiten, en subgrupos de población (edad, sexo, gravedad, niveles de riesgo) en el caso de que haya diferencias relevantes en la efectividad o en los costes entre ellos?	N	N	N
Perspectiva			
3. ¿La evaluación económica incluye tanto la perspectiva social como la del financiador (Sistema Nacional de Salud)?	N	N	N
4. ¿Se presentan ambas perspectivas de forma separada y diferenciada?	NA	NA	NA
Opciones a comparar			
5. ¿Se compara la tecnología con, como mínimo, la práctica clínica habitual?	S	S	S
6. ¿Se justifica claramente la elección de la opción a comparar?	S	S	S
Tipos de evaluación			
7. ¿Se justifica de forma razonable el tipo de análisis elegido en relación a la cuestión planteada?	S	S	S
Datos de eficacia/efectividad			
8. ¿Se detalla con precisión la fuente utilizada para la obtención de datos de eficacia o efectividad?	S	S	P
9. ¿Se detallan con precisión el diseño y los métodos utilizados?	S	N	N
Medida de resultados			
10. ¿Las medidas de resultados seleccionadas son clínicamente relevantes (medida de eficacia/efectividad final)?	S	S	S

Tabla 11. Calidad metodológica de evaluaciones económicas incluidas

	Cobos 2013 [77]	Dougherty 2008 [100]	Kantor 2000 [101]
11. ¿Las escalas sociales de valoración de la calidad de vida relacionada con la salud han sido validadas a partir de una muestra representativa de la población?	NA	NI	NA
Utilización de recursos y costes			
12. ¿Se ajustan los costes recogidos a la perspectiva de análisis seleccionada?	S	NI	NI
13. ¿Se han separado y se detallan de forma adecuada las unidades físicas de los costes y los datos de costes?	N	N	N
Horizonte temporal de los costes y beneficios			
14. ¿Es el horizonte temporal considerado el más adecuado para captar todos los efectos diferenciales de las tecnologías evaluadas sobre la salud y los recursos empleados?	N	S	P
Modelización			
15. En caso de aplicar técnicas de modelaje, ¿se justifica y es transparente la elección del modelo utilizado, así como los parámetros y supuestos clave de este?	N	P	NA
Descuentos para costes y beneficios			
16. ¿Se descuentan los costes y resultados que se producen en el futuro empleando la misma tasa?	N	N	NA
Variabilidad e incertidumbre			
17. ¿Se realizó un análisis de sensibilidad?	S	S	S
18. ¿Se justificaron los parámetros clave del estudio y la distribución estadística de las variables analizadas en el análisis de sensibilidad?	N	N	N
Equidad			
19. En caso de incorporar argumentos de justicia social en la evaluación (análisis de equidad), ¿se presenta este análisis de forma disgregada al caso principal y son transparentes los argumentos empleados?	NA	NA	NA
Transferibilidad de resultados			
20. ¿Permite el informe extraer conclusiones sobre la transferibilidad o extrapolación de sus resultados a otros contextos?	N	N	N
Presentación de resultados			

Tabla 11. Calidad metodológica de evaluaciones económicas incluidas

	Cobos 2013 [77]	Dougherty 2008 [100]	Kantor 2000 [101]
21. ¿Se presentan los resultados mediante un análisis incremental (ICER) y a su vez de forma desagregada (costes y resultados de las alternativas)?	S	N	S
Limitaciones del trabajo			
22. ¿Se presentan de manera crítica y transparente las limitaciones o puntos débiles del análisis?	P	N	S
Conclusiones			
23. ¿Las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?	P	S	P
Conflictos de intereses			
24. ¿Se indica quién encarga, apoya o financia el estudio?	N	S	S
25. ¿Se informa sobre la posible existencia de conflictos de intereses?	S	N	S
Respuestas: S = Sí, N = No, P = En parte, NA = No aplicable, NI = No informa.			
Fuente: López Bastida <i>et al.</i> [65]			

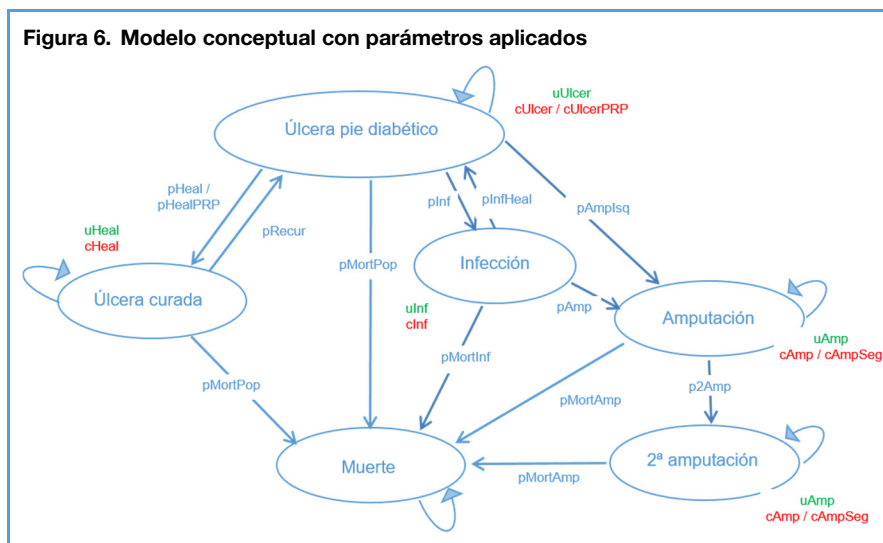
La transferibilidad de las evaluaciones económicas mencionadas fue valorada con el objeto de decidir si alguna de ellas era susceptible de ser adaptada al contexto español. La herramienta para la valoración de la transferibilidad de evaluaciones económicas, desarrollada por EUnetHTA, se puede ver en el Anexo 3. Las mayores diferencias entre los modelos publicados y la población de interés (pacientes con heridas crónicas tratados por el SNS español) residen en: a) los costes relativos, ya que los costes unitarios pueden diferir sustancialmente entre países, y b) el contexto tecnológico y sanitario, donde no existe un *gold standard* de los cuidados habituales ni una única manera de aplicar el tratamiento con PRP y, por lo tanto, pueden haber diferencias significativas en la efectividad relativa de las opciones terapéuticas evaluadas. Aparte de esto, las tres evaluaciones económicas incumplieron algunos de los criterios de buena calidad metodológica.

Por lo tanto, una vez se llegó a la conclusión de que ninguno de estos tres estudios disponibles es directamente transferible a nuestro contexto, se hizo necesario proceder a realizar una evaluación económica desde la perspectiva del SNS.

IV.2. Análisis económico

IV.2.1. Evaluación económica

Tal y como se recoge en el apartado de metodología, se realizó un modelo Markov para simular la evolución de los pacientes tratados con tratamiento estándar o con PRP, para poder estimar la RCEI del PRP.



IV.2.1.1. Estimación de parámetros

Los valores de los parámetros utilizados en el modelo están recogidos en 4 tablas (Tabla 12, Tabla 13, Tabla 14 y Tabla 15) y su utilización en el modelo se puede observar en la Figura 6.

Probabilidades de ocurrencia y efectividad

Las probabilidades de transición entre los estados del modelo están basadas en:

- meta-análisis propio, para la probabilidad de cicatrización con y sin PRP y la probabilidad de infección,
- estudio europeo sobre pie diabético Eurodiale [102,103] para las probabilidades de recurrencia e infección,
- un estudio reciente de España [104] para la mortalidad

- tres estudios individuales para las probabilidades relacionadas con amputaciones [105–107].

Según un estudio reciente español, el 58,3% de las amputaciones son menores, es decir, por debajo del tobillo [108], y otro estudio estadounidense observó que el 35% de los pacientes con infección se tiene que someter a un desbridamiento quirúrgico con hospitalización [109], lo que se refleja en los costes (ver la sección de Utilización de recursos y costes).

La efectividad del tratamiento con PRP (la probabilidad de curarse) está calculada a través del meta-análisis propio (véase Anexo 9). El meta-análisis incluyó 4 ensayos clínicos que comparan PRP con cuidados habituales a 12 semanas en pacientes con úlcera del pie diabético sin isquemia o con isquemia leve [70,78,80,84]. La medida de resultados fue la cicatrización completa de la úlcera a los tres meses: en el brazo de tratamiento estándar consiguieron curarse 90 pacientes de 166 (54,2%) y en el brazo de PRP lo consiguieron 128 pacientes de 179 (71,5%), lo que resultó en la OR de 2,58 (IC95%: 1,58-4,21; $P < 0,001$; $I^2 = 14\%$) (Tabla 12).

Los pacientes tratados con PRP que no consiguen la cicatrización durante un ciclo (3 meses) discontinúan el tratamiento y siguen con los cuidados habituales hasta que pasen a un nuevo estado (curado / infección / amputado / muerto). Aquellos pacientes tratados con PRP que consiguen la cicatrización pero en los siguientes ciclos tienen una nueva úlcera (recurrencia), son tratados nuevamente con PRP durante un ciclo. La probabilidad de recurrencia es independiente del tratamiento previo (los pacientes tratados con PRP tienen la misma probabilidad de recurrencia que aquellos con tratamiento estándar). Los pacientes tras una infección curada siguen con tratamiento estándar, independientemente del tratamiento inicial.

Utilización de recursos y costes

Puesto que la perspectiva es la del SNS, únicamente se han incluido los costes directos sanitarios relacionados con las dos estrategias de tratamiento: visitas en AP, visitas a especialistas, tratamiento de la úlcera, tratamiento de infecciones, amputaciones y seguimiento tanto de los pacientes curados como de los amputados. La diferencia entre las dos opciones de tratamiento radica en los costes de la preparación y aplicación del PRP y en la menor o mayor utilización de recursos asociados a cada opción según las probabilidades de ocurrencia. El uso de recursos se ha estimado a partir de la base de datos Oblikue (una base de datos de costes sanitarios españoles, también llamada eSalud, accesible bajo suscripción –

www.oblikue.com), estadísticas locales, consulta con panel de expertos, literatura y otras fuentes (Tabla 13). En la medida de lo posible, se han estimado costes unitarios como media de todas las tarifas disponibles para las CC.AA.

El coste del kit desechable de preparación del PRP equivale al sistema GPS® del fabricante *Biomet Spain Orthopaedics*, S.L. [46]. Este coste se modifica en el análisis de sensibilidad, ya que existen varios fabricantes de los kits desechables y los precios pueden variar según la oferta actual.

Las frecuencias de visitas en AP y especializada fueron consultadas a expertos con experiencia en tratamiento de úlceras del pie diabético. Para el ciclo de tres meses se estimó una media de 6 visitas al médico de familia para los dos brazos de tratamiento y de 28 visitas al enfermero para tratar la úlcera de manera habitual (3 visitas a la semana durante los primeros dos meses y 1 visita semanal de seguimiento) y de 12 visitas al enfermero en el brazo de PRP (6 visitas cada semana para realizar el tratamiento con PRP y, a continuación, visitas semanales de seguimiento). En caso de que aparezca una infección, el paciente requerirá una radiografía del pie y tratamiento antibiótico guiado mediante cultivo, con visitas regulares en AP. En el 35% de los casos se requiere un desbridamiento quirúrgico [109].

Una vez curado, el paciente será seguido por su médico de familia, un podólogo (visitas mensuales) y un endocrino (una visita cada tres meses), y utilizará unas plantillas ortopédicas personalizadas como prevención de más úlceras. También los pacientes amputados (con una o dos amputaciones) tendrán su seguimiento con visitas mensuales a AP, al podólogo, al endocrino y al cirujano, además del uso de unas plantillas ortopédicas y ortesis de silicona en caso de amputación menor o prótesis en casos de amputación mayor.

Los costes totales por estado o transición se pueden observar en la Tabla 14.

Utilidades

Las utilidades de cada estado del modelo fueron estimadas a partir del estudio Eurodiale [110], para estado con úlcera no curada y curada, y del estudio de Coffey et al. [111] que estimó utilidades en población diabética con diferentes complicaciones, entre ellas la infección y la amputación (Tabla 15). Asumimos la misma utilidad para las primeras amputaciones como para las segundas.

Tabla 12. Probabilidades de ocurrencia

Parámetro	Abreviatura	Valor caso base ¹	Distribución de probabilidad	alpha / beta ² y horizonte temporal	Desviación estándar ³	Fuente
Probabilidad de úlcera curada con tto. estándar	pHeal	0,54217	Beta	90 / 76 (3 meses)	0,03855	Meta-análisis propio
Probabilidad de úlcera curada con PRP	pHealPRP	0,71508	Beta	128 / 51 (3 meses)	0,03364	Meta-análisis propio
Probabilidad de recurrencia	pRecur	0,06882	Beta	42 / 31 (3 años)	0,05746	Eurodiale [102]
Probabilidad de amputación tras infección	pAmp	0,09595	Beta	126 / 253 (1 año)	0,02417	Uysal 2017 [107]
Probabilidad de amputación por úlcera isquémica (sin infección)	pAmplsq	0,00478	Beta	8 / 441 (1 año)	0,00633	Jeffcoat <i>et al.</i> 2006 [106]
Probabilidad de 2ª amputación	p2Amp	0,07471	Beta	74 / 203 (1 año)	0,02654	Izumi <i>et al.</i> 2006 [105]
Mortalidad tras una amputación	pMortAmp	0,03603	Beta	179 / 166 (5 años)	0,02686	Rubio <i>et al.</i> 2017 [104]
Mortalidad con infección	pMortInf	0,01698	Beta	-	-	Supuesto = Rubio <i>et al.</i> 2017 [104]
Mortalidad de la población con historia de úlcera	pMortPop	0,01698	Beta	71 / 245 (5 años)	0,02344	Rubio <i>et al.</i> 2017 [104]
Probabilidad de una infección	pInf	0,19116	Beta	591 / 442 (1 año)	0,01539	Eurodiale [103]
Probabilidad de infección curada	pInfHeal	0,88707	Beta	-	-	Cálculo (1-pMortInf-pAmp)

1 Probabilidad en 3 meses

2 Alpha = número de ocurrencias del evento / beta = número de no ocurrencias

3 Valores para el horizonte temporal original

Tabla 13. Utilización de recursos y costes unitarios

Recurso	Cantidad en 3 meses	Coste unitario	Coste total	Fuente	Comentario
Coste del tratamiento estándar					
Visita médico AP	6	45,06 €	270,36 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita enfermero AP para desbridamiento y tratamiento de la úlcera	28	23,64 €	661,92 €	Media de tarifas de CC.AA.	3xsemana durante 2 meses, 1xsemana el último mes
Descarga de presiones - férula de contacto total / calzado posquirúrgico para úlceras no plantares	1	73,50 €	73,50 €	Faglia <i>et al.</i> 2010	
Clorhexidina 2% Acuosa (desbridamiento) 250 ml	1	3,93 €	3,93 €	Internet	
Apósitos	28	0,36 €	10,08 €	Internet	Apósitos no adhesivos (ADAPTIC)
Hidrogel	28	0,17 €	4,76 €	Internet	Varihesive Hidrogel (15 gr)
Suero fisiológico 500 ml	1	2,12 €	2,12 €	Internet	
Geles	3	5,67 €	17,01 €	Internet	lruxol mono 15g
Vendas	3	1,60 €	4,80 €	Internet	
Coste total - cUlcer			1048,48 €		
Coste del estado con úlcera curada					
Visita podólogo	3	93,04 €	279,12 €	Supuesto	
Visita médico AP	3	45,06 €	135,18 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita endocrino	1	93,04 €	93,04 €	Media de tarifas de CC.AA.	

Tabla 13. Utilización de recursos y costes unitarios

Recurso	Cantidad en 3 meses	Coste unitario	Coste total	Fuente	Comentario
Plantillas ortopédicas personalizadas	0,5	160,00 €	80,00 €	Internet	
Coste total - cHeal			587,34 €		
Coste de la amputación					
Amputación menor (dedos del pie)	una vez	8.716,12 €	8.716,12 €	Oblikue	
Amputación mayor	una vez	17.283,57 €	17.283,57 €	Oblikue	
Prótesis	una vez	1.958,59 €	1.958,59 €	Oblikue	
Coste total - cAmput			12.079,87 €		Proporción de amputaciones menores: 58,3% [108]
Coste del seguimiento pacientes con amputación (tras la cirugía)					
Plantillas ortopédicas personalizadas (tras amp. menor)	0,5	160,00 €	46,64 €	Internet	Proporción de amputaciones menores: 58,3% [108]
Ortesis de silicona (tras amp. menor)	1	24,00 €	13,99 €	Oblikue	
Visita podólogo	3	93,04 €	279,12 €	Supuesto	
Visita endocrino	3	93,04 €	279,12 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita médico AP	3	45,06 €	135,18 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita enfermero AP	3	23,64 €	70,92 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita cirujano	1	93,04 €	93,04 €	Supuesto	
Coste total - cAmputSeg			918,01 €		
Coste del tratamiento de la úlcera con PRP					
Kit para fabricar PRP	6	174,00 €	1.044,00 €	Moreno 2016	Biomet GPS. Seis sesiones de

Tabla 13. Utilización de recursos y costes unitarios

Recurso	Cantidad en 3 meses	Coste unitario	Coste total	Fuente	Comentario
					tratamiento
Visita médico AP	6	45,06 €	270,36 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Visita enfermero AP para desbridamiento y tratamiento de la úlcera	12	23,64 €	283,68 €	Media de tarifas de CC.AA.	Cada semana para realizar la cura durante 6 semanas, luego seguimiento 1xsemana
Descarga de presiones - férula de contacto total / calzado posquirúrgico para úlceras no plantares	1	73,50 €	73,50 €	Faglia <i>et al.</i> 2010 [112]	
Apósitos	12	0,36 €	4,32 €	Internet	
Clorhexidina 2% Acuosa (desbridamiento) 250 ml	1	3,93 €	3,93 €	Internet	
Suero fisiológico 500 ml	1	2,12 €	2,12 €	Internet	
Vendas	3	1,60 €	4,80 €	Internet	
Coste total - cUlcerPRP			1.686,71 €		
Coste de una infección					
Radiografía pie	1	21,23 €	21,23 €	Media de tarifas de CC.AA.	
Cultivo	1	20,29 €	20,29 €	Oblikue	
Antibióticos (Cloxacilina 10 días)	1	7,76 €	7,76 €	Internet	Cloxacilina – Anaclosil 500mg cápsulas
Desbridamiento quirúrgico con	1	3.682,63 €	1.288,92 €	Portal estadístico SNS	35% de los infectados hospitalizados

Tabla 13. Utilización de recursos y costes unitarios

Recurso	Cantidad en 3 meses	Coste unitario	Coste total	Fuente	Comentario
hospitalización					para realizar desbridamiento quirúrgico [109]
Visita médico AP	10	45,06 €	450,60 €	Media de tarifas de CC.AA.	1xsemana durante 2 meses, luego cada 14 días
Visita enfermero AP para desbridamiento y tratamiento de la úlcera	28	23,64 €	661,92 €	Media de tarifas de CC.AA.	3xsemana durante 2 meses, 1xsemana el último mes
Coste total - cUlcerInf			2.450,72 €		

Tabla 14. Costes totales por estado (3 meses) o transición

Parámetro	Abreviatura	Valor caso base	Desviación estándar*	Distribución de probabilidad	alpha	beta
Coste de un ciclo en estado de úlcera tratada con tto. estándar	cUlcer	€ 1.048,48	209,70	Gamma	25,00	41,94
Coste de un ciclo en estado de úlcera curada	cHeal	€ 587,34	117,47	Gamma	25,00	23,49
Coste de la amputación (coste de transición)	cAmput	€ 12.079,87	2415,97	Gamma	25,00	483,19
Coste del seguimiento tras la amputación	cAmputSeg	€ 918,01	183,60	Gamma	25,00	36,72

Tabla 14. Costes totales por estado (3 meses) o transición

Parámetro	Abreviatura	Valor caso base	Desviación estándar*	Distribución de probabilidad	alpha	beta
Coste de un ciclo en estado de úlcera tratada con PRP	cUlcerPRP	€ 1.686,71	337,34	Gamma	25,00	67,47
Coste de una infección	cInf	€ 2.450,72	490,14	Gamma	25,00	98,03

* Variación del 20%

Tabla 15. Utilidades

Parámetro	Abreviatura	Valor caso base	Desviación estándar*	Distribución de probabilidad	alpha	beta	Fuente
Utilidad con úlcera no curada	uUlcer	0,5990	0,0274	Beta	190,57	127,57	Siersma 2017 [110]
Utilidad con úlcera curada	uHeal	0,6370	0,0135	Beta	803,44	457,85	Siersma 2017 [110]
Utilidad con amputación	uAmput	0,4380	0,0876	Beta	13,61	17,47	Coffey 2002 [111]
Utilidad con infección	uInf	0,4740	0,0948	Beta	12,68	14,07	Coffey 2002 [111]

Todos los valores son anuales

* Variación del 20%

IV.2.1.2. Resultados del caso base

Para el caso base, con horizonte temporal de 5 años, el modelo estima el coste total del tratamiento estándar en 13.305 € y del tratamiento con PRP en 13.902 €, con beneficios de 2,329 y 2,343 AVAC, respectivamente. Esto significa que el tratamiento con PRP a los 5 años resultaría 597 € más caro que el tratamiento estándar, pero aportaría 0,014 AVAC ganados por cada paciente. Con estos valores se calcula la RCEI que sería de 41.767 €/AVAC (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados del caso base		
	Coste (€ 2017)	AVAC
Tratamiento estándar	13.305 €	2,3291
Tratamiento con PRP	13.902 €	2,3434
Diferencia	597 €	0,0143
RCEI	41.767 €/AVAC	

RCEI: Ratio coste-efectividad incremental (RCEI = Δ Costes / Δ Efectividad)

IV.2.1.3. Resultados del análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad determinístico

En el análisis determinístico se modificaron las variables clave o sobre las que existía incertidumbre en cuanto a los valores utilizados en el caso base (Tabla 17).

Se observa influencia de la efectividad de las dos opciones de tratamiento: en el caso de que la efectividad del PRP alcanzara 75% (en vez del 71,5%) y la del tratamiento estándar bajara al 45% (en vez del 54,2%), el tratamiento con PRP resultaría en una RCEI de 13.444 €/AVAC y estaría por debajo del umbral de coste-efectividad en España, que está estimado entre 21.000 y 24.000 €/AVAC. Sin embargo, si utilizáramos la efectividad observada en el primer ensayo clínico de Driver *et al.* [70], es decir 81,3% vs. 42,1%, el tratamiento con PRP sería dominante sobre el tratamiento estándar (más efectivo y más barato).

Otro parámetro que puede influir en el resultado es el precio de la intervención, es decir, del kit desechable para la preparación del PRP. En el caso de que su precio bajara 50€ (de 174 a 124€), la intervención resultaría coste-efectiva (RCEI 3.550 €/AVAC).

Por otro lado, variamos los beneficios, concretamente la calidad de vida de los pacientes curados. Si este parámetro sube de 0,637, que estima el estudio europeo Eurodiale [110], a 0,75, que es la utilidad promedio de pacientes diabéticos en España [113], la RCEI sería 18.570 €/AVAC, valor por debajo del umbral de aceptabilidad.

Si eliminamos de los cálculos los costes del seguimiento tanto en pacientes curados (plantillas, visitas médicas) como en los amputados (plantillas, ortesis, visitas médicas), tal y como lo hacen algunos de los modelos económicos publicados, la RCEI se acercaría al umbral de coste-efectividad (22.114 €/AVAC).

Tabla 17. Resultados del análisis de sensibilidad determinístico

Parámetro	Valor caso base	Nuevo valor	Coste incremental (€)	Efectividad incremental (AVAC)	RCEI (€/AVAC)
Caso base	-	-	597 €	0,0143	41.767
Efectividad PRP vs. cuidados habituales*	71,5% vs. 54,2%	75% vs. 50%	295 €	0,0220	13.444
		81,3% vs. 42,1%**	-381 €	0,0390	PRP dominante
Precio del kit desechable de PRP	174 €	124 €	51 €	0,0143	3.550
		224 €	1.144 €	0,0143	79.985
Calidad de vida (utilidad) de los pacientes curados	0,637	0,750***	597 €	0,0322	18.570
Costes del seguimiento no incluidos (pacientes curados y amputados)*	587 € y 918 €	No incluido en el cálculo	316 €	0,0143	22.114

* Análisis multivariante

** Valores del ensayo clínico de Driver *et al.* [70]

*** Utilidad media de pacientes diabéticos en España [113]

Análisis de sensibilidad probabilístico

La Tabla 18 muestra las medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza de las 1000 iteraciones de Monte Carlo para las dos opciones del tratamiento de úlceras del pie diabético sin isquemia severa. Los resultados de este análisis probabilístico se parecen a los del caso base,

aunque los intervalos de confianza muestran la variabilidad en los resultados. La efectividad incremental (diferencia de AVAC) está siempre en valores positivos, lo que significa que el tratamiento con PRP resulta siempre más efectivo que el tratamiento estándar. Los costes incrementales varían entre valores negativos y positivos, es decir, el tratamiento con PRP puede, en algunos casos, producir ahorro de costes en comparación con el tratamiento estándar.

Lo mismo se puede observar en el plano coste-efectividad (Figura 7) donde cada punto representa una simulación de Monte Carlo, es decir, una combinación de coste y efectividad. Una pequeña parte de la nube está por debajo del eje horizontal, lo que representa los casos en los que el PRP resultaría más barato que el tratamiento estándar. La efectividad incremental positiva del PRP está expresada en el hecho de que la gran mayoría de los puntos se encuentra a la derecha del eje vertical.

Por último, la curva de aceptabilidad (Figura 8) para diferentes valores de disponibilidad a pagar muestra la probabilidad de que el tratamiento con PRP sea coste-efectivo. La línea sólida muestra la probabilidad de que el PRP sea coste-efectivo, mientras que la línea de puntos se refiere a la probabilidad de que sea más coste-efectivo el tratamiento estándar. Si tenemos en cuenta la disponibilidad a pagar de 24.000 €/AVAC, el tratamiento con PRP tendría una probabilidad de ser coste-efectivo en torno a 33,5%.

Tabla 18. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico		
	Coste (€ 2017)* [IC 95%]	AVAC* [IC 95%]
Tratamiento estándar	13.738 ± 1.693 [10.622; 17.364]	2,4243 ± 0,0617 [2,3022; 2,5406]
Tratamiento con PRP	14.365 ± 1.745 [11.278; 17.927]	2,4395 ± 0,0615 [2,3163; 2,5534]
Diferencia	628 ± 847 [-1.069; 2.266]	0,0152 ± 0,0074 [0,0036; 0,0325]
RCEI	41.296 ± 340.220 €/AVAC [-84.687; 325.744]	
*Media ± DE		
DE: Desviación estándar; IC: intervalo de confianza; RCEI: Ratio coste-efectividad incremental.		

Figura 7. Plano coste-efectividad: tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar

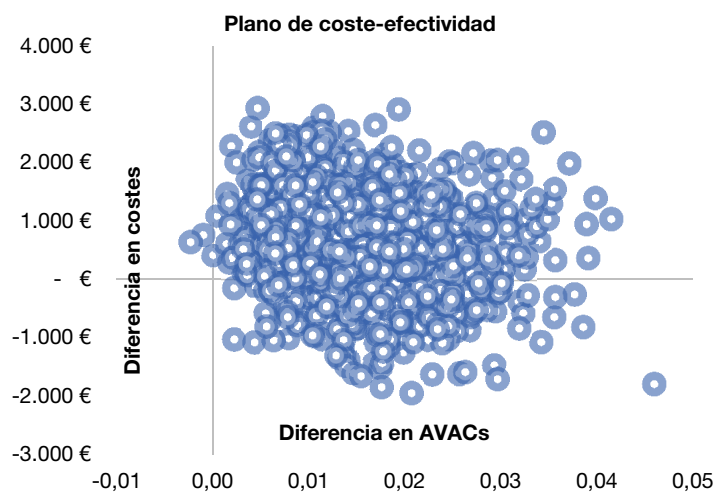
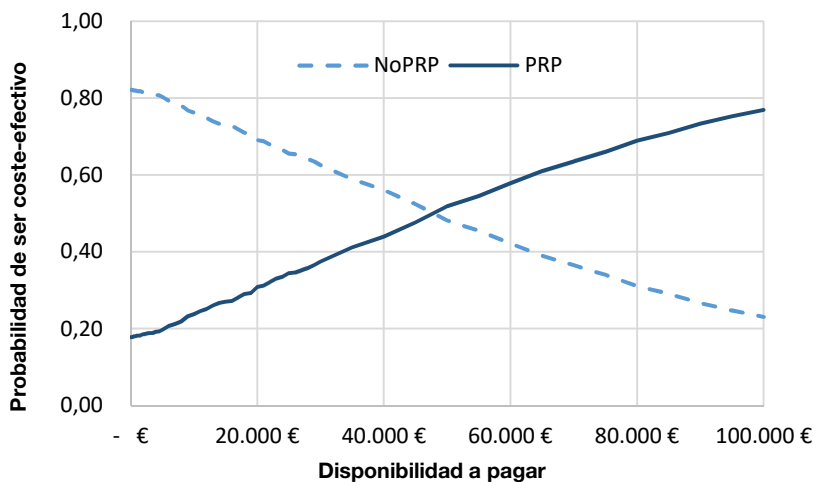


Figura 8. Curva de aceptabilidad de coste-efectividad



IV.2.2. Análisis de impacto presupuestario

Se realizó un análisis del impacto presupuestario del tratamiento de la úlcera de pie diabético con PRP sobre el sistema sanitario. El número de personas con úlcera de pie diabético fue calculado a partir de los datos de la encuesta nacional de salud 2011 (número de diabéticos por CC.AA.) y la incidencia anual de la úlcera entre los diabéticos, estimada en 6% [114].

IV.2.2.1. Impacto – aceptación del tratamiento con PRP al 100%

Copiando la estructura del modelo económico, se estimó el coste por CC.AA. y total para la situación sin PRP y para una situación hipotética en la que el 100% de los pacientes con úlcera del pie diabético aceptarían ser tratados con PRP. Bajo los supuestos del propio modelo, el coste promedio del manejo de la úlcera por paciente y año sería de 4.007 € con el tratamiento estándar y de 4.470 € con PRP. Los costes totales, que incluyen tratamiento, recurrencias, complicaciones y seguimiento, desagregados por CC.AA., y el impacto neto, se pueden ver en la Tabla 19.

El escenario hipotético, en el que la totalidad de los pacientes con úlcera del pie diabético aceptaría ser tratados con PRP, tendría un impacto presupuestario de más de 75 millones de euros al año a nivel nacional.

Sin embargo, si desagregamos los costes totales, podemos analizar el impacto por cuatro grandes partidas: coste del tratamiento, coste de las infecciones, coste de las amputaciones y coste del seguimiento. La mayor efectividad del tratamiento con PRP causa menor número de infecciones y amputaciones y, consecutivamente, produce ahorro de costes en estas dos partidas. En la Tabla 20 se pueden observar los números de pacientes al año que sufrirían una infección y una amputación en los dos escenarios. A nivel nacional, el tratamiento con PRP, aceptado por el 100% de los pacientes con úlcera, evitaría más de 6.300 infecciones y casi 800 amputaciones al año.

Los ahorros de costes de infecciones y amputaciones por CC.AA. están recogidos en la Tabla 20, donde se puede observar que también el seguimiento de los pacientes curados y amputados resultaría más barato con PRP. Por otro lado, el precio más elevado del tratamiento con PRP con respecto al tratamiento estándar crea un impacto positivo

en la partida del tratamiento y en la diferencia total (Tabla 21). La Figura 9 representa estas diferencias.

Tabla 19. Costes totales anuales – tratamiento estándar vs. tratamiento con PRP (aceptación 100%)

Comunidad autónoma	Diabéticos >15 años*	N de pacientes con úlcera	Coste total - tto. estándar	Coste total - PRP	Impacto
Andalucía	559.200	33.552	134.434.035 €	149.961.517 €	15.527.482 €
Aragón	54.200	3.252	13.029.908 €	14.534.897 €	1.504.988 €
Asturias, Principado de	53.900	3.234	12.957.787 €	14.454.445 €	1.496.658 €
Balears, Illes	54.700	3.282	13.150.110 €	14.668.982 €	1.518.872 €
Canarias	137.600	8.256	33.079.619 €	36.900.402 €	3.820.782 €
Cantabria	28.200	1.692	6.779.399 €	7.562.437 €	783.038 €
Castilla y León	139.000	8.340	33.416.185 €	37.275.842 €	3.859.657 €
Castilla - La Mancha	131.900	7.914	31.709.315 €	35.371.824 €	3.662.509 €
Cataluña	406.500	24.390	97.724.312 €	109.011.725 €	11.287.413 €
Comunitat Valenciana	319.700	19.182	76.857.226 €	85.734.437 €	8.877.210 €
Extremadura	85.700	5.142	20.602.641 €	22.982.300 €	2.379.659 €
Galicia	194.500	11.670	46.758.619 €	52.159.362 €	5.400.743 €
Madrid, Comunidad de	283.700	17.022	68.202.675 €	76.080.262 €	7.877.587 €
Murcia, Región de	102.300	6.138	24.593.351 €	27.433.947 €	2.840.596 €
Navarra, C. Foral de	25.900	1.554	6.226.469 €	6.945.643 €	719.173 €

Tabla 19. Costes totales anuales – tratamiento estándar vs. tratamiento con PRP (aceptación 100%)

Comunidad autónoma	Diabéticos >15 años*	N de pacientes con úlcera	Coste total - tto. estándar	Coste total - PRP	Impacto
País Vasco	102.700	6.162	24.689.512 €	27.541.216 €	2.851.703 €
La Rioja	16.200	972	3.894.548 €	4.344.379 €	449.830 €
Ceuta	4.800	288	1.153.940 €	1.287.223 €	133.283 €
Melilla	2.400	144	576.970 €	643.612 €	66.642 €
España	2.703.100	162.186	649.836.623 €	724.894.450 €	75.057.827 €

* Encuesta Nacional de Salud 2011/2012 – www.ine.es

Tabla 20. Número de pacientes con complicaciones al año por CC.AA. (aceptación del PRP 100%)

Comunidad autónoma	Nº pacientes con infección		Infecciones - diferencia	Nº pacientes con amputación		Amputaciones - diferencia
	Tto. estándar	Tto. con PRP		Tto. estándar	Tto. con PRP	
Andalucía	9698	8393	-1304	1927	1763	-164
Aragón	940	814	-126	187	171	-16
Asturias, Principado de	935	809	-126	186	170	-16
Baleares, Illes	949	821	-128	189	172	-16
Canarias	2386	2065	-321	474	434	-40

Tabla 20. Número de pacientes con complicaciones al año por CC.AA. (aceptación del PRP 100%)

Comunidad autónoma	Nº pacientes con infección		Infecciones - diferencia	Nº pacientes con amputación		Amputaciones - diferencia
	Tto. estándar	Tto. con PRP		Tto. estándar	Tto. con PRP	
Cantabria	489	423	-66	97	89	-8
Castilla y León	2411	2086	-324	479	438	-41
Castilla - La Mancha	2287	1980	-308	455	416	-39
Cataluña	7050	6101	-948	1401	1282	-119
Comunitat Valenciana	5544	4799	-746	1102	1008	-94
Extremadura	1486	1286	-200	295	270	-25
Galicia	3373	2919	-454	670	613	-57
Madrid, Comunidad de	4920	4258	-662	978	895	-83
Murcia, Región de	1774	1535	-239	353	323	-30
Navarra, C. Foral de	449	389	-60	89	82	-8
País Vasco	1781	1541	-240	354	324	-30
La Rioja	281	243	-38	56	51	-5
Ceuta	83	72	-11	17	15	-1
Melilla	42	36	-6	8	8	-1
España	46878	40573	-6306	9316	8523	-793

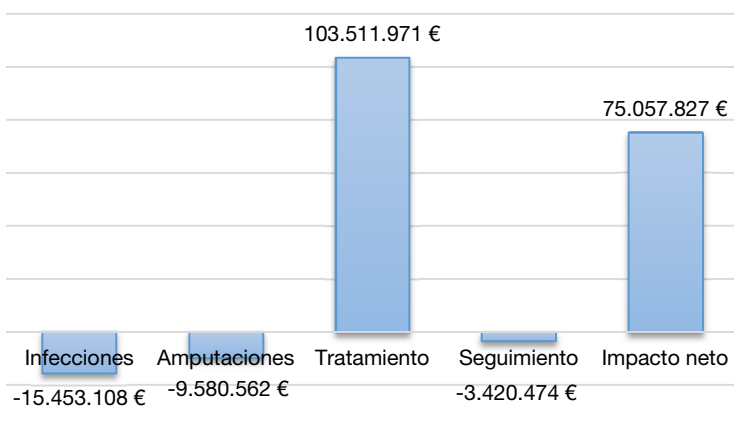
Tabla 21. Impacto presupuestario por partidas y CC.AA. (aceptación de PRP 100%)

Comunidad autónoma	Infecciones - diferencia	Amputaciones - diferencia	Tratamiento - diferencia	Seguimiento (pacientes curados y amputados) - diferencia	Impacto
Andalucía	-3.196.840 €	-1.981.965 €	21.413.893 €	-707.606 €	15.527.482 €
Aragón	-309.851 €	-192.100 €	2.075.524 €	-68.584 €	1.504.988 €
Asturias, Principado de	-308.136 €	-191.037 €	2.064.036 €	-68.204 €	1.496.658 €
Balears, Illes	-312.709 €	-193.872 €	2.094.671 €	-69.217 €	1.518.872 €
Canarias	-786.633 €	-487.694 €	5.269.227 €	-174.118 €	3.820.782 €
Cantabria	-161.214 €	-99.949 €	1.079.885 €	-35.684 €	783.038 €
Castilla y León	-794.637 €	-492.656 €	5.322.838 €	-175.889 €	3.859.657 €
Castilla - La Mancha	-754.047 €	-467.491 €	5.050.952 €	-166.905 €	3.662.509 €
Cataluña	-2.323.883 €	-1.440.753 €	15.566.430 €	-514.381 €	11.287.413 €
Comunitat Valenciana	-1.827.664 €	-1.133.108 €	12.242.528 €	-404.545 €	8.877.210 €
Extremadura	-489.931 €	-303.745 €	3.281.779 €	-108.444 €	2.379.659 €
Galicia	-1.111.919 €	-689.364 €	7.448.144 €	-246.118 €	5.400.743 €
Madrid, Comunidad de	-1.621.859 €	-1.005.514 €	10.863.951 €	-358.991 €	7.877.587 €

Tabla 21. Impacto presupuestario por partidas y CC.AA. (aceptación de PRP 100%)

Comunidad autónoma	Infecciones - diferencia	Amputaciones - diferencia	Tratamiento - diferencia	Seguimiento (pacientes curados y amputados) - diferencia	Impacto
Murcia, Región de	-584.830 €	-362.581 €	3.917.456 €	-129.449 €	2.840.596 €
Navarra, C. Foral de	-148.065 €	-91.797 €	991.809 €	-32.774 €	719.173 €
País Vasco	-587.116 €	-363.998 €	3.932.773 €	-129.955 €	2.851.703 €
La Rioja	-92.612 €	-57.417 €	620.360 €	-20.499 €	449.830 €
Ceuta	-27.441 €	-17.013 €	183.810 €	-6.074 €	133.283 €
Melilla	-13.720 €	-8.506 €	91.905 €	-3.037 €	66.642 €
España	-15.453.108 €	-9.580.562 €	103.511.971 €	-3.420.474 €	75.057.827 €

Figura 9. Impacto presupuestario anual con aceptación del tratamiento con PRP al 100% frente al tratamiento estándar



IV.2.2.2. Impacto a 5 años – introducción del PRP en el SNS

Para estimar el impacto de una introducción paulatina del tratamiento con PRP como una opción de cuidados de la úlcera del pie diabético ofrecido por el SNS, simulamos una evolución de la aceptación y utilización del PRP en AP a 5 años. El primer año solamente el 10% de los pacientes estarían tratados con PRP, el segundo año ya sería el 20% y así sucesivamente hasta llegar al 50% de los pacientes. Se podría suponer que la aceptación de esta técnica en la práctica clínica no supere el 50%.

Bajo estos supuestos, el coste total por año subiría proporcionalmente desde 657,3 millones de euros en el primer año (con aceptación del 10%) hasta 687,4 millones de euros en el quinto año (con aceptación del 50%) (Figura 10). Comparado con el tratamiento estándar (sin PRP), que tiene un coste anual de 649,8 millones de euros, el impacto neto a lo largo de los 5 años ascendería desde 7,5 millones de euros hasta 37,5 millones de euros al año (Figura 11). Esta última cifra se mantendría en los años sucesivos si suponemos que la aceptación del PRP no superará el 50%.

Figura 10. Evolución del coste anual con introducción paulatina del tratamiento con PRP

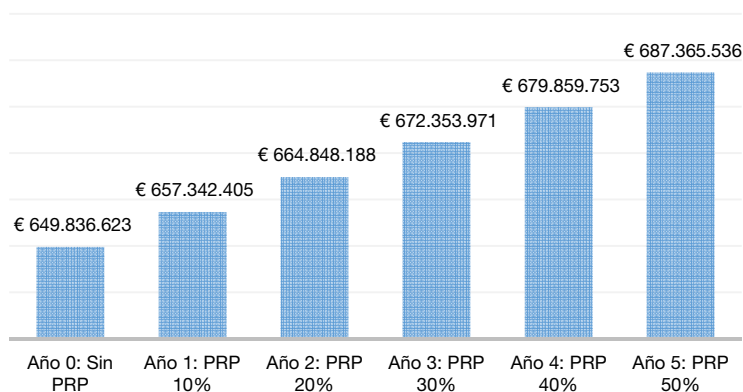
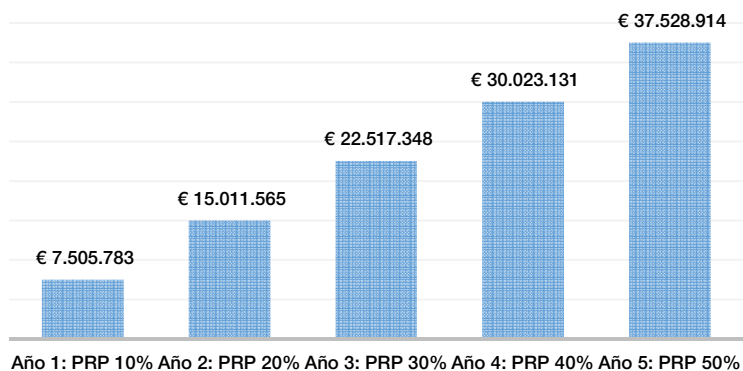


Figura 11. Impacto presupuestario de la introducción paulatina del tratamiento con PRP



Por último, el impacto neto a los 5 años en su conjunto, desglosado por CC.AA., se puede observar en la Tabla 22. El impacto presupuestario neto a nivel nacional entre el tratamiento estándar y la introducción paulatina del PRP durante 5 años hasta llegar al 50% de la aceptación sería de 112,6 millones de euros. Hay que resaltar que, a los 5 años, el escenario con la introducción del PRP evitaría 9.458 infecciones y 1.190 amputaciones en comparación con el escenario sin PRP (Tabla 22).

Tabla 22. Costes totales e impacto neto a los 5 años

CC.AA.	Tto. estándar	Introducción del PRP (10-50%)	Impacto neto a los 5 años	Impacto sobre el número de infecciones	Impacto sobre el número de amputaciones
Andalucía	672.170.174 €	695.461.397 €	23.291.223 €	-1957	-246
Aragón	65.149.541 €	67.407.024 €	2.257.483 €	-190	-24
Asturias, Principado de	64.788.935 €	67.033.922 €	2.244.987 €	-189	-24
Balears, Illes	65.750.552 €	68.028.860 €	2.278.308 €	-191	-24
Canarias	165.398.097 €	171.129.271 €	5.731.174 €	-481	-61
Cantabria	33.896.994 €	35.071.551 €	1.174.557 €	-99	-12
Castilla y León	167.080.927 €	172.870.412 €	5.789.485 €	-486	-61
Castilla - La Mancha	158.546.577 €	164.040.340 €	5.493.763 €	-462	-58
Cataluña	488.621.559 €	505.552.679 €	16.931.120 €	-1422	-179

Tabla 22. Costes totales e impacto neto a los 5 años

CC.AA.	Tto. estándar	Introducción del PRP (10-50%)	Impacto neto a los 5 años	Impacto sobre el número de infecciones	Impacto sobre el número de amputaciones
Comunitat Valenciana	384.286.131 €	397.601.947 €	13.315.816 €	-1119	-141
Extremadura	103.013.204 €	106.582.693 €	3.569.488 €	-300	-38
Galicia	233.793.095 €	241.894.209 €	8.101.114 €	-681	-86
Madrid, Comunidad de	341.013.373 €	352.829.754 €	11.816.381 €	-993	-125
Murcia, Región de	122.966.754 €	127.227.648 €	4.260.894 €	-358	-45
Navarra, C. Foral de	31.132.345 €	32.211.105 €	1.078.760 €	-91	-11
País Vasco	123.447.562 €	127.725.117 €	4.277.555 €	-359	-45
La Rioja	19.472.741 €	20.147.487 €	674.746 €	-57	-7
Ceuta	5.769.701 €	5.969.626 €	199.925 €	-17	-2
Melilla	2.884.851 €	2.984.813 €	99.962 €	-8	-1
España	3.249.183.113 €	3.361.769.853€	112.586.741 €	-9458	-1190

IV.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes

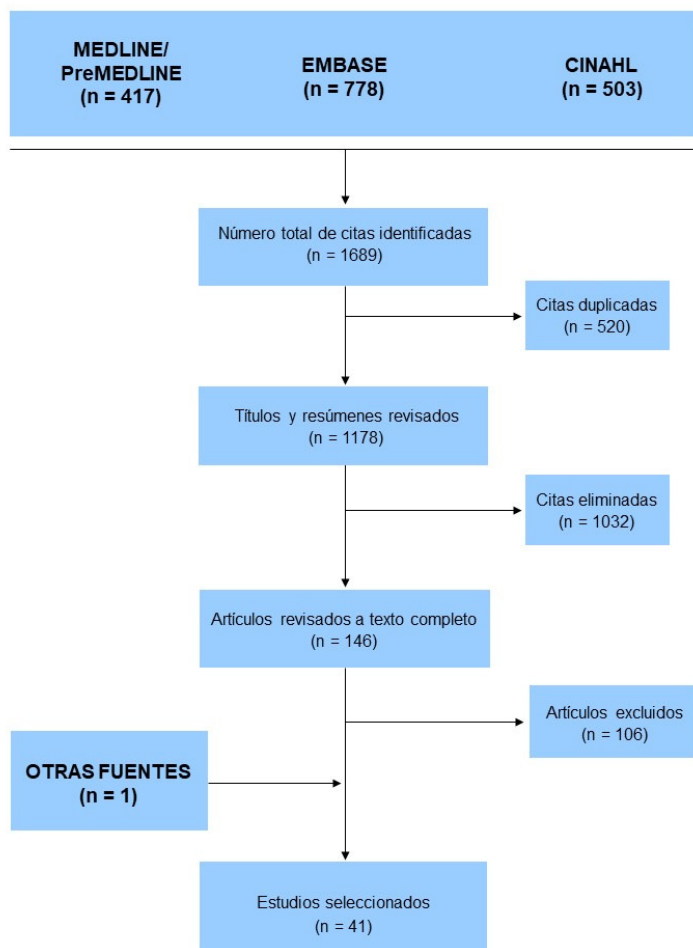
IV.3.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

En la Figura 12 se representa gráficamente el resultado de la búsqueda y el proceso de selección de estudios. La consulta en todas las bases de datos electrónicas permitió localizar 1178 referencias una vez eliminados los duplicados. Se seleccionaron 146 artículos potencialmente relevantes para ser analizados en detalle a texto completo, de los cuales 106 fueron excluidos al aplicar los criterios de selección preestablecidos. Las referencias bibliográficas incluidas se citan en el apartado IV.3.2. Los motivos de exclusión fueron los mencionados en los criterios de selección (pueden verse en el apartado III.3.2).

La búsqueda manual permitió identificar una referencia adicional relevante en la web de la organización de Testigos de Jehová donde presentan su postura sobre la utilización de la sangre y sus derivados en tratamientos médicos [115].

Finalmente, 41 estudios fueron considerados para esta evaluación.

Figura 12. Descripción gráfica del proceso de selección de estudios para la evaluación de los aspectos organizativos, éticos, sociales, legales y relacionados con los pacientes



IV.3.2. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología

El tratamiento y cuidado de las heridas crónicas supone una importante carga de trabajo para los profesionales de enfermería de los centros de

salud. Se estima que puede suponer entre un 15 y un 50% del tiempo de trabajo de estos profesionales. Esta variabilidad depende de la edad de la población atendida y la ubicación del centro. Si la población atendida es joven y el centro se encuentra en una zona urbana, el tiempo utilizado será menor, mientras que, si la población es de mayor edad y vive en zonas rurales el tiempo de cuidado puede llegar al máximo, contando que en muchas ocasiones implica el desplazamiento a domicilio. Las heridas de larga duración suponen retos particulares de cuidado. Los profesionales de enfermería refieren dificultades en su manejo que requiere formación y ampliar conocimientos. Señalan además la dificultad de encontrar tiempo para dar información [116,117].

Las heridas también impactan en los cuidadores informales que participan en el cuidado de las heridas [118]. Por otro lado, los pacientes que no comprenden las causas de las úlceras no pueden contribuir a su curación y cuidado. Les faltan consejos para el automanejo y para evitar la recurrencia [119]. El margen para mejorar el cuidado y buscar alternativas de tratamiento para las personas que sufren heridas crónicas es amplio.

El PRP forma parte de las alternativas que están siendo exploradas en la actualidad junto con otros apósitos biológicos preparados con líquido amniótico o placenta y aloinjertos. El PRP autólogo, al tener como base la sangre del propio individuo, plantea menores consideraciones éticas que los anteriores. Sin embargo, no para todas las personas está totalmente exento de cuestionamientos morales. Por motivos religiosos, algunos testigos de Jehová pueden rechazar el tratamiento con PRP. Su religión no acepta que se reciba ni sangre ni cualquiera de sus cuatro componentes principales (glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y plasma sanguíneo) como tratamientos médicos. Sin embargo, cuando el tratamiento propuesto implica la utilización de fracciones procesadas de estos componentes de la sangre, como sería el PRP para el tratamiento de heridas crónicas, el mandato religioso no está tan claro. La elección sobre si aceptar estos tratamientos médicos se deja a la decisión individual en conformidad con la propia conciencia [115].

En cuanto a los aspectos normativos, la AEMPS ha regulado el uso del PRP a través de un informe y una resolución [41,120]. El informe publicado en 2013 establece criterios para el uso del PRP autógeno [41]. La AEMPS clasifica al PRP como medicamento de uso humano, según la definición recogida en la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional

de medicamentos y productos sanitarios, existiendo diferentes aspectos regulatorios que son de aplicación directa y deben ser de obligado cumplimiento. Al ser un medicamento que debe ser dispensado bajo prescripción médica restringida, se debe contar con la autorización de las autoridades competentes en materia de inspección. Los centros sanitarios que hagan un uso terapéutico no sustitutivo del PRP deberán inscribirse en un registro en la AEMPS [121].

Por ello, el PRP debe ser usado bajo prescripción de médicos, odontólogos y podólogos. El prescriptor tiene la responsabilidad de que el producto sea el más adecuado para la patología a tratar y de que la forma de obtención sea la óptima. Por ello, el profesional debe tener experiencia en la utilización del tratamiento, con el equipamiento o instrumentación adecuada. Como todo producto de prescripción médica, queda restringida la publicidad dirigida al público general (47,111).

El informe de la AEMPS establece las garantías mínimas que debe tener el tratamiento con PRP. El facultativo prescriptor es quien debe demostrar el cumplimiento de dichas garantías mínimas ante las autoridades competentes en materia de inspección [41].

En primer lugar, garantías mínimas de calidad en la producción. Si se usa PRP obtenido de forma manual, con técnicas abiertas, se debe realizar una inspección de la calidad del método empleado. Las autoridades competentes deben verificar las instalaciones, la producción y el sistema de control de calidad con respecto a las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Sin embargo, si utilizan técnicas cerradas, como los kits evaluados en este informe, no es necesario que las instalaciones estén autorizadas para el uso del PRP. Sin embargo, debe asegurarse que los kits cuenten con el marcado CE para dicho uso y comprobar que, en ningún momento del procesado, se deje al aire el preparado. Si se utilizan técnicas abiertas, sólo pueden realizarse en instalaciones apropiadas que estén autorizadas para ello según la normativa vigente de cada Comunidad Autónoma asesorada por la AEMPS, quien debe de emitir las autorizaciones. Las autoridades podrán inspeccionar la utilización de estas técnicas cuando lo consideren oportuno, tomando como referencia las normas de fabricación de la Unión Europea. El producto debe cumplir los requisitos de calidad que permitan al prescriptor utilizarlo como tratamiento adecuado.

En segundo lugar, el producto debe cumplir garantías de eficacia. La AEMPS promueve la realización de ensayos clínicos ante la falta de evidencia de la eficacia del PRP. Además, en colaboración con expertos

y las sociedades científicas implicadas, elaborará una lista de aplicaciones del PRP con la evidencia sobre riesgos y beneficios. Este informe puede tomarse como una referencia para el uso del PRP en heridas crónicas.

En tercer lugar, deberán cumplirse garantías de trazabilidad. El PRP, como todos los derivados de la sangre aunque sean autógenos, deben cumplir las medidas de control, vigilancia y trazabilidad descritas en el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre. Este decreto establece los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión, además de realizar las pruebas analíticas obligatorias al paciente (donante) descritas en el anexo iii del Real Decreto 1088/2005. En el caso que nos ocupa (paciente-donante de PRP), queda excluido el realizar la determinación de grupo sanguíneo, centrándose en la determinación de agentes infecciosos.

Si no se cumplen estas garantías, el PRP sólo podrá usarse en el marco de ECA autorizados o como tratamiento individual de uso compasivo, en ambos casos la aplicación debe contar con la autorización de la AEMPS. Además, debe garantizarse la farmacovigilancia, por si se producen reacciones adversas al tratamiento. En caso de sospecha de efectos adversos se debe notificar rápidamente a los Centros de Farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas [120].

Por último, el prescriptor debe dar garantías de información a los pacientes. Al no haber prospecto o ficha técnica autorizada, es el prescriptor quien debe informar adecuadamente a los pacientes sobre el tratamiento con PRP [41,122].

La AEMPS y otros autores señalan que no existe evidencia científica sobre los beneficios de este producto ni sobre la estandarización del mejor método de obtención, existiendo controversia en ambos aspectos [41,123]. Existen al menos 40 sistemas comerciales de separación de plaquetas y han sido descritas diversas técnicas (diferente velocidad de centrifugación, doble centrifugación, etcétera). Dependiendo del sistema empleado, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar [41,123]. Aunque se han realizado ensayos *in vitro* para determinar el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales, aún no se conoce la influencia de estas diferencias en la práctica clínica [41]. La combinación ideal de los componentes del PRP para cada indicación está, por tanto, por determinar [123].

En la actualidad no se pueden caracterizar todos los ingredientes activos del PRP, que además pueden variar individualmente e incluso entre distintas muestras. Sin embargo, pueden analizarse ciertos parámetros clave como el enriquecimiento de plaquetas y leucocitos, que son las principales variables de las fórmulas comerciales, y el método de activación y liberación de las proteínas regenerativas. Aunque los métodos se pueden agrupar según estas características, será difícil generalizar los resultados clínicos de un sistema a los demás. Por ello, teniendo en cuenta la regulación mencionada, la aprobación de un sistema para una aplicación puede no implicar que se aprueben todos los sistemas para tratar ese problema de salud y dependerá de la formulación de cada PRP concreto o producto derivado de plaquetas. La aprobación de cada sistema comercial debe basarse en la seguridad y eficacia de cada producto o grupo de productos [124].

Por último, el tratamiento de las úlceras es multidisciplinar y el manejo de las terapias regenerativas requiere conocimientos, no solo de los mecanismos de reparación sino también de las características biológicas del tratamiento. En este sentido, la *International Cellular Medicine Society* recomienda la formación específica de los profesionales implicados en el uso de PRP.

IV.3.3. Aspectos relacionados con los pacientes

Se identificaron cuatro estudios que han explorado las preferencias de los pacientes en cuanto a los desenlaces de los tratamientos para las heridas crónicas [125–128].

El estudio más extenso, realizado en Alemania, se basó en un cuestionario pilotado en 50 pacientes con heridas crónicas y agudas, y validado con 210 pacientes con las mismas características. La clasificación de las necesidades de los pacientes antes del tratamiento ordenadas de mayor a menor importancia según este estudio puede verse en la Tabla 23 [125].

Tabla 23. Clasificación de las necesidades de tratamiento de los pacientes antes del tratamiento ordenadas de mayor a menor importancia

Necesidades de tratamiento
Curarse de la lesión(es)

No padecer dolores
Ser menos dependientes de las visitas a médicos y centros sanitarios
Ser capaz de llevar una vida cotidiana normal
Tener confianza en el tratamiento
No tener secreción en la lesión
No tener un olor desagradable en la lesión
No tener miedo de que la enfermedad va a empeorar
Encontrar un diagnóstico y tratamiento claros
Experimentar mayor alegría de vivir
Necesitar menos tiempo diario para el tratamiento
Ser más productivo en mi cotidianidad
Ser menos carga para mis familiares y amigos
Ser capaz de participar en actividades de ocio normales
Tener menos efectos secundarios
Ser capaz de dormir mejor
Sentirme menos deprimido
Ser capaz de tener más contacto con otras personas
Ser menos carga en partenariados
Tener menos gastos del tratamiento (cubiertos por mí)
Estar cómodo/a mostrándome en público
Ser capaz de llevar una vida laboral normal
Fuente: Augustin et al., 2012

Vermeulen *et al.* analizaron las preferencias para el tratamiento con apósitos de las heridas crónicas. El estudio identificó que los pacientes preferirían sufrir menos dolor durante el cambio de apósito, pasar menor tiempo hospitalizados y curarse más rápido [126]. Fagervik-Morton

realizaron una encuesta sobre los problemas más importantes para los pacientes que citan por orden el dolor, la capacidad de bañarse, las fugas en los apósitos, las limitaciones de movilidad, el olor y el deslizamiento de los apósitos [127]. Mientras que Cobertt en 2014 añade que no haya recurrencia de las heridas [128].

V. Discusión

El presente informe de ETS pretende responder a una pregunta de investigación que aborda el análisis de las pruebas científicas disponibles sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del PRP en la cicatrización de heridas crónicas.

V.1. Seguridad y efectividad

Esta evaluación se basa en los datos clínicos derivados de 16 ECA que fueron evaluados en general con moderado riesgo de sesgo y 4 estudios observacionales controlados, con un total de 1.245 participantes. Sus resultados indican que la adición de PRP al tratamiento estándar aumenta la probabilidad de curación de la herida crónica en comparación con el tratamiento estándar (RR= 1,68; IC95%: 1,22, 2,31; $P < 0,01$; $I^2 = 73\%$). Por tipo de herida, se observó que el tratamiento con PRP puede aumentar la probabilidad de curación completa en personas con úlceras de pie diabético (RR= 1,50; IC95%: 1,11, 2,01; $P < 0,01$; $I^2 = 57\%$). Sin embargo, no está claro si el PRP afecta a la curación completa en pacientes con heridas crónicas mixtas (RR= 2,64; IC95%: 1,00, 6,79; $P = 0,05$; $I^2 = 67$) o con úlceras venosas de la pierna (RR=1,02; IC95%:0,81, 1,27; $P = 0,89$; $I^2 = 0\%$). Cuando se tiene en cuenta los métodos de liberación de proteínas cicatrizantes de las plaquetas, se observa que los estudios que utilizaron activadores de la cascada de la coagulación tuvieron un RR de curación completa de 1,97 (IC95%: 1,28, 3,02; $P < 0,01$; $I^2 = 79\%$), mientras que los que utilizaron métodos físicos de activación no tuvieron una mayor probabilidad de curación (RR= 1,03; IC95%: 0,83, 1,28; $P = 0,76$; $I^2 = 0\%$).

Con respecto al área total epitelizada al final de la intervención, se observó que la adición de PRP al tratamiento estándar no aumenta el área epitelizada en comparación con el tratamiento estándar (MD= -1,26; IC95%: -6,51, 3,99; $P < 0,64$; $I^2 = 53\%$). En el análisis por tipo de herida, no se observó diferencias entre los grupos PRP y control en pacientes con úlceras crónicas mixtas (MD= -4,29; IC95%:-12,29, 3,71; $P = 0,29$; $I^2 = 39\%$) [75,82,96] o úlceras venosas (MD= -0,83; IC95%: -19,87, 18,21; $P = 0,93$; $I^2 = NA$). Sin embargo, en pacientes con úlceras de pie diabético, el tratamiento con PRP puede aumentar el área total epitelizada (MD= 1,85; IC95%: 0,67, 3,03; $P > 0,01$ $I^2 = NA$). No se observó ningún efecto ni diferencia entre los distintos métodos de activación de las plaquetas.

Con respecto al porcentaje de área de herida epitelizada, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con PRP (MD= 54,82; IC95%: 42,28, 67,37; P< 0,01; I²= 0%), sin diferencias por la etiología de la herida. Asimismo, se detectó un efecto favorable del tratamiento con PRP cuando se utilizaban activadores de la coagulación (MD= 55,79; IC95%: 41,26, 70,33; P< 0,01; I²= 0%).

El tiempo empleado para la curación de la herida se redujo en los pacientes en tratamiento con PRP (MD= -14,76; IC95%: -19,77, 9,75; P< 0,01; I²= 81%), efecto que se observó en pacientes con úlceras de pie diabético (MD= -12,96; IC95%: -18,12, -7,81; P> 0,01; I²= 53%) [70,80] y en pacientes con úlceras crónicas mixtas (MD= -44,80; IC95%: -65,91, -23,69; P> 0,01; I²= NA).

En cuanto a la seguridad, aunque en general no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los eventos adversos entre el PRP y el tratamiento estándar, en el análisis por tipo de herida se observaron diferencias a favor del PRP en pacientes con úlceras de pie diabético (RR= 0,28; IC95%: 0,13, 0,63; P> 0,01; I²= NA) y en el análisis por método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas, en el PRP activado mediante inductores de la coagulación (RR= 0,30; IC95%: 0,14, 0,63; P> 0,01; I²= NA). Por el contrario, no se hallaron ningún tipo de diferencias entre el grupo PRP y el control en cuanto a las complicaciones de la herida.

Hasta ahora 4 RS previas habían evaluado la eficacia del PRP para el cuidado de las heridas crónicas [51,71,73,74]. Sus resultados son consistentes con los nuestros. La síntesis de las revisiones de Lacci *et al.* 2010 [51] y Mao *et al.* 2010 [73] fue narrativa (sin meta-análisis) y concluyeron que se necesitaban ensayos más rigurosos antes de poder recomendar el uso clínico del PRP. La revisión de Villela *et al.* 2010 [74] se centró en el uso de PRP (homólogo o autólogo) para las úlceras de pie diabético. El meta-análisis para el PRP autólogo (2 ECA) indicó que este mejoraba significativamente la cicatrización de este tipo de heridas. Por último, la RS más reciente y de mejor calidad metodológica es la revisión de la Colaboración Cochrane Zapata *et al.*, publicada inicialmente en 2012 [129] y actualizada en 2016 [71]. Su objetivo fue determinar si el PRP autólogo promueve la cicatrización de las heridas crónicas. Solo incluyeron ECA y, como en nuestro caso, tampoco se aplicó ninguna restricción de fecha ni de idioma. Concluyeron que la calidad general de las pruebas es baja; que no está claro si el PRP autólogo mejora la cicatrización de las heridas crónicas, comparado generalmente con el tratamiento estándar (con o sin placebo); que el

PRP puede mejorar la cicatrización de las úlceras del pie asociadas con la diabetes en comparación con la atención estándar (con o sin placebo) pero esta conclusión se basa en pruebas de muy baja calidad de dos ECA pequeños; que no está claro si el PRP autólogo afecta la cicatrización de las úlceras venosas de las piernas; y, finalmente, que no está claro si hay una diferencia en el riesgo de eventos adversos entre los pacientes tratados con PRP y los tratados con atención estándar.

La expansión que han tenido los tratamientos con PRP en otras áreas de la medicina tiene importancia a la hora de valorar la seguridad de estas preparaciones. Es importante reseñar que en aplicaciones “conservadoras”, como por ejemplo las inyecciones intramusculares de PRP (principalmente en lesiones agudas secundarias a la práctica deportiva) [130] o las infiltraciones intraarticulares en los pacientes con artrosis [131], no han presentado efectos adversos reseñables. Asimismo, las distintas aplicaciones quirúrgicas también avalan la seguridad de estas preparaciones [132], si bien en el tratamiento quirúrgico reconstructivo de pacientes oncológicos hay que considerar una serie de precauciones [133,134].

La valoración de la eficacia es muy complicada en esta área. Los productos PRP son mas complejos de lo que pensamos y la estrategia de evaluación debería adaptarse a su complejidad. Los productos PRP no son un fármaco y no se ajustan al esquema tradicional: un paciente tiene una enfermedad y se le prescribe un fármaco que tiene una diana clara; por ejemplo, para una neumonía, se prescribe un antibiótico cuya diana son las bacterias.

Cuando se prescribe una terapia con PRP, lo que se persigue es inducir cambios en el “entorno molecular”. El fundamento es: el paciente tiene una herida (biológicamente estancada), entonces se prescribe una modificación del microentorno molecular con el fin de activar e iniciar los mecanismos biológicos de reparación. Actualmente, no se sabe cuales son las moléculas más relevantes en el mecanismo de acción del PRP, lo que impide optimizar su eficacia. La complejidad aumenta porque la eficacia podría depender no solo de la formulación sino también del procedimiento de aplicación. La heterogeneidad, tanto de las formulaciones como de las medidas de evolución, ha quedado patente en este informe y son áreas de investigación futura como se describe a continuación.

Además, hay que reseñar no solo la variabilidad de formulaciones de PRP en cuanto a número de plaquetas y leucocitos sino también la posibilidad de utilizar las plaquetas sin plasma (PDWHF) o utilizar el PR-

releasate, esto es las proteínas solubles del PRP eliminando la fibrina, vitronectina etc. Todas estas posibilidades se reflejan en este informe.

Además, los protocolos de aplicación varían en cuanto a frecuencia y número total de aplicaciones (aplicación diaria, dos aplicaciones semanales, una aplicación semanal, etc.). Asimismo, el protocolo de aplicación puede consistir en la utilización del gel de PRP como apósito biológico primario y/o la inyección del producto en fase líquida en los bordes de la herida.

Otra variable relacionada con la eficacia, aunque escasamente descrita en la literatura científica, es el tipo de apósito secundario. La aplicación clínica de biomateriales en el terreno de las úlceras es en forma de apósito. Cuando se utiliza PRP gel como apósito primario estamos creando un producto de combinación con el apósito secundario cuya composición puede variar desde polímeros naturales como polisacáridos (alginatos, quitosán etc), proteoglicanos y proteínas como colágeno, queratina fibrin, o matriz extracelular descelularizada. Estos apósitos pueden reforzar o interferir con la acción biológica de los PRP. Si el apósito es muy absorbente, absorberá todas las proteínas activas del tratamiento PRP. La investigación en este aspecto es escasísima.

Todas estas variables explicarían las dificultades para encontrar resultados concluyentes, ya que algunos estudios avalan la eficacia y otros no observan cambios. Asimismo, esta complejidad refuerza el enfoque utilizado en Estados Unidos para el tratamiento de úlceras con PRP mediante el sistema “*coverage with evidence development*” en los *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMSs). El CMS cubre los gastos del tratamiento con PRP solo en pacientes con úlceras de pie diabético, úlceras por presión y/o venosas siempre que se sigan los estándares de investigación clínica y se cumplan unos criterios de recogida de datos de evolución clínica: cierre de la herida, vuelta a la actividad normal, reducción del tamaño de la herida o trayectoria de cicatrización.

La investigación es dinámica y tras finalizar esta RS, se ha publicado un estudio controlado no aleatorizado (20 pacientes en cada brazo) en úlceras venosas, con una reducción de área significativamente mayor en el grupo PRP [97].

V.2. Coste-efectividad

La revisión de la literatura reveló una escasez de estudios económicos que evalúen el tratamiento con PRP en heridas crónicas. Solamente se

han identificado tres evaluaciones económicas completas de calidad metodológica limitada [77,100,101]. Los tres estudios afirman que el tratamiento con PRP es coste-efectivo o incluso dominante comparado con los cuidados habituales, sin embargo, no proporcionan suficientes detalles sobre los procedimientos incluidos en estos cuidados habituales y tampoco quedan claras las pautas del tratamiento con PRP. Dos de los estudios [77,100] incluyeron en su modelo tasas de recurrencias distintas para cada tratamiento, estando la del tratamiento con PRP muy por debajo de la de los cuidados habituales (4% con PRP, 26% con cuidados habituales). Esta diferencia no está basada en estudios relevantes ni parece ser realista pero, al mismo tiempo, puede tener influencia crítica sobre el resultado final de coste-efectividad.

Dadas las limitaciones para la transferibilidad de estas evaluaciones al contexto español, existía una necesidad de realizar una nueva evaluación económica del PRP desde la perspectiva del sistema sanitario de España, al igual que un análisis de impacto presupuestario. Basándonos en estudios previos, como la RS de la Colaboración Cochrane [71], que detectó cierta efectividad del PRP solamente en úlceras del pie diabético, así como en nuestro propio meta-análisis, decidimos realizar nuestro estudio económico para este tipo de heridas crónicas.

A través de un modelo Markov, que tuvo en cuenta tanto las complicaciones en forma de infecciones y amputaciones (incluidas las segundas amputaciones) como la mortalidad y las recurrencias, se estimó el RCEI del tratamiento con PRP en pacientes con úlcera del pie diabético sin isquemia grave en comparación con el tratamiento estándar, ambos realizados en AP. Nos esforzamos en identificar todos los recursos relevantes utilizados en cada estadio de la evolución de la enfermedad y en asignar a estos recursos sus costes unitarios más actuales y realistas posibles.

Por otro lado, la efectividad de los dos tratamientos fue estimada mediante un meta-análisis propio que incluyó 4 ensayos clínicos con PRP y definió la población de nuestro modelo, ya que los 4 estudios incluyeron pacientes con úlcera crónica del pie diabético pero sin isquemia grave. Esta población no se corresponde exactamente con la población total de pacientes con úlcera del pie diabético, que contiene alrededor del 12% de pacientes con isquemia grave (índice tobillo-brazo < 0,5) [135], sin embargo, para este subgrupo de pacientes no hay datos de efectividad del tratamiento con PRP y, por lo tanto, no se incluyó en la población del estudio. El meta-análisis estimó la efectividad, definida como la cicatrización a los tres meses, en 71,5% de pacientes tratados

con PRP y 54,2% de pacientes tratados con cuidados habituales. Un meta-análisis anterior realizado por la colaboración Cochrane [71], que incluyó dos ensayos clínicos, estimó un resultado parecido: 66,4% con PRP y 54,4% con tratamiento estándar.

El horizonte temporal fue de 5 años, lo que se considera un periodo suficiente para captar los costes y los resultados de la evolución del paciente con úlcera, incluyendo posibles complicaciones, como infecciones, amputaciones, recurrencias y segundas amputaciones. En este periodo, el tratamiento con PRP resultó casi 600€ más caro que el tratamiento estándar (13.902€ vs. 13.305€), y aportó 0,014 más AVAC por paciente que el tratamiento estándar (2,343 vs. 2,329). Estos resultados llevan a una RCEI de 41.800 €/AVAC, que es casi el doble que el umbral de coste-efectividad utilizado actualmente en España (21.000-24.000 €/AVAC) [68].

Nuestros resultados de costes son comparables con los resultados del estudio europeo Eurodiale, que estimó el coste del manejo de la úlcera del pie diabético en 10 países europeos en 10.000€ al año [136]. Sin embargo, los resultados de Prompers *et al.* no incluyen los costes del seguimiento de los pacientes curados ni de los pacientes amputados, que sí están incluidos en nuestro modelo. Por otro lado, Prompers *et al.* incluyen los costes indirectos en forma de pérdidas de productividad de los pacientes, que fueron estimados en 645€ por paciente. Hay que tener en cuenta que la mayoría de la población estudiada estaba jubilada (edad media 65 años) y, por eso, la medida de pérdidas de productividad no juega un papel importante en los costes totales. Otro tema interesante sería evaluar la carga de los cuidadores de estos pacientes en forma de costes informales, es decir, el tiempo no remunerado dedicado a los cuidados, que suelen formar gran parte de los costes totales de muchas enfermedades crónicas [137–139].

El análisis de sensibilidad de nuestros resultados reveló que las modificaciones de ciertas variables influyen en el resultado final, que es la RCEI. En primer lugar, la efectividad de los tratamientos: introduciendo los valores del primer ensayo clínico de Driver *et al.* [70], el tratamiento con PRP resulta dominante sobre el tratamiento estándar, es decir ahorra costes (-381€) y añade AVACs (+0,039). Sin embargo, desde el punto de vista metodológico tienen más valor los resultados de un meta-análisis que un ensayo clínico con limitaciones metodológicas, como el de Driver *et al.* En segundo lugar, el precio del kit desechable para la preparación del PRP también influye significativamente en el resultado final. El precio que utilizamos en el caso base fue de 174€ por sesión de tratamiento, precio recogido de un informe de la Sociedad

Española de Farmacia Hospitalaria del 2016 [46], que sintetiza la información sobre los principales dispositivos de extracción de PRP disponibles con marcado CE y sus características, incluidos precios. Como los autores señalan, “los precios de adquisición de dichos productos muestran una amplia variabilidad de unos centros a otros por no disponer de un precio notificado, incluso para la misma casa comercial, lo que es todavía más llamativo si la comparación se realiza entre diferentes dispositivos.” El informe recoge precios de 7 dispositivos, que varían entre los 90€ y los 300€. En nuestro caso base usamos el precio 174€, que corresponde al dispositivo GPS de Biomet, utilizado en la práctica clínica en España. Bajando este precio a 124€, la RCEI baja radicalmente a 3.550 €/AVAC, con lo que el PRP resultaría altamente coste-efectivo. Por otro lado, subiendo el precio del kit a 224€, la RCEI se dispara a casi 80.000 €/AVAC. Es probable que, con el tiempo y un uso más extenso, el precio de estos dispositivos vaya bajando.

Para complementar la información proporcionada por el modelo, se realizó un análisis de impacto presupuestario, que simula una introducción del tratamiento con PRP en el SNS como una de las opciones de cuidados de úlceras del pie diabético. En un hipotético escenario en el que todos los pacientes serían tratados con PRP, el impacto neto anual sería de más de 75 millones de euros, a pesar de que evitaría más de 6.300 casos de infecciones y 793 casos de amputaciones y produciría un ahorro en tratamiento de infecciones (-15,4 millones €) y de amputaciones (-9,6 millones €). Igual que en el análisis de sensibilidad del modelo, si bajamos el precio del PRP a 124€, obtenemos una reducción del impacto neto a 21,6 millones de euros. Complementariamente, se simuló una introducción paulatina a lo largo de 5 años, donde cada año la aceptación del tratamiento con PRP por parte de pacientes y/o profesionales aumentaría un 10% hasta llegar a un nivel del 50%, en el que se mantendría. El impacto neto a los 5 años sería de 112,6 millones de euros, evitando casi 9.500 infecciones y 1.190 amputaciones. Como hemos comentado anteriormente, la incertidumbre sobre el precio del tratamiento con PRP podría causar variaciones en estos resultados y sería deseable realizar de nuevo este análisis con unos precios oficiales pactados entre el SNS y los fabricantes.

V.3. Aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales

Los resultados encontrados indican que la implementación del tratamiento con PRP para heridas crónicas en el SNS sería factible y aceptable siempre que se tengan en cuenta las regulaciones de la AEMPS. El responsable del tratamiento con PRP debe tener experiencia previa en su aplicación por lo que, para la generalización del uso de esta tecnología en el SNS, podrían ser necesarios programas de formación.

El tratamiento con PRP parece aceptable tanto para profesionales sanitarios como cuidadores y pacientes puesto que aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas. Tanto los profesionales como los cuidadores reducirían la carga de cuidado que supone para ellos las heridas crónicas. En cuanto a los pacientes, la aceptabilidad viene definida por el hecho de que los resultados considerados como críticos para la toma de decisión por parte del grupo de trabajo del presente informe coinciden con las informadas por los pacientes en los estudios encontrados y en la consulta realizada *ad hoc* para el presente informe. La única excepción a la aceptabilidad general serían algunos pacientes, testigos de Jehová, que podrían rechazar el tratamiento por motivos religiosos.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La fortaleza de esta RS de la literatura, complementada por una evaluación económica para España, radica en el hecho de que se ha llevado a cabo conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

Se ha realizado la primera evaluación económica del PRP en pie diabético en España, que simula la evolución de los pacientes atendidos por el SNS español y que incluye las principales complicaciones durante la evolución de los pacientes a medio plazo.

Asimismo, se ha realizado un análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología que proporciona información contextualmente relevante sobre la factibilidad y la aceptabilidad de la implementación de la metodología.

La principal limitación de la RS, derivada de la metodología, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, o porque lo estén en una lengua distinta del inglés o castellano, o por haberse publicado en revistas no indexadas.

La limitación de la evaluación económica reside en la incertidumbre sobre los parámetros claves, debido a la escasez de la literatura de buena calidad metodológica y la variabilidad en precios del PRP.

La principal limitación del análisis de los aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología, derivada de la metodología, es la falta de sistematicidad en la extracción y el análisis de los datos.

V.5. Recomendaciones para investigación futura

De acuerdo con los estudios en cultivos celulares o en modelos animales, los PRP modifican procesos biológicos implicados en la regeneración tisular y aceleran la cicatrización. Sin embargo, la traslación de estos resultados al ámbito clínico no está clara. En parte es atribuible a la heterogeneidad de las heridas, de los PRP y de los protocolos de administración.

Asimismo, existen series de casos que describen beneficios del PRP en distintas situaciones clínicas que provocan heridas crónicas: tratamiento de fístulas y de úlceras neuropáticas en enfermos con lepra [140,141], en pacientes con necrobiosis lipídica [142], úlceras refractarias en pacientes con esclerosis [143], pie diabético con patología arterial e isquemia crítica [144], todos ellos se pueden entender como indicios para la investigación de PRP en heridas crónicas, ya que la confirmación precisa de la realización de ECA con unos números adecuados de pacientes.

Además, se podrían utilizar modelos de investigación pragmáticos, para evaluar la eficacia de los PRP en todo tipo de heridas, como se ha citado anteriormente. Estos modelos no tienen el sesgo de la selección de pacientes, y reflejan las necesidades de la población. Además, siguen una metodología establecida y proporcionan una fuente de datos de evolución homogénea.

- Recomendaciones para describir el producto y protocolo de aplicación:

Lo mismo que se utilizan estándares como CONSORT para reportar un ensayo clínico, STROBE para reportar estudio de cohortes, etc., los expertos en esta área de los PRP (y en Medicina Regenerativa en general) están consensuando guías para la correcta descripción de los productos y protocolos en cada área de aplicación específica [145]. Solo así, se podrá avanzar en la evaluación de esta tecnología.

- Investigación relacionada con medidas de evolución:

A menudo, las medidas de evolución son limitadas e insuficientes para valorar la eficacia. Por ejemplo, las medidas de la reducción del área (esto es 2D, cuando en realidad hay que regenerar tejido en 3D) pueden dar lugar a artefactos en los resultados.

Existen úlceras de pie diabético, que están tunelizadas y lo que vemos (el área de la úlcera) no refleja la magnitud del problema. Por tanto, la investigación en herramientas de medida (mediante técnicas de imagen, 3D printing etc) será útil para solventar el problema.

Son necesarios recursos económicos para realizar ensayos clínicos y a menudo las agencias evaluadoras no están en sintonía con las necesidades de información clínica científica que detecta la AEMPs. Particularmente, en nuestro país en el terreno de los PRP, los ensayos clínicos rara vez están financiados por la industria y actualmente los ensayos no comerciales tienen muchas dificultades de financiación.

VI. Conclusiones

A partir de la RS y el análisis económico realizado para el presente informe de ETS, se pueden establecer las siguientes conclusiones sobre el uso del PRP para el tratamiento de las heridas crónicas:

- La evidencia disponible para la efectividad y la seguridad clínica del PRP proviene de 16 ECAs y 4 estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo control.
- El análisis de la evidencia disponible sobre la efectividad del PRP, compuesta por estudios con muestras muy heterogéneas de participantes, permite establecer que el uso del PRP para el tratamiento en heridas crónicas y complejas:
 - Aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas (calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖).
 - Aumenta el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).
 - Disminuye el tiempo para completar la curación de la herida (calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖).
 - No presenta un efecto significativo sobre el área en comparación con el tratamiento estándar (calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖).
 - No presenta un efecto significativo sobre el volumen epitelizados al final de la intervención en comparación con el tratamiento estándar (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).
- La combinación de resultados de los estudios existentes muestra que el perfil de seguridad del PRP en el tratamiento en heridas crónicas y complejas:
 - No presenta diferencias con el tratamiento estándar en la probabilidad de aparición de complicaciones de la herida (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).
 - No presenta diferencias con el tratamiento estándar en la probabilidad de eventos adversos (calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕⊖).
- El análisis por subgrupos permite establecer que:
 - En úlceras de pie diabético, el PRP aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas y disminuye el tiempo para completar la curación y la probabilidad de aparición de eventos

adversos (calidad de la evidencia: moderada⊕⊕⊕⊖). No existe evidencia de un efecto significativo del uso del PRP sobre el volumen epitelizado o la probabilidad de aparición de complicaciones de la herida (calidad de la evidencia: moderada⊕⊕⊕⊖ / baja ⊕⊕⊖⊖).

– En úlceras venosas, el uso del PRP no presenta un efecto significativo frente al tratamiento estándar, excepto en el porcentaje de área cicatrizada al final del tratamiento y en la disminución de la probabilidad de aparición de complicaciones (calidad de la evidencia: moderada⊕⊕⊕⊖ / alta ⊕⊕⊕⊕).

– La escasa evidencia sobre úlceras por presión muestra que el uso del PRP para el tratamiento de estas heridas no presenta ningún efecto sobre el tratamiento estándar (calidad de la evidencia: baja ⊕⊕⊖⊖).

– En cuanto al método de liberación de los factores de crecimiento y otras proteínas cicatrizantes del interior de las plaquetas, la adición de activadores de la coagulación aumenta la proporción de heridas completamente epitelizadas así como el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención, mientras que disminuye el tiempo para completar la curación de la herida y la probabilidad de aparición de eventos adversos. Aun así, no se encuentra un efecto significativo del uso del PRP activado frente al tratamiento estándar en el área final de la herida o la probabilidad de aparición de infecciones en la herida (calidad de la evidencia: moderada⊕⊕⊕⊖ / baja ⊕⊕⊖⊖).

– Sin embargo, la activación inducida mediante métodos físicos no muestra superioridad frente al tratamiento estándar en ninguna de las medidas evaluadas (calidad de la evidencia: moderada⊕⊕⊕⊖ / alta ⊕⊕⊕⊕).

- Existe escasez de estudios económicos que evalúen el uso de PRP en heridas crónicas. Se identificaron tres evaluaciones económicas de calidad media-baja que demostraron el coste-efectividad del tratamiento con PRP frente a cuidados habituales en diferentes tipos de heridas crónicas.
- Un nuevo análisis de coste-efectividad del PRP en pacientes con úlceras del pie diabético en España demostró que el tratamiento con PRP es más caro y más efectivo que el tratamiento estándar. La RCEI se estimó en 41.767 €/AVAC, que está por encima del umbral de aceptabilidad en España. Sin embargo, los resultados son sensibles a los valores de la efectividad de los tratamientos y al precio unitario del PRP.

- El impacto presupuestario de la introducción paulatina del PRP como una de las opciones del tratamiento de úlceras del pie diabético depende de varios factores y a los 5 años podría llegar a 112,6 millones de euros, evitando múltiples casos de complicaciones.
- Las personas con heridas crónicas desean curarse y dejar de padecer dolores por lo que aceptarían el uso del PRP en la medida en que estos resultados sean probables. De este modo, no se han identificado cuestiones que afecten a la aceptabilidad del PRP como tratamiento para las heridas crónicas salvo en el caso de los testigos de jehová que podrían rechazar este tratamiento por motivos religiosos y a los que sería conveniente ofrecer alternativas.
- La implementación de este tratamiento debe cumplir con la regulación de la AEMPS en cuanto a la calidad en la producción, garantías de eficacia, futilidad, farmacológico e información a los pacientes. Estas garantías implicarán cambios organizativos que tendrán que planificarse para derivar a los pacientes con heridas crónicas.

VII. Recomendaciones

Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere la inclusión del uso de PRP para el tratamiento de las heridas de pie diabético, siempre y cuando el sistema de PRP no supere 124€. (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación ni a favor ni en contra de la implementación del PRP para el tratamiento de heridas crónicas y complejas de otra etiología.

En el Anexo 11 se pueden consultar los juicios realizados en el proceso de formulación y gradación de la recomendación.

Investigación futura

Se requieren ECA pragmáticos que evalúen la efectividad y seguridad del PRP en úlceras venosas y úlceras por presión de difícil cicatrización que describan los protocolos de preparación y aplicación del PRP.

Muchos de los pacientes cuya úlcera no evoluciona con los recursos terapéuticos convencionales, no tienen más opción que utilizar estas terapias experimentales. El cambio en la calidad de vida de estos pacientes, especialmente pie diabético con peligro de amputación si persiste la cronicidad, representa una información valiosa a la hora de valorar estas intervenciones con PRP. Estos datos nos permitirían incluir el PRP en algún momento del árbol de decisiones en el tratamiento de una úlcera recalcitrante.

Investigaciones futuras en el desarrollo de biomarcadores (en el PRP o en el tejido receptor) permitirán establecer que tipo de pacientes son respondedores a las intervenciones biológicas como el PRP, y aplicando una medicina personalizada aumentaría considerablemente la eficacia del tratamiento.

Por otro lado, hay que identificar cuales son los componentes cicatrizantes en los PRP de forma que se puedan optimizar las formulaciones. Dicha formulación podría ser alogénica, y estar disponible para su uso; de esta forma se evitaría toda la variabilidad que ha mostrado en la presente revisión.

Contribución de los autores y revisores externos

- *Tasmania del Pino Sedeño*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Extracción de datos y lectura crítica de los estudios incluidos, diseño y realización del meta-análisis, y redacción parcial del presente informe.
- *M^a del Mar Trujillo Martín*. ✉ Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Planificación, dirección y revisión del estudio y redacción parcial del presente informe.
- *Renata Linertová*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión de la literatura económica, diseño, desarrollo, implementación y análisis de los resultados de la evaluación económica, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Ana Toledo Chávarri*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Isabel Andia Ortiz*. Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Vizcaya – Asesoramiento durante todo el estudio, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Sybille Kaiser Girardot*. Gerencia de AP de Tenerife. Servicio Canario de Salud – Selección de estudios, extracción de datos, consulta a pacientes, colaboración en la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes, participación en la redacción del informe y revisión del primer borrador del informe.

- *Beatriz León Salas*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Selección de estudios, extracción de datos, redacción parcial del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Javier Aragón Sánchez*. Unidad de Pie Diabético, Hospital La Paloma, Las Palmas de Gran Canaria – Asesoramiento durante todo el estudio, incluido el análisis coste-efectividad, y revisión del primer borrador del informe.
- *Ana M^a de Pascual Medina*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Selección de estudios, extracción de datos, participación en la redacción del informe y revisión del primer borrador del informe.
- *Dolores Rodríguez Huerta*. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid – Selección de estudios, extracción de datos y revisión del primer borrador del informe.
- *Estefanía Herrera Ramos*. Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda y consulta en bases de datos.
- *Marta Ferrer Solá*. Unidad de heridas, Hospital de la Santa Creu de Vic, Barcelona – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Francisco J. Iruzubieta Barragan*. Universidad de La Rioja/Servicio Riojano de Salud. Grupo Nacional para el estudio y asesoramiento en úlceras por presión y heridas crónicas (GNEAUPP). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Asesoramiento durante todo el estudio y revisión del primer borrador del informe.
- *Pedro Serrano Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión del primer borrador del informe.

 mar.trujillomartin@sescs.es

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *Javier Ramos Torrecillas*. Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada.
- *Misericòrdia Carles Lavila*. Departamento de Economía, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona.
- *Natalia Burgos Alonso*. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad Pública del País Vasco, Bizkaia.

Declaración de intereses

Los autores y los revisores externos del presente informe completaron un formulario de declaración de intereses en los últimos tres años.

Todos ellos declararon no tener conflictos de intereses en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados.

Referencias

1. 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. Serie Documentos Técnicos GNEAUPP nº II. Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. 2014.
2. National Pressure Ulcer Advisory Panel EPUAP and PPPIA. Prevención y Tratamiento de las úlceras por presión: Guía de consulta rápida. Perth, Australia: Cambridge Media; 2014.
3. Lefort H, Bon O, Hersan O, Tourtier J-P. Protection des plaies ou d'un dispositif médical: intérêts du pansement étanche Secuderm. *Med Emerg. MJEM.* 2014;20:3-8.
4. Romanelli M, Dowsett C, Doughty D, Senet P, Múnter C, Martínez JLL. Position document: Advances in wound care: the triangle of wound assessment. *Wounds International.* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.woundsinternational.com/wuwhs/view/position-document-advances-in-wound-care-the-triangle-of-wound-assessment>
5. Leaper DJ, Durani P. Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products. *Int. Wound J.* 2008;5(2):361-8.
6. Whitney JD. Overview: acute and chronic wounds. *Nurs. Clin. North Am.* 2005;40(2):205, v.
7. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, et al. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing. *Arch. Dermatol.* 1994;130(4):489-93.
8. Defloor T, Schoonhoven L, Fletcher J, Furtado K, Heyman H, Lubbers M, et al. Statement of the European Pressure Ulcer Advisory Panel--pressure ulcer classification: differentiation between pressure ulcers and moisture lesions. *J Wound Ostomy Cont. Nurs.* 2005;32(5):306; discussion 306.
9. Soldevila Agreda J. Las úlceras por presión en Gerontología. Dimensión epidemiológica, económica, ética y social [Internet]. Universidad de Santiago de Compostela; 2007. Disponible en: http://gneaupp.info/wp-content/uploads/2014/12/39_pdf.pdf
10. Asociación Española de Enfermería Vasculare y Heridas. Guía de

práctica clínica: Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. 3ª Edición. Madrid: 2017.

11. Vázquez JR, Espinar RC, Larrubia FL, Crespillo LC, Acosta AS. Nuevas tendencias en el abordaje de úlceras venosas sistema de terapia compresiva “vendajes multicapas.” *Hygia de enfermería*. 2010;73:5–12.
12. Cacicedo R, Castañeda C, Cossío F, Delgado A, Saíz BF, España MVG, et al. Manual de prevención y cuidados locales de heridas crónicas. Cantabria: 2011.
13. Camp A. Cuidados en el pie diabético. 1ª ed. Barcelona: Smith&Nephew SA; 2002.
14. Rueda J, Aragón F, Giralt E, Capillas R, Gago M, García, F. Pie diabético. En: Seds). *Atención Integral de las Heridas Crónicas 1a Ed.* Madrid: SPA 2004; 331-358. Pie diabético. In: Soldevilla J, Torra J, editors. *Atención Integral de las Heridas Crónicas*. Madrid: SPA; 2004. p. 331–58.
15. Schreml S, Szeimies R-M, Prantl L, Landthaler M, Babilas P. Wound healing in the 21st century. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(5):866–81.
16. Verdú J, Marinello J, Armans E, Carreño P, March J, Soldevilla J. Conferencia Nacional de Consenso Sobre Úlceras de la Extremidad Inferior [Internet]. Barcelona: 2009. Disponible en: <http://www.aeev.net/guias/CONUEI2009.pdf>
17. Kaltenthaler E, Whitfield MD, Walters SJ, Akehurst RL, Paisley S. UK, USA and Canada: how do their pressure ulcer prevalence and incidence data compare? *J. Wound Care*. 2001;10(1):530–5.
18. Barbenel JC, Jordan MM, Nicol SM, Clark MO. Incidence of pressure-sores in the Greater Glasgow Health Board area. *Lancet*. 1977;310(8037):548–50.
19. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, i Bou J-ET, Soriano JV, Soldevilla-Agreda JJ. Epidemiología de las úlceras por presión en España en 2013: 4.º Estudio Nacional de Prevalencia. *Gerokomos*. 2014;25(4):162–70.
20. Gómez Restrepo LA, Cruz Lozano WJ, Castro Campos S, Muñoz Ramírez AL. Uso de plasma rico en factores de crecimiento en el tratamiento de úlceras crónicas de pacientes diabéticos. *Piel*. 2017;32(4):234–41.
21. Persoon A, Heinen MM, van der Vleuten CJM, de Rooij MJ, van de Kerkhof PCM, van Achterberg T. Leg ulcers: a review of their impact on daily life. *J. Clin. Nurs*. 2004;13(3):341–54.
22. Herber OR, Schnepf W, Rieger MA. A systematic review on the

- impact of leg ulceration on patients' quality of life. *Health Qual. Life Outcomes*. 2007;5(1):44.
23. García-Morales E, Lázaro-Martínez J, Martínez-Hernández D, Aragón-Sánchez J, Beneit-Montesinos J, González-Jurado M. Impact of diabetic foot related complications on the Health Related Quality of Life (HRQoL) of patients--a regional study in Spain. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011;10(1):6–11.
 24. Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: Are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? *Int. Wound J*. 2007;4(4):286–7.
 25. Essex HN, Clark M, Sims J, Warriner A, Cullum N. Health-related quality of life in hospital inpatients with pressure ulceration: assessment using generic health-related quality of life measures. *Wound Repair Regen*. 2009;17(6):797–805.
 26. Agreda JJS, i Bou JE, Posnett J, Soriano JV, Miguel LS, Santos JMM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España An approach to the economic impact of the treatment of pressure ulcers in Spain. *Gerokomos*. 2007;18(4):43–52.
 27. Juárez FJB, Davila RV. Mejora continua de la calidad en las lesiones por presión mediante la valoración del riesgo de aparición. *Enfermería clínica*. 1998;8(4):141–50.
 28. Ramos A, Ribeiro ASF, Martín A, Vázquez M, Blanco B, Corrales JM, et al. Prevalencia de úlceras por presión en un centro sociosanitario de media-larga estancia. *Gerokomos*. 2013;24(1):36–40.
 29. Soldevilla J. Guía práctica en la atención de las úlceras de piel. 4ª Edición. Madrid: Grupo Masson.; 1998.
 30. de la Torre J. Wound Healing: Chronic Wounds [Internet]. 2015. Disponible en: <https://www.newgel.se/wp-content/uploads/2017/03/Wound-Healing-Chronic-Wounds-eMedicine-de-la-Torre-et-al-2008.docx>
 31. Werdin F, Tenenhaus M, Rennekampff H-O. Chronic wound care. *Lancet*. 2008;372(9653):1860–2.
 32. Servicios Sociales e Igualdad de Sanidad. Guía para la Prevención y Manejo de las UPP y Heridas Crónicas. Madrid: 2015.
 33. Salud SM de. Recomendaciones para el tratamiento local de las úlceras cutáneas crónicas. 2010;
 34. Iwamoto V, Falanga S. Wound Repair: Mechanisms and Practical Considerations. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B,

- Paller A, editors. . United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012.
35. Blasco-Garcia M, Cuñarro-Alonso J, J R, Segovia-Gomez T. Materiales y productos para la cicatrización de las crónicas. In: García-Fernández F, Soldevilla-Agreda JJ, Torra-Bou JE, editors. *Úlceras por Presión y Heridas Crónicas. Guía de Prevención y Manejo*. Logroño: GNEAUPP FSJJ; 2016.
 36. Bradley M, Cullum N, Nelson EA, Petticrew M, Sheldon T, Torgerson D. Systematic reviews of wound care management: (2). Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. *Health Technol. Assess.* 1999;3(17 Pt 2):1–35.
 37. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen. Med.* 2013;8(5):645–58.
 38. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Oper. Tech. Orthop.* 2010;20(2):98–105.
 39. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya A. Plasma ric en plaquetes i les seves aplicacions. Barcelona: 2015.
 40. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 2004;91(1):4–15.
 41. AEMPS. Informe de AEMPs sobre el uso de plasma rico en plaquetas. [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>
 42. Montero EC, Santos MEF, Fernández RS. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas dermo-sifiliográficas.* 2015;106(2):104.
 43. Everts PAM, Mahoney CB, Hoffmann J, Schönberger J, Box HAM, van Zundert A, et al. Platelet-Rich Plasma Preparation Using Three Devices: Implications for Platelet Activation and Platelet Growth Factor Release & Growth factors. *2006;24:165–71.*
 44. Mussano F, Genova T, Munaron L, Petrillo S, Erovigni F, Carossa S. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets.* 2016;27(5):467–71.
 45. Steinert AF, Middleton KK, Araujo PH, Fu FH. Platelet-Rich Plasma in Orthopaedic Surgery and Sports Medicine: Pearls, Pitfalls, and New Trends in Research. *Oper. Tech. Orthop.* 2012;2(22):91–103.
 46. Moreno R, Carreño MG, Herreros JMA, Garrido JAR, López-

- Sánchez P. Platelet-rich plasma: updating of extraction devices. *Farm. Hosp.* 2016;40(5):385.
47. Pérez MMT, Blanco FA, Moleón ILL-M, González AC. Gel plaquetario. Actualización de su uso en técnicas de regeneración. *Semin. médico.* 2008;60(1):25–42.
 48. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schurerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990;170(1):56–60.
 49. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and Treatment of Chronic. *Ann. Surg.* 1986;204(3):322–30.
 50. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004;62(4):489–96.
 51. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J. Biol. Med.* 2010;83(1):1–9.
 52. Tzeng Y-S, Deng S-C, Wang C-H, Tsai J-C, Chen T-M, Burnouf T. Treatment of nonhealing diabetic lower extremity ulcers with skin graft and autologous platelet gel: a case series. *Biomed Res. Int.* 2013;837620.
 53. Harmon K, Hanson R, Jay B, Greenberg S, Vandenbosch J, Harshfield D, et al. Section VIII Platelet Rich Plasma (PRP) Guidelines [Internet]. In: Minimum Standards for the Practice of Cell Based Medicine. International Cellular Medicine Society; 2011. p. 1–19.
 54. AEMPS. Documento de preguntas y respuestas en torno al uso terapéutico no sustitutivo de plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/faqs-terapeutico-plasma-autologo.htm>
 55. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br. J. Sports Med.* 2010;44(15):1072–81.
 56. EUnetHTA Joint Action 2 WP 8. HTA Core Model version 3.0. 2016.
 57. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Internet]. Santiago de compostela: 2016. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF-2496-ga.pdf>

58. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
59. Sterne JAC, Higgins JPT, Vandenbroucke JP, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Altman DG, Pocock SJ, Gøtzsche PC. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI). Version 1.0.0. 2014;Version 1.0.0.
60. Egger M, Smith GD, Altman DG. Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in context. 2001;2.Ed.
61. Fleiss J. The statistical basis of meta-analysis. *Stat. Methods Med. Res.* 1993;2:121–45.
62. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557–60.
63. Berlin J, Laird N, Sacks H, Chalmers T. A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Stat. Med.* 1989;8:141–51.
64. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328:1–8.
65. Bastida JL, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gac. Sanit.* 2010;24(2):154–70.
66. Martínez-zapata, Aj M, Solà I, Expósito J, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;(5):CD006899.
67. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition; *Methods for the economic evaluation of health care programme. Third edition.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
68. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, GarcíaPérez L, Linertová R, et al. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. 2015.
69. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--Statement. *BMJ.* 2013;346:f1049.
70. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM. A prospective,

- randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy. Wound. Manage.* 2006;52(6):68.
71. Martínez-zapata, Aj M, Solà I, Ja E, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds (Review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;(5):CD006899.
 72. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). *PLOS Med.* 2015;12(10):e1001895.
 73. Mao CL, Rivet AJ, Sidora T, Pasko MT. Update on pressure ulcer management and deep tissue injury. *Ann. Pharmacother.* 2010;44(2):325–32.
 74. Villela DL, Santos VLCG. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: A systematic review. *Growth Factors.* 2010;28(2):111–6.
 75. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezasa AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J. Biomed. Mater. Res. Part B.* 2008;84B(2):415–21.
 76. Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, Karanikas M, Georgiadis GS, Tripsiannis G, et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J. Diabetes Complications.* 2007;21(6):387–91.
 77. Campos RC, Diez NP, Barandiaran FA. Platelet-rich plasma in skin ulcer treatment. *Wounds A Compend. Clin. Res. Pract.* 2013;25(9):256–62.
 78. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann. Vasc. Surg.* 2017;38:206–11.
 79. Cardeñosa ME, Domínguez-Maldonado G, Córdoba-Fernández A. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers. *J. Tissue Viability.* 2016;26(2):138–43.
 80. Jeong S-H, Han S-K, Kim W-K. Treatment of diabetic foot ulcers using a blood bank platelet concentrate. *Plast. Reconstr. Surg.* 2010;125(3):944–52.
 81. Knighton DR, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1988;266:319–29.

82. Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: A preliminary report. *J. Vasc. Surg.* 1991;14(4):526–36.
83. Li L, Wang C, Wang Y, He L, Yang Y, Chen L, et al. Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;43(5):762–5.
84. Li L, Chen D, Wang C, Yuan N, Wang Y, He L, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: A prospective, randomized clinical trial. *Wound Repair Regen.* 2015;23(4):495–505.
85. Obolenskiy V, Ermolova D, Laberko L, TV S. Efficacy of platelet-rich plasma for the treatment of chronic wounds. *EWMA J.* 2014;14(1):37–41.
86. Reutter H, Bort S, Jung MF, Klyszcz T, Schippert W, Zuder D, et al. Questionable efficacy of autologous platelet growth factors (PDHWF) in the treatment of venous leg ulcers. *HAUTARZT.* 1999;50(12):859–65.
87. Saad H, Elshahat A, Elsherbiny K. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int. wound.* 2011;8:307–13.
88. Saldalamacchia G, Lapice E, Cuomo V, De Feo ME, D'Agostino E, Rivellese AA, et al. Uso del gel di piastrine autologo per la cura delle ulcere del piede diabetico. *G. Ital. di Diabetol. e Metab.* 2004;24(3):103–5.
89. Saldalamacchia G, Lapice E, Cuomo V, Feo E De, Agostino ED, Rivellese AA, et al. A controlled study of the use of autologous platelet gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14:395–6.
90. Scevola S, Nicoletti G, Brenta F, Isernia P, Maestri M, Faga A. Allogenic platelet gel in the treatment of pressure sores: a pilot study. *Int. Wound J.* 2010;7(3):184–90.
91. Senet P, Bon FX, Benbunan M, Bussel A, Traineau R, Calvo F, et al. Randomized trial and local biological effect of autologous platelets used as adjuvant therapy for chronic venous leg ulcers. *J. Vasc. Surg.* 2003;38(6):1342–8.
92. Singh R, Rohilla RK, Dhayal RK, Sen R, Sehgal PK. Role of local application of autologous platelet-rich plasma in the management of pressure ulcers in spinal cord injury patients. *Spinal Cord.*

- 2014;52(11):809–16.
93. Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised Double-blind Placebo Controlled Trial of Topical Autologous Platelet Lysate in Venous Ulcer Healing. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2000;20(3):296–301.
 94. Steed DL, Edington HD, Webster MW. Recurrence rate of diabetic neurotrophic foot ulcers healed using topical application of growth factors released from platelets. *Wound Repair Regen.* 1996;4(2):230–3.
 95. Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers: CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1598–604.
 96. Weed B, Davis MDP, Felty CL, Liedl DA, Pineda AA, Moore SB, et al. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: A pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wounds.* 2004;16(9):273–82.
 97. Moneib HA, Youssef SS, Aly DG, Rizk MA, Abdelhakeem YI. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *J. Cosmet. Dermatol.* 2017;
 98. Karimi R, Afshar M, Salimian M, Sharif A, Hidariyan M. The Effect of Platelet Rich Plasma Dressing on Healing Diabetic Foot Ulcers. *Nurs. Midwifery Stud.* 2016;5(3).
 99. Defloor T, Schoonhoven L, Fletcher J, Furtado K, Heyman H, Lubbers M, et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *J. Wound Care.* 2010 Oct;17(1):44–56.
 100. Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv. Skin Wound Care.* 2008;21(12):568–75.
 101. Kantor J, Margolis DJ. Treatment Options for Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis. *Dermatologic Surg.* 2001;27(4):347–51.
 102. Dubský M, Jirkovská A, Bem R, Fejfarová V, Skibová J, Schaper NC, et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int. Wound J.* 2013;10(5):555–61.
 103. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB,

- et al. Health-related quality of life predicts major amputation and death, but not healing, in people with diabetes presenting with foot ulcers: the Eurodiale study. *Diabetes Care*. 2014;37(3):694–700.
104. Rubio JA, Jiménez S, Álvarez J. Clinical characteristics and mortality in patients treated in a Multidisciplinary Diabetic Foot Unit. *Endocrinol. Diabetes Y Nutr*. 2017;64(5):241–9.
 105. Izumi Y, Satterfield K, Lee S, Harkless LB. Risk of reamputation in diabetic patients stratified by limb and level of amputation: a 10-year observation. *Diabetes Care*. 2006;29(3):566–70.
 106. Jeffcoate WJ, Chipchase SY, Ince P, Game FL. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1784–7.
 107. Uysal S, Arda B, Ta bakan MI, Çetinkalp , im ir IY, Öztürk AM, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study. *Int. Wound J*. 2017;14(6):1219–24.
 108. López-de-Andrés A, Martínez-Huedo MA, Carrasco-Garrido P, Hernández-Barrera V, Gil-de-Miguel A, Jiménez-García R. Trends in lower-extremity amputations in people with and without diabetes in Spain, 2001-2008. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1570–6.
 109. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Mohler MJ, Wendel CS, Lipsky BA. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1288–93.
 110. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et al. Diabetic complications do not hamper improvement of health-related quality of life over the course of treatment of diabetic foot ulcers - the Eurodiale study. *J. Diabetes Complications*. 2017;31(7):1145–51.
 111. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2238–43.
 112. Faglia E. Effectiveness of Removable Walker Cast Off-Bearing Cast in the Healing of Diabetic. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1419–23.
 113. García-Soidán FJ, Villoro R, Merino M, Hidalgo-Vega Á, Hernando-Martín T, González-Martín-Moro B. [Health status, quality of life, and use of healthcare resources by patients with diabetes mellitus in Spain]. *Semergen*. 2017;43(6):416–24.
 114. Frykberg RG. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. *Pract. Diabetes Int*. 2011;14:81–3.

115. Testigos de Jehová. ¿Aceptan los testigos de Jehová productos médicos derivados de la sangre? [Internet]. 2000. Disponible en: <https://wol.jw.org/es/wol/d/r4/lp-s/2000447>
116. Walsh E, Gethin G. Walsh E 2009 British Journal of Community Nursing The lived experience of community nurses treating clients with leg ulcers. *Br. J. Community Nurs.* 2009;14(9):S24-9.
117. Chamanga E. Community nurses' experiences of treating patients with leg ulcers. *J. Community Nurs.* 2014;28(6):27.
118. Adni T, Martin K, Mudge E. The psychosocial impact of chronic wounds on patients with severe epidermolysis bullosa. *J. Wound Care.* 2012;21(11):528, 530-6, 538.
119. Hecke A Van, Beeckman D, Grypdonck M, Meuleneire F, Hermie L, Verhaeghe S. Knowledge deficits and information-seeking behavior in leg ulcer patients: an exploratory qualitative study. *J. Wound. Ostomy Continence Nurs.* 2013;40(4):381.
120. AEMPS. Resolución por la que se establece el uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados como medicamento de uso humano [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
121. AEMPS. Registro de la AEMPS de centros sanitarios que realicen un uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados [Internet]. 2015 [Accedido 17-07-2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2015/NI-MUH_16-2015-registro-centros-uso-plasma.htm
122. Fernández Santos ME. [Can I continue to use platelet-rich plasma on my patients? How do I use it legally?]. *Rev. Esp. Cir. Ortop. Traumatol.* 2014;58(2):65-7.
123. Potter B. Bench to Bedside: Platelet-rich Plasma—How Do We Adequately “Untranslate” Translational “Breakthroughs” in an After-market Setting? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2016;474:2104-7.
124. Anitua E, Prado R, Oriv G. Closing regulatory gaps: new ground rules for platelet-rich plasma. *Trends Biotechnol.* 2015;33(9):492-5.
125. Augustin M, Blome C, Zschocke I, Schäfer I, Koenig S, Rustenbach SJ, et al. Benefit evaluation in the therapy of chronic wounds from the patients' perspective—development and validation of a new method. *Wound Repair Regen.* 2012;20(1):8-14.
126. Vermeulen H, Ubbink DT, Zwart F De, Goossens A, Vos R De.

- Preferences of patients, doctors, and nurses regarding wound dressing characteristics: a conjoint analysis. *Wound Repair Regen.* 2007;15(3):302–7.
127. Fagervik-Morton H, Price P. Chronic Ulcers and Everyday Living: Patients' Perspective in the United Kingdom. *Wounds.* 2009;21(12):318–21.
 128. Corbett LQ, Ennis WJ. What Do Patients Want? Patient Preference in Wound Care. *Adv. Wound Care.* 2014;3(8):537–43.
 129. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;10:CD006899.
 130. Sheth U, Dwyer T, Smith I, Wasserstein D, Theodoropoulos J, Takhar S, et al. Does Platelet-Rich Plasma Lead to Earlier Return to Sport When Compared With Conservative Treatment in Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy.* 2017 Aug 8;34(1):281–8.
 131. Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 2017;33(3):659–670.e1.
 132. Ma J, Sun J, Guo W, Li Z, Wang B, Wang W. The effect of platelet-rich plasma on reducing blood loss after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(26):e7262.
 133. Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur. J. Cancer.* 2015;51(1):62–74.
 134. Spartalis E, Tsilimigras DI, Charalampoudis P, Karachaliou G-S, Moris D, Athanasiou A, et al. The “Yin and Yang” of Platelet-rich Plasma in Breast Reconstruction After Mastectomy or Lumpectomy for Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2017 Dec 3;37(12):6557–62.
 135. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia.* 2007;50(1):18–25.
 136. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the

- Eurodiale Study. *Diabetologia*. 2008;51(10):1826–34.
137. López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Posada-de-la-Paz M, Serrano-Aguilar P, Kanavos P, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Prader-Willi syndrome in Europe. *Eur. J. Heal. Econ.* 2016;17(Suppl 1):99–108.
 138. van Beusekom I, Bakhshi-Raiez F, de Keizer NF, Dongelmans DA, van der Schaaf M. Reported burden on informal caregivers of ICU survivors: a literature review. *Crit. Care*. 2016;20:16.
 139. Lin P-C, Lu C-M. Hip fracture: family caregivers' burden and related factors for older people in Taiwan. *J. Clin. Nurs.* 2005;14(6):719–26.
 140. Anandan V, Jameela WA, Saraswathy P, Sarankumar S. Platelet rich plasma: Efficacy in treating trophic ulcers in leprosy. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2016;10(10):WC06-WC09.
 141. Conde-Montero E, Horcajada-Reales C, Clavo P, Delgado-Sillero I, Suárez-Fernández R. Neuropathic ulcers in leprosy treated with intralesional platelet-rich plasma. *Int. Wound J.* 2016;13(5):726–8.
 142. Motolese A, Vignati F, Antelmi A, Saturni V. Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabetorum ulcers. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015;40(1):39–41.
 143. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, et al. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod. Rheumatol.* 2015;25(4):660–1.
 144. Kontopodis N, Tavlas E, Papadopoulos G, Pantidis D, Kafetzakis A, Chalkiadakis G, et al. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma to Enhance Healing of Diabetic Foot Ulcers in Patients With Concomitant Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* 2016 Mar 20;15(1):45–51.
 145. Harrison P, Alsousou J, Andia I, Burnouf T, Dohan Ehrenfest D, Everts P, et al. Guidance on the use of platelets in regenerative medicine: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. Submitted *J Thromb Haemost* November 2017.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE

- 1) exp Platelet-Rich Plasma/ or ("platelet rich plasma" or "platelet-rich plasma" or PRP or "platelet gel*" or platelet-rich or (platelet adj rich) OR "platelet-derived wound healing" OR "platelet derived wound healing").mp.
- 2) exp Blood Platelets/ or exp "Platelet Activation"/ or (platelet* adj activat*) OR (autologous adj platelet*).mp.
- 3) (((frozen or fresh) adj4 ("platelet-rich plasma" or PRP)) or (FD-PRP or "FD PRP" or Fresh-PRP or f-PRP or "frozen-thawed PRP" or FT-PRP)).mp.
- 4) 1 or 2 or 3
- 5) exp Wound Healing/ or (non-healing or "non healing").mp.
- 6) exp Skin Ulcer/ or exp Diabetic Foot/
- 7) ((skin adj ulcer*) or (cutaneous adj ulcer*) or (foot adj ulcer*) or (diabetic adj foot) or (diabetic adj feet) or (leg adj ulcer*) or (varicose adj ulcer*) or (venous adj ulcer*) or (stasis adj ulcer*) or (arterial adj ulcer*) or (neuropathic adj ulcer*) or (corneal adj wound*) or (corneal adj ulcer*) or (corneal adj hole*) or (corneal adj lesion*)).mp.
- 8) (((schaemic or ischemic) adj (wound* or ulcer*)) or (bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer*)).mp.
- 9) (chronic adj wound*).mp.
- 10) (chronic adj ulcer*).mp.
- 11) 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12) 4 and 11
- 13) animals/
- 14) humans/
- 15) 13 not (13 and 14)
- 16) 12 not 15
- 17) Randomized Controlled Trials as Topic/
- 18) randomized controlled trial/
- 19) Random Allocation/
- 20) Double Blind Method/
- 21) Single Blind Method/

- 22) clinical trial/
- 23) clinical trial, phase i.pt.
- 24) clinical trial, phase ii.pt.
- 25) clinical trial, phase iii.pt.
- 26) clinical trial, phase iv.pt.
- 27) controlled clinical trial.pt.
- 28) randomized controlled trial.pt.
- 29) multicenter study.pt.
- 30) clinical trial.pt.
- 31) exp Clinical Trials as topic/
- 32) or/17-31
- 33) (clinical adj trial\$.tw.
- 34) ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
- 35) PLACEBOS/
- 36) placebo\$.tw.
- 37) randomly allocated.tw.
- 38) (allocated adj2 random\$.tw.
- 39) or/33-38
- 40) 32 or 39
- 41) case report.tw.
- 42) letter/
- 43) historical article/
- 44) or/41-43
- 45) 40 not 44
- 46) 16 and 45
- 47) Epidemiologic studies/
- 48) exp case control studies/
- 49) exp cohort studies/
- 50) Case control.tw.
- 51) (cohort adj (study or studies)).tw.
- 52) Cohort analy\$.tw.
- 53) (Follow up adj (study or studies)).tw.
- 54) (observational adj (study or studies)).tw.
- 55) Longitudinal.tw.
- 56) Retrospective.tw.
- 57) Cross sectional.tw.
- 58) Cross-sectional studies/

- 59) or/47-58
- 60) 16 and 59
- 61) 46 or 60

EMBASE

- 1) thrombocyte rich plasma'/exp OR 'thrombocyte rich plasma':ti,ab,de OR 'platelet rich plasma':ti,ab,de OR 'platelet-rich plasma':ti,ab,de OR prp:ti,ab,de OR 'platelet gel*':ti,ab,de OR 'platelet rich':ti,ab,de OR 'platelet-rich':ti,ab,de OR (platelet NEAR/1 rich):ti,ab,de OR "platelet-derived wound healing":ti,ab,de OR "platelet derived wound healing":ti,ab,de
- 2) (platelet* NEAR/1 activat*):ti,ab,de OR (autologous NEAR/3 platelet*)
- 3) ((frozen OR fresh) NEAR/3 ('platelet-rich plasma' OR prp)):ti,ab,de OR 'fd prp':ti,ab,de OR 'fresh prp':ti,ab,de OR 'f prp':ti,ab,de OR 'frozen-thawed prp':ti,ab,de OR 'ft prp':ti,ab,de
- 4) #1 OR #2 OR #3
- 5) wound healing'/exp OR 'non healing':ti,ab,de OR 'non-healing':ti,ab,de
- 6) 'skin ulcer'/exp OR 'diabetic foot'/exp
- 7) (skin NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (cutaneous NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (foot NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (diabetic NEAR/1 foot):ti,ab,de OR (diabetic NEAR/1 feet):ti,ab,de OR (leg NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (varicose NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (venous NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (stasis NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (arterial NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (neuropathic NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (corneal NEAR/1 wound*):ti,ab,de OR (corneal NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de OR (corneal NEAR/1 hole*):ti,ab,de OR (corneal NEAR/1 lesion*):ti,ab,de
- 8) ((ischaemic OR ischemic) NEAR/1 (wound* OR ulcer*)):ti,ab,de OR 'bed sore*':ti,ab,de OR 'pressure sore*':ti,ab,de OR 'pressure ulcer*':ti,ab,de OR 'decubitus ulcer*':ti,ab,de
- 9) (chronic NEAR/1 wound*):ti,ab,de
- 10) (chronic NEAR/1 ulcer*):ti,ab,de
- 11) #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- 12) #4 AND #11
- 13) 'animal'/exp
- 14) 'human'/exp
- 15) #13 NOT (#13 AND #14)
- 16) #12 NOT #15

- 17) 'randomi*ed controlled trial*':ti,ab OR 'random allocation':ti,ab OR 'randomly allocated':ti,ab
- 18) 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial'
- 19) 'randomized controlled trial'/de
- 20) 'randomization'/de
- 21) 'single blind procedure'/de
- 22) 'double blind procedure'/de
- 23) 'crossover procedure'/de
- 24) 'placebo'/de
- 25) 'randomi*ed controlled trial*':ti,ab
- 26) rct:ti,ab
- 27) 'random allocation':ti,ab
- 28) 'randomly allocated':ti,ab
- 29) 'allocated randomly':ti,ab
- 30) (allocated NEAR/2 random):ti,ab
- 31) 'single blind*':ti,ab
- 32) 'double blind*':ti,ab
- 33) ((treble OR triple) NEAR/1 blind*):ti,ab
- 34) placebo*:ti,ab
- 35) 'prospective study'/de
- 36) #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35
- 37) 'case study'/de
- 38) 'case report':ti,ab
- 39) 'abstract report'/de OR 'letter'/de
- 40) #37 OR #38 OR #39
- 41) #36 NOT #40
- 42) 'clinical study'/de
- 43) 'case control study'/de
- 44) 'family study'/de
- 45) 'longitudinal study'/de
- 46) 'retrospective study'/de
- 47) 'prospective study'/de
- 48) 'randomized controlled trial'/de
- 49) #47 NOT #48
- 50) 'cohort analysis'/de
- 51) (cohort NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de

52) ('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 53) ('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 54) ('observational' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 55) ('epidemiologic*' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 56) ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ti,ab,de
 57) #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #49 OR #50 OR #51 OR
 #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56
 58) #16 AND #41
 59) #16 AND #57
 60) #58 OR #59

CINAHL

1) MH "Platelet-Rich Plasma+" OR TI ("platelet rich plasma" OR "platelet-rich plasma" OR PRP OR "platelet gel*" OR platelet-rich OR (platelet N1 rich) OR "platelet-derived wound healing" OR "platelet derived wound healing") OR AB ("platelet rich plasma" OR "platelet-rich plasma" OR PRP OR "platelet gel*" OR platelet-rich OR (platelet N1 rich) OR "platelet-derived wound healing" OR "platelet derived wound healing")

2) MH "Blood Platelets+" OR MH "Platelet Activation+" OR TI ((platelet* N1 activat*) OR (autologous N3 platelet*)) OR AB ((platelet* N1 activat*) OR (autologous N3 platelet*))

3) TI (((frozen OR fresh) N4 ("platelet-rich plasma" OR PRP)) OR (FD-PRP OR "FD PRP" OR Fresh-PRP OR f-PRP OR "frozen-thawed PRP" OR FT-PRP)) OR AB (((frozen OR fresh) N4 ("platelet-rich plasma" OR PRP)) OR (FD-PRP OR "FD PRP" OR Fresh-PRP OR f-PRP OR "frozen-thawed PRP" OR FT-PRP))

4) S1 OR S2 OR S3

5) MH "Wound Healing+" OR (non-healing OR "non healing")

6) MH "Skin Ulcer+" OR MH "Diabetic Foot+"

7) TI ((skin N1 ulcer*) OR (cutaneous N1 ulcer*) OR (foot N1 ulcer*) OR (diabetic N1 foot) OR (diabetic N1 feet) OR (leg N1 ulcer*) OR (varicose N1 ulcer*) OR (venous N1 ulcer*) OR (stasis N1 ulcer*) OR (arterial N1 ulcer*) OR (neuropathic N1 ulcer*) OR (corneal N1 wound*) OR (corneal N1 ulcer*) OR (corneal N1 hole*) OR (corneal N1 lesion*))OR AB ((skin N1 ulcer*) OR (cutaneous N1 ulcer*) OR (foot N1 ulcer*) OR (diabetic N1 foot) OR (diabetic N1 feet) OR (leg N1 ulcer*) OR (varicose N1 ulcer*) OR (venous N1 ulcer*) OR (stasis N1 ulcer*) OR (arterial N1 ulcer*) OR

- (neuropathic N1 ulcer*) OR (corneal N1 wound*) OR (corneal N1 ulcer*)
OR (corneal N1 hole*) OR (corneal N1 lesion*))
- 8) TI (((ischaemic OR ischemic) N1 (wound* OR ulcer*)) OR (bed sore*
OR pressure sore* OR pressure ulcer* OR decubitus ulcer*)) or AB
(((ischaemic OR ischemic) N1 (wound* OR ulcer*)) OR (bed sore* OR
pressure sore* OR pressure ulcer* OR decubitus ulcer*))
- 9) TI (chronic N1 wound*) OR AB (chronic N1 wound*)
- 10) TI (chronic N1 ulcer*) OR AB (chronic N1 ulcer*)
- 11) S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10
- 12) S4 and S11
- 13) MH animals+
- 14) MH human+
- 15) S13 not (S13 and S14)
- 16) S12 not S15

Cochrane Central Register of Controlled Trials

- 1) [mh "Platelet-Rich Plasma"] or ("platelet rich plasma" or "platelet-rich plasma" or PRP or "platelet gel*" or platelet-rich or (platelet next rich) or "platelet-derived wound healing" or "platelet derived wound healing")
- 2) [mh "Blood Platelets"] or [mh "Platelet Activation"] or (platelet* next activat*) or (autologous next platelet*)
- 3) ((frozen or fresh) next ("platelet-rich plasma" or PRP)) or (FD-PRP or "FD PRP" or Fresh-PRP or f-PRP or "frozen-thawed PRP" or FT-PRP)
- 4) #1 or #2 or #3
- 5) [mh "Wound Healing"] or (non-healing or "non healing")
- 6) [mh "Skin Ulcer"] or [mh "Diabetic Foot"]
- 7) (skin next ulcer*) or (cutaneous next ulcer*) OR (foot next ulcer*) or (diabetic next foot) or (diabetic next feet) or (leg next ulcer*) or (varicose next ulcer*) or (venous next ulcer*) or (stasis next ulcer*) or (arterial next ulcer*) or (neuropathic next ulcer*) or (corneal next wound*) or (corneal next ulcer*) or (corneal next hole*) or (corneal next lesion*)
- 8) ((ischaemic or ischemic) next (wound* or ulcer*)) or (bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer*)
- 9) chronic next wound*
- 10) chronic next ulcer*
- 11) #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
- 12) #4 and #11

CRD

1) MeSH DESCRIPTOR Platelet-Rich Plasma EXPLODE ALL TREES) OR (PRP OR platelet-rich OR "platelet gel") AND (wound OR ulcer OR "diabetic foot" OR "diabetic feet" OR non-healing OR "non healing") IN DARE, NHSEED, HTA

ICTRP (WHO)

1) condition: wound* OR ulcer* OR diabetic foot OR diabetic feet OR non-healing OR non healing Intervention: PRP OR platelet-rich OR platelet gel

Anexo 2. Herramientas utilizadas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

RoB 2.0 tool

Domain 1: Bias arising from the randomization process
1.1 Was the allocation sequence random?
Y / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were recruited and assigned to interventions?
Y / PY / PN / N / NI
1.3 Were there baseline imbalances that suggest a problem with the randomization process?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
Domain 2: Bias due to deviations from intended interventions
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?
Y / PY / PN / N / NI
2.2. Were carers and trial personnel aware of participants' assigned intervention during the trial?
Y / PY / PN / N / NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?
Y / PY / PN / N / NI

2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?
Y / PY / PN / N / NI
2.5 Were any participants analysed in a group different from the one to which they were assigned?
Y / PY / PN / N / NI
2.6 If Y/PY/NI to 2.5: Was there potential for a substantial impact (on the estimated effect of intervention) of analysing participants in the wrong group?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
<i>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</i>
Domain 3: Bias due to missing outcome data
3.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants randomized?
Y / PY / PN / N / NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Are the proportions of missing outcome data and reasons for missing outcome data similar across intervention groups?
Y / PY / PN / N / NI
3.3 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that results were robust to the presence of missing outcome data?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
<i>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</i>
Domain 4: Bias in measurement of the outcome

4.1 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
Y / PY / PN / N / NI
4.2 If Y/PY/NI to 4.1: Was the assessment of the outcome likely to be influenced by knowledge of intervention received?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
<i>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</i>
Domain 5: Bias in selection of the reported result
Are the reported outcome data likely to have been selected, on the basis of the results, from...
5.1. ... multiple outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?
Y / PY / PN / N / NI
5.2 ... multiple analyses of the data?
Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
<i>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</i>
Overall bias
Risk of bias judgement
Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?
<i>Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable</i>

ACROBAT-NRSI

DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTES

A. RIESGO DE SESGO

A.1. Describir los métodos para la selección de los pacientes

A.2. ¿Es una muestra consecutiva o aleatoria?

Si / No / Duda

A.3. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?

Si / No / Duda

A.4. ¿Se evitaron exclusiones inapropiadas?

Si / No / Duda

A.5. ¿Podría haber sesgos en la selección de los pacientes?

RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD

B.1. Descripción de los pacientes incluidos (evaluaciones previas, presentación, uso previsto de la prueba en estudio y ámbito)

B.2. ¿Hay dudas de que los pacientes incluidos no se ajusten a la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/DUDA

DOMINIO 2: PRUEBA DE ESTUDIO

Si se utilizó más de una prueba diagnóstica, por favor complete para cada prueba

A. RIESGO DE SESGO

A. 1. Describa la prueba diagnóstica, cómo se realizó e interpretó

A.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba sin conocer los resultados de la prueba de referencia?

Si / No / Duda

A.3. Si se usó un punto de corte, ¿se especificó previamente?

Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización e interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la realización o interpretación de la prueba difieran de la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 3: PRUEBA DE REFERENCIA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa la prueba de referencia, cómo se realizó e interpretó
A.2. ¿La prueba de referencia clasifica correctamente la enfermedad en estudio?
Si / No / Duda
A.3. ¿Los resultados de la prueba de referencia se interpretaron independientemente de la prueba de estudio?
Si / No / Duda
A.4. ¿Podría haber sesgos en la realización o interpretación de la prueba?
RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA
B. EN RELACIÓN CON LA APLICABILIDAD
B.1. ¿Hay dudas de que la condición de estudio (enfermedad), definida por la prueba de referencia, no se ajuste a la pregunta de revisión?
PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / DUDA
DOMINIO 4: FLUJO Y CRONOGRAMA
A. RIESGO DE SESGO
A.1. Describa los pacientes que no recibieron la prueba de estudio o el estándar de referencia o quiénes fueron excluidos de la tabla 2x2 (ver diagrama de flujo)
A.2. Describir el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre la prueba de estudio y la de referencia:

A.3. ¿Se aplicó un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba en estudio y la de referencia?

Si / No / Duda

A.4. ¿Se aplicó a todos los pacientes el patrón de referencia?

Si / No / Duda

A.5. ¿Todos los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?

Si / No / Duda

A.6. ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?

Si / No / Duda

A.7. ¿El flujo de seguimiento del paciente podría haber producido algún sesgo?

RIESGO: BAJO / ALTO / DUDA

Anexo 3. Valoración de la transferibilidad de las evaluaciones económicas.

Preguntas específicas sobre transferibilidad de evaluaciones económicas de la Adaptation Toolkit de EUnetHTA

1. ¿Cómo de generalizables y relevantes son los resultados y la validez de los datos y del modelo para la jurisdicción y población de interés?

2. a) ¿Existe alguna diferencia en los siguientes parámetros?

i. Perspectiva

ii. Preferencias

iii. Costes relativos

iv. Coste indirectos

v. Tasa de descuento

vi. Contexto tecnológico

vii. Características de personal

viii. Contexto epidemiológico

ix. Factores que influyen en la incidencia o prevalencia

x. Contexto demográfico

xi. Esperanza de vida

xii. Reproducción

xiii. Cuidados antes y después de la intervención

xiv. Integración de la tecnología sanitaria en el sistema sanitario

xv. Incentivos

2. b) Si existen diferencias, ¿qué probabilidad hay de que cada una de ellas afecten a los resultados? ¿En qué dirección y magnitud?

2. c) Si se tienen en cuenta todas las diferencias, ¿cómo afectan todas en conjunto a los resultados y en qué magnitud?

2. d) Dadas estas diferencias potenciales, ¿existe la probabilidad de que las conclusiones cambien? ¿Es capaz de cuantificar este cambio de alguna manera?

3. ¿La evaluación económica incumple alguna de las directrices de las guías de evaluación económica de tecnologías sanitarias nacionales?

Nota: EUnetHTA. Work Package 5 Adaptation Toolkit v5. 2011. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/outputs/eunethta-hta-adaptation-toolkit> [Acceso: 13/7/2017]

Anexo 4. Estrategia de búsqueda de aspectos organizativos, éticos, sociales y/o legales relacionados con la tecnología.

MEDLINE

1) (((non-healing or "non healing") adj (ulcer* or wound*)) or (skin adj ulcer*) or (cutaneous adj ulcer*) or (foot adj ulcer*) or (diabetic adj foot) or (diabetic adj feet) or (leg adj ulcer*) or (varicose adj ulcer*) or (venous adj ulcer*) or (stasis adj ulcer*) or (arterial adj ulcer*) or (neuropathic adj ulcer*) or (corneal adj wound*) or (corneal adj ulcer*) or (corneal adj hole*) or (corneal adj lesion*) or ((ischaemic or ischemic) adj (wound* or ulcer*)) or bed sore* or pressure sore* or pressure ulcer* or decubitus ulcer* or (chronic adj wound*) or (chronic adj ulcer*)).mp.

2) limit 1 to (yr="2007 -Current" and (english or spanish) and (addresses or autobiography or bibliography or biography or case reports or classical article or clinical conference or clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comment or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or controlled clinical trial or "corrected and republished article" or dataset or dictionary or directory or duplicate publication or editorial or english abstract or evaluation studies or festschrift or government publications or guideline or historical article or interactive tutorial or interview or introductory journal article or journal article or lectures or legal cases or legislation or meta analysis or multicenter study or news or newspaper article or observational study or overall or patient education handout or periodical index or personal narratives or portraits or practice guideline or pragmatic clinical trial or published erratum or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or retracted publication or "retraction of publication" or "review" or "scientific integrity review" or systematic reviews or technical report or twin study or validation studies or video-audio media or webcasts))

3) human/ not animals/

4) 2 and 3

5) ((exp Platelet-Rich Plasma/ or (Blood Platelets/ or exp Platelet Activation/)) and PRP.mp.) or ("platelet rich plasma" or "platelet-rich plasma" or "platelet gel*" or platelet-rich or (platelet adj rich) or platelet-derived wound healing or platelet derived wound healing or ((platelet* adj activat*) or (autologous adj platelet*)) or ((frozen or fresh) adj4 ("platelet-rich plasma" or PRP)) or FD-PRP or "FD PRP" or Fresh-PRP or f-PRP or frozen-thawed PRP or FT-PRP).mp.

6) limit 5 to (yr="2007 -Current" and (english or spanish) and (addresses or autobiography or bibliography or biography or case reports or classical article or clinical conference or clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comment or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or controlled clinical trial or "corrected and republished article" or dataset or dictionary or directory or duplicate publication or editorial or english abstract or evaluation studies or festschrift or government publications or guideline or historical article or interactive tutorial or interview or introductory journal article or journal article or lectures or legal cases or legislation or meta analysis or multicenter study or news or newspaper article or observational study or overall or patient education handout or periodical index or personal narratives or portraits or practice guideline or pragmatic clinical trial or published erratum or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or retracted publication or "retraction of publication" or "review" or "scientific integrity review" or systematic reviews or technical report or twin study or validation studies or video-audio media or webcasts))

7) human/ not animals/

8) 6 and 7

9) exp Ethics/ or ethics.fs. or (ethic* or bioethic* or unintended consequences or (skills and training) or (benefits and harms) or beliefs or patient* autonomy or dignity or moral* or religio* or human rights or humanism or patient* integrity or principlism or normativ* or principle-base* or beneficence or non-maleficence or philosoph* or aristoteles or socrates or justice or fairness or patient* expectation or patient* accessibility or Beauchamp or childress or wide reflective* or socratic or social shaping or casuistry or coherence analy* or eclectic* or right to

die or right to life or social value* or ethnic value* or personal value* or benefit-harm or harm-benefit or elsi or elsa).ab. /freq=2

10) 8 and 9

11) exp Privacy/ or exp Disclosure/ or exp Fraud/ or exp Government Regulation/ or exp Healthcare Disparities/ or exp Health Services Accessibility/ or exp Humanism/ or exp Human Rights/ or exp Insurance Coverage/ or exp Insurance, Health, Reimbursement/ or exp Jurisprudence/ or exp Legislation as Topic/ or Legislation & Jurisprudence.fs. or exp Patient Rights/ or exp Personhood/ or exp Prejudice/ or exp Professional Autonomy/ or exp Professional Misconduct/ or exp Social Stigma/ or exp Social Values/ or exp Stereotyping/ or exp Uncertainty/ or (((Healthcare or Health Care or nonclinical or Community Based) adj (Deliver* or Distribution* or System*)) or (legal* or liability* or litigation* or constitutional or justice or law or laws or jurisprudence or complicit* or privacy or private or confidential*) or ((care or treatment) adj2 (duty or obligat*)) or (social* adj (responsibl* or obligat*)) or ((informed or presumed) adj2 (choice or decision making))).ti,ab,kf. or (basic right* or access* right or duty to know or equally access* or external pressure or fundamental right* or human right* or informed choice or informed decision making or public pressure or regulatory frame* or right of access* or right to know or acceptance or accessibility or accountability or autonomy or beneficence or civil right* or communitarian* or community values or confidentiality or coverage or dignity or directive or disclosure or discrimination or elsi or elsis or equality or equity or fairness or freedom or harm or inequalit* or inequity or patient* integrity or justice or law or lawmaker* or lawsuit* or lawyer* or legacy or legal* or legislation or legitimacy or liability or litigation or medicolegal or non-coverage or nonmaleficence or non-maleficence or normative or normativity or permissibility or prejudice* or privacy or reimburse* or social values or stigma or stigmas or stigmatisation or stigmatise or stigmatization or stigmatize or transparency or uncertainty or value judgment).ab. /freq=2

12) 8 and 11

13) Decision Making, Organizational/ or Efficiency, Organizational/ or Models, Organizational/ or Organizational Objectives/ or exp Personnel Management/ or exp Professional Practice/ or "Organization and Administration"/ or Healthcare Common Procedure Coding System/ or Case Managers/ or Program Development/ or "Organization and Administration".fs. or organizational.ti,ab,kw. or ((organization* or work or workflow or work flow or work planning or implementation* or

information needs or need assessment* or skills or attitud* or culture or patient path or user path or client path or quality assurance or sustainability or centralization or decentralization or hospital management or manager* or supplier*) adj9 (patient* or client* or user or users or practice* or hospital* or home* or primary care or clinical or Medical or nurse* or physician* or profesional*)),ti,ab.

14) 8 and 13

15) ((social or burden* or Impact* or choice* or information needs or communication* or self-care or self-management or trade-off) adj5 (social or patient*)),ti.

16) 4 and 15

17) 8 and 15

18) 16 or 17

19) exp patient acceptance of health care/ or caregivers/ or exp Patient Preference/ or exp Patient Satisfaction/ or ((Patient* or individual* or person* or care-giver* or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or invalid or people or patient* or individual* or person* or carer or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or people or patient or patients or proband* or individuals or survivor* or family or families or familial or kindred* or relative or relatives or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal or spous* or partner or partners or couples or users or participant* or people or child* or teenager* or adolescent* or youth or girls or boys or adults or elderly or females or males or women* or men or men's or mother* or father* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj5 (prescrib* or Elicit* or Choice* or Logit or Adheren* or Preferen* or service-user or preference* or opinion* or perception* or perspective* or view* or voice* or experienc* or expectation* or wish or wishes or attitud* or lifespan* or refus* or patient autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life)).ti,kw.

20) 8 and 19

21) ((patient* or individual* or person* or carer or caregiver* or client or communit* or consumer* or public* or user* or sufferer* or suffering or diseased or troubled or sick* or people or patient or patients or proband* or individuals or survivor* or family or families or familial or kindred* or relative or relatives or care giver* or caregiver* or carer or carers or personal or spous* or partner or partners or couples or users or participant* or people or child* or teenager* or adolescent* or youth

or girls or boys or adults or elderly or females or males or women* or men or men's or mother* or father* or parents or parent or parental or maternal or paternal) adj2 (service-user or preference* or opinion or perception* or perspective* or view* or voice* or experience* or expectation* or wish or wishes or attitud* or Wellbeing or well-being or self-care or self* or belief* or concern* or worr* or burden* or problem* or distress or psychology* or social activit* or famil* or friend* or emotion* or satisf* or dissatisf* or happ* or unhapp* or behav* or lifestyle or routine or life or autonomy or activities of daily living or quality of life or everyday life or skeptic* or enthusias* or daily lives or frequent-or-daily-users or Acceptanc*)).ti,kw.

22) 4 and 21

23) 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29

24) (((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant")).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/

25) 4 and 24

26) 8 and 24

Anexo 5. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Criterios GRADE

Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE [73]

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	<ul style="list-style-type: none"> Limitación de la calidad del estudio: Importante (-1) Muy importante (-2) 	Asociación: <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación ($RR > 2$ o $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	Estudios observacionales	<ul style="list-style-type: none"> Inconsistencia importante (-1) Alguna (-1) o gran incertidumbre (-2) acerca de que la evidencia científica sea directa 	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una muy fuerte asociación ($RR > 5$ o $< 0,2$ basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)
Baja ⊕⊕⊖⊖	Otros tipos de diseño	<ul style="list-style-type: none"> Datos escasos o imprecisos (-1) 	<ul style="list-style-type: none"> Gradiente dosis-respuesta (+1)
Muy baja ⊕⊖⊖⊖		<ul style="list-style-type: none"> Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1) 	<ul style="list-style-type: none"> Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)

* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

RR: riesgo relativo

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
Recomendación	Pacientes / Cuidadores	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Condicional	La mayor parte de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero una minoría importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Fuente: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* [73]

Anexo 6. Estudios excluidos

Estudios excluidos heridas	
Diseño	
1.	Akopian G; Nunnery SP; Piangenti J; Rankin P; Rinoie C; Lee E; Alexander M. Outcomes of conventional wound treatment in a comprehensive wound center; <i>Am. Surg.</i> 2006, (72);4:314-317.
2.	Biglari B; Reitzel T; Swing T; Büchler A; Gerner HJ; Schmidmaier G; Moghaddam A. A pilot study on the effectiveness of platelet-rich plasma and debridement for the treatment of nonhealing fistulas in spinal cord-injured patients. <i>Adv Skin Wound Care.</i> 2015;28(3):123-8. 2013
3.	Brick N. Autologous Platelet-Rich Plasma for Treating Chronic Wounds. <i>Am J Nurs.</i> 2013;113(8):54.
4.	Ganio C; Tenewitz FE; Wilson RC; Moyles BG. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. <i>J Foot Ankle Surg.</i> 1993;32(3):263-8.
5.	Giuggioli D; Colaci M; Manfredi A; Mariano M; Ferri C. Platelet gel in the treatment of severe scleroderma skin ulcers. <i>Rheumatol Int.</i> 2012;32(9):2929-32.
6.	Krosnick A. Stimulation of Repair in Chronic, Non-Healing, Cutaneous Ulcers Using Platelet-Derived Wound Healing Formula. <i>Diabetes Spectrum.</i> 1992;5(6):353-4.
7.	Sano H; Ichioka S; Minamimura A; Tanaka R; Ikebuchi K; Suzuki M. Treatment of chronic ulcer with elastic plasma protein and platelet film for wound dressing. <i>J Plast Surg Hand Surg.</i> 2013;47(6):462-6.
Abstract	
8.	Driver VR. A prospective, randomized, controlled, blinded, multicenter pivotal trial of a platelet rich plasma gel* versus control when added to the standard of care in the treatment of non-healing diabetic foot ulcers. <i>Diabetes.</i> 2006; 55: A25.
9.	Fletcher J. Treating diabetic foot ulcers with topical platelet releasate. <i>J Wound Care.</i> 1995 Jul 2;4(7):318
10.	He L; Ran X; Wang Y; Chen D; Zhang X; Long Y. Dynamic changes of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in the refractory diabetic dermal ulcers treated with autologous platelet-rich gel.
11.	Hosseini ES. Goodarzi A; Molavi B; Aghdami N. Randomized double blind clinical trial: Utilization of umbilical cord blood-derived platelet gel for treatment of diabetic foot ulcers. <i>Cell J.</i> 2014; 16; 46-47.
Intervención	
12.	Raposo E; Bertozzi N; Bonomini S; Bernuzzi G; Formentini A; Grignaffini E; Pio Grieco M. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. <i>Wounds.</i> 2016;28(4):126-31.
13.	Serra R; Grande R; Butrico L; Montemurro R; De Caridi G; Fugetto F; Dominijanni A; Gallelli L; Greto Ciriaco A; Vitagliano T; Greco M; De Franciscis S. Skin grafting and topical application of platelet gel in the treatment of vascular lower extremity ulcers. <i>Acta Phlebologica</i>

2014;15(3):129-36

Comparador

14. Kim KM; Shin YT; Kim HK. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56; 6; 544- 550.

No disponible

15. He LP; Wang C; Chen DW; Li XJ; Ran XW. Dynamic changes of MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in the refractory diabetic dermal ulcers treated by autologous Platelet-rich gel. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;43(5):757-61.
16. Holloway GA; Steed DL; DeMarco MJ; Masumoto T; Moosa HH; Webster MW; Bunt TJ; Polansky M. A randomized, controlled, multicenter, dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing, diabetic wounds. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice.* 1993; 5 (4); 198- 206.
17. Steed D. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Wounds: A Compendium of Clinical Research & Practice.* 1993; 5 (2); 80- 83.

Anexo 7. Estudios en marcha

Nº registro/ Evaluación	Tipo PRP	Tipo herida	Diseño	IP Localización	Fecha prevista de finalización
NCT03085550	PRP+injerto graso autólogo	Crónica	ECA	Oliver Smith, MBChB U. College, London, UK	Abril 2019
NCT03026855	PRP Autólogo+ inyección de PRP	Crónica	ECA fase I	Suhail N Bukhari, MBBS, DNB Fortis Escorts Heart Institute and Research Centre, India	Enero 2017
NCT02993809	PRP+BM-Ecs	Crónica	ECA fase I	NI	Diciembre 2019
ChiCTR- ONR- 16009374	PRP aloinjertos	Crónica	ECA	The Department of Blood Transfusion of the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, PLA, China	Noviembre 2018
NCT02799290 Seguridad y eficacia	Factor de crecimiento autólogo frente a PRP junto con extracto de tejido adiposo en zona donante	Crónica	ECnA Fase II	Jenny Lopez, University of Tampere. Finlandia	Junio 2016 Completo
JPRN- UMIN000022 258 Seguridad y eficacia	PRP	Crónica	ECnA NI	Shiga University of Medical Science. Japón	Diciembre 2016
ChiCTR- ONN- 15007573	PRP Autólogo	Crónica	ECA	Transfusion department of Southwest hospital Chongqing China	Diciembre 2017
NCT02402374 Seguridad y eficacia	PRP Autólogo	Crónica	ECA	NI	Agosto 2018
NCT02389010 Seguridad y eficacia	PRP Gel	Crónica	ECA Fase III	Maurizio Marconi, MD Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano. Italia, España	Agosto 2017
NCT02312518 Eficacia y seguridad	PRP	Crónica	ECA Fase II/III	NI	Julio 2018

NCT02312570 Eficacia y seguridad	PRP	Crónica	ECA Fase II/III	NI	Julio 2018
NCT02312596 Eficacia y seguridad	PRP	Crónica	ECA Fase II/III	NI	Julio 2018
NCT02285725 NI	PRP, PRP aspirado de médula ósea y ácido hialurónico	Crónica	ECA	Joseph E. Broyles, Bone and Joint Clinic of Baton Rouge	Diciembre 2018
NCT02213952 Eficacia y seguridad	PRP	Crónica	ECA Fase III	Kepa Mirena San Sebastian Moreno C. Ezkerraldea Enkarterri Basque Health Service. España	Febrero 2017
NCT01957124 NI	PRF	Crónica	ECnA Fase IV	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg Jean-Nicolas Scrivener Strasbourg, France	Septiembre 2017
ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECnA: ensayo clínico no aleatorizado; EO: estudio observacional; NI: no informado					

Anexo 8. Tablas de evidencia de los estudios incluidos

Estudio	Ahmed 2017 [78]			
	País: Egipto.			
	Financiación: NI.			
Objetivo	Evaluar el valor del gel de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras diabéticas.			
Diseño	Estudio prospectivo con grupo control.			
	Contexto: Departamentos de cirugía y patología clínica del Hospital Universitario Canal de Suez.			
	Nº centros participantes: 1.			
	Unidad de aleatorización: NA.			
	Unidad de análisis: Pacientes.			
Seguimiento (semanas)*: 12 ± NI (NI).				
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:		
		<ol style="list-style-type: none"> De 18 a 80 años de edad. Ambos sexos. Úlcera de pie no curada en un tiempo > 6 semanas. Grado I-II etapa A o C de acuerdo con la clasificación de Herida diabética de la Universidad de Texas. 		
	Criterios de selección:	Exclusión:		
		<ol style="list-style-type: none"> Tamaño de la úlcera (longitud x ancho) menor que 2 cm². Presencia de síntomas o signos de infección. Edema, prueba positiva de apoyo, hueso positivo Radiografía, ESR > 70. Índice de presión tobillo- brazo <0,8. Pacientes embarazadas y lactantes. Fracción de eyección <30. Hemoglobina <10 g / dl. Número de plaquetas <150.000 / dl. Linfedema asociado. Los pacientes se negaron a donar sangre el procedimiento. 		
	Nº de pacientes reclutados: 56.			
	Nº de pacientes aleatorizados: 56.			
			Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		28	28
	Nº pacientes perdidos:		NI	NI

	Nº heridas evaluadas:	28	28	
	Características basales:			
	Nº hombres (%): 38 (67,85%).			
	Edad*: 43,2 ± 18,2 (NI) grupo PRP / 49,8 ± 15,4 (NI) grupo control.			
	Etiología de la herida: Úlceras limpias de pie diabético.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº heridas evaluadas:	28	28	
Tamaño heridas (cm ²):	NI ± NI (2,47-11,55 cm ²)	NI ± NI (231,2 -10,2 cm ²)		
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: Los concentrados plaquetarios se obtuvieron a partir de 20 ml de sangre periférica, que se centrifugó a 1.500 rpm durante 5 min para obtener plasma. A continuación, este plasma se centrifugó a 3.500 rpm durante 5 minutos para obtener las plaquetas.			
	Composición del plasma: PRP en gel. La pastilla se diluyó en 3 ml de plasma y se consideró como PRP y el plasma restante se consideró como PPP. Activación para liberar el factor de crecimiento con cloruro de calcio y trombina.			
	Protocolo de aplicación: El gel se aplicó sobre la herida después de ser lavada con solución salina normal al 0,9% y cubierto con un apósito estéril no absorbente.			
	Frecuencia del tratamiento: 2 veces por semana.			
	Duración del tratamiento: 12 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 3 meses.			
	Técnicas concomitantes: Desbridamiento del tejido blando con signos de infección y tratamiento antibiótico según sensibilidad tras antibiograma.			
Comparador	Solución salina y apósito con povidona iodada al 10% una vez al día.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	24 / 28 (85,7%)	19 / 28 (67,8%)	p=0,041
	Complicaciones: infección**	1 / 28 (3,5%)	6 / 28 (21,4%)	p=0,011
NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±DE (rango); † Media±DE (rango); ** eventos/total				

Estudio	Anitua 2008 [75]
	País: España.
	Financiación: NI.
Objetivo	Evaluar la efectividad y seguridad de la aplicación tópica de PRGF (preparación autóloga rica en factores de crecimiento) para acelerar el tratamiento de las heridas en pacientes con úlceras venosas crónicas.
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.

	Contexto: hospital.		
	Nº centros participantes: 1.		
	Unidad de aleatorización: paciente.		
	Unidad de análisis: paciente.		
	Seguimiento (semanas)*: 8.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: Adultos de ambos sexos con úlceras cutáneas crónicas (> 4 semanas) de menos de 12 cm de diámetro o grado Wagner II / III.	
		Exclusión: 1) Úlcera de origen arterial. 2) Infección. 3) Diabetes mellitus insulino dependiente. 4) Vasculitis. 5) Lupus. 6) Crioglobulinemia, anomalía hematológica, anemia. 8) Epilepsia. 9) Tumor sólido. 10) Fármacos anticoagulantes, inmunosupresores. 11) Mujeres embarazadas o control de natalidad inadecuado.	
	Nº de pacientes reclutados: 15.		
	Nº de pacientes aleatorizados 15.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	8	7
	Nº pacientes perdidos:	3	3
	Nº heridas evaluadas:	8	7
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 8 (53,3%).		
	Edad*: Grupo PGRF: 45 ± 20 (NI) / Grupo Placebo: 61 ± 16 (NI).		
	Etiología de la herida: 10 úlceras venosas; 4 úlceras por presión y 1 otro tipo de herida.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	8	7
Tamaño heridas (cm ²):	5,5 ± 4,8	8.9 ± 8.6	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma: Se preparó PRGF. Se recogió sangre venosa (4,5 ml) en tubos con citrato. Después se centrifugaron a 460 g durante 8 min. Las fracciones de 1 ml situadas inmediatamente por encima de los eritrocitos se recogieron de cada tubo y se transfirieron a tubos estériles.		
	Composición del plasma: Se añadieron 50 microlitros de cloruro cálcico al 10% por		

	fracción de 1 ml del plasma enriquecido con plaquetas.			
	<p>Protocolo de aplicación:</p> <p>Se inyectaron secuencialmente en los márgenes de la úlcera pequeños volúmenes (100-200 µl) del plasma activado.</p> <p>Adicionalmente, el plasma restante se dejó coagular ex vivo y la matriz de fibrina recién desarrollada se colocó sobre el lecho de la úlcera.</p> <p>El área se cubrió con un apósito de gasa humedecida con salino.</p> <p>En todos los casos, el tiempo transcurrido entre la punción venosa y la úlcera de tratamiento fue inferior a 2 horas.</p>			
	Frecuencia del tratamiento: semanal.			
	Duración del tratamiento: 8 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 8 semanas o hasta que la úlcera esté curada.			
	<p>Técnicas concomitantes:</p> <p>Al inicio del estudio, todos los pacientes recibieron tratamiento convencional (limpieza, desbridamiento y cura húmeda con solución salina fisiológica y gasas estériles).</p> <p>En caso de infección se le sumaba a lo anterior el tratamiento con antibioterapia sistémica.</p> <p>Después de la asignación al azar no se informó si los participantes del grupo experimental continuaron recibiendo el tratamiento convencional además del tratamiento semanal de PRGF autólogo.</p>			
Comparador	Cura húmeda con solución salina fisiológica.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	1 / 8	0 / 7	NI
	Porcentaje de área de herida cicatrizada†	72,94 ± 22,25	21,48 ± 33,56	p<0,05
	Complicaciones: infección**	1 / 8	2 / 7	NI
	Eventos adversos**	1 / 8	2 / 7	NI
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; **eventos/total				

Estudio	Driver 2006 [70]
	País: EEUU.
	Financiación: NI.

Objetivo	Determinar la seguridad y la eficacia del tratamiento de las úlceras del pie diabético con gel PRP frente a un tratamiento de control.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	
	Contexto: Consultas de médicos y podólogos de atención de heridas, centros de atención de heridas ambulatorias, un colegio universitario de clínica de medicina podológica, clínicas de atención de heridas de la Administración de Veteranos y un programa de preservación de extremidades de hospitales.	
	Nº centros participantes: 14.	
	Unidad de aleatorización: Paciente.	
	Unidad de análisis: Paciente.	
Seguimiento (semanas)*: 24 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	<p>Inclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Personas ambos sexos con diabetes tipo 1 o tipo 2. 2) Edad entre 18 y 95 años. 3) Úlcera de al menos 4 semanas de duración. 4) Hemoglobina A1C <12. 5) Úlceras del pie localizadas en la cara plantar, medial o lateral del pie (incluyendo todas las superficies de los dedos del pie). 6) Área de la herida (longitud x ancho) entre 0,5 cm² y 20 cm², inclusive. 7) Úlceras clínicamente no infectadas.
		<p>Exclusión:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico. 2) Úlceras no diabéticas. 3) Tendones, ligamentos, músculos o huesos. Gangrena o osteomielitis. Pie agudo de Charcot. 4) Paciente que actualmente recibe o ha recibido radioterapia, quimioterapia, antibióticos / antimicrobianos IV, o terapia del factor de crecimiento. 5) Nivel de albúmina sérica <2,5 g / dL, Hb <10,5 mg / dl, o recuento de plaquetas <100 x 10⁹ / L. 6) Diálisis renal, insuficiencia inmune, trastornos plaquetarios, alimentación / nutrición, hematología, enfermedad vascular del colágeno, enfermedad reumática o trastornos hemorrágicos. Historia de la reparación vascular periférica. 7) Corrección quirúrgica (aparte del desbridamiento) requerida para que la úlcera cure. 8) Cualquier situación que pudiera interferir con el cumplimiento del estudio.
	Nº de pacientes reclutados: 129.	
Nº de pacientes aleatorizados: 72.		

		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	40	32	
	Nº pacientes perdidos:	21	11	
	Nº heridas evaluadas:	40	32	
	Características basales:			
	Nº hombres (%): 59 (81,9%).			
	Edad*: 56,95 ± 9,65 (NI).			
	Etiología de la herida: Úlcera pie diabético.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº heridas evaluadas:	40	32	
	Tamaño heridas (cm²)*:	4,0 ± 5,3	3,2 ± 3,5	
Intervención	Tipo de PRP: Comercial: AutoloGel™, Cytomedix, Inc, Rock ville, M.			
	Preparación del plasma: Se extrajeron <20ml de sangre, dependiendo del tamaño de la herida y del paciente. Tras el centrifugado, el PRP se extrajo en una jeringa en la que se añadieron reactivos para activar las plaquetas y el plasma, así como para conseguir una consistencia de gel adecuada la cual se alcanzó entre 15 y 30 segundos).			
	Composición del plasma: PRP + reactivos para activar las plaquetas y el plasma.			
	Protocolo de aplicación:			
	Grupo intervención:			
	1) El gel se aplicó inmediatamente en la herida y se cubrió con un apósito.			
	2) Encima se colocó un vendaje de espuma por el lado no absorbente.			
	3) Esto se cubrió con el lado absorbente de un apósito de espuma (para absorber cualquier exudado de herida que se escapara).			
	4) Se puso crema de barrera sobre la piel intacta que rodeaba la herida.			
	Grupo control:			
1) Se aplicó gel salino normal con apósito igual que en el grupo intervención.				
Frecuencia del tratamiento: 2 veces/semana.				
Duración del tratamiento: 12 semanas.				
Duración seguimiento post-intervención: 12 semanas.				
Técnicas concomitantes: Antes de la intervención, todos los pacientes completaron un periodo de cribado de 7 días realizándose desbridamiento hasta dejar el tejido completamente sano y vascularizado.				
Comparador	Gel salino normal (Normigel®, Mölnlycke Health Care, Norcross, Ga)			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	13 / 40 (68,4%)	9 / 32 (42,9%)	p=0,125

	Tiempo para completar la curación de las heridas (días) [†]	42,9 ± 18,3 (n=19)	47,4 ± 22 (n=21)	NI
	Complicaciones: dermatitis**	1 / 40	0 / 32	NI
	Eventos adversos**	6 / 40	17 / 32	NI

NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total

Estudio	Escamilla 2016 [79]			
	País: España.			
	Financiación: NI.			
Objetivo	Analizar la eficacia y la seguridad del uso del plasma rico en factor de crecimiento en el tratamiento local de las úlceras venosas.			
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.			
	Contexto: Centros de salud y consulta de cirugía.			
	Nº centros participantes: NI.			
	Unidad de aleatorización: Paciente.			
	Unidad de análisis: Paciente y herida.			
	Seguimiento (semanas)*: 24 ± NI (NI).			
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:		
		1) Pacientes con úlcera venosa de más de seis semanas de evolución clínica, con índice tobillo/brazo de 0,8-1,2 que no han sido operados por insuficiencia venosa.		
		2) Pacientes con recuento sanguíneo normal y recuento de plaquetas superior a 150.000 plaquetas/μL.		
		2) Pacientes sin tratamiento de larga duración con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, antiagregantes o anticoagulantes.		
		3) Pacientes que no padecen enfermedad hepática o renal relacionada con cáncer, o diabetes mal controlada (HbA1C > 7,5%).		
		Exclusión: NI.		
		Nº de pacientes reclutados: 69.		
		Nº de pacientes aleatorizados: 61.		
			Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		31	30
Nº pacientes perdidos:		2	1	
Nº heridas evaluadas:		55	47	
	Características basales:			

	N° hombres (%): 18 (29,5%).			
	Edad*: 66,4 ± 4,9 (NI).			
	Etiología de la herida: 78% úlceras diabéticas, 72% afecciones vasculares periféricas oclusivas y 28% úlceras venosas.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° heridas evaluadas:	55	47	
	Tamaño heridas (cm ²) [†] :	13,69 ± 30	16,67 ± 23,87	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, release.			
	Preparación del plasma: Preparación de acuerdo al protocolo propuesto por Anitua et al. (PRGF Endoret, Sistema BITI, Vitoria, España).			
	Composición del plasma: Plasma rico en factor de crecimiento + cloruro de calcio (10%).			
	Protocolo de aplicación: 1) Se aplica el injerto de gel plaquetario en el lecho de la herida. 2) Se cubre con un vendaje compuesto por una red elástica de poliamida cubierta de silicio (Mepitel® Mnllycke Health Care, Madrid). 3) A su vez, se cubre con un apósito secundario de gasa y un vendaje de presión de una sola capa. 4) Tras 72 horas se aplica una cura estándar con limpieza con solución salina y aplicación de otro apósito.			
	Frecuencia del tratamiento: semanal.			
	Duración del tratamiento: 24 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: NI.			
	Técnicas concomitantes: -Pre-intervención en ambos grupos: lavado con jabón de clorhexidina, desbridamiento mecánico y fibrina, cubierta con gasa empapada en solución salina, con gasa seca y un vendaje compresivo de una sola capa durante dos semanas. En caso de infección clínica, terapia antibiótica sistémica durante 10 días. -Durante la intervención en grupo experimental: lavado con clorhexidina + solución salina.			
Comparador	Solución salina			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Área total epitelizada (cm ²) [†]	3,7 ± 42,39 (n=29)	4,53 ± 30,65 (n=29)	p=0,001
	Porcentaje de área de herida cicatrizada [†]	67,7 ± 41,54 (n=29)	11,17 ± 24,4 (n=29)	P=0,001
	Eventos adversos**	0 / 29	0 / 29	NI
	Complicaciones: infección**	0 / 29	NI	NI
NI: No se informa; * Media±DE (rango); [†] Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Jeong 2010[80]		
	País: Corea.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Evaluar la eficacia del concentrado plaquetario sobre las úlceras del pie diabético.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorio.		
	Contexto: NI.		
	Nº centros participantes: NI.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
	Seguimiento (semanas)*: NI.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: Tener diabetes tipo 1 o 2, según los criterios ADA, de por lo menos hace 5 años y con una úlcera en el pie que no ha mejorado en las últimas 4 semanas.	
		Exclusión: Pacientes con infección, celulitis u osteomielitis diagnosticada, insuficiencia renal con creatinina \geq 265 microM y diabetes mal controlada con hemoglobina glicosilada > 9%.	
	Nº de pacientes reclutados: 100.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 100.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	52	48
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	52	48
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 53 (53%).		
	Edad*: 64,15 \pm 7,25 (NI).		
	Etiología de la herida: Úlceras en pie diabético.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	52	48
	Tamaño heridas (cm ²) [†] :	5,7 \pm 3,6	5,3 \pm 2,2
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, alogénico, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma: Plaquetas procedentes de un banco de sangre de menos de 24 horas, compatibles con sistema RH y ABO, centrifugadas durante 30 minutos a 3.000g y almacenadas.		
	Composición del plasma: concentrado plaquetario + fibrinógeno + trombina.		
	Protocolo de aplicación: de 2 a 4 dosis de concentrado sellado con film de poliuretano.		
	Frecuencia del tratamiento: cada 3-4 días.		

	Duración del tratamiento: 12 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 3-14 meses.			
	Técnicas concomitantes: NI sobre herida.			
Comparador	Apósito de poliuretano			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	41 / 52 (79%)	22 / 48 (46%)	p<0,05
	Tiempo para completar la curación de la heridas (días) [†]	49 ± 13,3 (n=52)	63,7 ± 14,4 (n=48)	p<0,05
	Eventos adversos**	0 / 52	0 / 48	NI
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Kakagia 2007 [76]		
	País: Grecia.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Determinar la eficacia de la adición de proteasas modulares de la matriz en el plasma rico en plaquetas en úlceras diabéticas.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.		
	Contexto: Hospital Universitario.		
	Nº centros participantes: NI.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
Seguimiento (semanas)*: 8 ± NI (NI).			
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: tener diabetes con una úlcera desde hace un mínimo de 3 meses y con un tamaño > 2,5 cm ² después del desbridamiento.	
		Exclusión:	
		1) Tratamiento previo por vacío, con oxígeno hiperbárico, con corticoides, inmunosupresores, radiaciones o haber recibido factores de crecimiento.	
	2) Tener anemia, estasis venosa, celulitis, mala perfusión con unos pulsos < 40, osteomielitis, herida maligna.		
	3) No comprensión de las directrices para el estudio.		
	Nº de pacientes reclutados: 72.		
Nº de pacientes aleatorizados: 51.			
		Grupo experimental	Grupo control
Nº	pacientes	17 No distingue entre GE 1 y 2	17

	intervenidos:			
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI	
	Nº heridas evaluadas:	17	17	
	Características basales:			
	Nº hombres (%): 22 (43,1%).			
	Edad*: 59,5 ± 16,35 (NI).			
	Etiología de la herida: úlcera en pie diabético.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº heridas evaluadas:	17	17	
	Tamaño heridas (cm ²):	25,8 ± 15,2	27,6 ± 17,5	
Intervención	Tipo de PRP: Comercial, autólogo, fresco, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: Comercial: Gravitational Platelet Separation Sistem® (GPS, Biomet).			
	Composición del plasma: Grupo intervención 1: Biomaterial estéril de proteasas modulares de la matriz con 55% de colágeno y 45% celulosa oxidada regenerada (OCR).			
	Grupo intervención 2: Plasma autólogo con factores de crecimiento.			
	Protocolo de aplicación: solo explica 1 vez/semana.			
	Frecuencia del tratamiento: semanal.			
	Duración del tratamiento: 8 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 0.			
	Técnicas concomitantes: Experimental y control: desbridamiento con cultivo de la herida previo cada semana.			
	Comparador	Mezcla de las proteasas modulares de la matriz y del PRP.		
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	2 / 16	2 / 16	NI
	Complicaciones**	0 / 16	0 / 16	NI
	Eventos adversos**	0 / 16	0 / 16	NI

NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total

Estudio	Knighton 1990 [48]
	País: EEUU.
	Financiación: NI.
Objetivo	Evaluar si el PRP acelera o no la reparación de heridas crónicas.
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.
	Contexto: Clínica de cicatrización de heridas, Hospital de Veteranos de Minneapolis.
	Nº centros participantes: 1.

	Unidad de aleatorización: paciente.		
	Unidad de análisis: herida.		
	Seguimiento (semanas)*: 16 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:	
		1) Adultos con una úlcera crónica en la pierna. 2) Evolución de al menos 8 semanas. 3) Recuento normal de plaquetas.	
	Criterios de selección:	Exclusión:	
		1) Falta de seguimiento del protocolo. 2) Amputación de la extremidad. 3) Intervención quirúrgica necesaria. 4) No volver a la clínica para las visitas de seguimiento.	
	N° de pacientes reclutados: 49.		
	N° de pacientes aleatorizados: 32.		
		Grupo experimental	Grupo control
	N° pacientes intervenidos:	16	16
	N° pacientes perdidos:	3	5
	N° heridas evaluadas:	21	13
	Características basales:		
	N° hombres (%): NI.		
	Edad*: 63 ± 9 (NI).		
	Etiología de la herida: Úlceras cutáneas crónicas en miembro inferior.		
		Grupo experimental	Grupo control
N° heridas evaluadas:	21	13	
Tamaño heridas (cm ²):	11,6 ± 24,5	22,0 ± 19,2	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> . Autólogo, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma: Fórmula de curación de heridas derivada de plaquetas autólogas (PDWHF), fue preparada a partir de la sangre de cada paciente.		
	Composición del plasma: PDWHF que contiene al menos cinco factores de crecimiento de acción local de los gránulos alfa: factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de angiogénesis derivado de plaquetas (PDAF), factor de crecimiento epidérmico derivado de plaquetas (PDEGF), factor de crecimiento transformante beta (TGFB) y el factor plaquetario 4 (PF4).		
	Protocolo de aplicación: 1) Tanto el PDWHF como el placebo mezclados con colágeno microcristalino se aplicaron a toda la superficie de la herida. 2) A continuación la herida se cubrió con una capa de gasa impregnada de vaselina, seguida de una gasa absorbente de tamaño apropiado y se dejó durante 12 horas.		

	<p>3) El paciente aplicó sulfadiazina de plata (Silvadene ®) a la herida durante las siguientes 12 horas.</p> <p>4) La herida se limpia nuevamente con agua del grifo antes de volver a aplicar el PDWHF o el placebo.</p>			
	Frecuencia del tratamiento: 1/día.			
	Duración del tratamiento: 8 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: NI.			
	Técnicas concomitantes: todas las úlceras se desbridaron antes de la aplicación del tratamiento del estudio y se cubrieron con una capa de gasa impregnada de vaselina, seguida por una gasa absorbente durante 12 horas después de aplicar el placebo o el tratamiento. Posteriormente se aplicó sulfadiazina durante las siguientes 12 horas.			
Comparador	Placebo (solución de tampón plaquetario añadido al colágeno mycrocrystalline (Avitene®)): La solución tampón de plaquetas (50 milimolar de ácido N-2-hidroxiethylpiperazina-N-2-etanosulfónico (HEPES), 100 milimolar de cloruro de sodio, 6 milimolar de cloruro de potasio, 3 milimolar de glucosa y albúmina, 0,35%) se combinó con colágeno mycrocrystalline (10 mililitros de tampón por gramo de colágeno).			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	17 / 21	2 / 13	NI
	Porcentaje de área de herida cicatrizada†	93 ± 17 (n=13)	41 ± 39 (n=11)	p<0,0001
	Tiempo para completar la duración de la herida (días)†	60,2 ± 29,4 (n=16)	105 ± 31,5 (n=16)	p=0,0002
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Krupski 1991[82]
	País: EEUU.
	Financiación: NI.
Objetivo	Analizar la eficacia del uso del derivado plaquetario en el tratamiento local de las úlceras crónicas.
Diseño	Ensayo clínico aleatorio doble ciego.
	Contexto: Centro Médico de Veteranos.
	Nº centros participantes: 1.
	Unidad de aleatorización: Pacientes.

	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
	Seguimiento (semanas)*: 12 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: Úlcera crónica en miembro inferior de al menos 8 semanas de evolución.	
		Exclusión: 1) Recuento plaquetario de más de 100.000/mm ³ . 2) Presión transcutánea de por lo menos 20 mm Hg. 3) Signos local o sistemático de infección. 4) Úlceras debidas a quemadura, radiación, a enfermedad del tejido conectivo o que contengan células malignas. 5) No adherencia al protocolo o comportamiento poco fiable. 6) Imposibilidad de movilización del miembro inferior. 7) Enfermedad terminal. 8) Úlceras > 100 cm ² de superficie total o > 50.000 mm ³ de volumen. 9) Tener > 3 úlceras crónicas sin buena evolución. 10) Ser hipersensible o tener alergias a medicaciones.	
	Nº de pacientes reclutados: 18.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 18.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	10	8
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	17	9
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 18 (100%).		
	Edad*: 66,4 ± 4,9 (NI).		
	Etiología de la herida: 78% úlceras diabéticas, 72% afecciones vasculares periféricas oclusivas y 28% úlceras venosas.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	17	9
Tamaño heridas (cm ²):	13 ± 14,4	28,9 ± 45,2	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, congelado. NI si fue <i>release</i> .		
	Preparación del plasma: Derivado plaquetario preparado a partir de la sangre del paciente y de acuerdo con protocolo propuesto por Knighton et al. (1982) y por Curative Technologies, Inc. (Setauket, N.Y.) en forma de gel almacenado en alícuotas de 10 ml congelados.		
	Composición del plasma: plasma rico en factor del crecimiento.		
	Protocolo de aplicación: 1 dosis cada 12 horas cubierta por una gasa, se recubre también por una gasa impregnada de vaselina y se hace un vendaje de malla de gasas.		

	Frecuencia del tratamiento: 2 veces/día.			
	Duración del tratamiento: 10,1±2,7 (12 semanas).			
	Duración seguimiento post-intervención: 5,5 ± 4,3 meses.			
	Técnicas concomitantes: 1) Pre-intervención (experimental y control) desbridamiento. 2) Si es necesario: revascularización, vendajes compresivos, antibioterapia oral o intravenosa.			
Comparador	Solución salina			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	4 / 17	3 / 9	ns
	Área total epitelizada (cm ²) [†]	43,5 ± 87,4 (n=9)	8,7 ± 12,9 (n=7)	ns
	Complicaciones	0 / 9	0 / 17	NI
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Li 2015 [84]	
	País: China.	
	Financiación: NI.	
Objetivo	Comparar la eficacia y la seguridad de la aplicación tópica de plasma autólogo rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras diabéticas recalcitrantes.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.	
	Contexto: Centros de cuidado del pie diabético.	
	Nº centros participantes: NI.	
	Unidad de aleatorización: Paciente.	
	Unidad de análisis: Paciente y herida.	
Seguimiento (semanas)*: 163 ± 44,2 (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: 1) Pacientes diabéticos >18 años de edad que presentan por lo menos 1 úlcera cutánea que no ha mejorado durante las 2 últimas semanas con un tratamiento estándar, y con un índice tobillo/brazo ≥ 0,6. 2) Pacientes con recuento de plaquetas superior a 100.000 plaquetas/mm ³ . 3) Pacientes sin tratamiento de larga duración con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, antiagregantes o anticoagulantes. 4) Pacientes sin alergias medicamentosas o de alergia a vendajes.
		Exclusión:

	<p>1) No ser diabético o tener una diabetes con complicaciones agudas como cetosis diabética o coma hiperosmolar.</p> <p>2) Infección local o sistémica.</p> <p>3) Enfermedad cardiovascular severa, enfermedad pulmonar, hepática, renal o inmunosupresora (haber recibido quimioterapia/radioterapia las últimas 3 semanas antes del estudio).</p> <p>4) Pacientes que no cumplan las reglas del estudio.</p>	
	Nº de pacientes reclutados: 364.	
	Nº de pacientes aleatorizados: 117.	
	Grupo experimental	Grupo control
Nº pacientes intervenidos:	59	58
Nº pacientes perdidos:	3	3
Nº heridas evaluadas:	59	58
Características basales:		
Nº hombres (%): 75 (64,1%).		
Edad*: 62,75 ± 11,25 (NI).		
Etiología de la herida: Úlceras diabéticas.		
	Grupo experimental	Grupo control
Nº heridas evaluadas:	59	58
Tamaño heridas (cm ²) [†] :	4,1 ± NI (1,4-11,4)	2,9 ± NI (1,0-10,5)
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, <i>release</i> .	
	Preparación del plasma: según protocolo de Yuan et al:	
	<p>1) Extracción de 20-100 ml de sangre de cada paciente en tubos con anticoagulante con PH de 8.</p> <p>2) Centrifugación y separación del plasma con concentración máxima de plaquetas.</p> <p>3) El PRP es mezclado con trombina y gluconato de calcio (10:1).</p> <p>4) Se extraen las fracciones de plasma a través de la tecnología PRGF Endoret.</p> <p>5) Activación con cloruro de calcio al 10%.</p>	
	Composición del plasma: Plasma rico en plaquetas + trombina + gluconato de calcio.	
	Protocolo de aplicación:	
	<p>1) Se aplica el injerto de gel plaquetario autólogo en el lecho de la herida.</p> <p>2) Se cubre con un vendaje de suile®.</p> <p>3) A su vez, se cubre con un apósito secundario de gasa y un vendaje de presión de una sola capa.</p> <p>4) Tras 72 horas se aplica una cura estándar con limpieza con solución salina y aplicación.</p>	
Frecuencia del tratamiento: el PRP se aplica 1 vez cada quince días, y se realiza una cura estándar cada 72 horas.		

	Duración del tratamiento: 12 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 26,5 ± 10,2 meses.			
	Técnicas concomitantes: En ambos grupos se realiza una limpieza total y desbridamiento del tejido necrótico antes de la intervención.			
Comparador	Apósito de vaselina (Suile Wound Dressing).			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	50 / 59	40 / 58	p=0,026
	Complicaciones: infección**	5 / 16	8 / 16	p=0,558
	Recurrencias**	6 / 16	6 / 16	ns
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE (rango); ** eventos/total				

Estudio	Obolenskiy 2014[85]		
	País: Rusia.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Evaluar el valor del gel de plasma rico en plaquetas en pacientes con heridas crónicas de varias etiologías.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.		
	Contexto: Departamento de Cirugía del Hospital Clínico.		
	Nº centros participantes: 1.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes.		
Seguimiento (semanas)*: 12 ± NI (NI).			
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: Pacientes con heridas crónicas de diversas etiologías.	
		Exclusión: 1) Sospecha de malignización de la úlcera. 2) Presencia de vasculitis sistémica. 3) Patología oncológica o trastorno hematológico. 4) Baja adherencia de los pacientes a su tratamiento.	
	Nº de pacientes reclutados: 81.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 81.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	44	37
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	NI	NI
Características basales:			

	Nº hombres (%): 34 (42%).			
	Edad*: Grupo experimental: 56,0 ± 3,1 (NI) y grupo control: 69,5 ± 2,2 (NI)			
	Etiología de la herida:			
	<ul style="list-style-type: none"> • Úlceras venosas de la pierna: 8 pacientes. • Úlceras de etiología mixta: 20 pacientes. • Úlceras en las piernas con síndrome de pie diabético subyacente: 20 pacientes. • Cicatrices ulceradas post-traumáticas y postoperatorias y úlceras tróficas: 19 pacientes. • Úlceras por decúbito: 14 pacientes. 			
		Grupo experimental	Grupo control	
Nº heridas evaluadas:	NI	NI		
Tamaño heridas (cm²)†:	90,2 ± 14,1	79,6 ± 12,3		
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: Preparación de acuerdo al protocolo propuesto por Anitua et al. (PRGF Endoret, Sistema BITI, Vitoria, España).			
	Composición del plasma: Plasma rico en factor de crecimiento + cloruro de calcio (10%).			
	Protocolo de aplicación:			
	1) El tiempo desde el momento de la recogida de la sangre hasta el vendaje de la herida fue de 20-30 minutos.			
	2) El PRP se cubrió con un apósito de malla atraumático y un apósito secundario encima del primero.			
	Frecuencia del tratamiento: semanal.			
	Duración del tratamiento: 3 semanas.			
Duración seguimiento post-intervención: 3 meses.				
Técnicas concomitantes: NI.				
Comparador	Terapia tópica tradicional como povidona yodada, spray Olasol, Actovegin gel y materiales para el vendaje de heridas.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	35 / 44	4 / 37	p<0,05
	Tiempo para completar la curación de la herida (días)†	46,4 ± 2,3	> 60	p<0,05
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Reutter 1999[86]		
	País: Alemania.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Evaluar la eficacia de la aplicación tópica en heridas de factores de curación derivadas de plaquetas autólogas frente al placebo para lograr la cicatrización de la úlcera y mejorar la microangiopatía que rodea el área de la úlcera.		
Diseño	Estudio prospectivo con grupo control.		
	Contexto: NI.		
	Nº centros participantes: NI.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes.		
	Seguimiento (semanas)*: NI.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: NI.	
		Exclusión: NI.	
	Nº de pacientes reclutados: 15.		
	Nº de pacientes aleatorizados: NA.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	9	6
	Nº pacientes perdidos:	0	0
	Nº heridas evaluadas:	9	6
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 4 (26,7%).		
	Edad*: 68,33 ± 7,6 (NI).		
	Etiología de la herida: Úlceras venosas crónicas en miembro inferior.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	9	6
	Tamaño heridas (cm ²)†:	26,9 ± NI	34,7 ± NI
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, autólogo, no informa más.		
	Preparación del plasma: NI.		
	Composición del plasma: Plaquetas ricas en factor de crecimiento.		
	Protocolo de aplicación: NI.		
	Frecuencia del tratamiento: NI.		
	Duración del tratamiento: NI.		
	Duración seguimiento post-intervención: NI.		
	Técnicas concomitantes: Desbridamiento quirúrgico a todos los pacientes antes del tratamiento, y también en las siguientes visitas de control.		

	<p>Los pacientes fueron generalmente tratados de forma ambulatoria. Se pidió a los pacientes que lavaran la herida diariamente con solución salina estéril (NaCl 0,9%). La herida se mantenía durante 24 horas cubierta con un vendaje de compresión empapado en el llamado "Wund-dressing".</p>			
Comparador	NI			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Tiempo para completar la curación de la herida (días) [†]	91 (n=9)	154 (n=6)	
	Complicaciones: infección**	0 / 9	2 / 6	NI
	Dolor**	9 / 9	6 / 6	NI

NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total

Estudio	Saad 2011 [87]	
	País: Egipto.	
	Financiación: NI.	
Objetivo	Investigar la eficacia del plasma rico en plaquetas en la curación de las úlceras diabéticas crónicas en comparación con el plasma pobre en plaquetas.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.	
	Contexto: Departamento de Cirugía Plástica.	
	Nº centros participantes: 1.	
	Unidad de aleatorización: Pacientes.	
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.	
	Seguimiento (semanas)*: NI.	
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:
		<ol style="list-style-type: none"> 1) Edad entre 40 y 60 años. 2) Diabetes tipo I o tipo II controlada. 3) Recuento normal de plaquetas periféricas (> 150.000 / mm³).
		Exclusión:
		<ol style="list-style-type: none"> 1) Radioterapia o quimioterapia recibida en los 3 meses del estudio. 2) Niveles de albúmina sérica <2,5 g / dl o hemoglobina <10,5 mg / dl o recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / l. 3) Enfermedad vascular periférica. 4) Úlceras a nivel de tendones, ligamentos o hueso.
		Nº de pacientes reclutados: 24.
	Nº de pacientes aleatorizados: 24.	

		Grupo experimental	Grupo control	
	N° pacientes intervenidos:	12	12	
	N° pacientes perdidos:	NI	NI	
	N° heridas evaluadas:	NI	NI	
Características basales:				
N° hombres (%): NI.				
Edad*: NI.				
Etiología de la herida: Úlceras pie diabético.				
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° heridas evaluadas:	NI	NI	
	Tamaño heridas (cm ²):	10,25 ± NI	8,5 ± NI	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, fresco, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: 1) Se extraen 10cc de sangre venosa en un tubo con anticoagulante. 2) Tras la primera centrifugación se separa la sangre en glóbulos rojos (55% del volumen total), plasma pobre en plaquetas (40% del volumen total) y plasma rico en plaquetas (5% del volumen total). Después se transfiere el plasma a otro tubo sin anticoagulante y se sometió a un segundo centrifugado eliminando la mayor parte del PPP. 3) El PRP se mezcló con trombina bovina (0,2 ml/1cc PPR) y cloruro de calcio al 10% 0,1ml en el momento de la aplicación en una placa de Petri.			
	Composición del plasma: PRP, trombina bovina (0,2 ml por cada 1 cc de PRP) y cloruro de calcio al 10% (0,1 ml)			
	Protocolo de aplicación: 1) Aplicación del PRP 30 minutos después de la preparación. 2) Posteriormente se cubre con una gasa de vaselina y un apósito.			
	Frecuencia del tratamiento: semanal (2 veces a la semana).			
	Duración del tratamiento: 20 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: NI.			
	Técnicas concomitantes: Antes de aplicarse el concentrado de plaquetas la úlcera fue desbridada y limpiada con solución salina normal.			
	Comparador	Plasma pobre en plaquetas.		
	Resultados		G. Experimental	G. Control
Heridas crónicas completamente cicatrizadas**		12 / 12	9 / 12	NI
Tiempo para		80,5 ± NI	119,7 ± NI	p<0,005

	completar la duración de la herida (días) [†]			
--	--	--	--	--

NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total

Estudio	Saldamacchia 2004 [88]		
	País: Italia.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Analizar la eficacia del gel de plaquetas autólogo frente al tratamiento estándar para el tratamiento de úlceras crónicas del pie diabético.		
Diseño	Estudio prospectivo con grupo control.		
	Contexto: Clínica del pie diabético.		
	Nº centros participantes: 1.		
	Unidad de aleatorización: NA.		
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
	Seguimiento (semanas)*: NI.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión: paciente con úlceras de grado II / III de Wagner, durante al menos ocho semanas, sin signos de infección.	
		Exclusión: NI.	
	Nº de pacientes reclutados: 14.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 14.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	7	7
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	7	7
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 6 (42,9%).		
	Edad*: 59,6 ± 8,6 (NI).		
	Etiología de la herida: Úlceras diabéticas crónicas del pie.		
		Grupo experimental	Grupo control
Nº heridas evaluadas:	7	7	
Tamaño heridas (cm ²):	2,73 ± 1,56	1,7 ± 0,89	
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, autólogo, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma:		
	1) Extracción de sangre del paciente en el Centro de Transfusión.		
	2) Después de 2 centrifugados se obtuvo un plasma rico en plaquetas y un plasma pobre en plaquetas.		
3) A partir del plasma rico en plaquetas, se obtuvo el gel de plaquetas. La activación			

	fue por medio de gluconato de calcio y trombina autóloga.			
	Composición del plasma: Plasma rico en plaquetas, gluconato de calcio y trombina autóloga.			
	Protocolo de aplicación: NI.			
	Frecuencia del tratamiento: NI.			
	Duración del tratamiento: 5 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: NI.			
	Técnicas concomitantes: NI.			
Comparador	Solución salina.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	5 / 7	2 / 7	OR=6,2 (95%, IC 0,6-36,0; p=0,286)
	Área total epitelizada (cm ²)†	19,3 ± 11,7 (n=7)	0,8 ± 10,8 (n=7)	p=0,010
	Porcentaje de área de herida cicatrizada†	71,9 ± 22,5 (n=7)	9,2 ± 67,8 (n=7)	p=0,039
NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Scevola 2010 [90]	
	País: Italia.	
	Financiación: NI.	
Objetivo	Evaluar el efecto del tratamiento con plaquetas sobre las úlceras.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.	
	Contexto: Unidad de cirugía plástica del Hospital.	
	Nº centros participantes: 1.	
	Unidad de aleatorización: Heridas.	
	Unidad de análisis: Heridas.	
Seguimiento (semanas)*: 74 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:
		Exclusión:
1) Úlceras grado III, IV sin signos de infección, ni de necrosis y estables durante al menos 2 meses. 2) Pacientes ingresados y pacientes no hospitalizados. 1) Enfermedades metabólicas, endocrinas y del colágeno. 2) Cardiopatía isquémica. 3) Tratamiento con terapia inmunosupresora o con corticosteroides. 4) Obesidad, malignidad o fallo orgánico.		

	N° de pacientes reclutados: 13.			
	N° de pacientes aleatorizados: 13.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° pacientes intervenidos:	NI	NI	
	N° pacientes perdidos:	NI	NI	
	N° heridas evaluadas:	8	8	
	Características basales:			
	N° hombres (%): 10 (76,9%).			
	Edad*: NI.			
	Etiología de la herida: Úlceras por presión.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° heridas evaluadas:	8	8	
	Tamaño heridas (cm ²)†:	NI	NI	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , alogénico, congelado, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: El gel de plaquetas se prepara en una placa de Petri mezclando 4-8 ml de preparación de plaquetas concentradas, incluyendo al menos 2 x 10 ¹⁰ plaquetas, con 2-4 ml de plasma activado con cloruro de calcio. Congelación a -80° para almacenar.			
	Composición del plasma: 4-8 ml de preparación de plaquetas concentradas con 2-4 ml de plasma activado con cloruro de calcio.			
	Protocolo de aplicación: El gel es aplicado directamente en el lecho de la herida y se cubre con un apósito film semipermeable o esponja semipermeable de poliuretano Biatain Coloplast.			
	Frecuencia del tratamiento: 2 veces/semana.			
	Duración del tratamiento: 8 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 17 meses.			
	Técnicas concomitantes: NI.			
Comparador	Solución salina y apósito con gasa impregnada en yodoformo al 10%, o Espumas de Sodio/ Alginat, Cadexomer (apósito con polvo de yodo) y/o Terapia de cierre asistido por vacío.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Volumen total cicatrizado al final de la intervención (cm ³)†	2,46 ± 2,907 (n=8)	1,3125 ± 1,789 (n=8)	p=0,76
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE				

Estudio	Senet 2003[91]		
	País: Francia.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Determinar el efecto curativo de las plaquetas autólogas congeladas aplicadas tópicamente (FAP) en las úlceras venosas crónicas, en comparación con el efecto del placebo, y si el uso de FAP tópico modifica la expresión local del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), la interleucina 8 (IL-8) y el inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1) en el fluido de la herida.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado.		
	Contexto: Hospital.		
	Nº centros participantes: 1.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes.		
	Seguimiento (semanas)*: 16 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:	
		<ol style="list-style-type: none"> 1) Adultos de ambos sexos con úlceras venosas cutáneas crónicas de por lo menos 2 meses de duración. 2) Tamaño de la úlcera entre 3 y 50 cm². 3) Enfermedad venosa establecida. 4) Índice homolateral tobillo-brazo > 0,8 o pulsos periféricos presentes. 5) Recuento normal de plaquetas. 6) Hb > 11g / dL. 7) Álbúmina > 35 g / L. 	
	Exclusión:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Embarazo. 2) Alergia al apósito hidrocoloide. 3) Enfermedades sistémicas. 4) Tratamiento con citostáticos o corticosteroides. 5) Úlceras con tendones o huesos expuestos o infectados. 6) Mal cumplimiento de la terapia de compresión. 7) Serología positiva a sífilis, hepatitis B, hepatitis C, VIH. 8) Diabetes si la concentración de glucosa en la sangre es > 2 g / L. 	
		Nº de pacientes reclutados: 15.	
	Nº de pacientes aleatorizados: 15.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	8	7
	Nº pacientes perdidos:	1	1
	Nº heridas evaluadas:	8	7

	Características basales:			
	Nº hombres (%): 7 (46,7%).			
	Edad*: 72,3 ± NI (NI).			
	Etiología de la herida: Úlceras venosas crónicas en miembro inferior.			
	Grupo experimental	Grupo control		
Nº heridas evaluadas:	8	7		
Tamaño heridas (cm ²) [†] :	13,7 ± 7,9	0,9 ± 8,4		
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, autólogo congelado.			
	Preparación del plasma: Extracción de un volumen máximo de sangre de 7 ml/kg. Las plaquetas procedentes del PRP se volvieron a suspender suavemente en solución salina normal a una concentración final de 5 × 1000 / ml, la suspensión de plaquetas se dividió en alícuotas de 1 ml y se crióconservó a (-80°C).			
	Composición del plasma: NI.			
	Protocolo de aplicación: Lavado de herida con solución salina y aplicación del gel de plaquetas o del placebo, según el grupo, en la cantidad seleccionada mediante jeringa. Después se cubre con los apósitos hidrocoloides habituales, vendas de algodón y vendas elásticas.			
	Frecuencia del tratamiento: 3 veces/semana.			
	Duración del tratamiento: 12 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 4 semanas.			
	Técnicas concomitantes: Los pacientes recibieron tratamiento tópico y de presión estándar.			
	Comparador	Solución salina.		
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	1 / 8	1 / 7	p>0,05
	Complicaciones: infección**	1 / 8	0 / 7	NI
	Complicaciones: dermatitis**	2 / 8	2 / 7	NI
	Eventos adversos**	4 / 8	2 / 7	ns
NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Singh 2014 [92]
	País: India.
	Financiación: NI.

Objetivo	Evaluar la aplicación local de plasma rico en plaquetas frente a un apósito salino en la cicatrización de úlceras por presión.			
Diseño	Estudio prospectivo con grupo control.			
	Contexto: Centro de referencia de nivel terciario.			
	Nº centros participantes: 1.			
	Unidad de aleatorización: NA.			
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.			
Seguimiento (semanas)*: 31,98 ± 16,47 (26,07-80,39).				
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:		
		1) Lesión de la médula espinal con al menos dos úlceras de presión. 2) Úlceras por presión sin progreso con tratamientos convencionales. 3) Seguimiento mínimo de 6 meses. 4) Consentimiento informado firmado. 5) Edad mayor de 18 años. 6) Lesiones por debajo de C.		
	Criterios de selección:	Exclusión:		
		1) Úlcera por presión única. 2) Enfermedad maligna. 3) Lesión no traumática de la médula espinal.		
	Nº de pacientes reclutados: 25.			
	Nº de pacientes aleatorizados: NA.			
			Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:		25	25
	Nº pacientes perdidos:		NI	NI
	Nº heridas evaluadas:		25	25
	Características basales:			
	Nº hombres (%): 19 (76%).			
	Edad*: 36,84 ± 12,67 (NI).			
	Etiología de la herida: Úlceras por presión.			
		Grupo experimental	Grupo control	
Nº heridas evaluadas:		25	25	
Tamaño heridas (cm ²):		77,7 ± NI	22,84 ± NI	
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, autólogo fresco, <i>release</i> .			
	Preparación del plasma: Extracción de 30 cc de sangre del paciente, anticoagulación con fosfato citrato. Tras dos centrifugados se separa el PPP y el PRP. El PRP se activó con cloruro de calcio al 10%.			
	Composición del plasma: PRP con cloruro de calcio.			
	Protocolo de aplicación:			

	<p>Se aplica el PRP activado sobre la herida que se transforma en gel. Se cubre con gasa de vaselina no absorbente, se venda y se tapa con un paño transparente. Mínimo 10 aplicaciones.</p> <p>Frecuencia del tratamiento: 2 veces/semana.</p> <p>Duración del tratamiento: 5 semanas.</p> <p>Duración seguimiento post-intervención: ≥ 6 meses.</p> <p>Técnicas concomitantes: Limpieza con solución salina y desbridamiento si es necesario.</p>			
Comparador	Solución salina.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	9 / 25	NI / 25	NI
	Área total epitelizada (cm ²) [†]	45,05 ± NI	0,49 ± NI	NI
	Porcentaje de área de herida cicatrizada [†]	57,94 ± NI	2,36 ± NI	NI
	Complicaciones: infección**	0 / 25	4 / 13	NI
<p>NI: No se informa; NA: no aplicable; * Media±DE (rango); [†] Media±DE; ** eventos/total</p>				

Estudio	Stacey 2000 [93]	
	País: Australia.	
	Financiación: NI.	
Objetivo	Evaluar el efecto de la aplicación de gel de plaquetas autólogo en la cicatrización de úlceras venosas crónicas.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorio.	
	Contexto: Departamento de Cirugía.	
	Nº centros participantes: 1.	
	Unidad de aleatorización: Pacientes.	
	Unidad de análisis: Pacientes.	
Seguimiento (semanas)*: 39,13 ± NI (NI).		
Participantes	Crterios de selección:	Inclusión: Adultos de ambos sexos con úlcera venosa crónica demostrada.
		Exclusión: Cualquier paciente que no cumpla los criterios de inclusión.
	Nº de pacientes reclutados: 86.	
	Nº de pacientes aleatorizados: 86.	

		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº pacientes intervenidos:	42	44	
	Nº pacientes perdidos:	5	6	
	Nº heridas evaluadas:	42	44	
	Características basales:			
	Nº hombres (%): 36 (41,9%).			
	Edad*: Grupo experimental: 72 ± NI (NI) / Grupo control: 70 ± NI (NI).			
	Etiología de la herida: Úlceras venosas crónicas del miembro inferior.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	Nº heridas evaluadas:	42	44	
	Tamaño heridas (cm²)†:	5,06 ± 8,70	4,79 ± 8,24	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, congelado, lisado.			
	Preparación del plasma: El gel de plaquetas se prepara con 70 ml de sangre de cada paciente recogida en tubos de laboratorio con reactivo EDTA, esta muestra es centrifugada a 500 rpm durante 70 minutos para extraer el plasma rico en plaquetas.			
	Composición del plasma: PRP en gel.			
	Protocolo de aplicación: Se coloca la gasa del tamaño de la úlcera humedecida en gel (lo que proporcionaría 150 µl de la solución por cm²) o placebo según al grupo perteneciente, en la superficie de la úlcera. Se cubre con doble vendaje.			
	Frecuencia del tratamiento: 2 veces/semana.			
	Duración del tratamiento: Hasta la cicatrización de la úlcera o durante un período de 9 meses.			
	Duración seguimiento post-intervención: NI.			
	Técnicas concomitantes: NI sobre la herida.			
	NI.			
Comparador	NI.			
		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	33 / 42	34 / 44	NI
Eventos adversos**	0 / 42	0 / 44	NI	
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Steed 1996[94]		
	País: EEUU.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Determinar la recidiva de las úlceras tróficas del diabético que fueron curadas con uso tópico de factor de crecimiento proveniente de las plaquetas.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorio.		
	Contexto: Departamentos de Cirugía Vascul y Cicatrización de Heridas y Cirugía Plástica y Reconstructiva.		
	Nº centros participantes: 1.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
	Seguimiento (semanas)*: 108,6 ± NI (104,3-130,3).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:	
		1) Diabético con 1-3 úlceras neuropática en pie. 2) Presión parcial transcutánea de oxígeno ≥ 30mmHg.	
		Exclusión: Tener más de 3 úlceras diabéticas en pie.	
	Nº de pacientes reclutados: 36.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 18.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº pacientes intervenidos:	18	18
	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	NI	NI
	Características basales:		
	Nº hombres (%): NI.		
	Edad*: NI.		
	Etiología de la herida: Úlceras tróficas del pie diabético.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	NI	NI
Tamaño heridas (cm ²) [†] :	NI	NI	
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, alogénico, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma: Factor de crecimiento plaquetario homólogo procedente de un banco de donantes (estimulado mediante trombina) y mezclado con solución salina.		
	Composición del plasma: Preparación plaquetaria con trombina rica en factores de crecimiento.		
	Protocolo de aplicación: 1) Aplicación de la preparación plaquetaria en el lecho de la ulcera cubriéndose con		

	una gasa de algodón. 2) Después de 12 horas se añade solución salina.			
	Frecuencia del tratamiento: 1 vez/día.			
	Duración del tratamiento: 20 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 30 meses.			
	Técnicas concomitantes: desbridamiento.			
Comparador	Solución salina isotónica.			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	14 / 18	2 / 18	NI
	Recurrencias**	10 / 18	1 / 18	ns
NI: No se informa; ns: diferencia estadísticamente no significativa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Estudio	Steed 1992[95]		
	País: EEUU.		
	Financiación: NI.		
Objetivo	Evaluar la eficacia de la aplicación tópica del tratamiento CT-102 APST (fórmula homóloga de curación de heridas derivada de plaquetas) frente al placebo para el tratamiento de las úlceras neurotróficas del pie diabético.		
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.		
	Contexto: Clínicas de Preservación de Heridas.		
	Nº centros participantes: 2.		
	Unidad de aleatorización: Pacientes.		
	Unidad de análisis: Pacientes y heridas.		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:	
		1) Diabetes. 2) Úlcera de más de 8 semanas de duración. 3) Tensión transcutánea de oxígeno periférica > 30 mmHg. 4) Recuento de plaquetas > 100.000 / mm ³ .	
		Exclusión: Signos clínicos de infección.	
	Nº de pacientes reclutados: 13.		
	Nº de pacientes aleatorizados: 13.		
		Grupo experimental	Grupo control
Nº pacientes intervenidos:	7	6	

	Nº pacientes perdidos:	NI	NI
	Nº heridas evaluadas:	7	6
	Características basales:		
	Nº hombres (%): 9 (69,2%).		
	Edad*: 56,45 ± 12,65 (NI).		
	Etiología de la herida: Úlceras diabéticas neurotróficas del pie.		
		Grupo experimental	Grupo control
	Nº heridas evaluadas:	7	6
	Tamaño heridas (cm ²):	8,64 ± 4,58	4,12 ± 2,60
Intervención	Tipo de PRP: Banco de sangre, alogénico, fresco, <i>release</i> .		
	Preparación del plasma:		
	1) El CT-102 se preparó a partir de plaquetas de donantes extraídas por aféresis, con citrato como anticoagulante, se obtuvieron las plaquetas del PRP por centrifugación y se descartó el plasma pobre en plaquetas.		
	2) Las plaquetas se lavaron con una solución HEPES y se resuspendieron en PB a una concentración de 109 plaquetas / mm. Las plaquetas fueron entonces estimuladas para liberar el contenido de -gránulos con trombina (CT102 fue <0,005 U / ml).		
	3) El análisis de las muestras de lote se ensayaron para PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF- β (factor de crecimiento transformador- β) y PF-4 (factor 4 de plaquetas).		
	4) El CT-102 fue preparado y suministrado por Curative Technologies.		
	Composición del plasma: CT-102 APST (Curative Technologies, Setauket, NY) contenía múltiples factores de crecimiento incluyendo PDGF, PDAF (factor de angiogénesis plaquetaria derivada), EGF (factor de crecimiento epidérmico), PF-4, TGF- β , aFGF (factor de crecimiento ácido fibroblasto) y bFGF (factor de crecimiento fibroblasto básico).		
	Protocolo de aplicación:		
	Aplicación de una gasa impregnada con CT-102 en la úlcera, se cubrió con una gasa impregnada con vaselina para mantener la zona húmeda. A la mañana siguiente, se retiraba el vendaje y se aplicaba una gasa de algodón con solución salina a la herida durante las 12 horas siguientes.		
	Frecuencia del tratamiento: semanal.		
Duración del tratamiento: NI.			
Duración seguimiento post-intervención: 20 semanas.			
Técnicas concomitantes:			
Desbridamiento de las heridas.			
Todos los pacientes aplicaron una gasa de algodón con solución salina a la herida durante las 12 horas siguientes, después del tratamiento o placebo.			

Comparador	Solución salina			
Resultados		G. Experimental	G. Control	RR(IC 95%)/p-valor
	Heridas crónicas completamente cicatrizadas**	7 / 7	1 / 6	NI
	Porcentaje de área de herida cicatrizada†	94 ± NI	73 ± NI	p<0,02
	Volumen total cicatrizado al final de la intervención (cm³)†	6,033 ± 8,050 (n=7)	3,118 ± 2,848 (n=6)	p<0,05
	Complicaciones: infección**	0 / 7	0 / 6	NI

NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total

Estudio	Weed 2004[96]	
	País: EEUU.	
	Financiación: NI.	
Objetivo	Evaluar la capacidad del lisado plaquetario autólogo para facilitar la curación de heridas crónicas cutáneas.	
Diseño	Ensayo clínico aleatorio doble ciego.	
	Contexto: Departamento de dermatología.	
	Nº centros participantes: 1.	
	Unidad de aleatorización: Pacientes.	
	Unidad de análisis: Pacientes.	
Seguimiento (semanas)*: 24 ± NI (NI).		
Participantes	Criterios de selección:	Inclusión:
		Exclusión:

1) Adultos de ambos sexos con una úlcera crónica de la pierna y una evolución de al menos 8 semanas.
 2) Úlceras arteriales, venosas, neuropáticas o vasculares (vasos pequeños).
 3) Hb > 9,0 g / dl.
 4) Recuento de plaquetas > 100 x 10⁹ / L.

1) Angina o infarto de miocardio.
 2) Hipotensión sintomática.
 3) Insuficiencia cardiaca congestiva clase III o IV.
 4) Trastornos de la coagulación.

	5) Recuento de plaquetas <math> < 100 \times 10^9 / L </math>.			
	N° de pacientes reclutados: 26.			
	N° de pacientes aleatorizados: 26.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° pacientes intervenidos:	15	11	
	N° pacientes perdidos:	NI	NI	
	N° heridas evaluadas:	15	11	
	Características basales:			
	N° hombres (%): 15 (57,7%).			
	Edad*: 57,69 ± NI (NI).			
	Etiología de la herida: Mixta: 9; Multifactorial: 7; Neurotrófica: 5; Úlceras venosas: 3; Traumática: 1; Idiopática y úlcera de presión: 1.			
		Grupo experimental	Grupo control	
	N° heridas evaluadas:	15	11	
	Tamaño heridas (cm ²):	6,69 ± 11,29	5,67 ± 8,51	
Intervención	Tipo de PRP: <i>Home-made</i> , autólogo, congelado, lisado.			
	Preparación del plasma: Se recogió un promedio de 240 ml de plaquetas reducidas en leucocitos. Se recogieron aproximadamente $2,5 \times 10^{11}$ (será 10.000) plaquetas por paciente. Alícuotas de plaquetas y plasma en 12 viales que se congelaron a -18 ° C dentro de las 12 horas siguientes a la recogida.			
	Composición del plasma: Plaquetas reducidas en leucocitos.			
	Protocolo de aplicación: Se aplicó una capa delgada del producto sobre la herida y vendaje con gasa.			
	Frecuencia del tratamiento: 2 veces/día.			
	Duración del tratamiento: 12 semanas.			
	Duración seguimiento post-intervención: 12 semanas.			
	Técnicas concomitantes: Pre-intervención: se hizo cura húmeda con solución salina durante 12 semanas. Los pacientes cuyas úlceras no habían cicatrizado fueron asignados para recibir el tratamiento.			
	Comparador	Plasma pobre en plaquetas combinado con colágeno.		
	Resultados		G. Experimental	G. Control
Heridas crónicas completamente cicatrizadas**		9 / 15	4 / 11	RR(IC 95%)/p-valor p=0,68

	Área total epitelizada (cm ²) [†]	3,972 ± 8,922	3,945 ± 12,232	p=0,56
NI: No se informa; * Media±DE (rango); † Media±DE; ** eventos/total				

Anexo 9. Resultados del meta-análisis

Resumen de los resultados del meta-análisis				
Medida de resultado / subgrupo	Estudios	N	Método estadístico	Efecto estimado [IC95%]
Heridas crónicas completamente cicatrizadas				
Total	14	709	RR	1,68 [1,22, 2,31]
- ECAs	13	653	RR	1,81 [1,24, 2,64]
Úlceras de pie diabético	7	426	RR	1,50 [1,11, 2,01]
- ECAs	6	370	RR	1,66 [1,09, 2,52]
- 12 semanas	4	218	OR	2,56 [1,49, 4,39]
Úlceras venosas	2	101	RR	1,02 [0,81, 1,27]
- ECAs	2	101	RR	1,02 [0,81, 1,27]
Heridas crónicas mixtas	5	182	RR	2,64 [1,00, 6,97]
- ECAs	2	101	RR	1,02 [0,81, 1,27]
PRP activado mediante inductores de la coagulación	8	490	RR	1,97 [1,28, 3,02]
- ECAs	7	434	RR	2,35 [1,33, 4,18]
PRP activado de manera física	4	153	RR	1,03 [0,83, 1,28]
- ECAs	4	153	RR	1,03 [0,83, 1,28]
Área total epitelizada al final de la intervención (medida en cm2)				
Total	5	128	MD	-1,26 [-6,51, 3,99]

- ECAs	4	114	MD	-3,97 [-9,76, 1,83]
Úlceras de pie diabético	1	14	MD	1,85 [0,67, 3,03]
- ECAs	NA	NA	NA	NA
Úlceras venosas	1	58	MD	-0,83 [-19,87, 18,21]
- ECAs	1	58	MD	-0,83 [-19,87, 18,21]
Heridas crónicas mixtas	3	56	MD	-4,29 [-12,29, 3,71]
- ECAs	3	56	MD	-4,29 [-12,29, 3,71]
PRP activado mediante inductores de la coagulación	3	86	MD	3,58 [-13,83, 20,99]
- ECAs	2	72	MD	-5,98 [-12,28, 0,33]
PRP activado de manera física	2	42	MD	5,14 [-18,99, 29,27]
- ECAs	2	42	MD	5,14 [-18,99, 29,27]
Porcentaje de área de herida curada.				
Total	4	110	MD	54,82 [42,28, 67,37]
- ECAs	3	96	MD	54,36 [41,44, 67,27]
Úlceras de pie diabético	1	14	MD	62,70 [9,78, 115,62]
- ECAs	NA	NA	NA	NA
Úlceras venosas	1	58	MD	56,53 [39,00, 74,06]
- ECAs	1	58	MD	56,53 [39,00, 74,06]
Heridas crónicas mixtas	2	38	MD	51,78 [32,70, 70,86]
- ECAs	2	38	MD	51,78 [32,70, 70,86]

PRP activado mediante inductores de la coagulación	3	86	MD	55,79 [41,26, 70,33]
- ECAs	2	72	MD	55,23 [40,11, 70,34]
Volumen epitelizado (cm³)				
Total	2	29	MD	1,36 [-0,86, 3,58]
- ECAs	2	29	MD	1,36 [-0,86, 3,58]
Úlceras de pie diabético	1	13	MD	2,92 [-3,47, 9,30]
- ECAs	1	13	MD	2,92 [-3,47, 9,30]
Úlceras por presión	1	16	MD	1,15 [-1,22, 3,51]
- ECAs	1	16	MD	1,15 [-1,22, 3,51]
Tiempo para completar la curación de la herida				
Total	3	172	MD	-14,76 [-19,77, -9,75]
- ECAs	3	172	MD	-14,76 [-19,77, -9,75]
Úlceras de pie diabético	2	140	MD	-12,96 [-18,12, -7,81]
- ECAs	2	140	MD	-12,96 [-18,12, -7,81]
Heridas crónicas mixtas	1	32	MD	-44,80 [-65,91, -23,69]
- ECAs	1	32	MD	-44,80 [-65,91, -23,69]
Complicaciones de la herida: Infección				
Total	6	171	RR	0,36 [0,19, 0,69]
- ECAs	3	62	RR	0,69 [0,32, 1,50]
Úlcera de pie diabético	2	88	RR	0,43 [0,19, 0,97]

- ECAs	1	32	RR	0,63 [0,26, 1,50]
Úlceras venosas	2	30	RR	0,53 [0,10, 2,71]
- ECAs	1	15	RR	2,67 [0,13, 56,63]
Heridas por presión	1	38	RR	0,06 [0,00, 1,03]
- ECAs	NA	NA	NA	NA
Heridas crónicas mixtas	1	15	RR	0,44 [0,05, 3,85]
- ECAs	1	15	RR	0,44 [0,05, 3,85]
PRP activado mediante inductores de la coagulación	4	141	RR	0,33 [0,16, 0,68]
- ECAs	2	47	RR	0,59 [0,26, 1,33]
PRP activado de manera física	1	15	RR	2,67 [0,13, 56,63]
- ECAs	1	15	RR	2,67 [0,13, 56,63]
Complicaciones de la herida: dermatitis				
Total	2	87	RR	1,19 [0,27, 5,19]
- ECAs	2	87	RR	1,19 [0,27, 5,19]
Úlcera de pie diabético	1	15	RR	0,88 [0,16, 4,68]
- ECAs	1	15	RR	0,88 [0,16, 4,68]
Úlceras venosas	1	72	RR	2,41 [0,10, 57,35]
- ECAs	1	72	RR	2,41 [0,10, 57,35]
PRP activado mediante inductores de la coagulación	1	15	RR	0,88 [0,16, 4,68]

- ECAs	1	15	RR	0,88 [0,16, 4,68]
PRP activado de manera física	1	72	RR	2,41 [0,10, 57,35]
- ECAs	1	72	RR	2,41 [0,10, 57,35]
Eventos adversos				
Total	3	102	RR	0,57 [0,16, 2,01]
- ECAs	3	102	RR	0,57 [0,16, 2,01]
Úlceras de pie diabético	1	72	RR	0,28 [0,13, 0,63]
- ECAs	1	72	RR	0,28 [0,13, 0,63]
Úlceras venosas	1	15	RR	1,75 [0,45, 6,82]
- ECAs	1	15	RR	1,75 [0,45, 6,82]
Heridas crónicas mixtas	1	15	RR	0,44 [0,05, 3,85]
- ECAs	1	15	RR	0,44 [0,05, 3,85]
PRP activado mediante inductores de la coagulación	2	87	RR	0,30 [0,14, 0,63]
- ECAs	2	87	RR	0,30 [0,14, 0,63]
PRP activado por métodos físicos	1	15	RR	1,75 [0,45, 6,82]
- ECAs	1	15	RR	1,75 [0,45, 6,82]
N: número de participantes; RR: Risk ratio; MD: Mean Difference				

Anexo 10. Perfiles de evidencia GRADE

PRP vs tratamiento estándar

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Heridas crónicas completamente cicatrizadas												
13	ECA's	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	227/347 (65,4%)	124/306 (40,5%)	RR 1,81 (1,24 a 2,64)	328 más por 1.000 (de 97 a 665)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICO

Área total epitelizada en cm²												
4	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	60	54	-	MD -3,97 (de -9,76 a 1,83)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
% de área de herida cicatrizada												
3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	49	47	-	MD 54,36 (de 41,44 a 67,27)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Volumen total cicatrizado al final de la intervención (cm³)												
2	ECA	muy serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15	14	-	MD 1,36 (-0,86 a 3,58)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICO
Tiempo para completar la curación de la herida (días)												

3	ECA's	serio ^f	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	87	85	-	MD - 14,76 (de -19,77 a -9,75)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Complicaciones: Infecciones												
3	ECA's	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	7/32 (21,9%)	10/30 (33,3%)	RR 0,69 (0,32 a 1,50)	103 menos por 1.000 (de 167 a -227)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICO
Complicaciones: dermatitis												
2	ECA's	serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	3/48 (6,3%)	2/39 (5,1%)	RR 1,19 (0,27 a 5,19)	10 más por 1.000 (de -37 a 215)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICO

Eventos adversos												
3	ECAs	serio ^h	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11/56 (19,6%)	21/46 (45,7%)	RR 0.57 (0,16 a 2,01)	196 menos por 1.000 (de -383 a 461)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. En seis estudios no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en nueve estudios sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, en cinco estudios no se cegó a los pacientes, en cuatro no lo hicieron con los profesionales y en dos con los evaluadores. Dos estudios presentaron un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y otros dos estudios en la medición del resultado
- b. Se detectaron amplios intervalos de confianza, heterogeneidad por tipo de herida así como por método de liberación de factores de crecimiento de las plaquetas
- c. Se detectaron amplios intervalos de confianza
- d. En un estudio no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en dos estudios sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, en un estudio no cegaron a los pacientes, en dos no lo hicieron con los profesionales y en uno con los evaluadores. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados.
- e. Los estudios no aportaron información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización o la ocultación de la misma. No realizaron cegamiento o no lo informaron y un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados
- f. Un estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y los tres estudios no aportan información sobre la ocultación de la misma, en un estudio no realizan cegamiento de los profesionales, en dos de los pacientes y en dos estudios no se realiza o no se informa de cegamiento de los evaluadores. Un estudio presentó un alto riesgo en la medición del resultado
- g. Un estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y la ocultación de la misma, en un estudio no realizan cegamiento de los profesionales, y un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y en la medición del resultado
- h. Un estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización, un estudio no aporta información sobre la ocultación de la misma, dos estudios no realizan cegamiento de los profesionales y uno de los pacientes. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y otro en la medición del resultado

PRP vs tratamiento estándar – Pie diabético

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Heridas crónicas completamente cicatrizadas												
6	ECAs	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	127/192 (66,1%)	76/178 (42,7%)	RR 1,66 (1,09 a 2,52)	282 más por 1.000 (de 38 a 649 más)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Volumen total cicatrizado al final de la intervención (cm ³)												

1	ECA	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7	6	-	MD 2,92 (de -3,47 a 9,3)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Tiempo para completar la curación de la herida (días)												
2	ECAs	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	71	69	-	MD -12,96 (de -18,12 a -7,81)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Complicaciones: Infecciones												
1	ECA	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/16 (31,3%)	8/16 (50,0%)	RR 0,63 (0,26 a 1,50)	185 menos por 1.000 (de 250 a -370)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Complicaciones: dermatitis												

1	ECA	serio °	no es serio	no es serio	serio †	ninguno	2/8 (25,0%)	2/7 (28,6%)	RR 0,88 (0,16 a 4,68)	34 menos por 1.000 (de -240 a 1.000)	⊕⊕⊕⊖ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
1	ECA	serio °	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/40 (15,0%)	17/32 (53,1%)	RR 0,28 (0,13 a 0,63)	383 menos por 1.000 (de -197 a -462)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. En dos estudios no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en cinco estudios sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, en cuatro estudios no se informó o no se cegó a los pacientes, en los seis estudios no se informó o no se cegó a los profesionales y en dos no se informó del cegamiento de los evaluadores. Un estudio presenta un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y otros dos estudios en la medición del resultado
- b. El estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización o la ocultación de la misma y no realizaron ningún tipo de cegamiento.
- c. Un estudio no aporta información sobre la ocultación de la generación de la secuencia de aleatorización, dos estudios no realizan cegamiento de los profesionales y uno de los pacientes. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y en la medición del resultado
- d. El estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de ocultación de la generación de la secuencia de aleatorización, no se realiza cegamiento de los pacientes y no se informa de cegamiento de los profesionales
- e. En el estudio no realizan cegamiento de los profesionales y presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y en la medición del resultado
- f. Se observa un amplio intervalo de confianza
- g. El estudio no realiza cegamiento de los profesionales y presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y en la medición del resultado

PRP vs tratamiento estándar – Úlceras venosas

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Heridas crónicas completamente cicatrizadas												
2	ECA	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	34/50 (68,0%)	35/51 (68,6%)	RR 1,02 (0,81 a 1,27)	14 más por 1.000 (de -130 a 185)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Área total epitelizada en cm ²												

1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	29	29	-	MD -0,83 (de -19,87 a 18,21)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<p>% de área de herida cicatrizada</p>												
1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	29	29	-	MD 56.53 (de 39 a 74,06)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
<p>Complicaciones: Infecciones</p>												
1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/8 (12,5%)	0/7 (0,0%)	RR 2,67 (0,13 a 56,63)	0 menos por 1.000	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<p>Complicaciones: dermatitis</p>												

1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/40 (2,5%)	0/32 (0,0%)	RR 2,41 (0,10 a 57,35)	0 menos por 1.000	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos												
1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/8 (50,0%)	2/7 (28,6%)	RR 1,75 (0,45 a 6,82)	214 más por 1.000 (de 157 menos a 1.000 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Ci: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media

Explicaciones:

- a. En los dos estudios no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en uno sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, un estudio no informa sobre el proceso de cegamiento
- b. Se detectó un amplio intervalo de confianza

PRP vs tratamiento estándar – Úlceras por presión

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Volumen total cicatrizado al final de la intervención (cm³)												
1	ECA	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8	8	-	MD 1,15 (de -1,22 a 3,51)	⊕⊕⊖⊖ BAJA	CRÍTICO
CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media Explicaciones: a. El estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización o la ocultación de la misma y no se realizaron cegamiento de ningún tipo.												

PRP activado mediante inductores de la coagulación vs tratamiento estándar

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N°estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Heridas crónicas completamente cicatrizadas												
7	ECAs	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	161/228 (70,6%)	78/206 (37,9%)	RR 2,35 (1,33 a 4,18)	511 más por 1.000 (de 125 a 1.000)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
Área total epitelizada en cm ²												

2	ECAs	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36	36	-	MD -5,98 (de -12,28 a 0,33)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<p>% de área de herida cicatrizada</p>												
2	ECAs	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	36	36	-	MD 55,23 (de 4,11 a 70,34)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<p>Tiempo para completar la curación de la herida (días)</p>												
2	ECAs	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	71	69	-	MD -12,96 (de -18,12 a -7,81)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
<p>Complicaciones: Infecciones</p>												

2	ECAs	serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	6/24 (25,0%)	10/23 (43,5%)	RR 0,59 (0,26 a 1,33)	178 menos por 1.000 (de 143 más a 322 menos)	⊕⊕⊕⊖ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos												
2	ECAs	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^e	ninguno	7/48 (14,6%)	19/39 (48,7%)	RR 0,30 (0,14 a 0,63)	341 menos por 1.000 (de 180 menos a 419 menos)	⊕⊕⊕⊖ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. En dos estudios no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en seis estudios sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, en cinco estudios no se informó o no se cegó a los pacientes, en los siete no se informó o no se cegó a los profesionales y en cuatro a los evaluadores. Dos estudios presentaron un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados y otros dos estudios en la medición del resultado
- b. En un estudio no se aportó información sobre la ocultación del proceso de generación de la secuencia de aleatorización . En cuanto al cegamiento, en un estudio no cegaron a los pacientes, en dos no lo hicieron con los profesionales y en uno con los evaluadores. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados
- c. Un estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de ocultación de la generación de la secuencia de aleatorización, en los dos estudios no realizan cegamiento de los profesionales y en uno de los pacientes. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva y en la medición del resultado
- d. En un estudio no se aportó información sobre los detalles del proceso de generación de la secuencia de aleatorización y en dos estudios sobre la ocultación de la misma. En cuanto al cegamiento, en los dos estudios no informaron o no cegaron a los pacientes y a los profesionales y en uno a los evaluadores. Un estudio presentó un alto riesgo de notificación selectiva de los resultados.
- e. Se detectaron amplios intervalos de confianza
- f. Un estudio no aporta información sobre los detalles del proceso de ocultación de la generación de la secuencia de aleatorización, en los dos estudios no realizan cegamiento de los profesionales y uno de los pacientes y de los evaluadores. Los dos estudios presentan un alto riesgo en la medición del resultado y uno de ellos en la notificación selectiva de los resultados también

PRP activado de manera física vs tratamiento estándar

Perfil de Evidencia GRADE												
Evaluación de la calidad							N° de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
N° estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	PRP	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Heridas crónicas completamente cicatrizadas												
4	ECAs	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	47/82 (57,3%)	42/71 (59,2%)	RR 1,03 (0,83 a 1,28)	18 más por 1.000 (de -101 a 166)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Área total epitelizada en cm ²												

2	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	24	18	-	MD 5,14 (de -18,99 a 29,27)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
---	-----	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	--------------------------------	------------------	---------

Complicaciones: Infecciones

1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	1/8 (12,5%)	0/7 (0,0%)	RR 2,67 (0,13 a 56,63)	0 menos por 1.000	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
---	-----	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	------------	---------------------------	-------------------	------------------	---------

Eventos adversos

1	ECA	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	4/8 (50,0%)	2/7 (28,6%)	RR 1,75 (0,45 a 6,82)	214 más por 1.000 (de -157 a 1.000)	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRÍTICO
---	-----	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio; MD: Diferencia media

Explicaciones:

a. Se detectó un amplio intervalo de confianza

Anexo 7. Marco GRADE de la evidencia a las recomendaciones (EtD)

Pregunta

¿Debería usarse Plasma rico en plaquetas vs tratamiento estándar (usual care) para pacientes con heridas crónicas y complejas?

Detalles de la pregunta (formato pico)

Población: Pacientes con heridas crónicas y complejas

Intervención: Plasma rico en plaquetas

Comparador: Tratamiento estándar (usual care)

Medidas de resultado: Heridas crónicas completamente cicatrizadas; Área total epitelizada en cm²; % de área de herida cicatrizada; Volumen total epitelizado al final de la intervención (cm³); Tiempo para completar la curación de la herida (días); Complicaciones: dermatitis, infecciones; Eventos adversos; Ratio de coste-efectividad.

Setting: cartera de servicios del sistema nacional de salud

Perspectiva: perspectiva de la población

Antecedentes:

Un gran número de heridas no curan o requieren mucho tiempo para cicatrizar, evolucionando a la cronicidad. Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea. Por su base etiológica multicomponente, las úlceras crónicas constituyen un problema importante para la salud y la calidad de vida de los pacientes y, en muchos casos, pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen. Se han propuesto nuevos tratamientos para lograr la regeneración tisular de las heridas crónicas. Entre las intervenciones biológicas en fase de investigación está el plasma rico en plaquetas (PRP). Actualmente, todavía hay incertidumbre acerca de la seguridad, efectividad y coste-efectividad del PRP para promover la cicatrización de las heridas crónicas y qué tipos de heridas crónicas pueden beneficiarse más de su uso.

Evaluación

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEM	<p>Is the problem a priority?</p> <p>No Probably no Probably yes Yes</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>Las heridas crónicas afectan a alrededor del 1% de la población europea.</p> <p>Por su cuadro etiológico multicomponente, las úlceras crónicas constituyen un problema importante para la salud y, en muchos casos, pueden agravar el pronóstico de las distintas patologías que padecen.</p> <p>Las úlceras crónicas producen gran incapacidad, morbilidad y disminuyen la calidad de vida de los pacientes que las padecen; adicionalmente tienen repercusiones en el ámbito psicológico, físico, laboral y un elevado coste social y económico.</p>	
DESIRABLE EFFECTS	<p>How substantial are the desirable anticipated effects?</p> <p>Trivial Small Moderate Large</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>Nuestra revisión sistemática de estudios primarios publicados hasta febrero del 2017 incluyó 16 ECA y cuatro estudios observacionales controlados, con un número total de 1.245 participantes.</p> <p>Los resultados de efectividad mostraron que el tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar de las heridas crónicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la probabilidad de curación de la herida crónica - Aumenta el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención - Reduce el tiempo empleado para la curación de la herida 	
UNDESIRABLE EFFECTS	<p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p> <p>Large Moderate Small Trivial</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>Los resultados de seguridad mostraron que el tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar de las heridas crónicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No presenta diferencias en el riesgo de complicaciones: dermatitis o infecciones - No presenta diferencias en el riesgo de eventos adversos <p>En pacientes con pie diabético, los resultados de efectividad mostraron que el tratamiento con PRP frente al tratamiento estándar de las heridas crónicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la probabilidad de curación de la herida crónica - Aumenta el área total epitelizada y el porcentaje de área de herida epitelizada al final de la intervención - Reduce el tiempo empleado para la curación de la herida 	
QUALITY OF EVIDENCE	<p>What is the</p>	<p>La calidad global de la evidencia ha sido</p>	

	<p>overall certainty of the evidence of effects?</p> <p>Very low Low Moderate High</p> <p>No included studies</p>	<p>considera baja.</p>	
<p>VALUES</p>	<p>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p> <p>Important uncertainty or variability Possibly important uncertainty or variability Probably no important uncertainty or variability No important uncertainty or variability</p>	<p>Se realizó una consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés llevada a cabo a personas con heridas crónicas, obteniéndose un total de 10 respuestas.</p> <p>Los componentes del grupo de trabajo también valoraron individualmente cada desenlace.</p> <p>Asimismo, se realizó una revisión de la literatura sobre este aspecto.</p> <p>No se encontraron diferencias importantes en cuanto a la calificación de las variables con las diferentes metodologías empleadas.</p> <p>El grupo de trabajo, teniendo en cuenta ambas consultas y la bibliografía, consideró como desenlaces críticos: la proporción de heridas crónicas completamente cicatrizadas, el área total epitelizada, el volumen total cicatrizado, el porcentaje de área de herida curada, el tiempo para completar la curación de la herida, las complicaciones de la herida, los eventos adversos, el dolor en la herida y la calidad de vida relacionada con la salud.</p>	
<p>BALANCE OF EFFECTS</p>	<p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p> <p>Favors the comparison Probably favors the comparison Does not favor either the intervention or the comparison Probably</p>		

	<p>favors the intervention Favors the intervention</p> <p>Varies Don't know</p>		
RESOURCES REQUIRED	<p>How large are the resource requirements (costs)?</p> <p>Large costs Moderate costs Negligible costs and savings Moderate savings Large savings</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>De acuerdo al análisis propio realizado para las úlceras de pie diabético, el escenario hipotético, en el que el tratamiento con PRP sustituiría el tratamiento estándar en todos los pacientes con úlcera del pie diabético, tendría un impacto anual de más de 75 millones de Euros, aunque evitaría múltiples casos de infecciones y amputaciones y consecutivamente ahorraría costes de estas complicaciones. El escenario a los 5 años, que simula una introducción paulatina del PRP en la práctica clínica, hasta llegar a un 50% de aceptación, tendría impacto neto de 112,6 millones de Euros, evitando casi 9.500 infecciones y 1.190 amputaciones. Sería necesario repetir este análisis con unos precios del PRP pactados entre el SNS y los fabricantes.</p>	<p>El análisis de impacto presupuestario simuló una sustitución del tratamiento estándar por el tratamiento con PRP en todos los pacientes con úlcera del pie diabético. Sin embargo, entre el 75 y el 80 % de las úlceras de la extremidad inferior son de etiología venosa. Asimismo, el análisis propio fue realizado incluyendo el precio de los kits comerciales (174€). Sin embargo, el coste del sistema abierto es considerablemente más bajo (en el GE se sugiere que en 2014 el precio se encontraba en torno a 50€).</p>
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	<p>What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p> <p>Very low Low Moderate High</p> <p>No included studies</p>	<p>Existe muy poca evidencia sobre el uso de recursos durante el tratamiento con PRP.</p>	<p>Es probable que el tratamiento con PRP es más costoso que el tratamiento estándar, pero existe incertidumbre sobre algunos parámetros, como el precio de los kits desechables o protocolos estandarizados e universalmente utilizados tanto para el tratamiento estándar como con PRP. El coste del sistema abierto es considerablemente más bajo (en el GE se sugiere que en 2014 el precio estaba en torno a 50€).</p>
COST EFFECTIVENESS	<p>Does the cost-effectiveness of the intervention favour the intervention or the</p>	<p>Se identificaron tres evaluaciones económicas completas que estimaron el coste-efectividad del PRP en diferentes tipos de heridas crónicas. Los tres estudios concluyeron que el tratamiento con PRP es coste-efectivo frente a cuidados habituales, sin embargo, todos</p>	<p>El análisis de coste-efectividad se ha realizado con kit comerciales. Si el precio del kit comercial disminuye su precio a 124€, el tto. con</p>

	<p>comparison?</p> <p>Favors the comparison Probably favors the comparison Does not favor either the intervention or the comparison Probably favors the intervention Favors the intervention</p> <p>Varies No included studies</p>	<p>los estudios presentan limitaciones de calidad metodológica. Por lo tanto, sus resultados no se pueden transferir al contexto del sistema sanitario de nuestro país.</p> <p>En el análisis de coste-efectividad propio para el pie diabético, la efectividad de los tratamientos fue estimada a través de un meta-análisis efectuado para este informe (71,5% con PRP vs. 54,2% con tratamiento estándar) y los recursos fueron valorados con costes unitarios españoles, expresados en Euros de 2017.</p> <p>Para el caso base, en el que el precio del PRP fue establecido en 174€/sesión, el tratamiento con PRP resultó 597€ más caro y aportó 0,0143 años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados por paciente. La ratio coste-efectividad incremental (RCEI) fue estimada en 41.800 €/AVAC, que está por encima del umbral de aceptabilidad recientemente estimado para España. El análisis de sensibilidad reveló que los resultados son sensibles a los valores de la efectividad de los tratamientos y al precio unitario del PRP.</p> <p>Con una bajada del precio del PRP a 124€, la RCEI caería a 3.550 €/AVAC, resultando el tratamiento con PRP altamente coste-efectivo.</p>	<p>PRP resultaría dominante (ahorraría costes y sería más efectivo) que el tto. estándar.</p>
<p>EQUITY</p>	<p>What would be the impact on health equity?</p> <p>Reduced Probably reduced Probably no impact Probably increased Increased</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>No se identificó evidencia disponible respecto a la equidad</p>	<p>En pacientes con pie diabético son frecuentes las amputaciones y la presencia de dificultades de movilidad relacionadas con sus úlceras.</p> <p>El paciente en tratamiento con la cura estándar debe acudir entre dos y tres veces a la semana a su centro médico. Sin embargo, el paciente en tratamiento con PRP disminuye las visitas al médico a la semana, lo que puede repercutir en esos pacientes.</p>
<p>ACCEPTABILITY</p>	<p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p> <p>No</p>	<p>Se identificaron evidencias indirectas respecto a la aceptabilidad de la tecnología por parte de las partes interesadas.</p> <p>Algunos pacientes, Testigos de Jehová, podrían rechazar el tratamiento por motivos religiosos.</p>	<p>Los profesionales sanitarios y los cuidadores reducirían la carga de cuidado que supone para ellos el tratamiento de las heridas crónicas.</p>

	<p>Probably no Probably yes Yes</p> <p>Varies Don't know</p>		<p>En cuanto a los pacientes, la aceptabilidad viene indicada por el hecho de que los resultados considerados como críticos para la toma de decisión por parte del grupo de trabajo del presente informe coinciden con las reportadas por los pacientes en los estudios encontrados.</p>
FEASIBILITY	<p>Is the intervention feasible to implement?</p> <p>No Probably no Probably yes Yes</p> <p>Varies Don't know</p>	<p>No se identificó evidencia disponible respecto a la aplicabilidad (factibilidad de la implementación) de la tecnología.</p>	<p>Tal y como establece la AEMPS, en el caso de los kits o comerciales, en principio, los facultativos no tienen que acreditar otro tipo de garantías relacionadas con la producción del «plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados» más allá de las que les fueran exigidas en relación con el uso de acuerdo a las instrucciones de cada sistema comercial.</p> <p>Si se emplea un sistema abierto (home-made), el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad por parte de las autoridades competentes, las cuales deberán verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas y de la AEMPS han establecido unos criterios en el seno del Comité Técnico de Inspección que deben cumplir las instalaciones en las que se obtenga «plasma autólogo y sus</p>

			<p>fracciones, componentes o derivados» mediante técnica abierta.</p> <p>Por otro lado, el responsable del tratamiento con PRP (personal de enfermería) debe tener experiencia previa en su aplicación y/o conocimiento de la tecnología. Se podrían añadir módulos específicos sobre el tratamiento con PRP a su formación habitual sobre la curación de heridas.</p>
--	--	--	--

Resumen de juicios

	JUICIO						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

CONCLUSIONES

¿Debería usarse Plasma rico en plaquetas vs tratamiento estándar (usual care) para pacientes con heridas crónicas y complejas?

RECOMENDACIÓN

Con la evidencia disponible en el momento de la elaboración de este informe y utilizando la disponibilidad a pagar habitual utilizada para valorar los resultados de este tipo de estudios en España, se sugiere la inclusión del uso de PRP para el tratamiento de las heridas de pie diabético, siempre y cuando el sistema de PRP no supere 124€. (Recomendación: CONDICIONAL).

De acuerdo a la escasa evidencia disponible, no es posible hacer una recomendación sobre la implementación del PRP para el tratamiento de heridas crónicas y complejas de otra etiología.

