



REVISIÓN

Medicina regenerativa en el cuidado de las úlceras del pie diabético. Una Revisión Sistemática

Regenerative medicine in the care of diabetic foot ulcers. A Systematic Review

Conrado Jorge-Finnigan^{1,2}
Marta Celorio San Miguel³
Saray Rodríguez-García^{4,5}
Ana B. Dueñas-Pérez⁶
Elena Jiménez-Callejo⁷
Diego Fernández-Lázaro^{8,*}

¹Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Soria (CAUSO), Sistema de Salud de Castilla y León, 42005 Soria, España.

²Departamento Anatomía y Radiología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, 42004 Soria, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Línea de la Concepción, 11300 La Línea de la Concepción, España.

⁴Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Soria (CAUSO), Sistema de Salud de Castilla y León, 42005 Soria, España.

⁵Departamento Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, 42004 Soria, España.

⁶Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Soria (CAUSO), Sistema de Salud de Castilla y León, 42005 Soria, España.

⁷Servicio de Calidad y Seguridad del Paciente, Complejo Asistencial Universitario de Soria (CAUSO), Sistema de Salud de Castilla y León, 42005 Soria, España.

⁸Área de Histología y Grupo de Investigación en Neurobiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, 47005 Valladolid, España.

* Autor de correspondencia: Diego Fernández-Lázaro. Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Valladolid, Campus de Soria, 42004 Soria, España. diego.fernandez.lazaro@uva.es <https://orcid.org/0000-0002-6522-8896>

<https://doi.org/10.6018/eglobal.652041>

elocation-id: e652041

Received: 27/02/2025

Accepted: 18/05/2025

RESUMEN

Introducción: La pluripotencialidad de las células madre (CM) y del plasma rico en plaquetas (PRP) los convierte en posibles candidatos para acelerar los procesos de reparación tisular de lesiones como las úlceras del pie diabético (UPD).

Objetivo: Nuestro objetivo fue evaluar la evidencia actual sobre los beneficios de la terapia con CM y/o PRP de las UPD que no responden a tratamiento convencional.

Método: Con base a las *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), revisamos sistemáticamente estudios originales publicados en los últimos 5 años e indexados en Web of Science, Scopus, CUIDEN y PubMed para evaluar los efectos de las CM y/o PRP sobre los marcadores cutáneos, tiempo de cicatrización y efectos adversos en UPD. El estudio fue registrado en PROSPERO (#CRD 42024537847).

Resultados: Entre 107 registros identificados en la búsqueda, 5 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Las UPD tratadas con PRP administrado tópicamente o mediante inyección intralesional consiguieron una reducción significativa ($p < 0,05$) del área de la úlcera/herida. La tasa global de curación mejoró significativamente ($p < 0,05$) tras la aplicación de CM. El tratamiento con CM fue capaz de reducir de forma no significativa ($p > 0,05$) la tasa de amputación. Los procesos de epitelización o cicatrización no experimentaron cambios significativos ($p > 0,05$) tras el uso de PRP o CM. No se reportaron efectos adversos graves.

Conclusiones: La terapia celular con CM y/o PRP sobre las UPD que no cicatrizan con tratamiento convencional es una opción terapéutica segura y eficaz.

Palabras Clave: Diabetes Mellitus; Úlceras del Pie Diabético; Medicina Regenerativa, Plasma Rico en Plaquetas; Células Madre.

ABSTRACT

Introduction: The pluripotency of stem cells (SC) and platelet-rich plasma (PRP) makes them potential candidates to accelerate tissue repair processes in lesions such as diabetic foot ulcers (DFU).

Objective: Our objective was to evaluate the current evidence on the benefits of healing DFUs that do not respond to conventional treatment with SC and/or PRP.

Method: Based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), we systematically review original studies published in the last 5 years and indexed in Web of Science, Scopus, CUIDEN, and PubMed to evaluate the effects of SC and/or PRP on skin markers, healing time and adverse effects in DFU. The study was registered in PROSPERO (CRD 42024537847).

Results: Among 107 records identified in the search, 5 studies met the inclusion criteria. DFUs treated with topically administered PRP or intralesional injection achieved a significant ($p < 0,05$) reduction in ulcer/ wound area. The overall cure rate improved significantly ($p < 0,05$) after the application of SC. Treatment with SC was able to reduce the amputation rate non-significantly ($p > 0,05$). The epithelialization or healing processes did not experience significant changes ($p > 0,05$) after the use of PRP or SC. No serious adverse effects were reported.

Conclusion: Cell therapy with SC and/or PRP on DFUs that do not heal with conventional treatment is a safe and effective therapeutic option.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot Ulcers; Regenerative Medicine, Platelet Rich Plasma; Stem Cells.

INTRODUCTION

La diabetes *mellitus* (DM) es un desorden metabólico crónico caracterizado por la aparición de hiperglucemia como consecuencia de la producción insuficiente de insulina o por la resistencia endógena a la acción de la misma⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la considera como un grave problema de salud pública mundial por ser el trastorno endocrinológico más común⁽²⁾. La Federación Internacional de Diabetes (FID) cifra en 500 millones de personas con DM y estima que en el año 2040 estas cifras se incrementen incluso hasta los 800 millones⁽³⁾. El 10,6% de la población adulta mundial padece intolerancia a la glucosa, lo que la sitúa en un alto riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2; en España la prevalencia de la diabetes es del 14,8% siendo la segunda tasa más alta de Europa. El gasto sanitario relacionado con la DM en España es de alrededor de 15.500 millones de dólares, situándose así en el grupo de los 10 países con mayor gasto sanitario destinado a esta enfermedad⁽⁴⁾. La DM puede presentar tanto complicaciones agudas como crónicas, incluyéndose entre estas últimas las úlceras de pie diabético (UPD) cuya etiopatogenia es multifactorial situándose la neuropatía, traumatismo, infección secundaria y la vasculopatía como factores principalmente implicados⁽⁵⁾.

Las UPD son la principal causa de amputaciones no traumáticas y una de las complicaciones más incapacitantes para el paciente con DM⁽⁶⁾. Existen factores de riesgo como la edad, duración de la DM, tabaquismo, obesidad, hipertensión, índice tobillo-brazo (ITB) bajo o el ratio neutrófilos/linfocitos (NLR) elevada que están estrechamente relacionados con la aparición de UPD⁽⁷⁾ y también determinan su gravedad. Se calcula que aproximadamente un 16% de los diabéticos padecerá una UPD a lo largo de su vida, y que en torno al 85% de ellas habrían sido potencialmente evitables⁽⁸⁾.

Se estima que cada 30 segundos se realiza una amputación de miembros inferiores en algún lugar del mundo como consecuencia de la DM. Los tratamientos convencionales fallidos pueden dar lugar hasta el 20% de estas amputaciones, incrementándose así la morbilidad y el deterioro de la calidad de vida del enfermo⁽⁹⁾.

La capacidad de cicatrización en los pacientes diabéticos se ve condicionada por la disrupción de los mecanismos angiogénicos⁽¹⁰⁾, el aumento de los procesos inflamatorios y la alteración de la remodelación del tejido por la disminución en la síntesis y liberación de factores de crecimiento⁽¹¹⁾. Además, los estados hiperglucémicos incrementan el estrés oxidativo lo que afecta negativamente a la cicatrización de la herida⁽¹²⁾. Los factores antes mencionados alteran alguna o varias de las etapas de la cicatrización impidiéndose así la reparación completa del tejido dañado incluso cuando se han proporcionado los cuidados y tratamientos adecuados⁽¹³⁾. Por este motivo se buscan intervenciones terapéuticas innovadoras con el fin de tratar las UPD que no responden a tratamiento convencional y evitar así en lo posible sus consecuencias más graves ya que suponen un problema de calidad de vida para los pacientes y un reto económico para los sistemas de salud⁽¹⁴⁾. En este sentido, la medicina regenerativa abarca una nueva área emergente de las ciencias médicas que implica la restauración funcional de los tejidos u órganos causados por lesiones graves o enfermedades crónicas. Actualmente, existen dos tecnologías en competencia que pueden reparar y restaurar los tejidos dañados: las terapias basadas en el plasma rico en plaquetas (PRP) y las basadas en las células madre (CM)⁽¹⁵⁾.

La administración tópica de factores de crecimiento mediante PRP o terapia con CM en el tratamiento de las UPD es considerado como complementario o de rescate cuando ha fracasado el abordaje convencional⁽¹⁶⁾. La terapia celular, usada como apósito biológico en el manejo de úlceras crónicas vasculares en extremidades inferiores rebeldes a otros tratamientos, se ha mostrado prometedora⁽¹⁷⁾. Permite la reparación tisular tras el trasplante de poblaciones de CM que tienen la capacidad de autorrenovarse y dar lugar a varios tipos de células maduras funcionales denominadas “unidades de regeneración tisular”⁽¹⁸⁾. La pluripotencialidad de las CM las convierte en potenciales candidatas para la reparación tisular gracias a la secreción de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento⁽¹⁹⁾. Las CM mesenquimales utilizadas en el tratamiento de las UPD son las más comúnmente utilizadas e incluyen células mononucleares derivadas de la médula ósea (CMN-MO), células CD34⁺ de la médula ósea y células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (CMM-MO)⁽²⁰⁾. Estas células favorecen la angiogénesis en el lecho del trasplante aumentando el flujo sanguíneo de la zona tratada⁽²¹⁾.

La terapia de medicina regenerativa basada en PRP, porción del plasma con una concentración plaquetaria superior a la basal, se ha utilizado con éxito para acelerar los procesos de regeneración tisular en áreas como traumatología⁽²²⁾, otorrinolaringología

(²³), medicina deportiva (²⁴) y cirugía plástica (²⁵), cirugía vascular (²⁶) o dermatología (²⁷) entre otras. Se ha descrito la eficacia en la cicatrización de heridas crónicas mediante el tratamiento con PRP observándose la liberación del 95% de factores de crecimiento en la primera hora tras su aplicación (^{28–30}).

Debido a su supuesta capacidad para acelerar el proceso de curación, la medicina regenerativa que emplea CM (^{31–33}) y PRP (^{30–32}) ha ganado un uso generalizado en el campo de la reparación de heridas crónicas por ser superior a la atención estándar o al tratamiento convencional. Especialmente las CM y el PRP están ganando atención mundial a medida que los tratamientos convencionales producen resultados inadecuados y las UPD siguen siendo prevalentes en la población que envejece. Por todo ello, esta revisión tiene por objetivo analizar los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la terapia con PRP y/o CMM-MO o CMN-MO autólogo en contraste con los métodos convencionales, administradas intralesional o tópicamente, en el tratamiento de UPD en pacientes con DM de evolución tórpida que no responden a tratamiento convencional.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño de estudio y estrategia de búsqueda

El protocolo actual fue registrado en la base de datos (Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO) (#CRD 42024504290). Para realizar la revisión sistemática se utilizó la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (³⁴). Se recuperaron ensayos clínicos de las bases de datos electrónicas Medline (PubMed), Scopus, Web of Science (WOS) y la base de datos bibliográfica de la Fundación Index de cuidados de enfermería (CUIDEN) el periodo de noviembre de 2023 a mayo de 2024. Se incluyeron publicaciones de los últimos 5 años, dada la novedad de los tratamientos de medicina regenerativa en UPD. En los términos utilizados para la búsqueda se incluyeron Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (³⁵) y *Medical Subject Headings* (MesH) (³⁶) además de palabras libres relacionadas con las UPD y la terapia celular: *ulcer* (úlcera), *diabetic foot ulcer* (úlcera de pie diabético), *bone marrow* (médula ósea), *stem cells* (células madre), *platelet-rich plasma* (plasma rico en plaquetas), *wound healing* (cicatrización), *skin regeneration* (regeneración). Se utilizaron los operados booleanos AND y OR como unión entre los términos usados. En el tabla1 se detallan las secuencias de búsqueda usadas.

Tabla 1: Secuencias de búsqueda.

Base de datos	Palabras Clave	Número de estudios
Medline (PubMed)	("diabetic foot ulcer"[Title/Abstract] OR "diabetic foot"[Title/Abstract] OR "foot ulcers disease"[Title/Abstract]) AND ("cell therapy"[Title/Abstract] OR "cell treatment"[Title/Abstract] OR "stem cell therapy"[Title/Abstract] OR "stem cell treatment"[Title/Abstract] OR "platelet rich plasma treatment"[Title/Abstract] OR "platelet rich plasma therapy"[Title/Abstract]) AND ("cure" OR "heal" OR "cicatrization"[Title/Abstract]). Filters: Full text, Trial, in the last 5 years	52
Scopus	("diabetic foot ulcer"[Title/Abstract] OR "diabetic foot"[Title/Abstract] OR "foot ulcers disease"[Title/Abstract]) AND ("cell therapy"[Title/Abstract] OR "cell treatment"[Title/Abstract] OR "stem cell therapy"[Title/Abstract] OR "stem cell treatment"[Title/Abstract])	17

Base de datos	Palabras Clave	Número de estudios
	OR "platelet rich plasma treatment"[Title/Abstract] OR "platelet rich plasma therapy"[Title/Abstract]) AND ("cure" OR "heal" OR "cicatrization"[Title/Abstract]). in Title Abstract Keyword in All Text - with Publication Year from 2019 to 2024. Filters: Full text, Trial, in the last 5 years	
Web of Science (WOS)	((diabetic foot ulcer OR diabetic foot OR foot ulcers disease) (topic)) AND ((cell therapy OR cell treatment OR platelet rich plasma treatment OR platelet-rich plasma therapy) (Topic)) AND (cure OR heal OR cicatrization)(Topic)) anywhere Publication 2019-2024, Filters: Full text, Trial, in the last 5 years	24
CUIDEN	diabetic foot ulcer AND cell therapy, platelet-rich plasma therapy, AND cure, cicatrization)	14

Los resultados de la búsqueda se descargaron a una base de datos personal, se filtraron, extrajeron, analizaron y sintetizaron para obtener datos cualitativos y cuantitativos. Siguiendo el diagrama de flujo PRISMA ⁽³⁴⁾ se llevó a cabo el procedimiento de recolección de datos para este estudio. Esto incluyó identificar estudios relevantes en las bases de datos, buscar duplicados, títulos y resúmenes, evaluar el texto completo de elegibilidad y extraer y analizar los estudios incluidos.

Criterios de elegibilidad

Los estudios fueron seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión se establecieron según el marco PICOS ⁽³⁷⁾, incluyendo:

P (Población / Population): pacientes adultos diagnosticados de DM tipo 1 y DM tipo 2 que presentaban UPD de difícil cicatrización que requieren cuidados complejos, no infectadas y/o sin osteomielitis, y que no responde a tratamiento convencional; I (Intervención / Intervention): terapia biológica de células o terapia basada en PRP, CMM-MO o CMN-MO; C (Comparación / Comparision): mismas condiciones con placebo, terapia convencional, terapia simulada o sin intervención o grupo de datos de comparación pre/post; O (Resultados / Outcome): marcadores cutáneos (área, volumen, epitelización/cicatrización, amputación), tiempo de cicatrización (tiempo total de cierre de la UPD) y efectos adversos (EA) del tratamiento; S (Estudio / Study): ensayo clínico.

Los criterios de exclusión fueron estudios que utilizaban CMM-MO, CMN-MO o el PRP para otro tratamiento diferente a las UPD, estudios realizados en animales, revisiones bibliográficas, sistemáticas, metaanálisis y/o editoriales y artículos publicados antes del 2019. Además, se utilizó el software EndNote X9 (Clarivate, Filadelfia, PA, EE. UU.) para eliminar estudios duplicados. Posteriormente, tres revisores independientes examinaron los títulos y resúmenes de los estudios según criterios de accesibilidad. Cualquier discrepancia entre los revisores se resolvió mediante discusión para llegar a un consenso.

Evaluación de la Calidad Metodológica

Se empleó el Formulario de Revisión Crítica para Estudios Cuantitativos desarrollado por el Grupo de Investigación de Práctica Basada en la Evidencia de Terapia Ocupacional de la Universidad de McMaster (McMaster) ⁽³⁸⁾.

Extracción de datos

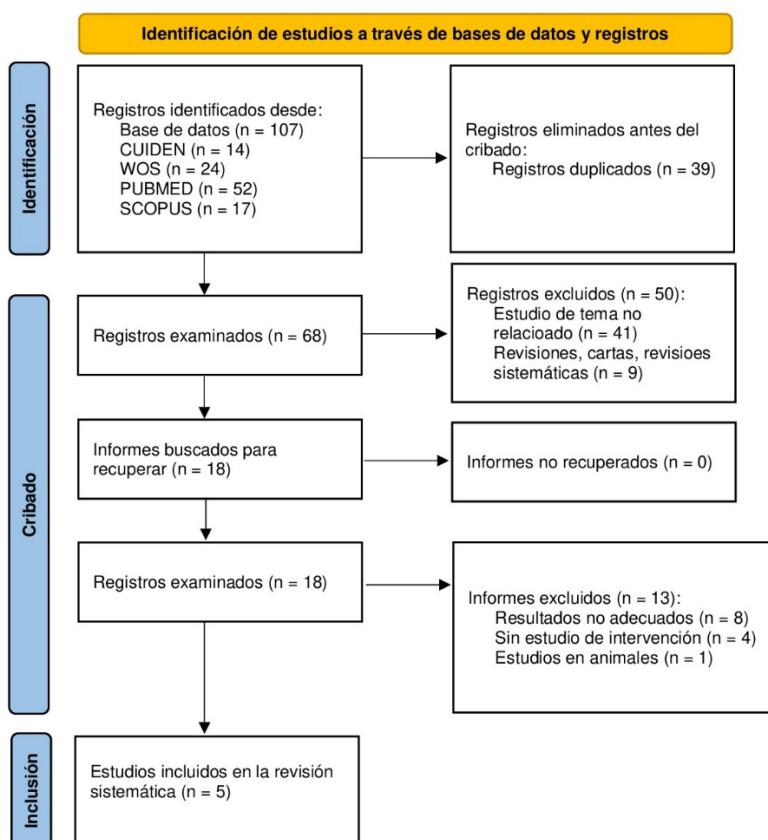
La información se recopiló y evaluó manualmente de entre los estudios que cumplieron los criterios de inclusión registrándose en la hoja de cálculo de extracción. Los datos registrados en la extracción incluyeron autor/es, año, fecha de publicación y país, situación de los participantes, diseño del estudio, método de intervención y sus resultados, y finalmente las conclusiones de cada ensayo.

RESULTADOS

Selección de estudios

Una búsqueda exhaustiva en múltiples bases de datos dio como resultado la identificación de un número sustancial de estudios. Específicamente, la búsqueda inicial arrojó 107 registros de diversas fuentes, incluidas Medline (PubMed) ($n = 52$), WOS ($n = 24$), Scopus ($n = 17$), y CUIDEN ($n = 14$). De estos, se eliminaron 39 registros debido a duplicidades, quedando 68 registros para la selección. Tras una evaluación adicional, se eliminaron 50 registros y quedaron 18 estudios para su evaluación a texto completo, de los cuales se eliminaron 13 registros, por resultados inadecuados ($n = 8$), estudios sin intervención ($n = 4$) o realizados en animales ($n = 1$). Al final, 5 estudios⁽³⁹⁻⁴³⁾ cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en la presente revisión sistemática (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA)⁽³⁴⁾.



Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios evaluados mediante el formulario McMaster⁽³⁸⁾ obtuvo puntuaciones entre 12 y 14 puntos, representando una calidad mínima de 75% y una calidad máxima de 87.5% (Tabla 1). De los 5 estudios^(39–43) incluidos, 3 estudios^(39–41) alcanzaron una calidad “muy buena” y 2 estudios^(42,43) “buena”. No se excluyeron artículos por no alcanzar el umbral mínimo de calidad (Tabla 2).

Tabla 2: Evaluación de la calidad metodológica según Estudios Cuantitativos desarrollado por el Grupo de Investigación de Práctica Basada en la Evidencia de Terapia Ocupacional de la Universidad de McMaster⁽³⁸⁾.

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

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

Características de los estudios incluidos

Las investigaciones incluidas (Tabla 3) se llevaron a cabo entre 2019 y 2022. Este estudio incluyó 2 ensayos controlados aleatorios^(39,41), y 3 estudios prospectivos^(40,42,43). Los estudios se realizaron en Dinamarca⁽⁴³⁾, España⁽⁴²⁾, China⁽⁴¹⁾, Uruguay⁽⁴⁰⁾ y Reino Unido⁽³⁹⁾. El total de pacientes con UPD incluidos al inicio en los estudios fue de 71 participantes. Todos eran mayores de 18 años diagnosticados de DM 1^(39,40,42,43) o DM 2^(39–43) realizado según el Estándar de Diagnóstico de DM de la OMS⁽²⁾ y con al menos una UPD por extremidad inferior. Se incluyeron tres estudios con PRP^(39,40,42) y dos estudios con CMM-MO^(41,43) o CMN-MO⁽⁴¹⁾. Todos los estudios incluidos^(39–43) descartaron a pacientes con algún tipo de infección activa no controlada en el lecho de la úlcera y pacientes con insuficiencia hepática^(39–41) o renal⁽⁴¹⁾.

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

Primer autor, año de publicación	Participantes (tamaño y características de la muestra inicial, abandonos y tamaño y país)	Diseño del estudio	Intervención	Resultados		Conclusiones
				Grupo Terapia Celular Vs. Grupo Control		
Askø Andersen et al., (43), 2022, Dinamarca	n = 2 (2 ♂) Edad (rango): 68-70 años. DM I / II HbA1c < 97 mmol/mol, concepto neuropatía periférica y presencia de una UDP por debajo del nivel del tobillo con un tamaño de 0,25 cm ² a 7,5 cm ² Grupo CMM-MO CD362 n = 2 UPD Media en el retraso de la cicatrización de 4-52 semanas con cuidados convencionales Supervisión completa Retiradas del estudio: 0	Estudio abierto, prospectivo no aleatorizado 1:1 de prueba de EudraCT número 2015-005580-16.	20 semanas de seguimiento 1 vez 10,6 * 10 ⁶ CMM- MO autólogo (CD362) / 3 cm ² Aplicación tópica (exudado)	↓ Área ↑ Epitelización ↑ Cicatrización 2 EA	A pesar del EA común encontrado la nueva formulación CMM-MO tópica es una opción de tratamiento segura y efectiva para las UDP.	
De la Torre et al., (42) 2020, España	n = 4 (4 ♂) Edad (rango): 56-71 años DM I / II Grupo PRP n = 4 UPD Media en el retraso de la cicatrización de 17 meses+ 6 meses con cuidados convencionales Supervisión completa Retiradas del estudio: 1	Estudio prospectivo cuasiexperimental. 1 vez/semana	10 semanas de seguimiento 1 vez/semana 30mL de sangre. 1 centrifugación. 7-8 mL de PRP autólogo. Gel: PRP autólogo + cloruro cálcico a 38 °C Aplicación tópica	↓ Área ↑ Epitelización ↓ Tiempo medio de cicatrización. 1 EA (maceración) refractarias a tratamiento convencional.	El PRP regenera el tejido y consigue reducir el tiempo para la completa epitelización y cierre de UDP	
Lu et al., (41), 2019, China	n = 41 (♂ ♀) Edad (rango)= 40-70 años DM II CMM-MO n=20 y controlado con extremidades CMN-MO placebo n=21 extremidades NCT00955669 GC n= 41 extremidadesclinicaltrials.gov UDP Grado IV según la clasificación de Fontaine, bilateral isquemia de las extremidades (índice brazo-tobillo = 0,30- 0,60), necrosis sin respuesta a tratamiento convencional Supervisión completa Retiradas del estudio:12	Ensayo unicéntrico, doble ciego, aleatorizado 1:1:1 y controlado con placebo	3 años de seguimiento. 1 vez. CMM-MO 9.3 ± 1.1 * 108 / 20 mL Autólogo CMN-MO 9.6 ± 1.1 * 108 / 20 mL (edema) Autólogo GC: suero salino 20 mL VI 0,5 a 1 ml de CMM-MO, CMN-MO o suero salino Aplicación intralesional	↑* Tasa curación ↔ Epitelización ↓ Tasa de amputación Autólogo CMN-MO 9.6 ± 3 EA Autólogo GC: suero salino 20 mL VI 0,5 a 1 ml de CMM-MO, CMN-MO o suero salino Aplicación intralesional	En comparación con la terapia convencional la terapia con CMM-MO y las CMN-MO promueve el flujo sanguíneo, la curación de las úlceras y reduce la recurrencia de úlceras y la amputación en un plazo de 9 meses.	

Primer autor, año publicación y país	Participantes (tamaño y Diseño del estudio)	Intervención	Resultados	Conclusiones
	características de la muestra inicial, abandonos y tamaño y país de la muestra final)		Grupo Terapia Celular Vs. Grupo Control	
Orellano et al. (40), 2021, Uruguay	n = 6 (4 ♂ y 2 ♀) Edad (rango): 42- 63 años DM I / II PRP-PG n = 3 PRP-G n = 3 UPD ≥ 2 cm ² . Wagner II-III, media en el retraso de la cicatrización de 94 semanas, No cierre 12 semanas de tratamiento con cuidados convencionales Supervisión completa Retiradas del estudio: 0	Estudio abierto, prospectivo, observacional no aleatorizado. 12 semanas de seguimiento 1 vez/semana. 48 aplicaciones en 6 pacientes 15-50 mL de sangre. 2 centrifugaciones. PRP autólogo 1:3 Volumen totaladversos de sangre graves. Gel: PRP + gluconato de calcio al 10% a 37 °C. Aplicación intralesional o tópica en gel	↓ Área ↑ Epitelización ↑ Cicatrización	Las UPD resistentes al tratamiento estándar mejoraron su epitelización tras la aplicación del PRP autólogo sin efectos adversos.
Smith et al. (25), 2020, Reino Unido	n = 12 (83% ♂ y 17% ♀) Edad (rango): 35-78 años DM I / II GPRP-P n=6 (83,33% ♂ y 16,67% ♀) GC n=6 (66,67% ♂ y 33,34% ♀) UPD > 25mm ² - < 10000 mm ² , media en el retraso de la cicatrización de la herida de 49 semanas tratamiento con cuidados convencionales Supervisión completa Retiradas del estudio: 0	Ensayo controlado aleatorizado 1:1:1 NCT03085550 clinicaltrials.gov 12 semanas de seguimiento 1 vez/semana 52 mL sangre completa + 8 mL de ácido dextrosa citrato de adenosina. Hematocrito al 8%. PRP autólogo en gel GC: atención podológica estándar para heridas semanalmente Aplicación tópica en gel	↓ Área ↑ Epitelización ↑ Cicatrización ↔ Tiempo de cicatrización 3 EA (infección)	No hubo diferencias entre ninguno de los grupos en términos de resultados clínicos. Este ensayo no permite recomendaciones sobre la efectividad clínica de estos tratamientos y se requiere un ECA más amplio para evaluar su eficacia.

Abreviaturas: GC: grupo control; PRP: plasma rico en plaquetas; PRP-PG: grupo punción y gel de plasma rico en plaquetas; PRP-G: grupo gel de plasma rico en plaquetas; CMM-MO: células madre mesenquimales procedentes de médula ósea; CMN-MO: células mononucleares derivadas de médula ósea; DM: diabetes mellitus; EA: efecto adverso, HbA1c: hemoglobina glicosilada; UDP: úlcera de pie diabético; VI: vía intramuscular; ↑: aumento; ↓: disminución; ↑*: aumento estadísticamente significativo; ↓*: disminución estadísticamente significativa; ↔: sin diferencia significativa; #: mejoría; #*: mejoría estadísticamente significativa.

Efecto de la terapia celular sobre los biomarcadores cutáneos en pacientes con úlcera del pie diabético

Cuatro estudios^(39,40,42,43) evaluaron la eficacia de la terapia regenerativa en cuanto a la reducción del área de la herida crónica derivada de la UPD. Las úlceras tratadas con PRP⁽⁴⁰⁾ administrado tópicamente mediante gel o gel más inyección intralesional consiguieron una reducción significativa ($p < 0,05$) del área de la UPD con fracaso mediante terapia habitual. En 3 estudios^(39,42,43) se reportaron sustanciales pero no

significativas ($p > 0,05$) reducciones en el tamaño del área y del volumen ⁽³⁹⁾ de la UPD. El proceso de epitelización ^(39,40,42,43), de cicatrización ^(39,40,43) y el tiempo de cicatrización ⁽⁴²⁾ tuvieron aumentos no significativos ($p > 0,05$) tras el uso de la terapia celular de PRP ^(39,40,42) o CMM-MO ⁽⁴³⁾. La tasa global de curación mejoró significativamente ($p < 0,05$) con respecto al grupo control (GC) tras la aplicación de CMM-MO o CMN-MO ⁽⁴¹⁾. El tratamiento con CMM-MO o CMN-MO fue capaz de reducir de forma no significativa la tasa de amputación ⁽⁴¹⁾ con respecto al GC (Tabla 3).

Efectos adversos derivados del empleo de la terapia celular en pacientes con úlcera del pie diabético

Se han descrito un total de nueve efectos adversos (EA) asociados a la terapia celular, 5 en estudios que emplearon CM ^(41,43) y 4 en estudios que usaron el PRP ^(39,42). Sin embargo, ninguno fue calificado como EA grave y desaparecieron tras la primera intervención ^(39,41-43). Los EA fueron edema ⁽⁴¹⁾, infección ⁽³⁹⁾ en la zona de la úlcera (que remitió tras la aplicación de antibióticos), exudado ⁽⁴³⁾ que se solventó con un cambio de apósito, y maceración en la zona perilesional ⁽⁴²⁾ de la herida. El estudio conducido por Orellano et al. ⁽⁴⁰⁾ no ha reportado EA (Tabla 3).

DISCUSIÓN

El propósito de esta revisión sistemática fue evaluar el potencial de las terapias que incluyeran CMM-MO, CMN-MO y PRP en pacientes diabéticos que sufren UPD con requerimientos de cuidados complejos que no responden al tratamiento convencional. Cinco estudios ⁽³⁹⁻⁴³⁾ cumplieron con los criterios de inclusión / exclusión. De manera general, los resultados obtenidos mostraron una reducción significativa del tamaño ⁽⁴⁰⁾ y una mejora significativa de la tasa de curación ⁽⁴¹⁾ de las UPD. Además, se han reportado mejoras notables en los procesos de epitelización ^(39,40,42,43) y de cicatrización ^(39,40,43) de las UPD, aunque no se ha demostrado una evidencia clara en la disminución del tiempo de cicatrización ^(39,42). No se reportaron EA de gravedad, tan solo algunos leves ^(39,41-43).

Las UPD son el resultado de un desequilibrio en las metaloproteinasas (MMP) y los inhibidores de MMP, exacerbado por la privación de oxígeno y nutrientes esenciales al tejido lesionado debido a la neuropatía y vasculopatía diabética ⁽⁵⁾. Esta situación incapacita a las células epiteliales para producir agentes curativos como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) dificultando la cicatrización normal de las heridas ^(44,45). En su conjunto la cicatrización queda alterada presentando una fase inflamatoria prolongada, defectos en la remodelación de la matriz extracelular, formación de radicales libres, inhibición de la síntesis factores de crecimiento celular y de la liberación de factores que favorecen la migración de células del sistema inmune ⁽⁴⁰⁾. Para combatir estos desordenes en la cicatrización de las UPD el PRP, con una concentración de plaquetas superior al nivel basal, estimula respuestas curativas naturales mediadas por la liberación de factores de crecimiento como el PDGF, VEGF, factor plaquetario 4 (FP4), interleuquina 1 (IL-1), factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PDEGF), factor de crecimiento celular epitelial (ECGF), factor de crecimiento tipo insulina (IGF), osteocalcina, osteonectina, fibrinógeno, fibronectina y trombospondina (TSP) o el factor de crecimiento transformante beta 3 (TGF- β 3), promoviendo así la diferenciación y

proliferación celular facilitando en consecuencia la formación de nuevas células (46). Estos factores crecimiento favorecen la angiogénesis y la nutrición de las células de los tejidos isquémicos (45,47). Además, el PRP sirve como mecanismo de defensa en el lugar de la úlcera mediante dos vías, por una parte aporta leucocitos presentes en el propio PRP y por otra parte colabora en la opsonización atrayendo a los macrófagos (44).

Las CMM-MO o CMN-MO ofrecen un enfoque versátil debido a su capacidad para diferenciarse en una variedad de tipos de células como osteoblastos, condroblastos y células nerviosas, lo que las hace ideales para la reparación y regeneración del tejido dañado (48). El potencial terapéutico de las CMM-MO o CMN-MO en el tratamiento de la isquemia de las UPD es a través de la secreción de VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos 2. angiopoyetina-1 y la capacidad de diferenciar en angioblastos a las células endoteliales, células vasculares y células del músculo liso (49). Iwase et al. han descrito que las CMM-MO y las CMN-MO promueven una notable angiogénesis y aumento sustancial del flujo sanguíneo al miembros inferiores isquémicos (50).

Por otra parte, la activación y migración de los queratinocitos estaría implicada en el proceso de epitelización de las UPD (11). Las células madre podrían incrementar la expresión en marcadores de activación temprana de queratinocitos, como queratinas 6, 16 y 17 (51). Además, la terapia basada en células madre podría estimular la proliferación celular induciendo un desequilibrio en los genes relacionados con el ciclo celular con una disminución en expresión de la familia de proteínas del retinoblastoma (Rb, p107 y p130) y aumentar la expresión de CDC2, ciclina B1, ciclina D2, ciclina A2, ciclina F y ciclina M4, promoviendo el aumento de los complejos CDC2/ciclina B1 y CDC2/ciclina A2 que promueven las transiciones G1/S y G2/M en el ciclo celular, sumado a la disminución en la expresión de CHES1 y WEE1 (52). Estos procesos podrían proporcionar una mejor matriz estructural del tejido conectivo para aumentar la adhesión y proliferación celular, potenciando así los resultados del proceso de cicatrización de las UPD.

Sin embargo, las terapias regenerativas basadas en células no están exentas de producir EA (53). En cuatro (39,41–43) de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se encontraron EA de carácter leve y de aparición rápida, provocando un empeoramiento no significativo en la úlcera inicial, 5 EA en estudios con células madre (41,43) y 4 EA en estudios que usaron el PRP (39,42). Estos EA son similares a los que aparecieron tras la infusión de CMM-MO para el tratamiento de la Epidermolisis Bullosa Distrófica y desaparecieron tras 24 horas (54). El uso de CMM-MO o CMN-MO en la terapia celular puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones, dados sus efectos inmunosupresores, la embolia de las células por secreción de factor tisular y otras proteínas de activación de la coagulación, la inmunogenicidad aguda o crónica de las propias células y el potencial neoplásico debido a su capacidad proliferativa (48).

Limitaciones y fortalezas

Los autores reconocemos algunas limitaciones. En primer lugar, un número limitado de manuscritos cumplió los criterios de inclusión. En segundo lugar, la alta heterogeneidad, por la diversidad de características de la úlcera y de su fisiopatología, enfermedad arterial periférica neuropatía periférica e infección, de los resultados impide el metaanálisis y además hace tomar con cautela los resultados expuestos en la presente revisión. No obstante, el enfoque sistemático siguió el método PRISMA (34), la búsqueda se realizó utilizando cuatro bases de datos relevantes en la temática de estudio como

fueron CUIDEN, WOS, Medline (PubMed) y Scopus, y se utilizaron términos de búsqueda de DeCS⁽³⁵⁾ y Mesh⁽³⁶⁾. Además, se utilizó la herramienta de valoración de la calidad metodológica de McMaster⁽³⁸⁾ con el fin de garantizar que todos los registros seleccionados cumplieran los criterios mínimos de calidad y la revisión sistemática fue registrada en PROSPERO (#CRD 42024504290).

Implicaciones prácticas

Las UPD que no cicatrizan no suelen tener ninguna forma eficaz de tratamiento, sin embargo, una nueva terapia de medicina regenerativa con CM o PRP podría ayudar con UPD que no cicatrizan, según los resultados de nuestra revisión. Este estudio demuestra que la terapia con CM o PRP, como terapia adicional para la UPD, puede proporcionar beneficios clínicos significativos, especialmente en la reparación, epitelización y cicatrización de heridas. Hemos descrito la seguridad y eficacia de las CM o PRP como un nuevo enfoque para el tratamiento de la UPD en comparación con el tratamiento estándar. Si bien se requiere más investigación, los resultados preliminares son alentadores y sugieren que esta terapia puede mejorar significativamente la cicatrización y la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Los hallazgos de este estudio no solo tienen implicaciones significativas para la práctica en el manejo multidisciplinario de la UPD, sino que también conllevan consideraciones importantes para la toma de decisiones políticas y clínicas. El personal de enfermería y otros profesionales de la salud son cruciales para el tratamiento y manejo efectivos de la UPD, brindando atención directa al paciente, administrando tratamientos con CM o PRP y monitoreando la evolución de la herida. Su rol en la educación del paciente sobre el cuidado de las heridas, el control de la glucemia y las modificaciones del estilo de vida es vital para prevenir complicaciones y promover la cicatrización. Desde una perspectiva política, se hace esencial que los sistemas de salud prioricen estrategias integrales para el manejo de la UPD. Esto incluye la financiación y el apoyo a la capacitación continua de los profesionales de la salud en las modalidades de tratamiento más recientes para la UPD, así como programas de educación para el paciente.

Recomendaciones

El proceso general de recomendación para la terapia celular para las UPD se podría establecer i) Recolección y preparación de las CM o PRP: estas células pueden obtenerse de diferentes fuentes, como la médula ósea, la grasa o el cordón umbilical. Luego, se preparan en un laboratorio, donde se expanden y se seleccionan para su uso en la terapia; ii) Administración de las CM o PRP es directamente en la zona de la úlcera, ya sea mediante inyección, aplicación tópica o utilizando un vehículo como un biomaterial; iii) Estimulación de la cicatrización: Una vez en el sitio de la herida, las CM o PRP liberan factores de crecimiento que promueven la angiogénesis, la proliferación de células endoteliales y la reparación del tejido dañado; iv) Monitoreo y evaluación: El paciente es monitoreado regularmente para evaluar la respuesta al tratamiento y los posibles efectos secundarios.

Además, existen ventajas derivadas de la aplicación de la terapia celular en UPD como una mayor tasa de cicatrización porque la terapia celular puede acelerar el proceso de cicatrización y aumentar las posibilidades de que la úlcera se cure por completo, reducción de la necesidad de amputaciones en pacientes con UPD, mejora significativa

en la calidad de vida de los pacientes con diabetes, ya que les permite caminar y realizar actividades diarias sin dolor. Sin embargo, la medicina regenerativa median CM o PRP debe superar algunos desafíos y limitaciones. En este sentido el coste de la terapia celular puede limitar su acceso para algunos pacientes, es necesario más investigación con estudios para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la terapia celular para las UPD, además hay que considerar los posibles efectos secundarios como reacciones inflamatorias o infecciosas en el sitio de la administración.

CONCLUSIÓN

Esta revisión proporciona algunas pruebas convincentes de que la medicina regenerativa basada en CMM-MO, CMN-MO y PRP en pacientes diabéticos que sufren UPD con requerimientos de cuidados complejos que no responden al tratamiento convencional es un tratamiento eficaz/efectivo, seguro y que ofrece múltiples beneficios.

En particular, la terapia celular reduce significativamente el tamaño de la UPD y muestra una mejora significativa en la tasa de curación de las UPD, con beneficios sustanciales sobre los procesos de epitelización y cicatrización. Es importante destacar que su uso es seguro y no muestra EA graves.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a Grupo de Investigación Neurobiología de la Universidad de Valladolid por su colaboración en la infraestructura informática y por presentar su colaboración en asesorar en el diseño metodológico e interpretación de los resultados.

Financiación

Esta investigación fue financiada por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) mediante el Plan TCUE 2023-2027; (subvención nº 672 067/230003).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los Autores

D.F.L: concibió y diseñó el estudio, analizó e interpretó los datos, redactó el documento, redactó el borrador original, preparó figuras y/o tablas y aprobó el borrador final versión enviada para publicación; CJF: redactó el documento, análisis e interpretación de los datos y revisó críticamente el artículo; MCSM, SRG y ABP: analizaron e interpretaron los datos y revisaron críticamente el artículo.

REFERENCES

1. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med Int.* 2020;10(4):174-188. doi:10.4103/AJM.AJM_53_20.
2. World Health Organization. Diabetes Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Access 25 January 2025).
3. International Diabetes Federation Facts and figures about diabetes Available at: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/> (Access 25 January 2025).
4. Sociedad Española de Diabetes Prevalencia de diabetes de Europa Available at: <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/> (Access 25 January 2025).
5. Syauta D, Mulawardi, Prihantono, Hendarto J, Mariana N, Sulmiati, et al. Risk factors affecting the degree of diabetic foot ulcers according to Wagner classification in diabetic foot patients. *Med Clínica Práctica.* 2021;4: 100231. doi:10.1016/J.MCPSP.2021.100231.
6. Ahmeti I, Bogoev M, Petrovski G, Milenkovic T, Krstevska B, Taravari A. Influence of metabolic dysregulation in pre ulcerative phase of diabetic foot. *J Diabet Foot Complicat.* 2012;4(2):6–12.
7. Wang X, Yuan CX, Xu B, Yu Z. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World J Diabetes.* 2022;13(12):1049. doi:10.4239/WJD.V13.I12.1049.
8. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S19–40. doi:10.2337/DC23-S002.
9. Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE, Malone M, Kang GE, Crisologo PA, et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair Regen.* 2024;32(1):34–46. doi:10.1111/WRR.13133.
10. Okonkwo UA, Dipietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1419. doi:10.3390/IJMS18071419.
11. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(5):1219–1222. doi:10.1172/JCI32169.
12. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res [Internet].* Maart 2010 [cited 27 April 2024];89(3):219. Available at: /pmc/articles/PMC2903966/
13. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther.* 2017;34(3):599–610. doi:10.1007/S12325-017-0478-Y.
14. Rodríguez GJ, Córdoba-Doña JA, Escolar-Pujolar A, Aguilar-Diosdado M, Goicolea I. Familia, economía y servicios sanitarios: claves de los cuidados en pacientes con diabetes y amputación de miembros inferiores. Estudio cualitativo en Andalucía. *Aten Primaria.* 2018;50(10):611-620. doi:10.1016/J.APRIM.2017.06.011.
15. Reddy SHR, Reddy R, Babu NC, Ashok GN. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(3):367-374. doi:10.4103/JOMFP.JOMFP_93_18.
16. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolíbar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5):CD006899. doi:10.1002/14651858.cd006899.pub2.
17. Rodríguez Valiente M, García Hernández AM, Almansa Saura S, Bernabé García Á, Blanquer M, Liarte Lastra SD, et al. Terapia celular con membrana amniótica para la epitelización de úlceras complejas de pie diabético. *Enfermería Dermatológica.* 2020;14(39):36–43. doi:10.5281/zenodo.3780037.

18. Ivanova Y, Gramatiuk S, Kryvoruchko I, Tymchenko M, Goltsev K, Sargsyan K. Investigating the joint application of negative pressure wound treatment and tissue therapy for chronic wounds in patients with diabetes. *J Med Life.* 2023;16(7):1098–1104. doi:10.25122/JML-2023-0020.
19. An T, Chen Y, Tu Y, Lin P. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Application and Challenges. *Stem cell Rev reports.* 2021;17(2):369–378.
20. Hetta HF, Elsaghier A, Sijercic VC, Akhtar MS, Gad SA, Moses A, et al. Mesenchymal stem cell therapy in diabetic foot ulcer: An updated comprehensive review. *Heal Sci reports.* 2024;7(4):e2036. doi:10.1002/HSR2.2036.
21. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002938. doi:10.1161/JAHA.115.002938.
22. Delcogliano M, Sangiorgio A, Bensa A, Andriolo L, Boffa A, Filardo G. Platelet-rich plasma augmentation in anterior cruciate ligament reconstruction: Evidence is still too scattered. A scoping review of randomised controlled trials. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2024;32(5): 1143-1159. doi:10.1002/KSA.12127.
23. Dizdar SK, Doğan U, Ece M, Kaya KS, Seyhun N, Turgut S. Effects of submucoperichondrial application of platelet-rich plasma on nasal mucosal healing after septoplasty. *Auris Nasus Larynx.* 2024; 51(3): 437–442. doi:10.1016/J.ANL.2023.12.003.
24. Bava ED, Barber FA. Platelet-rich plasma products in sports medicine. *Phys Sportsmed.* 2011;39(3):94–99. doi:10.3810/psm.2011.09.1925.
25. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Dionisi L, Pizzicannella J, Kothari A, et al. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Autologous Non-Activated Platelet-Rich Plasma (A-PRP) and Activated Platelet-Rich Plasma (AA-PRP) in Plastic Surgery: Wound Healing and Hair Regrowth Evaluation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):431. doi:10.3390/IJMS21020431.
26. Salazar-Álvarez AE, Riera-del-Moral LF, García-Arranz M, Álvarez-García J, Concepción-Rodríguez NA, Riera-de-Cubas L. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(6):597–604. doi:10.1016/J.AD.2013.12.011.
27. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(2):104–111. doi:10.1016/J.AD.2013.12.021.
28. Lynch SE, Nixon JC, Colvin RB, Antoniades HN. Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84(21):7696–7700. doi:10.1073/PNAS.84.21.7696.
29. Bhatnagar P, Law JX, Ng SF. Delivery systems for platelet derived growth factors in wound healing: A review of recent developments and global patent landscape. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;71:103270. doi:10.1016/J.JDDST.2022.103270.
30. Scopelliti F, Cattani C, Dimartino V, Mirisola C, Cavani A. Platelet Derivatives and the Immunomodulation of Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8370. doi:10.3390/IJMS23158370.
31. An T, Chen Y, Tu Y, Lin P. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: Application and Challenges. *Stem cell Rev reports.* 2021;17(2):369–378. doi:10.1007/S12015-020-10014-9.
32. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):384–393. doi:10.1111/J.1742-1241.2011.02886.X.

33. Procházka V, Gumulec J, Jalůvka F, Šalounová D, Jonszta T, Czerný D, et al. Cell therapy, a new standard in management of chronic critical limb ischemia and foot ulcer. *Cell Transplant.* 2010;19(11):1413–1424. doi:10.3727/096368910X514170.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021;74(9):790–799. doi:10.1016/J.REC.2021.07.010.
35. Biblioteca virtual de salud. DeCS – Descriptores en Ciencias de la Salud. [cited 28 April 2025]. Available at: <https://decs.bvsalud.org/es/>
36. National Library of medicine (NIH). Medical Subject Headings. [cited 28 April 2025]. Available at: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>
37. Brown P, Brunnhuber K, Chalkidou K, Chalmers I, Clarke M, Fenton M, et al. Health research: How to formulate research recommendations. *BMJ Br Med J.* 2006;333(7572):804-806. doi:10.1136/BMJ.38987.492014.94.
38. Law M, Stewart D, Letts L, Pollock N, Bosch J WM. Guidelines for Critical Review of Qualitative Studies; McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group: Hamilton, ON, Canada, 1998.
39. Smith OJ, Leigh R, Kanapathy M, Macneal P, Jell G, Hachach-Haram N, et al. Fat grafting and platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcers: A feasibility-randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2020;17(6):1578–1594. doi:10.1111/IWJ.13433.
40. Orellano P, Torres Negreira M, Colombo A, Lamela N, Saliwonczyk D, Berro M, et al. Experiencia con el uso de plasma rico en plaquetas autólogo en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. *Rev Médica del Uruguay.* 2021;37(3):e37302. doi:10.29193/RMU.37.3.1.
41. Lu D, Jiang Y, Deng W, Zhang Y, Liang Z, Wu Q, et al. Long-Term Outcomes of BMMSC Compared with BMMNC for Treatment of Critical Limb Ischemia and Foot Ulcer in Patients with Diabetes. *Cell Transplant.* 2019;28(5):645-652. doi:10.1177/0963689719835177.
42. De la Torre Barbero M, Jose, Luna MJE, Moreno JR. Uso del Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de las úlceras de miembro inferior. Estudio piloto. *Rev Enfermería Vasc.* 2020;3(6):15–21. doi:10.35999/rdev.v3i6.77.
43. Askø Andersen J, Rasmussen A, Frimodt-Møller M, Engberg S, Steeneveld E, Kirketerp-Møller K, et al. Novel topical allogeneic bone-marrow-derived mesenchymal stem cell treatment of hard-to-heal diabetic foot ulcers: a proof of concept study. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):280. doi:10.1186/S13287-022-02951-8.
44. OuYang H, Tang Y, Yang F, Ren X, Yang J, Cao H, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14: 1256081. doi:10.3389/FENDO.2023.1256081.
45. Babaei V, Afradi H, Gohardani HZ, Nasseri F, Azarafza M, Teimourian S. Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *J Wound Care.* 2017;26(12):784–787. doi:10.12968/JOWC.2017.26.12.784.
46. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen.* 2015;23(5):638–643. doi:10.1111/WRR.12317.
47. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers. *Ann Vasc Surg.* 2017; 38: 206–211. doi:10.1016/J.AVSG.2016.04.023.
48. Mimeault M, Hauke R, Batra SK. Stem cells: a revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative

- medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82(3): 252–264. doi:10.1038/SJ.CLPT.6100301.
49. Wu Q, Chen B, Liang Z. Mesenchymal Stem Cells as a Prospective Therapy for the Diabetic Foot. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:4612167. doi:10.1155/2016/4612167.
50. Iwase T, Nagaya N, Fujii T, Itoh T, Murakami S, Matsumoto T, et al. Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia. *Cardiovasc Res.* 2005;66(3):543–551. doi:10.1016/J.CARDIRES.2005.02.006.
51. Muñoz M, Vásquez B, Sol M del. Molecular Mechanisms in the Process of Re-epithelialization in Wound Healing and the Action of Honey in Keratinocytes. *Int J Morphol* 2020;38(6):1700–1706.
52. Stojadinovic O, Pastar I, Vukelic S, Mahoney MG, Brennan D, Krzyzanowska A, et al. Dereulation of keratinocyte differentiation and activation: a hallmark of venous ulcers. *J Cell Mol Med.* 2008;12(6B):2675–2690. doi:10.1111/J.1582-4934.2008.00321.X.
53. Alonso Castellanos S, Soto Célix M, Alonso Galarreta J, del Riego Valledor A, de la Torre AM. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutr Hosp.* 2014;29(2):259–268. doi:10.3305/NH.2014.29.2.7023.
54. Maseda Pedrero R. Estudio de seguridad y eficacia preliminar de la infusión de células madre mesenquimales haploidénticas derivadas de médula ósea para el tratamiento de la epidermólisis bullosa distrófica recesiva. Tesis Doctoral. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Available at: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=305553&info=resumen&idioma=SPA>