



**CONSORCI
HOSPITALARI
DE VIC**
30è aniversari 1987-2017



**HOSPITAL UNIVERSITARI
de la Santa Creu de Vic**



UVIC UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL DE CATALUNYA

U SCIENCE TECH
FACULTAT DE CIÈNCIES
I TECNOLOGIA
UVIC-UCC



Treball Final de Grau

*INNOVACIONS TECNOLÒGIQUES PEL SEGUIMENT I
L'ANÀLISI D'ESTRATÈGIES TERAPÈUTIQUES EN L'ATENCIÓ
DE FERIDES CRÒNIQUES.*

Jesús Rebull Bramón

Grau en Biotecnologia
Tutor/a: Marta Cullell Dalmau
Vic, Febrer de 2018

Resum del treball final de grau de Biotecnologia:

- **Títol:** *Innovacions tecnològiques pel seguiment i l'anàlisi d'estratègies terapèutiques en l'atenció de ferides cròniques.*
- **Paraules clau:** Etiologia, Ferida crònica.
- **Autor:** Jesús Rebull Bramón
- **Tutora:** Marta Cullell Dalmau (QuBI)
- **Data:** Febrer de 2018

Les ferides o úlceres cròniques són un problema assistencial greu i en augment en els països desenvolupats, degut en part a l'augment de l'esperança de vida. Aquesta prevalença es triplica en pacients majors de 70 anys assolint-se la cicatrització completa només en un 50-60% de les ferides. Donada la seva llarga evolució sorgeix la necessitat d'arxivar molta informació (imatges i descriptors) i els programes de gestió hospitalària existents a Catalunya no s'adapten bé a aquest tipus d'evolucions tan llargues. Un altre paràmetre clau en el seguiment de les ferides és la mesura de l'àrea, per aquest raó se'ns demana que aportem sistemes de mesura alternatius i equivalents a l'antic sistema utilitzat en la Unitat Clínica de Ferides del Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic (HUSC); ara descatalogat. El plasma ric en plaquetes és una tractament habitual a la Unitat de Ferides del HUSC. Tot i que varis estudis han analitzat i demostrat l'efectivitat del PRP en la curació completa de ferides cròniques. D'altres ho contradiuen.

Donada aquesta complexitat, el nostre objectiu ha sigut trobar i aplicar innovacions tecnològiques per millorar el seguiment i l'anàlisi de les estratègies terapèutiques a aplicar sobre aquest tipus de ferides.

Per assolir els diferents reptes s'han creat programes informàtics en llenguatge R o s'han utilitzats programes ja existents. Abans de poder comparar l'efecte dels factors influents en la cicatrització ha calgut ajustar cada ferida que cicatritzava a una corba de tendència exponencial negativa i determinar-ne el seu pendent que actua com a un coeficient de cicatrització (% àrea reduïda/dia) i l'error de l'ajust. Per determinar si el tractament amb PRP accelera el coeficient de cicatrització es realitza el test no paramètric de Mann-Whitney-Wilcoxon per dades no aparellades amb aquelles ferides que ha mostrat un bon ajust al model exponencial negatiu.

Els resultats obtinguts mostren que les úlceres tractades amb PRP mostren un coeficient de cicatrització del 3,49%/dia que és significativament superior al grup no tractat (1,45%/dia). Aquesta influència és independentment del sexe, de l'edat o de l'etiologia. Dins aquest subgrups, les ferides d'origen venós i les de les dones serien les que presenten millors coeficients de cicatrització, mentre que en els grups d'edat, tan menors com majors de 70 anys presenten efectes positius en els coeficients de cicatrització.

Aquest treball ha permès aportar millores tecnològiques (Base de Dades, programes de mesura d'àrea i models matemàtics de cicatrització) que han de permetre un millor seguiment de les ferides complexes així com una millor gestió de la informació que agilitzi la recerca mitjançant dades clíniques. També ens permet demostrar que la teràpia amb Plasma Ric en Plaquetes, preparada i aplicada segons els procediments usats en el HUSC, té un efecte positiu accelerant la velocitat de cicatrització de les úlceres en la majoria dels casos.

Summary of the final degree project of Biotechnology:

- **Title:** *Technological innovations for the follow-up and analysis of therapeutic strategies in the care of chronic wounds.*
- **Key words:** Etiology, Chronic wound.
- **Author:** Jesús Rebull Bramón
- **Tutor:** Marta Cullell Dalmau (QuBI)
- **Date:** February, 2018

The Chronic wounds are a serious and growing problem in developed countries, due to the increase in life expectancy. This prevalence triples in patients over the age of 70 achieving full healing in only 50-60% of wounds. Given its long evolution, arises the need of archiving much information (images and descriptors) and the existing hospital management programs in Catalonia do not adapt well to such long evolutions. Another key parameter in the wound tracking is the measurement of the area, for this reason we are asked to provide alternative measurement systems and equivalent to the old system used in the Clinical Wound Unit of the University Hospital of the Santa Cruz de Vic (HUSC); nowadays no longer available. Plasma rich in platelets is a common treatment in the HUSC's Wound Unit. Although several studies have analysed and demonstrated the PRP's effectiveness in the complete cure of chronic wounds, others contradict it.

Given this complexity, our goal has been to find and apply technological innovations to improve the tracking and analysis of the therapeutic strategies to apply to this type of wounds.

To achieve the different challenges, computer programs have been created in R language or existing programs have been used. Before comparing the effect of the influent factors in healing, it was necessary to adjust each wound healing to a curve of negative exponential tendency and determine its slope that acts as a healing coefficient (% reduced area / day) and the error of the adjustment. To determine if the treatment with PRP accelerates the scarring coefficient, the non-parametric test of Mann-Whitney-Wilcoxon is performed by data which are not matched with those wounds that have shown a good adjustment to the negative exponent.

The results taught that the ulcers treated with PRP show a healing coefficient of 3.49% / day, that is significantly higher than the untreated group (1.45% / day). This influence is independent of sex, age or etiology. Within this subgroup, wounds of venous origin and women would be those with the best healing coefficients, while in the age groups ,minors or over the age of 70, have positive effects on healing coefficients.

This work has allowed to provide technological improvements that should allow better monitoring of the injured complexes as well as better information management that streamlines research through clinical data. It also allows us to demonstrate that Plasma Rich Plate Therapy, prepared and applied according to the procedures used in HUSC, has a positive effect when accelerating the rate of healing of ulcers in most cases.

Agraïments

Voldria agrair a totes les persones que han fet possible l'execució d'aquest treball però espacialment, a la meva parella, l'Ariadna, que ha estat vivint els dos últims mesos pràcticament sola.

També donar les gràcies a la meva tutora Marta Cullell, la qual m'ha motivat i guiat en tot moment. Posant un punt d'experiència i serenor en moments de molt d'estrès; aconseguint així un treball divers, complet i molt elaborat.

Cal fer especial menció a tot el personal d'infermeria que amb el seu esforç, han fet possible obtenir suficient material per tirar endavant aquest estudi. I sobretot, agrair la paciència que han tingut en ensenyar-me la complexitat que presenta el tractament de les ferides cròniques.

No voldria deixar-me al professor Jordi Surinyach per introduir-me en la gestió de les Bases de Dades i al Dr. Carlo Manzo, el qual vull donar les gràcies per ajudar-me a dissenyar i a treballar amb l'eina informàtica que m'ha permès optimitzar el procés de mesura.

Paraules clau:

Etiologia: origen/causa de la ferida crònica.

Planimetria: dibuix del contorn d'una ferida sobre una pel·lícula transparent

Recidiva: Reincidència.

Úlcera crònica: ferida amb evolució lenta i prolongada, la qual no es cura dins un termini de 6 setmanes.

Abreviacions:

BR: sigles que agrupen tots els medicaments broncodilatadors.

BT: sigles que agrupen tots els medicaments que tenen com a principi actiu els beta-blocants.

CHV: Consorci Hospitalari de Vic.

GNEAUPP: Grup Nacional per l'Estudi i Assessorament en Úlceres per Pressió i Ferides Cròniques.

HUSC: Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic.

PRP: plasma ric en plaquetes.

S: sigles que agrupen tots els medicaments que tenen l'anticoagulació com a principi actiu.

UEI: úlceres d'extremitats inferiors.

UPP: úlceres per pressió.

Índex:

Introducció	7
1. Gestió de la informació relacionada amb el seguiment i tractament de úlceres cròniques	8
2. Histologia de la pell	11
3. Canvis en la pell durant l'envelliment	17
4. Procés de cicatrització	18
5. Ferides cròniques i etiologies	21
6. Seguiment clínic del procés de cicatrització	24
7. Plasma ric en plaquetes	24
8. Factors coneguts que influeixen en el procés de cicatrització	26
Hipòtesis	30
Objectius	30
Materials i Mètodes	31
1. Planimetries	31
2. Digitalització de les planimetries pel seguiment de les ferides	31
3. Mesura de planimetries i emmagatzematge de les dades	31
4. Tractament matemàtic	32
5. Mètodes estadístics utilitzats en el desenvolupament dels programes d'R	34
6. Bioètica en el tractament matemàtic	34
Resultats	35
7. Validació de les alternatives de mesura d'àrees	35
8. Recollida de variables i estructuració de la Base de Dades	36
9. Estudi observacional del coeficient de cicatrització de ferides tractades amb plasma ric en plaquetes i l'efecte d'altres factors en la cicatrització	39
Conclusions	46
Bibliografia	47
Annex	50

Introducció:

Aquest Treball de Final de Grau (TFG) ha estat realitzat dins el grup de recerca TR2Lab, un grup de recerca interdisciplinari i interinstitucional de la Universitat de Vic, que té com a directora la Dra. Marta Otero Viñas. Fa recerca en l'àmbit de la regeneració i reparació de teixits, des de diferents punts de vista i diferents nivells que van des del pla molecular a l'atenció i tractament de persones amb úlceres cròniques. Les diferents línies de recerca del grup són:

- 1.- Regeneració de teixit i fragilitat: Coord. Joan Espauella-Panicot
- 2.- Innovació en la cura de ferides: Coord. Dra. Marta Ferrer-Solà
- 3.- Mecanismes de reparació i regeneració de teixits: Coord. Dra. Marta Otero Viñas
- 4.- Fotofarmacologia mol·lecular: Coord. Dra. Xavier Rovira-Algans
- 5.- Nutrició i regeneració de teixits: Coord. Dra. Núria Obradors-Aranda

L'estudi contingut en aquest TFG és un estudi transversal i que, per tant, es pot relacionar amb varies de les línies de recerca del TR2Lab, ja que un dels objectius del meu treball era crear una Base de Dades que servirà per nodrir els futurs projectes del grup dins qualsevol de les línies del mateix. El treball s'ha dut a terme a la Unitat Clínica de Ferides de l'Hospital Universitari de la Santa Creu de Vic (HUSC) un hospital d'atenció intermèdia que cobreix una població de 156.000 habitants i que pertany al Consorci Hospitalari de Vic (CHV). El personal d'infermeria de la Unitat atén anualment uns 65 pacients amb una estada mitja de 2 a 3 mesos derivats de Centres d'Atenció Primària de tota la comarca d'Osona, hospitals d'aguts, consultes externes de Cirurgia Vasculard de l'Hospital Universitari de Vic i del propi centre. La majoria de pacients derivats presenten ferides amb una mala evolució (úlceres cròniques) per les quals, les infermeres dels CAPs locals no tenen suficient experiència o els manca el material pel seu correcte seguiment i tractament.

La prevalença d'aquestes úlceres cròniques augmenta amb l'edat dels pacients com a causa dels canvis normals durant el procés d'envelliment, la immobilitat i la fragilitat. Més de dos terços dels pacients amb úlceres són majors de 70 anys [1]. Com es descriu més endavant amb més detall, les principals etiologies de les ferides cròniques són les úlceres per pressió (UPP) i les úlceres de l'extremitat inferior (UEI).

Referent a les UPP, al 2009 el Grup Nacional per l'Estudi i Assessorament en Úlceres per Pressió i Ferides Cròniques (GNEAUPP) va desenvolupar el Tercer Estudi Nacional de Prevalença de Úlceres per Pressió. Els resultats obtinguts van ser d'un 5.89% per pacients domiciliaris, d'un 7.2% per pacients hospitalitzats i d'un 6.39% per pacients institucionalitzats [2].

Pel que fa a les UEI, són principalment dels tipus següents: venoses, arterials i les de peu diabètic. El 2002 la GNEAUPP va realitzar un estudi epidemiològic sobre la prevalença de les UEI. El resultat va ser del 0.15%, un 0.09% del qual correspon a les d'origen venós, un 0.013% a les arterials, un 0.027% a les de peu diabètic i un 0.026% a les d'etiologia mixta (venosa i arterial) [3]. Aquest tipus de úlceres constitueixen un gran repte pels professionals assistencials, les dades revelen una incidència de 800.000 casos a Espanya l'any 2003, una prevalença del 2% de la població i un elevat índex de reincidència (del voltant del 70%) [4]. Com recull Nelzen *et al.* les úlceres venoses representen entre el 60% i el 80% del total de les UEI, i entre 80% i un 90% del total de ferides cròniques són d'aquest subtipus [5]. I a més, es desenvolupen amb més

freqüència en dones entre 40 i 50 anys [3]. Respecte a les úlceres arterials, representen un 5% de les UEI, afectant entre un 8% i un 11% dels majors de 65 anys i majoritàriament homes [3,4]. La prevalença de les úlceres de peu diabètic als països del primer món s'estableix entre el 4% fins el 10% i cada any, el 3% de diabètics desenvolupa úlceres als peus i entre el 15% i el 20% dels diabètics en patirà alguna al llarg de la seva vida [4].

El fet de parlar d'úlceres cròniques requereix un desplegament logístic especial per a poder realitzar un bon seguiment. Un dels reptes principals és ser capaç de gestionar adequadament l'elevat volum d'informació generada durant el tractament i seguiment de les mateixes. Aquest informació es de caire molt variat, comprenent variables (de tipus descriptors, mesures relacionades amb les ferides i altres paràmetres numèrics) així com fotos i planimetries (dibuixos del contorn de la ferida). Poder tenir accés ràpid a aquesta informació és clau per a la presa de decisions relatives al tractament per part del personal sanitari.

1.- GESTIÓ DE LA INFORMACIÓ RELACIONADA AMB EL SEGUIMENT I TRACTAMENT DE ÚLCERES CRÒNIQUES:

Com s'ha comentat abans, fer un bon seguiment d'una úlcera crònica és complex. Per fer un control informatitzat i interconnectat entre els diferents centres del CHV, s'utilitza com a programa de gestió hospitalària un programa anomenat SICREU. En la fitxa d'un pacient, hi ha camps per introduir les dades de l'ingrés, per fer petició i consulta d'anàlitzes, proves, intervencions, registre de tractaments o especialistes visitats, entre altres. El contrapunt és que no permet recollir en camps definits moltes de les variables necessàries pel seguiment de les ferides ni permet carregar-hi fotografies. Per tan, s'han de recollir en altres suports informàtics o en el curs clínic, un camp de text obert que podria considerar-se "un calaix de sastre". Degut a que els ingressos en aquest camp són de llarga durada, és poc pràctic per veure l'evolució completa d'una úlcera crònica, trobar informació de mesos enrere i és impossible extreure dades per fer estadístic, ja sigui per millorar el funcionament de la Unitat o amb finalitat de recerca.

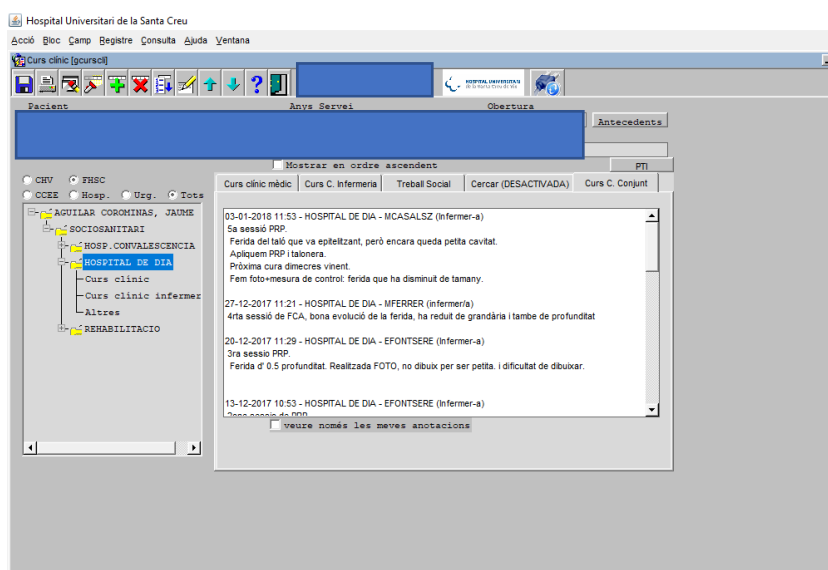


Foto.1 Fitxa d'un pacient dins el programa de gestió hospitalària SICREU del CHV. Es mostra específicament el curs clínic on es recull tota la informació del seguiment.

Per tenir una idea més clara de totes les complexitats que sorgeixen cal entendre com és, en general, un episodi assistencial (es considera des del moment de l'ingrés fins el moment de l'alta) a la Unitat del HUSC.

a. Característiques d'un episodi assistencial normal (ingrés):

- Episodis molt llargs que poden comprendre des de setmanes a mesos o, fins i tot, anys o desenes d'anys.
- Per un bon seguiment de les ferides, el personal assistencial necessita recollir moltes variables. Inicialment fan una valoració del pacient a l'ingrés, on es recull el motiu de derivació i els antecedents patològics entre altres. També un conjunt important de paràmetres vasculars, com la detecció de polsos, i proves o intervencions prèvies. I per la ferida, cal recollir en cada cura, l'etiologia de la ferida (origen o causa patològica de la úlcera), la localització exacte de la ferida (Locus), el pla terapèutic, un conjunt de descriptors de la ferida, tractaments i fotos entre altres.
- Durant el seguiment d'una ferida, pot donar-se l'aparició de noves ferides (úlceres). Ja siguin en Locus nous o en relació a una ja existent.
- Calen fotos per poder veure una evolució completa ja que sovint amb paraules i descriptors costa plasmar tota la complexitat que presenten.
- Durant un episodi assistencial de llarga durada poden generar gran quantitat de dades i fotos.
- Cal enregistrar l'àrea (cm²) de les ferides per tenir un valor quantitatiu de la l'evolució de la cicatrització. Actualment però aquestes mesures no es poden obtenir degut a que l'aparell que s'utilitzava, el Visitrak®, s'ha espatllat i no se'n pot adquirir un altre ja que s'ha retirat del mercat.

b. Conseqüències:

- El sistema de gestió SICREU no permet recollir moltes de les variables necessàries. Per tan, s'han de descriure, en format text en el curs clínic. Degut a la llarga estada, el curs clínic és poc pràctic per veure'n l'evolució completa.
- L'actual gestió de les variables i imatges de les ferides d'un pacient implica una elevada inversió de temps. Aquest fet pot tenir com a resultat l'acumulació de petits retards causant més temps d'espera pels pacients.

c. Recollida de les dades clíniques i planimetries a la Unitat:

Les fotografies recollides es realitzaven amb una càmera fotogràfica SONY®, i es transferien via cable USB a una memòria externa, d'aquesta manera no estaven sempre disponibles. Les infermeres per poder disposar d'una visió general de l'evolució de la ferida, desenvolupaven un Powerpoint amb les fotografies, més un recull bàsic de variables d'interès. El problema apareix, com ja hem dit abans, quan considerem la quantitat d'informació que s'ha de recollir en un ingrés tan llarg i, traduït en fotos dins un Powerpoint, el resultat són fitxers molt grans, lents i difícils de tractar. Per aquesta raó, un dels objectius principals amb els informàtics del CHV ha

sigut intentar emmagatzemar fotografies, de forma que siguin més accessibles i, a l'hora, protegides per al sistema de seguretat informàtica del SICREU.

Per realitzar el seguiment d'una ferida, es recull un conjunt molt més ampli de variables que les recollides en els Powerpoints. Entre elles, les recollides per dur a terme aquest TFG, on també es considera com a paràmetres rellevants l'àrea de la ferida (cm²) i el numero de dies entre les cures. Per aquesta raó, el personal d'infermeria realitzava planimetries de les ferides amb una periodicitat variable (aprox. 15 dies) tan pels pacients que rebien en tractaments convencionals com els tractats amb Plasma Ric en Plaquetes (PRP). En aquests últims durant el període sota el tractament amb PRP, es recollien abans de cada cura (mínim 7 dies entre cures consecutives), alternant fotografia i planimetria.

Segons el diccionari català, planimetria significa: art de mesurar superfícies planes. En la Unitat del HUSC una planimetria representa el contorn de la ferida dibuixada, s'utilitza una pel·lícula transparent (Opsite flexigrid de marca Smith & Nephew ®) de 2 capes que és col·locada sobre la ferida, i es traça el contorn usant un marcador permanent (Foto. 2). Es rebutja la capa de la pel·lícula en contacte amb la ferida i la capa superior que conté el traçat es guarda juntament amb l'etiqueta identificadora. Si un pacient se'l cura de més d'una ferida, les planimetries es podran diferenciar a través del Locus. En la Unitat del HUSC s'arxiven en cartipassos, classificats per any i per tractament amb PRP o no; on cada funda recull tot l'historial de planimetries del pacient, pel seu posterior anàlisi.



Foto. 2 Mètode de recollida del contorn d'una ferida (planimetria) sobre una pel·lícula transparent al HUSC.

Amb anterioritat s'utilitzava l'aparell Visitrak®, un dispositiu digital portàtil que proporciona dades precises instantànies per seguir el progrés de la ferida. Requeria el mateix procediment de recollida que el descrit anteriorment i la pel·lícula transparent de 2 capes. Però en aquest cas, la capa superior que conté el traçat es posava sobre el coixinet digital de l'aparell i amb l'ús de la ploma Visitrak® es resseguia de nou el contorn i amb el programari, es calculava l'àrea de la ferida. Posteriorment s'arxivava la planimetria segons els mateixos criteris.

L'esmentada complexitat de seguiment i tractament de les úlceres cròniques està relacionada, en part amb la complexa estructura de la pell i els canvis que hi poden causar l'edat i altres patologies. Per tal de poder entendre el procés de cicatrització cal abans entendre com s'estructura la pell mitjançant la descripció histològica d'aquesta.

2.- HISTOLOGIA DE LA PELL: [3,6]

La pell és un òrgan prim, classificat com membrana cutània i està composta per dos capes principals: una externa, més fina, anomenada epidermis i una altra interna, més gruixuda, la dermis.

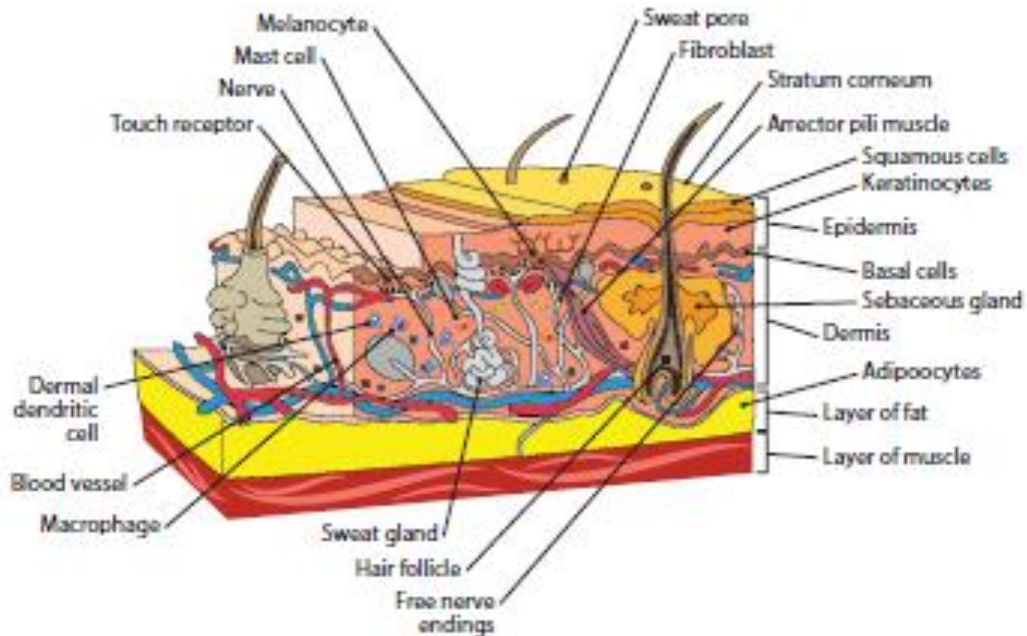


Fig.1- Esquema microscòpic de la Pell (3)

L'epidermis cel·lular és una capa epitelial derivada de la capa germinal epidèrmica de l'embrió. La dermis més profunda, és una capa de teixit connectiu, relativament dens i vascular que pot tenir més de 4 mm d'espessor en algunes zones del cos. Sota la dermis es troba una capa subcutània, laxa, rica en grassa i en teixit areolar a la que s'anomena hipodermis o fàscia superficial. El contingut gras de l'hipodermis varia segons l'estat de nutrició, podent superar en els pacients obesos els 10 cm d'espessor en algunes zones.

La pell forma una coberta cel·lular per tota la superfície externa del cos i s'especialitza per formar certs apèndixs o annexos cutanis: pell, ungles i glàndules.

a. Epidermis:

Està formada per epiteli escamós estratificat i queratinitzat. Es compon de quatre o cinc capes de cèl·lules epitelials, segons la regió del cos. La majoria de la pell, presenta quatre capes de cèl·lules i s'anomena "pell prima", aquestes capes són, de la més interna a la més externa: estrat basal, estrat espinós, estrat granular i estrat còrnic. La "pell gruixuda" es troba només a les plantes dels peus i als palmells de les mans. I presenta una cinquena capa que s'anomena estrat lúcid, localitzat entre l'estrat còrnic i l'estrat granular. (Fig.2)

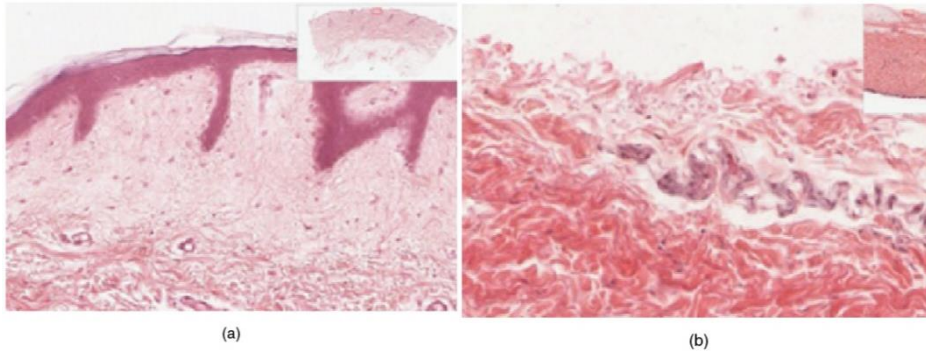


Fig.2- Aquesta imatge mostra seccions transversals de l'epidermis i la dermis de la (a) "pell prima" i la (b) "pell gruixuda". Cal destacar, la diferència significativa en el gruix de la capa epitelial de la pell prima. (Imatges a 40x obtingudes de la University of Michigan Medical School ©2012)

Les cèl·lules que es troben en totes les capes excepte l'estrat basal són majoritàriament els queratinòcits, que són els responsables de produir i emmagatzemar la queratina. La queratina és una proteïna fibrosa intracel·lular que dóna lloc al cabell, a les ungles i aporta duresa i propietats hidròfugues a la pell. En l'estrat còrnic els queratinòcits moren i són reemplaçats per cèl·lules noves de capes més profundes.

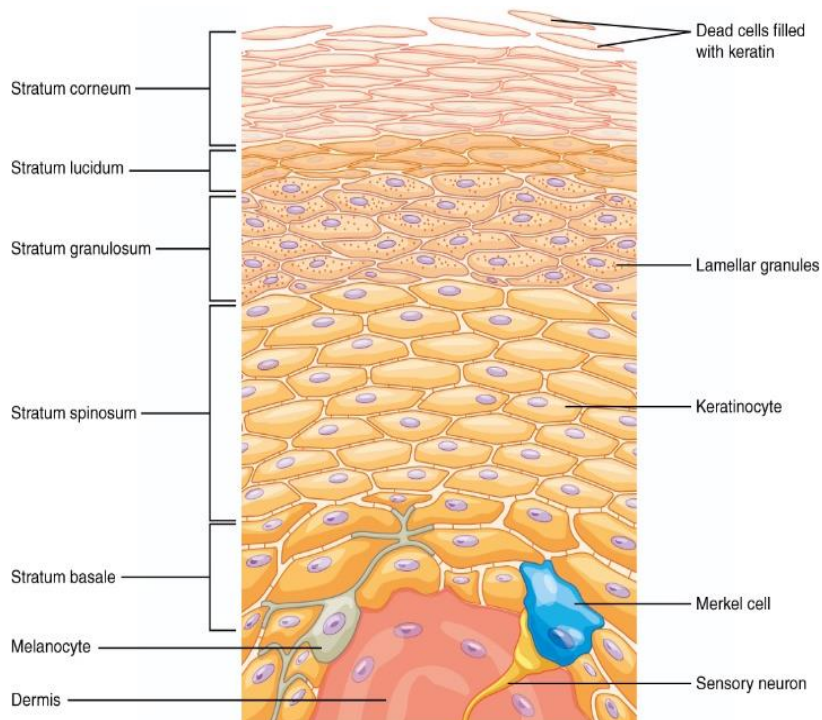


Fig.3 Esquema de les cinc capes de la "pell gruixuda".

L'epidermis es distribueix fins en cinc capes o estrats diferents, de dins a fora són:

a.1. Estrat basal:

També conegut com estrat germinatiu, és la capa més profunda i connecta l'epidermis a la làmina basal, per sota de la qual es troben les capes de la dermis. Les cèl·lules d'aquest estrat s'adhereixen a la dermis a través d'interconnexions de fibres de col·lagen. A la part superficial de la dermis es troben les papil·les dèrmiques que són projeccions en forma de dits que augmenten la força d'unió entre l'epidermis i la dermis; com més gran sigui la projecció plegada més forta serà la connexió.

Està format per cèl·lules basals, cèl·lules mare amb forma cuboïdal precursors de tots els queratinòcits de l'epidermis. A mesura que es formen noves cèl·lules, les ja existents es desprenen de l'estat basal. Només les cèl·lules d'aquest estrat, el més profund, pateixen mitosis. Aquesta capa és la responsable de la renovació dels queratinòcits, aproximadament cada 4 setmanes.

També es troben dos tipus més de cèl·lules entre la base estratificada de la pell, el primer és una cèl·lula de Merkel, que és responsable d'estimular els nervis sensorials que el cervell percep com a tacte. Aquestes cèl·lules són especialment abundants als palmells i a les plantes dels peus. El segon tipus cel·lular són els melanòcits, productors de la melanina, responsable del color del cabell i la pell, i també ajuda a protegir dels possibles danys per radiació ultraviolada (UV) procedent de la llum solar.

a.2. Estrat espinós:

D'aparença espinosa a causa dels processos cel·lulars que uneixen les cèl·lules a través d'una estructura anomenada desmosoma. Els desmosomes s'entrellacen entre si i reforcen la unió entre cèl·lules. L'estrat en si està format de 8 a 10 capes de queratinòcits resultat de la

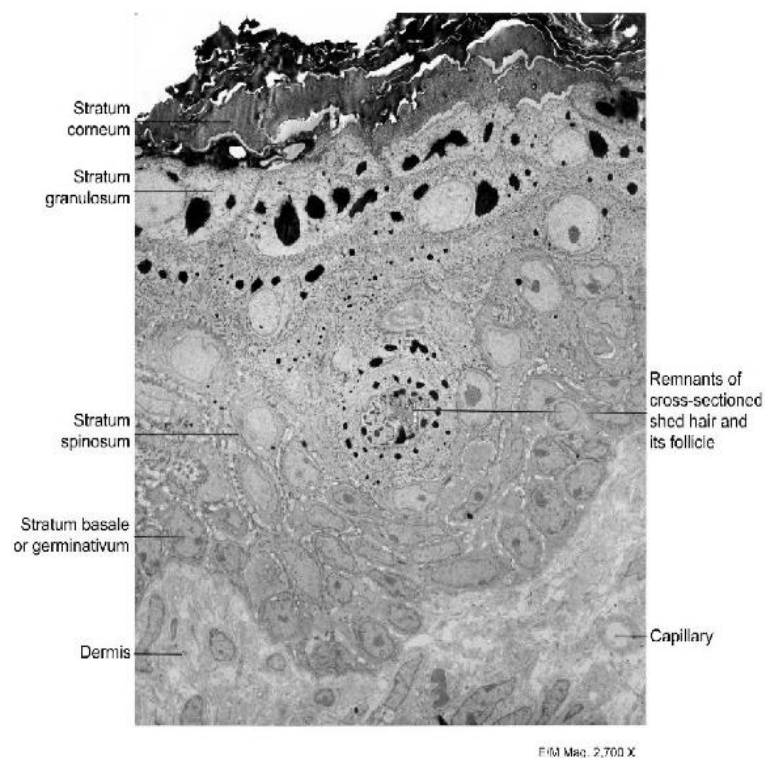


Fig.4 Tall histològic de l'epidermis (Imatges EM 2700x obtingudes de la University of Michigan Medical School ©2012)

divisió cel·lular a l'estrat basal. (Fig 4). També trobem un tipus de cèl·lula dendrítica anomenada cel·la de Langerhans, que funciona com a macròfag, englobant bacteris, partícules foranies i cèl·lules danyades que es produeixen en aquesta capa.

Els queratinòcits de l'estat espinós comencen la síntesi de la queratina, fent que la pell sigui relativament impermeable. A mesura que es produeixen nous queratinòcits, els que es troben a l'estat espinós es van desplaçant cap a l'estrat granular.

a.3. Estrat granular:

En aquest estrat és on comença el procés de queratinització. Les cèl·lules (de tres a cinc capes de profunditat) es tornen més planes, les seves membranes creixen i generen grans quantitats de proteïnes de queratina i queratohialina, que s'acumulen com a grànuls laminars dins les cèl·lules. Aquestes dues proteïnes constitueixen la major part de de la massa de queratinòcits a l'estrat granular i donen a la capa la seva aparença granulosa. Els nuclis i els altres orgànuls cel·lulars es desintegren a mesura que moren les cèl·lules, deixant enrere la queratina, la quertohialina i les membranes cel·lulars que formaran part de l'estrat lúcid, l'estrat còrnic i els apèndixs cutanis del cabell i les ungles.

a.4. Estrat lúcid:

És una capa aparentment translúcida de l'epidermis que només es troba en la pell gruixuda dels palmells i les plantes dels peus. Els queratinòcits que componen aquest estrat estan morts i aplanats. Aquestes cèl·lules estan plenes d'eleiden, una proteïna rica en lípids, derivada de la queratohialina, que proporciona aquest aspecte transparent (lúcid), i proporciona capacitat per repelar l'aigua.

a.5. Estrat còrnic:

És el més superficial de l'epidermis i està exposat a l'ambient exterior. L'augment de la queratinització (o cornificació) de les cèl·lules en aquesta capa li dona el nom. Aquest estat està format de 15 a 30 capes de cèl·lules mortes i seques que ajuden a prevenir la penetració de bacteris, la deshidratació dels teixits subjacents i proporciona protecció mecànica contra l'abrasió per a les capes més delicades. Les cèl·lules mortes estan desprenent-se i essent substituïdes contínuament per les que ascendeixen de l'estrat granulós (o lúcid en els palmells i les plantes dels peus).

Quant aquesta capa de barrera s'altera, l'eficàcia de la pell com a coberta protectora disminueix considerablement i la majoria dels contaminants poden travessar amb facilitat les capes inferiors de l'epidermis cel·lular.

b. Dermis:

A vegades s'anomena "pell veritable".

A més de desenvolupar una funció protectora davant la lesió mecànica (força de cisalla o de tensió per estirament) i la compressió, aquesta capa constitueix una zona d'emmagatzematge d'aigua i d'importants electròlits. Una xarxa especialitzada de nervis i terminacions nervioses actua també processant informacions sensibles, com el dolor, la pressió, el tacte i la

temperatura. A diversos nivells de la dermis es troben fibres musculars, fol·licles pilosos, glàndules sudorípares i sebàcies i nombrosos vasos. La dermis està formada per dues capes de teixit connectiu que componen una malla interconnectada d'elastina i fibres de col·lagen produïdes per fibroblasts. (Fig. 5)

b.1. Capa papil·lar:

És la fina capa superficial de la dermis, formada per teixit connectiu lax, areolar, que significa que les fibres de col·lagen i elastina d'aquesta capa formen una malla solta.

Dins la capa es troben principalment fibroblasts, un petit nombre de cèl·lules grasses (adipòcits), una gran quantitat de vasos sanguinis petits, capil·lars limfàtics, fibres nervioses i receptors tàctils anomenats corpuscles de Meissner. A més conté fagòcits, cèl·lules defensives que ajuden a combatre bacteris o altres infeccions que han trencat la pell.

Aquesta capa forma protuberàncies denominades papil·les dèrmiques que es projecten en l'epidermis (Fig.5). La fina capa epidèrmica de la pell s'adapta estretament a les crestes de les papil·les dèrmiques. En conseqüència, l'epidermis també té en la seva superfície unes crestes característiques, especialment ben definides en la punta dels dits, mans i peus.

b.2. Capa reticular:

Es tracta d'una capa molt més gruixuda, composta per un teixit connectiu dens, irregular i molt ben vascularitzat. També existeixen milions de terminacions nervioses denominades receptors, permeten que la pell actuï com a òrgan sensitiu, enviant al cervell sensacions de dolor, pressió, tacte i temperatura. La capa apareix reticulada a causa d'una malla de fibres formada per: fibres d'elastina que aporten certa elasticitat a la pell, permeten el moviment. Les fibres de col·lagen proporcionen

estructura i resistència a la tracció, amb fils de col·lagen que s'estenen tan a la capa papil·lar com a la hipodermis. A més, el col·lagen s'uneix a l'aigua per mantenir la pell hidratada.

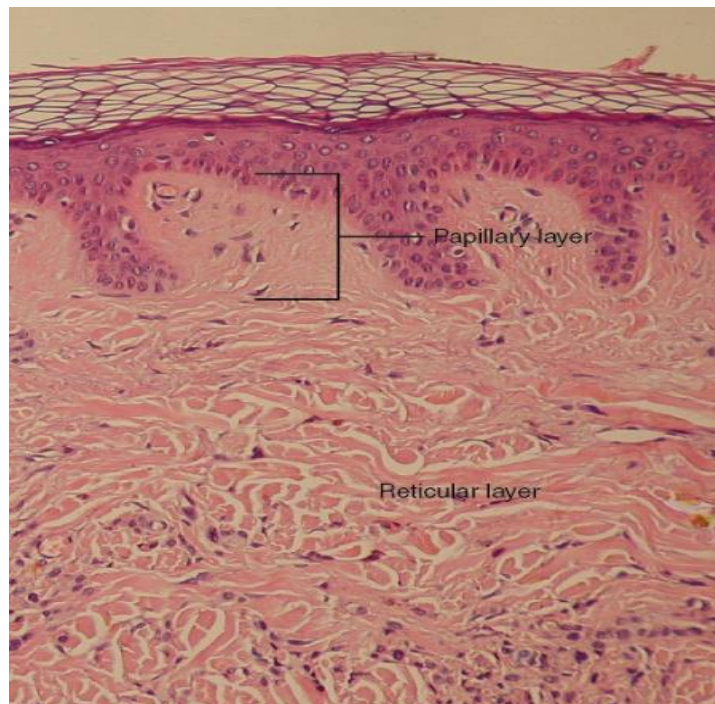


Fig. 5 Imatge del les dos capes que formen la dermis (capa papil·lar i capa reticular). Totes dos estan formades per teixit connectiu amb fibres de col·lagen que s'estenen d'una a l'altra, fent que la frontera sigui pràcticament indistingible. Les papil·les dèrmiques que s'estenen a l'epidermis pertanyen a la capa papil·lar, mentre que les fibres de col·lagen que hi ha a sota pertanyen a la capa reticular. LM \times 10. (credit: modification of work by "kilbad"/Wikimedia Commons)

c. Hipodermis:

És la capa situada per sota de la dermis, serveix per connectar la pell a la fàscia subjacent dels ossos i músculs. No és estrictament una part de la pell, encara que la divisió entre la hipodermis i la dermis pot ser indistingible.

Està formada per teixit connectiu lax, amb fibres elàstiques i de col·lagen orientades fonamentalment paral·leles a la superfície de la pell. On la pell és flexible i es mou lliurement, les fibres de col·lagen són escasses, però on està fermament fixada a estructures subjacents, com en els palmells de les mans o les plantes dels peus, són molt gruixudes i nombroses. Aquesta capa té cèl·lules adiposes que funciona com a forma d'emmagatzematge de greixos i proporciona aïllament; esta recorreguda per grans vasos sanguinis, troncs nerviosos i moltes terminacions nervioses.

d. Annexes cutanis:

Constituïts fonamentalment pels fol·licles pilosebàcis, les ungles i les glàndules sudorípares.

d.1. Els fol·licles pilosebàcis estan compostos per:

d.1.1. Pèl: filament prim de queratina, que neix a partir d'una invaginació tubular de l'epidermis, el fol·licle pilós, que s'estén fins la dermis, on està rodejada de teixit connectiu.

d.1.2. Glàndules sebàcies: distribuïdes per tota la pell, excepte en els palmells, plantes i costats del peu i situades en la dermis. Els seus conductes excretors s'obren en el coll del fol·licle pilós, encara que en determinades àrees de la pell poden obrir-se directament en la seva superfície.

d.1.3. Múscul erector del pèl: format per fibres musculars llises.

d.2. Ungles:

Són plaques còrnies situades en la cara dorsal de les falanges terminals dels dits dels peus i de les mans.

d.3. Glàndules sudorípares, existeixen dos tipus:

d.3.1. Ecrines: la part secretora està en la dermis i desemboca per un conducte ascendent en l'epidermis, excretant la suor a l'exterior. Són importants en la regulació de la temperatura corporal i l'equilibri hidroelèctric.

d.3.2. Apocrines: es troben en regions com la zona púbica, la mamària areolar i la perineal. Estan connectades amb fol·licles pilosos i funcionen a partir de la pubertat produint una secreció més viscosa que les ecrines.

e. Xarxa vascular cutània.

Les artèries que irriguen la pell, es localitzen en la capa subcutània o hipoderma. D'una de les cares d'aquesta xarxa, la més profunda, neixen branques que nodreixen l'estrat subcutani i la seves cèl·lules adiposes, les glàndules sudorípares i les porcions més profundes dels fol·licles pilosos. De l'altre costat de la xarxa, la més superficial, els vasos ascendeixen i penetren en la dermis i, en el límit entre la dermis papil·lar i reticular, formen una xarxa més densa anomenada

matriu subpapil·lar que emet fines branques cap a les papil·les. Cada papil·la té una nansa única de vasos capil·lars amb un vas arterial ascendent i una branca venosa descendent.

Les venes que recullen la sang dels capil·lars de les papil·les formen una primera xarxa de venes fines immediatament per sota de les papil·les. Més profundament, estan continuades per tres xarxes de venes aplanades, de major mida cada vegada, que estan en la frontera entre les capes papil·lar i reticular.

En la part mitja de la dermis i en el límit entre dermis i teixit subcutani, la xarxa venosa està al mateix nivell que la xarxa arterial cutània. En la pell hi ha connexions directes entre la circulació arterial i venosa sense interposició de xarxes capil·lars. Aquestes connexions arteriovenoses desenvolupen un paper molt important en la termoregulació del cos.

f. Diferències entre la pell masculina i la femenina:

Les hormones sexuals afecten la pell de diferent manera. Els estrògens augmenten el col·lagen, la humitat de la pell i promou la cicatrització, mentre que la testosterona estimula la producció d'olis i el creixement del cabell facial. Cal destacar que tan homes com dones tenen les dues hormones sexuals tot i això la pell és capaç de convertir la testosterona en estrogen i els ovaris produeixen una petita quantitat de testosterona de forma natural.

Per tan, la pell femenina és generalment més fina i menys greixosa que la masculina, és més propensa a les arrugues i durant la menopausa, la reducció d'hormones sexuals accentua les arrugues i retarda la renovació cel·lular [7].

3.- CANVIS EN LA PELL DURANT L'ENVELLIMENT:

En la infància la pell es diferencia de l'adult en diversos punts. El gruix és del 40 al 60% de la pell adulta, per tant, situa al nadó en major risc de danys a la pell [7].

Al naixement, la capa superficial de la pell és relativament neutra (pH aproximadament de 6.5) i es torna gradualment més àcida durant les primeres setmanes post natal. El mantell àcid és conseqüència de la presència de suor i de la microbiota normal, així com processos metabòlics dins l'estrat còrnic, com ara l'àcid làctic i la producció d'àcids grassos lliures. Durant les primeres setmanes el pH de la pell cau al voltant de 5.5, un nivell que és beneficiós per la defensa antimicrobiana mitjançant la inhibició del creixement de bacteris patògens [8].

L'adolescència provoca la maduració dels fol·licles pilosos, glàndules sebàcies (productores d'oli) i glàndules sudoríparaes de la pell. L'augment de les hormones sexuals, és responsable del desenvolupament de les glàndules apocrines a la regió púbica i aixelles. La suor gruixuda resultant barrejada amb bacteris de la superfície pot causar olor corporal. L'augment del contingut en lípids durant aquest temps milloren les propietats aïllants de la pell, optimitzant la regulació de la temperatura. El contingut més alt en greixos ajuda a retenir la humitat, fent que la pell jove no sigui propensa a assecar-se [8,9].

A mesura que els individus envelleixen, la pell passa per molts canvis basats en la genètica, el medi ambient, l'estil de vida i els antecedents patològics. Tot i això, el procés d'envelliment normal té canvis previsibles. Amb l'edat hi ha una disminució del 50% de la renovació de la capa

epidèrmica, també hi ha una pèrdua de melanòcits (productors de pigment), de fol·licles pilosos, de cèl·lules de Langerhans (defensa) i l'abastament de sang es redueix i la dermis es torna menys vascular. El pH de la pell es torna més neutre, per tant, més susceptible al creixement i a les infeccions. L'aprimament de la capa epidèrmica exterior pot causar una disminució del 1% de col·lagen/any. Donat que el col·lagen dona fermesa a la pell, aquesta pèrdua provoca arrugues. La taxa de pèrdua difereix entre pacients segons el codi genètic, l'exposició al sol, els antecedents i altres factors. Les fibres d'elastina també disminueixen en el temps, el qual dóna lloc a una disminució de l'elasticitat a la pell, provocant arrugues. A mesura que la pell perd elasticitat, es torna més seca, el teixit subjacent comença a desaparèixer i la pell comença a caure. L'atrofia del greix subcutani a les mans, la cara, la cintura (Homes) i les cuixes (Dones) dóna lloc a plecs, arrugues pronunciades. En aquesta etapa, la pell es lesiona més, cura més lentament, tendeix a assecar-se més ràpidament i la capacitat de la pell per percebre la sensació de contacte lleuger també es redueix, resultat, un llinard de dolor creixent [9,10]. Fet que porta a l'augment de les úlceres, ja sigui perquè el procés de cicatrització perd velocitat o perquè la pèrdua de sensació al tacte provoca que els pacients puguin patir traumatisme sense adonar-se'n i/o constants friccions amb sabates, taloneres, llençols,...

4.- PROCÉS DE CICATRITZACIÓ:

El terme "cicatrització" engloba una sèrie complexa de processos biològics que són descrits com una successió de tres fases sobreposades: inflamació, formació tissular (o fase de proliferació), i remodelació tissular.

Però estudis en models animals mostren quatre fases (Nota: alguns autors uneixen les dos primeres, com el cas anterior):

1. Hemostàsia (amb l'objectiu de deturar l'hemorràgia)
2. Inflamació
3. Proliferació
4. Remodelació

Dean Kane va crear una analogia entre la reparació d'una ferida i una casa destrossada. Com en la reparació d'una casa, el procés es basa en els materials adients (cèl·lules) que es lliures al lloc correcte (la ferida) i en el moment exacte (Vegeu Taula.1). Una reparació òptima depèn de l'accés dels materials d'alta qualitat (subministrament de sang i un sistema immune actiu) que són necessaris per acabar el procés [11].

Taula.1 Fases de la cicatrització vs l'analogia de Dean Kane [11].

Fases de la cicatrització	Temps post lesió	Cèl·lules involucrades	Activitat o funció	Analogia de la casa
1. Hemostàsia	Immediatament	Plaquetes	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulació • Alliberament de factors de creixement 	Detectar l'origen i tapar fugues

2. Inflamació	Dia 1 al Dia 4	Neutròfils Macròfags Monòcits ...	• Fagocitosis	Neteja del lloc per personal no qualificat
3. Proliferació	Dia 4 al Dia 21	Macròfags Fibroblasts Queratinòcits ...	• Omplir la lesió • Restablir la funció de la pell • Contracció de la ferida	Supervisor • treballadors específics (lampistes, electricistes,...)
4. Remodelació	Dia 21 als 2 anys	Fibroblasts ...	• Desenvolupar resistència a la tracció	• Acabats

El procés de cicatrització es desenvolupa en fases que es solapen en el temps i no poden ser separades entre sí, però és necessari fer-ho teòricament per facilitar la seva explicació.

a. Hemostàsia:

Es produeix a pocs minuts de la ferida com a resposta a una hemorràgia, tret que hi hagi problemes de coagulació subjacents. El primer pas és identificar i eliminar la l'origen del problema, i els vasos han de ser segellats. En la cicatrització les plaquetes són les cèl·lules responsables de tancar els vasos danyats; ells per si sols es contrauen en resposta a lesions, però s'acaben relaxant. Encara que les plaquetes segreguen substàncies vasoconstrictores per ajudar en el procés, el seu objectiu principal és formar un coàgul estable i tancat. Sota l'influència de l'adenosina difosfat (ADP), les plaquetes s'adhereixen al col·lagen exposat, s'activen i secreten glucoproteïnes adhesives que estimulen l'agregació. També segreguen factors que interactuen i estimulen la coagulació a través de la producció de trombina, que inicia la formació de fibrina a partir del fibrinogen. La malla de fibrina enforteix l'agregat plaquetari en un tap hemostàtic estable. Finalment, les plaquetes alliberen factors de creixement tals com el factor de creixement derivat de plaquetes (PDGF), que es reconeix com un dels primers factors segregats a l'hora d'iniciar els passos de cicatrització subsegüents, recluten neutròfils i monòcits i estimulen cèl·lules epitelials per reclutar fibroblasts, iniciant així la següent fase de cicatrització.

En ferides cròniques aquesta fase sol desaparèixer, per tan l'absència del coàgul no permet que la ferida acumuli plaquetes i estímuls per un bon inici de del procés. Fet que es relaciona amb l'augment de l'ús del plasma ric en plaquetes en el tractament d'úlceres (Vegeu pàgina 24).

b. Fase Inflamatòria: Inflamació i neteja.

La vasoconstricció inicial és seguida d'una vasodilatació que proporciona un augment del flux sanguini al lloc traumatitzat. Per tant, la inflamació es presenta com un eritema envermellit, inflat i calent sovint associat amb dolor (Foto. 3). Aquesta etapa sol durar fins a quatre dies després de la lesió.



Foto. 3 Úlcera en fase inflamatoria a la Unitat de Ferides del HUSC.

La resposta inflamatòria fa que els vasos es tornin més permeables i alliberin plasma al teixit circumdant. La neteja de la zona es realitza per les primeres cèl·lules inflamatòries en actuar, els neutròfils, fagociten residus i bacteris, i proporcionant la primera línia de defensa. Després els monòcits es converteixen en glòbuls blancs primaris i alliberen enzims, digerint encara més el teixit. La malla de fibrina es desglossa com a part d'aquest procés de neteja, i els productes alliberats atreuen les cèl·lules implicades: els fibroblasts i les cèl·lules epitelials més pròximes. Les cèl·lules es comuniquen a través de proteïnes solubles anomenades citocines i factors de creixement. Aquestes proteïnes són alliberades per una cèl·lula i s'uneixen als receptors en les cèl·lules diana. Una vegada que una citocina s'uneix a una cèl·lula diana, estimula el moviment. Els factors de creixement, d'altra banda, estimulen a la cèl·lula diana per dividir-se o per a sintetitzar i alliberar substàncies com el col·lagen necessari per formar la matriu extracel·lular. Aquesta també juga un paper actiu en la cicatrització de les ferides mitjançant la interacció amb les cèl·lules a través de receptors com les integrines.

En dos dies, els monòcits circulants es diferencien en els macròfags després de sortir dels vasos sanguinis i entrar en contacte amb la matriu extracel·lular. Els macròfags són capaços de fagocitar bacteris i proporcionar una segona línia de defensa, també segreguen enzims extracel·lulars per degradar el teixit necròtic i les cèl·lules apoptòtiques (incloent els neutròfils), facilitant així el camí per resoldre la inflamació. També alliberen una varietat de citocines i factors de creixement necessaris, com el factor de creixement de fibroblasts (FGF) i el factor de creixement epidèrmic (EGF) que estimulen als queratinòcits, els fibroblasts i l'angiogènesi. Com a tal, els macròfags promouen la transició cap a la fase de proliferació de la curació.

La resposta inflamatòria pot confondre's amb la infecció. La inflamació és una resposta normal i disminueix a mesura que cicatritza. La inflamació crònica (per tan, úlcera crònica) sol ser el resultat de traumes repetitius, hipòxia, cossos estranys i bacteris persistents .

c. Fase Proliferació: Reconstrucció del teixit granular.

Després de quatre dies comença la proliferació de teixit de granulació, es cobreix la ferida per un epiteli prim i generalment dura fins al dia 21 en ferides agudes. Dins del teixit es desenvolupa l'angiogènesi (formació de nous vasos sanguinis) a partir de cèl·lules endotelials provinents dels vasos no danyats, la secreció de matriu extracel·lular, de col·lagen i altres molècules. Clínicament, la proliferació de cèl·lules endotelials s'observa per la presència de teixit vermell i implica el reemplaçament dels vasos sanguinis. (Foto. 4)

Simultàniament els fibroblasts, que es troben en el teixit sa dels marges, proliferen i migren. Són les principals cèl·lules responsables de generar la matriu de col·lagen (fibroplàsia), la inflamació, l'angiogènesi i la construcció del teixit connectiu. Els fibroblasts són molt sensibles als canvis de temperatura i a l'acció dels antisèptics. Els queratinòcits són responsables de l'epitelització , i en la



Foto. 4 Úlcera amb teixit de granulació i en plena fase de angiogènesis donat el color vermell fort.

fase final es produeix la contracció a mesura que els queratinòcits es diferencien per formar la capa exterior protectora, o estrat còrnic. Prèviament el llit de la ferida ha d'omplir-se des de baix per col·lagen i s'ha de mantenir en un ambient òptim, abans que les cèl·lules epitelials (queratinòcits) comencin a proliferar per la superfície de la ferida per tancar-la. Per exemple un mal control de la humitat, pot portar a la cronificació de la ferida degut a que pot ser causa d'un mal subministrament d'oxigen o afavorir l'aparició d'una infecció persistent, en contra un equilibri adequat presenta diversos avantatges com un augment del subministrament d'oxigen i nutrients, acidificació del medi, protecció davant les infeccions i facilita la migració. Aquestes cèl·lules epitelials proliferen guiant-se per la inhibició per contacte, donant lloc a capes ben distribuïdes on estan totes en contacte entre si i amb l'entramat de col·lagen del teixit de granulació. Els factors de creixement provoquen que les cèl·lules es divideixin i les citocines que aquestes migren cap on es necessitin. Un equilibri entre metal·lo proteases (MMP) i inhibidors d'aquestes (TIMP) resulta en una cicatrització òptima. Per contra, en les ferides cròniques, la divisió cel·lular i la migració estan suprimides. Els alts nivells de MMP i citocines inflammatòries i els baixos nivells de TIMP i factors de creixement inhibeixen el desenvolupament de noves cèl·lules, en aquest entorn, les cèl·lules no responen a aquests nivells de factors de creixement. Aquest estat inflamatori crònic pot estar causat per una càrrega bacteriana creixent, presència isquèmia crònica (detenció o suspensió de la circulació arterial en una zona determinada) o traumatisme repetitiu, que s'ha d'abordar perquè la ferida cicatritzi [12].

d. Fase de remodelació: Maduració i remodelació tissular.

La ferida ja està epitelitzada però continua la cicatrització (Foto. 5).

El procés de curació implica la realineació del col·lagen de tipus III que és produït inicialment pels fibroblasts, més tard es reemplaçat pel de tipus I. Amb el temps, les fibres s'entrecruen i s'alineen al llarg de les línies de tensió per augmentar la resistència a la tracció de la pell [12]. La resistència a la força de tracció no serà superior al 70-80% que l'existent abans del trauma, i a més, la densitat cel·lular i capil·lar disminueix. Les cèl·lules principals implicades en la remodelació són els fibroblasts i el procés de remodelació pot trigar fins a dos anys, és per això que les ferides tancades es poden obrir d'una manera tan dramàtica i ràpida.



Foto. 5 Úlcera en la fase final de la cicatrització. És veu el canvi de to en la pell reconstruïda

En l'epitelització, inicialment el teixit cicatricial és de color blanc i canvia a color rosa brillant, independentment de la pigmentació cutània normal. En absència d'epitelització, el teixit cicatricial feble pot ser fràgil i trencadís [13].

5.- FERIDES CRÒNIQUES I ETIOLOGIES:

En termes generals és una ferida que requereix períodes molt llargs de temps per a la seva cicatrització. Es considera que una ferida es cronifica quan no ha assolit el procés de

tancament de la mateixa en un període de 6 setmanes. Es diferencia de les ferides agudes, quirúrgiques i traumàtiques, perquè aquestes últimes cicatritzen en un període comprés entre els 7 i els 14 dies. Algunes ferides agudes poden cronificar-se, és el cas de complicacions com la dehiscència de sutures, ferides que fistulitzen o bé ferides amb evolució dolenta i prolongada (ferides amb evolució tòrpida).

Les ferides cròniques són un problema de salut que afecta a persones a tots els nivells assistencials. La seva etiologia la podem dividir en dos grans grups: les úlceres per pressió (UPP) i les úlceres d'extremitat inferior (UEI), que aquestes a la vegada es poden dividir en úlceres per hipertensió venosa, arterial-isquèmiques i neuropàtiques (úlceres de peu diabètic) entre altres [3].

a. Descripció de les etiologies de les ferides estudiades:

Si es té en compte la base de la patologia, les úlceres cròniques més comunes són les UPP i les UEI (venoses, arterials, mixtes i úlceres de peu diabètic) però també es recullen les ferides traumàtiques cròniques i les úlceres tumorals o neoplàsiques.

a.1. Úlcera per pressió (UPP):

És la conseqüència directe de la compressió tissular entre el pacient i un altre superfície (llit, cadira,...). Segons la definició internacional, una úlcera per pressió és una lesió localitzada en la pell i/o teixit subjacent (músculs, articulacions, tendons, ...) principalment sobre una protuberància òssia, com el resultat de la pressió [14].

L'aparició de l'úlcera és el resultat d'una deficient irrigació sanguínia de la zona, en concret per un origen extern: la pressió. Aquesta es defineix com la quantitat de força aplicada a una superfície dividida per la superfície en la que s'aplica [15].

a.2. Úlceres Venoses:

Apareixen com a conseqüència d'una circulació venosa inadequada, provocant una acumulació de sang, que roman en les venes causant un augment de pressió. El resultat és que la sang ocupa venes petites i capil·lars de la zona afectada. Aquest excés de sang i l'incapacitat del circuit venós, fa que es produeixi un augment de l'exsudat en els espais intersticials (edema). (NOTA: Exsudat és el fluid que surt d'una cèl·lula, d'un vas o d'un capil·lar per exsudació en els processos de tipus inflamatori). Podent ésser observat a nivell cutani, un canvi de color a ocre degut a l'acumulació de dipòsits de hemosiderina, que prové de l'hemoglobina que s'ha anat acumulant en les venes bloquejades.

En resum, s'altera la circulació i el subministrament normal de sang als teixits tot causant l'inici del desenvolupament d'una úlcera. La pressió sostinguda s'anomena hipertensió venosa o insuficiència venosa crònica (IRC)[16].

a.3. Úlceres Arterials:

És el resultat d'una isquèmia severa i prolongada en el temps. La Insuficiència Arterial Crònica, es un procés oclusiu de la llum de les artèries, progressiu, que impedeix el subministrament normal d'oxigen i nutrients per les artèries als teixits, comprometen la funcionalitat i la supervivència de l'extremitat. La simptomatologia isquèmica o Claudicació

Intermitent (CI) és un dels indicadors d'una insuficiència arterial. La CI és la reacció de l'organisme davant l'incapacitat per evitar la hipòxia del múscul, que afavoreix la circulació colateral, davant l'augment de la pressió que es produeix en el tram per sobre de la zona d'oclusió. Així l'organisme intenta assegurar el rec sanguini a les zones distals [16,17].

a.3.1. Subtipus d'úlceres arterials estudiats:

Úlcera isquèmica: conseqüència d'una disminució severa del rec sanguini donant lloc a una isquèmia de l'extremitat i/o úlceres.

Úlcera Hipertensiva o de Martorell: la base és una hipertensió diastòlica prolongada. Són el resultat de l'isquèmia causada per lesions a les arterioles. Clínicament, comença amb una taca roja a la pell, que es converteix en cianòtica (taca blava), per acabar sent una úlcera superficial amb el fons grisós, no presenta obstrucció arterial i els polsos són perceptibles [16].

a.4. Úlceres Mixtes:

Se'ls ha donat aquest nom perquè són el resultat de la combinació de les patologies de les úlceres venoses i arterials: el dèficit de circulació venosa, arterial, arteriolar i limfàtica. La pateixen persones d'edat avançada, és d'evolució llarga i lenta i amb resposta pobre als antibiòtics. La insuficiència venosa prolongada podria ser l'inici d'una úlcera venosa que cronifica i una úlcera arteriolar hipertensiva de llarga durada, sense mostrar patologia venosa, podria enquadrar-se dins les úlceres mixtes cròniques quan per factors com l'envelliment fisiològic, l'arteriosclerosi, la hipertensió arterial i la diabetis s'arriba a un dèficit extrem de l'oxigenació tissular de les extremitats inferiors [18].

a.5. Úlceres de peu diabètic:

Per definició no són una ferida crònica, sinó que es cronifiquen amb el temps per un tractament inadequat o no iniciat a temps.

Des del punt de vista fisiopatològic trobem tres causes essencials perquè el peu d'un pacient amb diabetis sigui més sensible a tot tipus de traumatismes, essent el taló i les protuberàncies òssies especialment afectades. La neuropatia diabètica, la malaltia vascular diabètica i la infecció [19].

La Societat Espanyola d'Angiologia i Cirurgia Vasculard, defineix el peu diabètic com una alteració clínica, de base etiopatològica neuropàtica, i induïda per una hiperglucèmia prolongada, en la que amb o sense coexistència d'isquèmia, i previ desencadenant traumàtic, produeix lesió i/ulceració [20].

a.6. Úlceres o ferides traumàtiques cròniques:

Són ferides d'origen traumàtic o quirúrgic amb evolució tòrpida (dolenta i prolongada), les quals presenten un estancament en la cicatrització. Trobem algun cas clínic descrits: [21].

a.7. Úlceres neoplàsiques o tumorals (Multifactorials):

Són lesions cutànies que augmenten progressivament de mida donant lloc a una úlcera oberta que no cicatritza i destrueix el teixit circumdant. S'entén com a neoplàsia un aglomerat de cèl·lules amb proliferació descontrolada, és irreversible i el seu creixement és relativament

autònom ja que requereix de certes condicions. En ocasions són indicatius de fase terminal amb un pronòstic de vida limitat, solen esser molt impactant, degut a les seves característiques i la seva evolució, ja que el pacient presentarà varis símptomes d'intensitat variable, canviant i d'origen multifactorial [3].

6.- SEGUIMENT CLÍNIC DEL PROCÉS DE CICATRIZACIÓ:

Generalment, els estudis sobre el procés de cicatrització de les ferides es centren automàticament en el temps fins el tancament total. Per exemple, quan un fàrmac s'està provant, el temps de cicatrització completa és un indicador acceptat. Aquest tipus d'anàlisi estadístic s'ha utilitzat per als 3 tractaments aprovats per l'administració d'aliments i medicaments (FDA) dels EUA per a les úlceres de peu diabètic [22,23]. Però en el cas de les ferides cròniques la cosa es complica donada la lenta i prolongada evolució, algunes no arriben mai a curar-se o és difícil poder veure el tancament total (Grafica. 1).

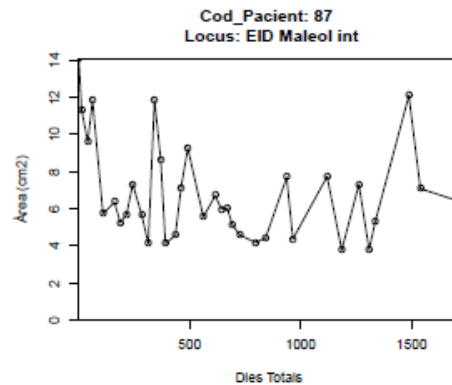
Una pregunta més pertinent seria: quina és la taxa o

coeficient de cicatrització? Des de principis del segle XX, s'han fet diferents estudis sobre el procés de cicatrització i s'han descrit diferents cinètiques que permeten calcular un coeficient de cicatrització. Al 1916 Carel i Hartmann van fer estudis sobre la cicatrització de ferides i van observar que la velocitat de cicatrització és més gran al principi que al final, quan queda poca superfície per tancar (24). Goring et al proposen un mètode basat en una relació lineal però troben que la taxa està molt correlacionada amb l'àrea inicial de la ferida [25,26].

Tot i que alguns investigadors assumeixen que el procés de cicatrització segueix una tendència lineal, altres afirmen que, per a la majoria de les ferides cròniques que cicatritzen, es redueixen els errors d'adaptació quan s'aplica l'ajust exponencial, és a dir, que la relació entre l'àrea de la ferida i el temps transcorregut exhibeix un comportament exponencial negatiu [27,28,29]. Aquesta tendència, a nivell biològic, té relació amb la divisió cel·lular que, com ja se sap, és exponencial, al menys mentre no pateix inhibició per contacte. Per als ajustos aconsellen una prèvia normalització de l'àrea per tal d'excloure les variacions en el terme independent degudes a l'àrea inicial. Per tant, l'ajust a un model exponencial negatiu de la corba i l'obtenció dels diferents coeficients pot ser un mètode poderós per descriure matemàticament les taxes o coeficients de cicatrització, predir el temps de cicatrització total o realitzar estudis clínics en l'àmbit de les ferides.

7.- PLASMA RIC EN PLAQUETES (PRP):

Com ja s'ha mencionat en la primera fase de la cicatrització, existeix un entramat de fibrina que engloba plaquetes i altres cèl·lules, com neutròfils i monòcits, encarregats de proporcionar quimiotaxis, estimulació de la divisió cel·lular i síntesis de matriu. Si s'aporta un major número de plaquetes i per tant, d'aquests estímuls, s'accelera el procés [30,31]. L'acció dels factors de creixement que s'alliberen amb el PRP, és complicada d'explicar, ja que poden



Grafica. 1. Representació gràfica d'una ferida crònica de llarga durada a l'Unitat del HUSC.

provocar diferents respostes en un mateix teixit, segons la concentració de dits factors [32]. Tot i la controvèrsia, l'augment dels factors ja esmentat com el FGF i el EGF (que són importants durant la fase d'inflamació) o el PDGF (important per estimular les cèl·lules iniciadores d'aquesta fase) ajuda en l'estimulació del procés de cicatrització. Totes aquestes característiques donen arguments per l'ús del PRP en el tractament de les úlceres cròniques [33,34].

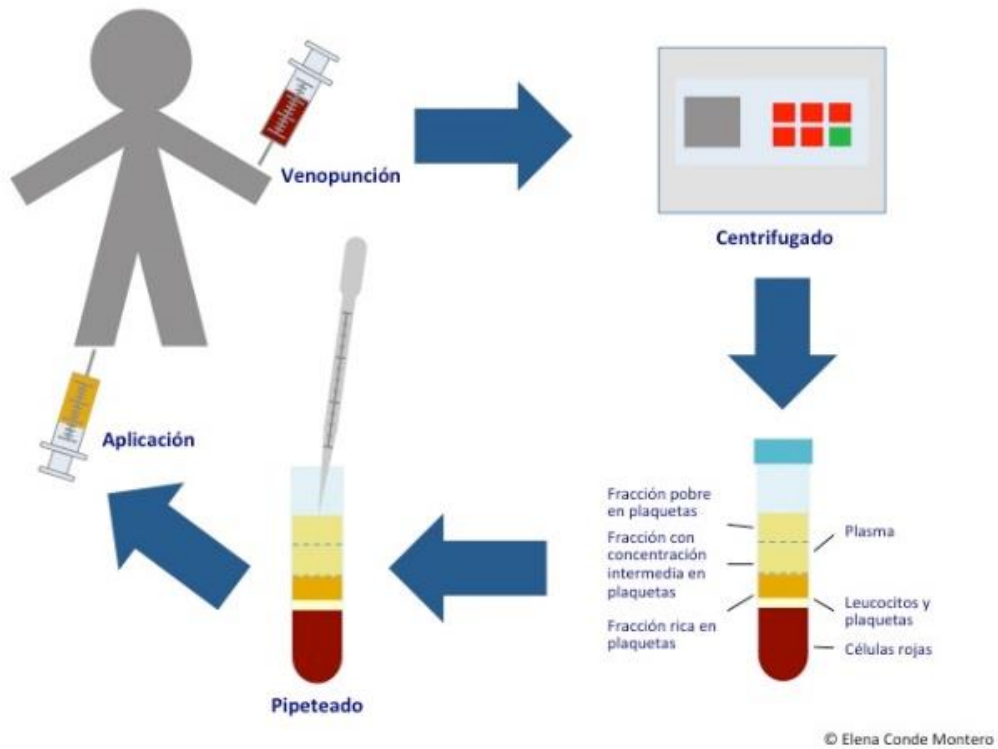


Fig.6 Esquema del procés d'obtenció del plasma ric en plaquetes (PRP)

El plasma ric en plaquetes és material biològic autòleg i els seus efectes adversos han estat estudiats i considerats remots, sense presentar diferències significatives envers a tractaments convencionals (33). S'obté de la mateixa sang del pacient agafant una mostra amb una punció venosa, que posteriorment es centrifuga per separar els diferents components (globus blancs, vermells, plaquetes, plasma).. Com es descriu a continuació, una porció del centrifugat conté aquest plasma concentrat que accelera la cicatrització de teixits tous i el procés de formació d'os.

Existeixen tres grans grups de processos d'obtenció del PRP, el primer comprèn aquells que utilitza una gran quantitat de sang, d'uns 500 ml i són d'ús hospitalari, on s'utilitza una centrifuga que per gradient per separar els elements cel·lulars; posteriorment es retorna al pacient tant el plasma com les cèl·lules que no s'utilitzen. La majoria de treballs consultats sobre aquest sistema intenten buscar una forma de prevenir l'acumulació de citocines i leucòcits en el PRP [35]. En el segon grup, s'utilitza una quantitat menor de sang entre 50 a 200 ml i el sobrant no es retorna al pacient. Per últim, el tercer grup són aquells sistemes que obtenen el PRP utilitzant una

quantitat inferior a 50 centímetres cúbics i requereixen un entorn molt més rudimentari. Hi trobem el sistema utilitzat en la Unitat Clínica de Ferides de l'HUSC que davant tants processos planteja la base d'aquest TFG, demostrar si el procés d'obtenció, l'entorn ambulatori i en general la teràpia del PRP aplicada a les ferides cròniques té un efecte positiu sobre la cicatrització. Donada la diversitat de processos, la Unitat estableix el protocol normalitzat de treball següent; utilitza una



Foto. 6 Vial amb mostra centrifugada obtinguda a la Unitat del HUSC.



Foto.7 Coàgul activat, format per la fracció de plasma ric en plaquetes i gluconat càlcic 10%.

quantitat de sang que oscil·la entre 5 i 20 mL i es realitza l'extracció mitjançant una punció venosa en tubs estèrils amb citrat sòdic, el que fa necessaris entre 2 i 8 tubs segons les necessitats mèdiques. El centrifugat es fa durant 7.5 minuts a 3.500 revolucions per minut. El vial resultant conté dues fases ben diferenciades, una amb la fase vermella i, l'altre per sobre, amb el plasma (Foto. 6). Amb l'ajuda d'una pipeta s'anirà retirant la fracció del plasma de 0.5 ml en 0.5 ml fins arribar a l'últim terç que és el que té major concentració de plaquetes. Per activar el coàgul s'utilitza (Foto. 7) gluconat càlcic al 10% en una proporció de 0.2 ml per cada 1 ml de PRP i s'incuba a 37 °C durant 30 minuts per facilitar la formació, el qual s'utilitza s'aplica directament sobre la úlcer. Aquesta activació no es realitza per ferides amb molta superfície, ja que l'aplicació sobre la ferida serà més homogènia si la mostra és

líquida.

8.- FACTORS CONEGUTS QUE INFLUEIXEN EN EL PROCÉS DE CICATRITZACIÓ:

Tot i que alguns dels apartats anteriors ja s'han anat comentant alguns dels factors que se saben que influeixen en el procés de cicatrització, trobem adequat analitzar-los com a tal degut a que el meu treball té com a objectiu analitzar si, en el nostre conjunt de pacients, es reflecteixen en forma de valors numèrics aquestes diferències biològiques conegudes. A part ens hem proposat determinar si s'observen diferències en relació al tipus de medicació que es pren, efectes que ja no estan tant ben estudiats.

Taula.2 Altres factors rellevants en la cicatrització [36].

FACTORS GENERALS QUE AFECTEN AL PROCÉS DE CICATRITZACIÓ	
Edat avançada: Menor capacitat de divisió cel·lular. Disminució de les fibres de col·lagen y fibres d'elastina. Major llindar al dolor resultat d'una disminució de sensibilitat al tacte. Depressió del sistema immunitari. Efecte: Retràs en el procés de cicatrització	Sexe: Descens d'hormones sexuals (menopausa). Efecte: Retràs en la renovació cel·lular
	Malalties subjacents: Alteracions de l'aparell locomotor Alteracions cardio-respiratòries Alteracions immunològiques Alteracions metabòliques Hàbits tòxics Efecte: Disminueix l'aportació d'oxigen i augmenta el risc d'infecció
Alteracions nutricionals: Lipoproteïnèmia Hipovitaminosis Obesitat o inanició Deshidratació Dèficit de oligoelements Efecte: disminueix la formació de nous teixits	Fàrmacs: β-blocants Broncodilatadors Anticoagulants/Antiagregants Citotòxics Immunosupressores Corticoides/AINES Efecte: Augment/disminució de la capacitat de regeneració tissular

a. Descripció de la relació dels factors estudiats en aquest TFG amb la cicatrització de ferides:

a.1. Edat:

Com recull Gerstein *et al.*, l'influència de l'edat ha estat molt documentada. Tot i que la gent gran pot curar la majoria de les ferides, tenen un procés de cicatrització més lent i es veuen afectades totes les fases. La resposta inflamatòria i la proliferació disminueix, la remodelació es produeix en menor grau i el col·lagen format és qualitativament diferent. Les malalties que afecten la cicatrització com l'anèmia, la insuficiència venosa, la isquèmia o la diabetis són més freqüents en la gent gran i tenen un efecte més advers que en els joves [37].

a.2. Sexe:

Ashcroft G.S. recull estudis que han demostrat que les ferides agudes cicatritzen més lentament en els homes que en les dones, i que la resposta és diferent en els dos sexes. Donades les diferències entre sexes (Vegeu pàgina 17), la comprensió de les interaccions entre la cèl·lula i el microambient hormonal són essencials per desenvolupar estratègies orientades a accelerar la curació [38]. Durant la menopausa, la pell perd elasticitat i va agafant una aparença més seca i rugosa. Les fibres d'elastina i de col·lagen es degraden i la pell es torna flàccida generant arrugues.

a.3. Fàrmacs:

Dins la bibliografia més recent, trobem molts investigadors que intenten demostrar l'efecte dels principis actius dels medicaments sobre la cicatrització, principalment aquells que s'han de prendre en tractaments de manera crònica o de llarga durada.

El 2006, Isseroff *et al.* demostren que els queratinòcits migren directament al llit de la ferida per iniciar la reepitelització, necessària per al tancament de la ferida i la restauració de la funció de barrera, i només expressen els receptors del subtipus beta2-adrenèrgic (β 2-AR) dels β -AR. El seu treball revela un paper prèviament desconegut per aquesta xarxa de mediadors hormonals adrenèrgics en el procés de reparació de ferides i que **els antagonistes dels β -AR (β blocants) disminueixen la migració dels queratinòcits** mitjançant un mecanisme dependent de la proteïna fosfatasa [39]. Al 2008, Shahed *et al.* proporciona evidències d'una ruta endògena de senyalització a través de les catecolamines per a la modulació de la reparació epitelial de la còrnia, unes estructures químiques molt present en fàrmacs que s'uneixen als receptors β -adrenèrgics. Els **antagonistes del receptor β -adrenèrgic (AR) freqüentment són receptors de fàrmacs oftàlmics o broncodilatadors (BT)**, però els estudis prèvis sobre com afecten a la cicatrització de la ferida corneal han donat lloc a conflictes [40].

Peitzman *et al.* al 2015, demostra com l'epinefrina o l'**agonista** selectiu β 2-AR, salbutamol, **retarda significativament el tancament de la ferida**. Aquests descobriments suggereixen que el tractament amb agonistes β -AR retarda la reparació epitelial de les vies respiratòries mitjançant un mecanisme que involucra la proteïna fosfatasa. El conflicte el trobem en estudis previs que utilitzaven cèl·lules epitelials de les vies respiratòries i van mostrar que l'estimulació amb **isoproterenol, agonista β -adrenèrgic (broncodilatador) va augmentar la migració cel·lular i afecta la taxa de cicatrització** de la ferida in vitro i in vivo [41].

També més recentment, Isseroff i Kate Marusina, Ph.D., presenten un assaig clínic conceptual per a les úlceres d'etiologia venosa utilitzant Timolol (β -blocants), un antagonista del receptor β 2-adrenèrgic aprovat per la FDA [42]. Recalquen el conflicte en l'ús dels agonistes, ja que en treballs anteriors demostren que l'activació β 2-AR en queratinòcits usant un **agonista** receptor (isoproterenol, aprovat pel broncospasme) **inhibeix significativament la seva migració i afecta la taxa de cicatrització** de la ferida in vitro i in vivo. Aquesta inhibició va ser dependent de la dosi de l'agonista i es **va invertir mitjançant l'addició de Timolol, un β -bloquejador** (antagonista aprovat per la FDA i actualment en ús, com a fàrmac contra el glaucoma).

A finals del 2017, Khalil *et al.* **va observar tendències no significatives respecte als temps de cicatrització reduïts amb** antibiòtics, **anticoagulants** i corticosteroides. Per úlceres d'extremitat inferior (UEI), cap de les classes de medicaments va tenir un impacte significatiu en el temps de curació. Tant **els anticoagulants** com els AINE (antiinflamatoris no esteroïdals) **van augmentar el temps de cura**. D'altra banda, els antibiòtics i els corticosteroides disminueixen els temps de curació no significativament [43].

Beta-blocants (BT)		Broncodilatadors (BR)
Atenolol	Acebutolol / hidroclorotiazida	Formoterol
Betaxolol	Atenolol / bendroflumetiazida	Salmaterol
Bisoprolol	Atenolol / clortalidona	Indacaterol
Metoprolol	Bisoprolol / hidroclorotiazida	Tiotropio
Carteolol	Metoprolol / hidroclorotiazida	Anticoagulants/Antiagregants
Carvedilol	Oxprenolol / clortalidona	Acenocumarol
Nadolol	Oxprenolol (oxiprenolol)	Sintrom
Timolol	Propranolol Sotalol	

Taula. 3 Llista de medicaments seguits en aquest TFG classificats segons el principi actiu.

Hipòtesis:

- La teràpia amb plasma ric en plaquetes (PRP) aplicada segons els protocols d'obtenció i aplicació de la Unitat Clínica de Ferides del HUSC accelera la cicatrització de les ferides cròniques.

Hipòtesis secundàries:

- Un canvi en la gestió i emmagatzematge de la informació clínica dels pacients (Base de Dades, Apps, nous sistemes de fotos i de mesura) ajudarà a fer un millor seguiment del pacient i a la recerca.
- La mesura dels dies transcorreguts fins al tancament de la ferida no és una variable que puguem utilitzar per aquest estudi i caldrà trobar un coeficient de cicatrització més informatiu.
- Si es troba un coeficient de cicatrització que descrigui bé l'evolució del procés de cicatrització, aquest podria variar segons: l'edat i el sexe del pacients, l'etiologia de la ferida i la medicació que prenen.

Objectiu:

- Determinar estadísticament si l'ús de Plasma Ric en Plaquetes (PRP), aplicat segons protocols del HUSC accelera el procés de cicatrització de les ferides cròniques.

Altres objectius que giren entorn al principal són:

- Determinar quines millores tècniques i informàtiques caldria aplicar per facilitar el seguiment de les ferides cròniques. Generar una base de dades on poder registrar tota la informació d'interès per la Unitat Clínica del HUSC i poder-la explotar de forma autònoma, eficient i pràctica.
- Aportar i validar mètodes alternatius de mesura d'àrees a l'aparell Visitrak® ja descatalogat.
- Trobar un coeficient que descrigui bé l'evolució d'una ferida que cicatritza i quantificar-lo per a les ferides de l'estudi.
- Determinar si hi ha diferències significatives respecte a la velocitat de cicatrització entre els pacients tractats amb PRP i els que no, així com en subconjunts de pacients agrupats per etiologies, edat, sexe o medicació.

Materials i Mètodes:

1.- PLANIMETRIES:

Per realitzar l'estudi es parteix de l'àrea de la ferida respecte el número de dies entre les cures per determinar l'evolució de cicatrització. Per aquesta raó, les infermeres realitzen planimetries de les ferides amb una periodicitat d'aproximadament 15 dies.

2.- DIGITALITZACIÓ DE LES PLANIMETRIES PEL SEGUIMENT DE LES FERIDES:

Durant l'inici del treball, es van haver de provar diferents dispositius com alternatives per la digitalització i transferència de les planimetries.

Primerament, s'utilitzava l'escàner de recepció del HUSC, per digitalitzar-les i enviar-les per correu electrònic a l'ordinador (PC). Posteriorment es modificava el nom del fitxer al PC i es mesurava l'àrea. L'inconvenient principal era la quantitat de manipulació ja sigui manual o digital de les dades. I a més, si les planimetries no estaven ben enganxades sobre un full hi havia perill de provocar una obstrucció a l'escàner.

En segon lloc es va utilitzar una tableta Samsung per fer fotografies de les planimetries i, mitjançant el cable USB, es traspassaven a l'ordinador. L'avantatge d'aquesta alternativa era que no requeria l'escàner, permetia canviar el nom de la foto al moment i no requeria tanta manipulació. El punt en contra era l'ús del cable USB que requeria temps.

Com a alternativa definitiva i actual, es va intentar optimitzar el procés, suprimint el cable USB, mitjançant l'app per Android, Microfilr de Microfocus. Funciona fent una fotografia a la planimetria amb el patró (quadrat vermell de mida coneguda) pel programa de mesura Test2 i enviant la imatge amb el patró pel programa de mesura Test2, a l'ordinador a través de la xarxa interna del HUSC. Més concretament, a la carpeta corresponent del servidor general del CHV, el qual té accés els ordinadors de la Unitat. Així s'aconsegueix major seguretat i control de les imatges.

3.- MESURA DE PLANIMETRIES I EMMAGATZEMATGE DE LES DADES:

a. ImageJ:

Donada la retirada del mercat del dispositiu Visitrak®, s'han provat i validat dues alternatives. Com a primera alternativa i per a la realització de la part inicial del TFG (primers 2 mesos), l'àrea s'ha calculat mitjançant el programa ImageJ. El qual s'ha validat davant el Visitrak® en aquest treball (Vegeu pàgina 35) i també en la bibliografia [44].

Aquest és un programa programat en Java i dissenyat amb una arquitectura oberta que proporciona extensibilitat via plugins (paquets extres) i macros (macroinstruccions gravables). Els plugins dissenyats i codificats pels usuaris fan possible resoldre molts problemes de processat, des d'imatges en viu de cèl·lules en tres dimensions, processat d'imatges radiològiques fins sistemes automàtics d'hematologia. També hi ha versions per Windows, Mac OS, Mac Os X, Linux,... [45,46,47].

El seu funcionament es resumiria en marcar una distància concreta i coneguda, en el nostre cas una cel·la de la quadrícula present en la pel·lícula transparent que es fa servir per recollir la

planimetria que és d'un 1 cm. Un cop marcat se li indica al programa la consideri com a escala. I que el seu valor és 1 cm. A partir d'aquí, es ressegueix el contorn de la planimetria i el programa calcula l'àrea i el perímetre entre d'altres i permet l'exportació dels resultats cap a un Excel. Aquests resultats han requerit manipulació al anomenar les columnes i completar la taula, posar dates, fer sumatori de ferides compostes (formades per més d'una ferida) i canviar el signe del decimal.

b. Test2.m:

Per tal d'agilitzar el procés de mesura i per la realització final (últims 2 mesos) del TFG, l'àrea s'ha calculat mitjançant el programa Test2.m codificat conjuntament amb el Dr. Carlo Manzo i la Prof. Marta Cullell amb el software Matlab. S'ha validat contra Visitrak® abans del seu us (Vegeu pàgina 35).

Matlab és un software matemàtic que ofereix un entorn de desenvolupament integrat (IDE) amb un llenguatge de programació propi (llenguatge M). Està disponible per plataformes Unix, Windows, Mac OS X i GNU/Linux. És un software molt usat en universitats i centres de recerca i desenvolupament [48].

El funcionament a grans trets del programa Test2.m utilitzat permet carregar fotografies de les planimetries preses amb un quadrat vermell de mida coneguda com a patró, un segon pas on, seleccionem la regió que volem mesurar de la planimetria i a partir d'aquí el programa calcula l'àrea i el perímetre establint una relació entre el número de píxels del patró i de l'interior del contorn de la ferida. Té capacitat per generar Excels nous si no existeix cap fitxer amb el codi del pacient o afegir línies a fitxers de resultats ja existents amb un format predeterminat. No es pot aprofundir més sobre el seu funcionament perquè és propietat intel·lectual dels autors.

4.-TRACTAMENT MATEMÀTIC:

a. Criteris d'inclusió i exclusió de pacients i ferides a l'estudi:

Donat que l'objectiu era realitzar un estudi retrospectiu els 99 pacients que s'han analitzat en aquest treball estan en seguiment o han estat donats d'alta en els últims 5 anys i presenten dins la història clínica la informació bàsica per a l'estudi, establerta en: edat i sexe del pacient, etiologia de la ferida, mesures d'àrees i dies entre cures, Locus, tractament PRP o no i medicació actual.

S'han exclòs totes les ferides que no tenen documentades un mínim de 3 mesures (cures), la majoria són ferides en seguiment en el moment de recollir les dades. A més s'han agrupat apart, totes aquelles ferides que han estat sotmeses als dos tractaments esmentats (PRP i NoPRP), donada la possibilitat de que hi hagi un possible efecte sobre la cicatrització que es perllongui més enllà de la finalització del tractament.

b. Entorn de programació:

Per avaluar les dades s'han utilitzat programes en llenguatge R. El llenguatge R és un llenguatge de codi obert amb el qual s'han programat i posat a disposició dels usuaris milers de paquets per a tasques més concretes. És un dels llenguatges més utilitzats en recerca, essent el

més popular en la recerca biomèdica, la bioinformàtica i les matemàtiques financeres. Els programes van ser compilats mitjançant la plataforma R-Studio, un entorn de desenvolupament integrat (IDE) pel llenguatge de programació R, dedicat a la computació estadística i gràfics. Inclou una consola, editor de sintaxis que ajuda en l'execució de codis, així com eines pel traçat, la depuració i la gestió de l'espai de treball [49]. R-Studio té la missió de proporcionar l'entorn informàtic-estadístic R, amb possibilitat de descarregar biblioteques i paquets funcionals de càlcul i gràfiques.

Donades aquestes característiques, s'ha basat tot el programari estadístic del TFG en aquest llenguatge. S'han dissenyat i redactat programes R (codis o scripts) per resoldre diversos reptes del tractament de dades i pels tests d'equivalència de les alternatives al Visitrak® (Vegeu pàgina 35).

c. Modelat matemàtic i criteris d'exclusió de ferides:

Donada l'impossibilitat d'utilitzar el número de dies fins al tancament total de la com indicador, s'ha optat per la quantificació del coeficient de cicatrització de les ferides mitjançant l'ajust lineal d'aquestes a models matemàtics. Aquests proporcionen un pendent (coeficient de cicatrització) amb unitats més entenedores pel món sanitari (%/dia).

Per les ferides que presenten una evolució creixent s'han ajustat a un model lineal (equació 1: $S_{lineal} = S_0 + (-A \times t)$), presentat al 1996 per Gorin *et al.* (25) enlloc del model exponencial negatiu al qual s'han ajustat les que cicatritzen no seria coherent comparar-les entre si. Per tant, justifica l'exclusió en la anàlisi de resultats degut al mal ajust de moltes d'elles i tampoc es vol estudiar el creixement.

Per les gràfiques d'interès, les que cicatritzen, hi ha evidències bibliogràfiques d'una bona correlació entre l'equació exponencial negativa i almenys un dels subtipus d'úlceres, les venoses [50]. Per aquesta raó s'opta per utilitzar l'ajust exponencial presentat al 2016 per Jerčinović *et al.* (51) amb l'equació següent 2: $S_{exp} = S_0 \times e^{-t\theta}$, on S_0 representa l'àrea inicial de la ferida, S_{exp} és l'àrea de ferida en el moment t , i θ és la taxa o coeficient de curació. Els paràmetres θ i A , com a mesura de la taxa de cicatrització de la ferida expressada en %/dia, s'il·lustren de la següent manera: si el coeficient de cicatrització = 0, la zona de la ferida no presenta canvis, si la taxa de cicatrització <0, l'àrea de la ferida és augmentant, i si la taxa de curació > 0, la zona de la ferida està disminuint [27,28,29].

Per l'ajust de les equacions a cada ferida, s'ha creat un programa en entorn R que permet automatitzar aquest càlcul per la majoria d'úlceres. Aquest programa utilitza la disminució d'àrea entre la segona i la tercera mesura per comprovar si la ferida augmenta o disminueix i identificar quin equació cal ajustar-li. Si una augmenta i l'altre disminueix, no s'ajusten a cap equació en la primera fase i passen a un segon anàlisi, on s'avalua la tendència final. Si aquesta és decreixent, s'ajusta a l'equació exponencial negativa. Amb aquest programa s'obté un 88.6% de les ferides de forma automàtica

Un cop aquí i previ anàlisi visual de les gràfiques fetes automàticament, s'han analitzats a mà les ferides que no s'han ajustat: 14 (11,4%) d'un total de 123, juntament amb aquelles que s'ha observat que es podien ajustar manualment tot aplicant criteris objectius com tendència

erràtica (ferides amb un mal ajust) o criteris clínics del protocol normalitzat de treball de la Unitat del HUSC. Es descarten totes aquelles mesures inicials que presenten una tendència creixent durant la part inicial del seguiment d'algunes ferides que, degut al tractament que es sotmet en cas d'arribar a la Unitat amb molt teixit mort, amb l'objectiu de netejar-la (desbridament), provoca un augment considerable de l'àrea (19 ferides, un 15,5% dels resultats automàtics).

Seguidament amb la comprovació dels resultats dels ajustos es veuen els valors de R^2 , els coeficients de cicatrització (%/dia), el terme independent i un descriptor per l'evolució de les ferides. Així s'apliquen els criteris matemàtics ($R^2 \geq 0.8$) i objectius (presenten evolució erràtica o piramidal amb poques dades) d'exclusió. De les 123 ferides inicials (≥ 3 mesures) un 77% s'ajusten al model exponencial negatiu i un 60% presenten una $R^2 \geq 0.8$, un total de 74 ferides. Se'n descarten 5, perquè estan sota els dos tractaments estudiats (PRP i NoPRP).

Aquest coeficient de cicatrització (%/dia) resultant de l'ajust, serà el valor numèric que s'utilitzarà per comparar les velocitats de cicatrització de cada ferida mitjançant eines estadístiques per dades no aparellades.

5.- TESTS ESTADÍSTICS UTILITZATS EN EL DESENVOLUPAMENT DELS PROGRAMES D'R:

Test d'equivalència per dades aparellades (útil per es validacions de les alternatives a Visitrak®): és un enfocament molt utilitzat en la comparació de dos mètodes, anomenat procediment a dos bandes o prova "two-one-sided test" (TOST) (Shuirmann, 1987). La hipòtesi nul·la en el procediment TOST és que hi ha una equivalència i és possible fixar un interval de confiança (CI) tan gran com un efecte mitjà observat, fixem el límit de l'interval en 0.4 donada la possible desviació provocada en la recollida de la planimetria per part de les infermeres o pels programes utilitzats.

Test de Mann-Whitney-Wilcoxon per comparar dues poblacions: és un test no paramètric que normalment s'utilitza quan es vol comparar dues poblacions independents en les que no es pot confirmar que segueixen una distribució normal. La hipòtesi nul·la del test diu que les medianes de les velocitats de les dues poblacions són iguals i la hipòtesi alternativa pot ser que la mediana de la població X sigui major o diferent a la mediana de la població Y. S'ha utilitzat la funció Wilcoxon test d'R, la qual permet treballar directament sobre la hipòtesi alternativa. En aquest cas, s'ha plantejat que la mediana dels coeficients de cicatrització dels conjunts X (dades amb tractament PRP) és més gran que la mediana Y (NoPRP), per tant un p-valor per sota del 0.05, indica que s'accepta la hipòtesi nul·la.

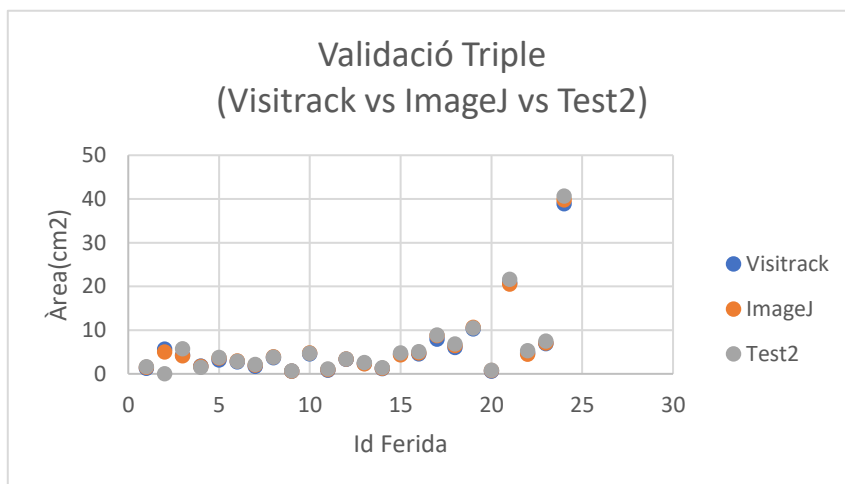
6.-BIOÈTICA EN EL TRACTAMENT DE DADES:

Tots els pacients inclosos en l'estudi havien signat un consentiment informat degudament aprovat pel comitè d'ètica del HUSC on autoritzaven l'ús tant de la seva informació clínica com les imatges de les seves ferides amb finalitats de recerca. Tota la informació clínica va ser codificada amb una numeració correlativa, sense relació amb cap criteri d'ordenació, pel personal d'infermeria per tal d'anonimitzar la informació clínica abans de traspasar-la per al seu anàlisi.

Resultats i discussió:

1.- Validació de les alternatives de mesura d'àrees:

Després de recollir un conjunt de 24 planimetries, les quals tenien registrada la mesura de l'àrea amb l'anterior sistema de mesura de la Unitat del HUSC, l'aparell Visitrak®. Aquestes s'han mesurat amb el programa ImageJ i el programa Test2 per MATLAB. La representació dels punts obtinguts és la següent:



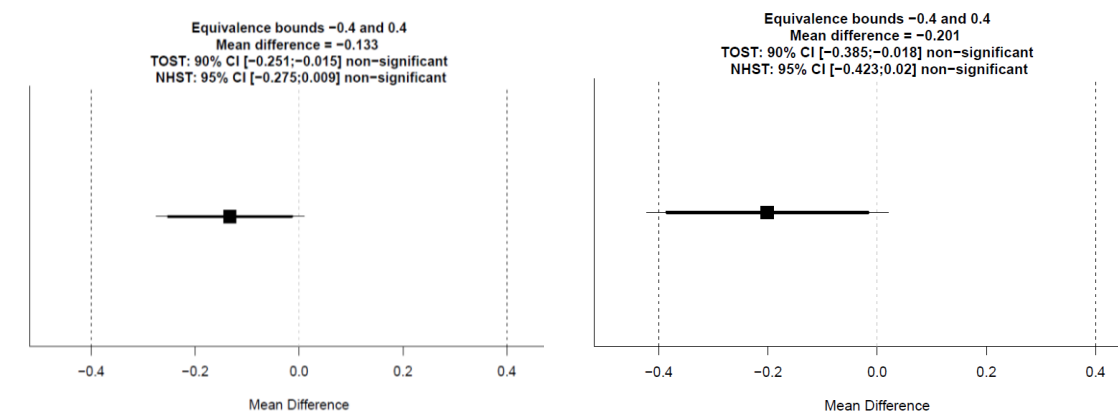
Gràfica.1 Mesura de 24 planimetries mitjançant el sistema antic,(Visitrak®) i les dos alternatives de mesura utilitzades en aquest treball (ImageJ i Test2).

Per tant, s'avaluen els tres conjunts de dades aparellades

amb un test estadístic d'equivalència dos a dos (Visitrack vs ImageJ i Visitrack vs Test2), el qual s'ha programat i executat amb R. Per aquesta prova s'utilitza la variant TOST amb un interval de confiança del 90%, la pregunta que cal plantejar-se abans d'aplicar-la és: els mètodes de mesura utilitzats són equivalents? Els dos mètodes ho són si la mitjana de les diferències cau dins l'interval de confiança marcat inicialment. Tot i això, la prova també dona informació extra sobre les diferències significatives entre els resultats de les mesures. Aquest són els resultats de la prova d'equivalència:

Resultats test equivalència (límit 0.4):

- Comparació 1: Visitrak® VS Image J
- Comparació 2: Visitrak® VS Test2



Gràfiques.2 Resultats del test TOST, on mostren com la mitjana de les diferències pels dos mètodes alternatius en les mesures d'àrees cau dins el CI (90%). Per tant, dona validesa als dos mètodes utilitzats.

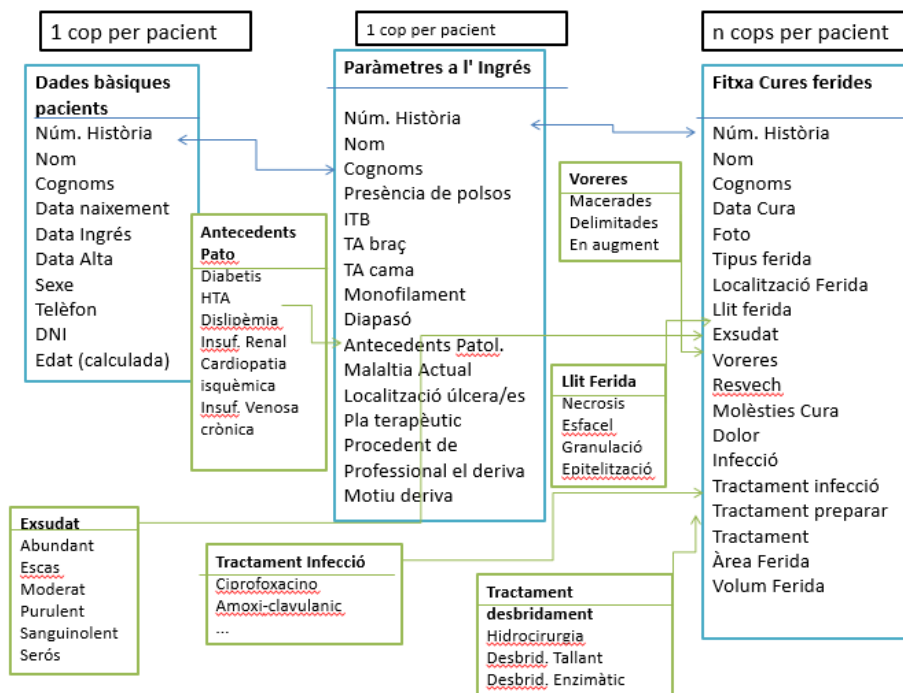
Com mostren els gràfics de caixes i els resultats numèrics, les dades en ambdós casos cauen a l'interior del rang d'equivalència fixat en una desviació màxima de 0.4 (ImageJ amb un interval de -0.25 i -0.015 i Test2 amb un interval de -0.385 i -0.018), marcat amb línies verticals discontinues en les gràfiques. I a més els dos p-valors confirmen que són equivalents ja que en els dos mètodes es troba per sota de 0.05.

Pel que fa a l'Image J, els resultats eren els esperats segons la bibliografia consultada (44), en quan al segon mètode alternatiu dissenyat per professors de la Universitat de Vic, Test2, no es pot contrastar amb resultats previs per ser la seva primera que es testa. Els resultats però són una justificació de la seva equivalència, i per tant per a la seva utilització en la mesura de planimetries. La gràfica no només ens diu que són equivalent a Visitrak® sinó que amb la llargada de la barra horitzontal reflecteix que la desviació en la mesura de l'àrea mitjançant el Test2 és superior a l'obtinguda en l'ImageJ. Tot i que Test2 és un mètode automatitzat i, per tant elimina l'error humà compta tot el gruix de la línia dibuixada en la planimetria com a àrea mentre que al resseguir amb ImageJ es sol passar pel mig d'aquesta.

2.- Recollida de variables i estructuració de la Base de Dades (BD):

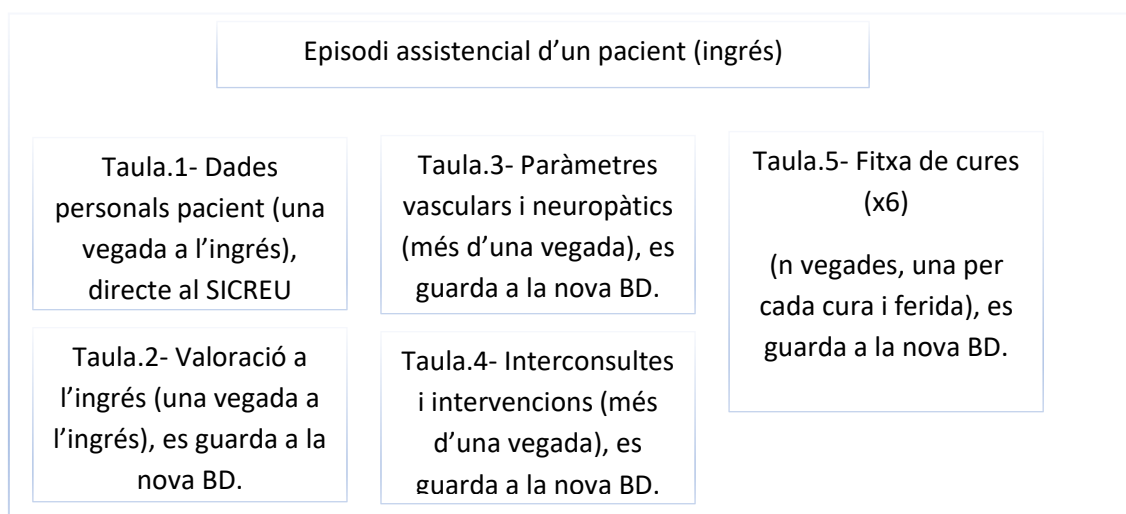
Com ja s'ha comentat en la introducció, la gestió de totes les variables que s'han de recollir pel correcte seguiment de les úlceres cròniques genera un gran repte, donat al gran volum d'informació (descriptors) que es necessiten. Un dels meus objectius era crear una base de dades que pogués servir tant pel seguiment quotidià de les ferides com amb finalitats de recerca per a les diferents línies del grup.

Diagrama. 1 Esquema abreujat de la quantitat d'informació generada en un episodi assistencial al HUSC.



Donada la gran quantitat de variables s'opta per agrupar en 5 taules totes les variables, segons la periodicitat amb les què es recullen:

Diagrama. 2 Conjunt de dades en un episodi assistencial i on es guarden actualment.



Totes les variables que han estat incloses a les taules són considerades d'interès i han estat consensuades amb el personal d'infermeria de la Unitat de Cures de l'HUSC durant un període de més de cinc mesos. El resultat és un conjunt d'aproximadament 70 variables agrupades en 5 taules, on cada variable contempla els possibles valors que pot prendre ja siguin predeterminats o de camp obert, en conjunt hi ha més de 400 valors possibles. És important remarcar la importància d'aquesta llista i de la seva bona estructuració per a la importació al programa SICREU de gestió, s'ha intentat de totes les maneres evitar duplicacions d'informació. El fet de com agrupar-les ha sigut un dels reptes més importants i complexos d'aquest TFG, ha fet falta veure com treballava el personal d'infermeria de la Unitat i com tractaven i utilitzava la informació. Com s'ha dit, les taules estant agrupades segons la periodicitat en que es recullen les variables i quina rellevància té pel seguiment de la ferida a la Unitat del HUSC. Per això, obtenim les 4 primeres taules que correspon a informació més rellevant pel centre (taula 1) i pel moment de l'ingrés; les taules 2 i 3 avaluen el pacient en el moment d'arribar a la Unitat, perquè si presenta algun problema de salut subjacent (isquèmies severes, ...) es pugui respondre de forma ràpida i coherent. Pel que fa a la taula 5, s'agrupa tota la informació d'interès pel seguiment de l'evolució d'una ferida i per la futura recerca sobre aquestes, seria el substitut dels Powerpoints ja esmentats en la introducció.

Durant la realització de les taules, s'han pogut detectar variables que podien generar confusió. És el cas de la localització exacte de la ferida o locus, la qual s'utilitza per identificar la localització de diferents ferides dins un mateix pacient. Inicialment la descripció del locus era molt general i no hi havia una nomenclatura marcada, fet que generava confusió quan hi havia dues ferides molt properes que, per tant, compartien locus en referència a zones més àmplies. Amb el consens i l'ajuda de les infermeres es van definir nous locus, molt més reduïts i amb nomenclatura anatòmica (ANNEX). El següent repte va ser com agrupar aquests nous locus (62 localitzacions anatòmiques més específiques) en desplegable que no fossin massa llargs. Es va

solucionar creant desplegable per zones anatòmiques més amplies i d'altres on es concreta la localització més exacte.

El resultat dins el SICREU és una important ampliació de les prestacions en recerca, tot incorporant camps on poder registrar tota la informació que fins ara s'havia de registrar al curs clínic. En resum, obtenim un conjunt de taules on poder guardar tota la informació d'una ferida i d'un pacient, i a més, té capacitat per enregistrar més d'una ferida per pacient (amb un màxim de 6)(Foto. 8).

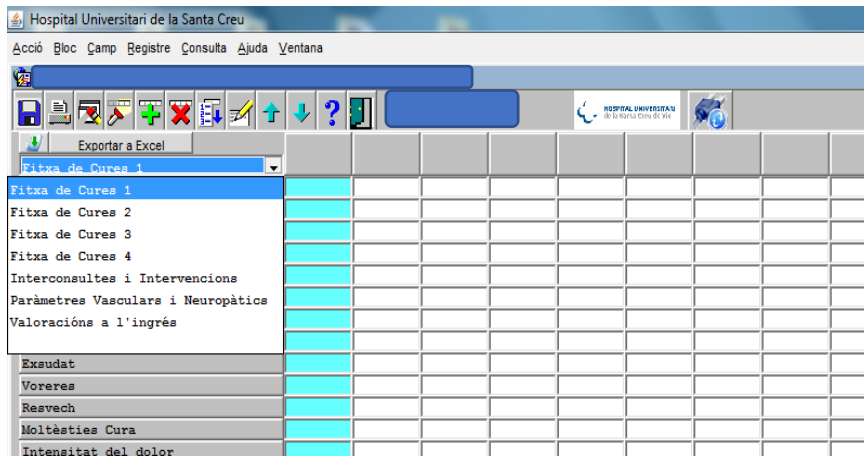
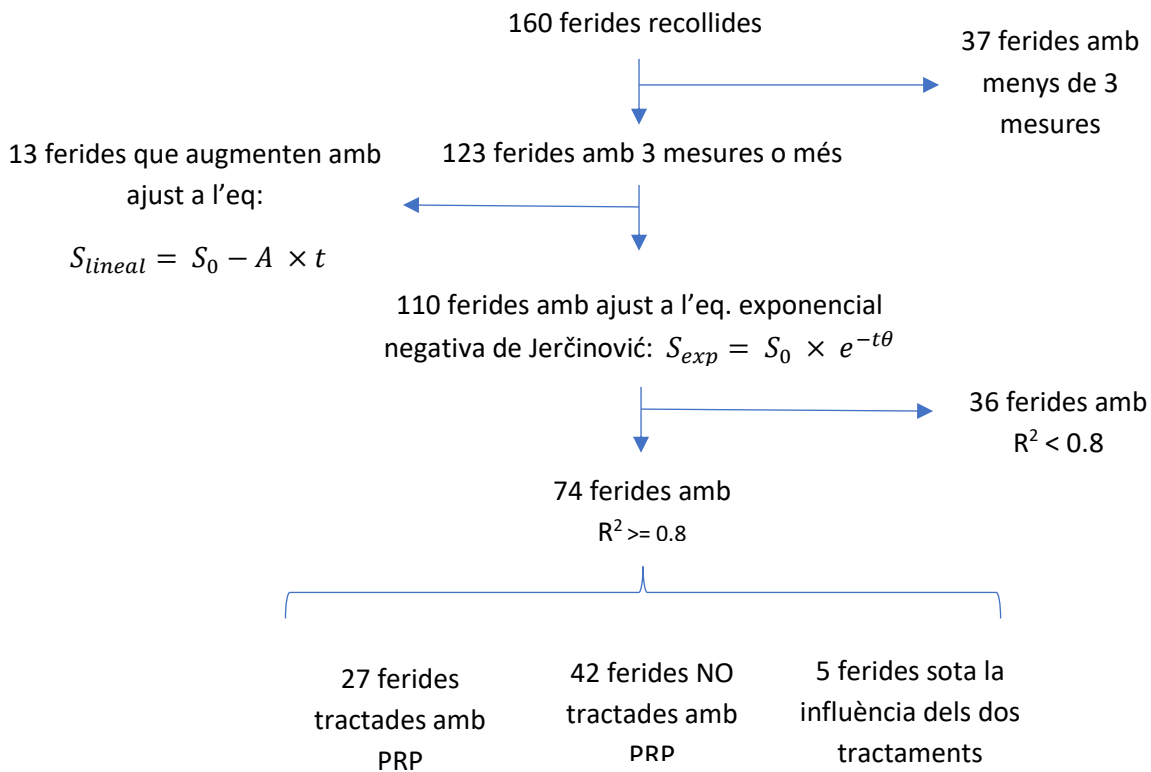


Foto. 8 Pàgina inicial de la nova BD de la Unitat de ferides del HUSC. Es mostra el desplegable on permet escollir les taules de variables que hi trobem (Nota: la imatge mostra només 4 fitxes de cures, en l'actualitat s'ha ampliat a 6 ferides).

Cal fer especial menció, a la possibilitat que presenta la nova BD en quan a l'emmagatzematge de fotografies. Perquè s'ha aconseguit que la BD integrada al sistema SICREU, guardi imatges de forma molt més segura i disponible per tot el consorci hospitalari de Vic (CHV). I no només permet guardar una foto per cura, sinó que permet assignar fins a 8 fotos diferents a una sola cura (un sol registre a la nova BD). L'enregistrament de les fotos segons la cura, permet veure l'evolució d'una forma més ràpida i directe, i a més, s'han eliminat els Powerpoints descrits en la introducció que s'utilitzaven per fer el seguiment de l'evolució de forma més gràfica que en el curs clínic.

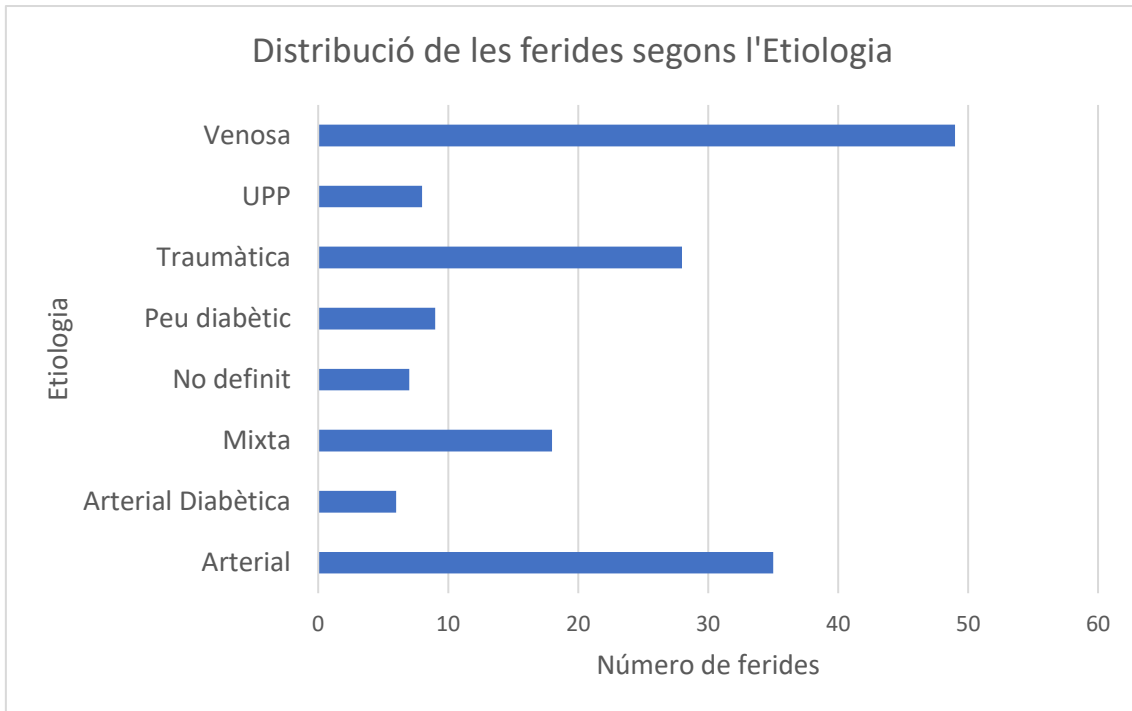
3.- Estudi observacional retrospectiu del coeficient de cicatrització per determinar l'efecte del tractament amb Plasma Ric en Plaquetes (PRP) i d'altres factors en les ferides cròniques.

Diagrama.3 Flux de les ferides en el tractament matemàtic de les dades

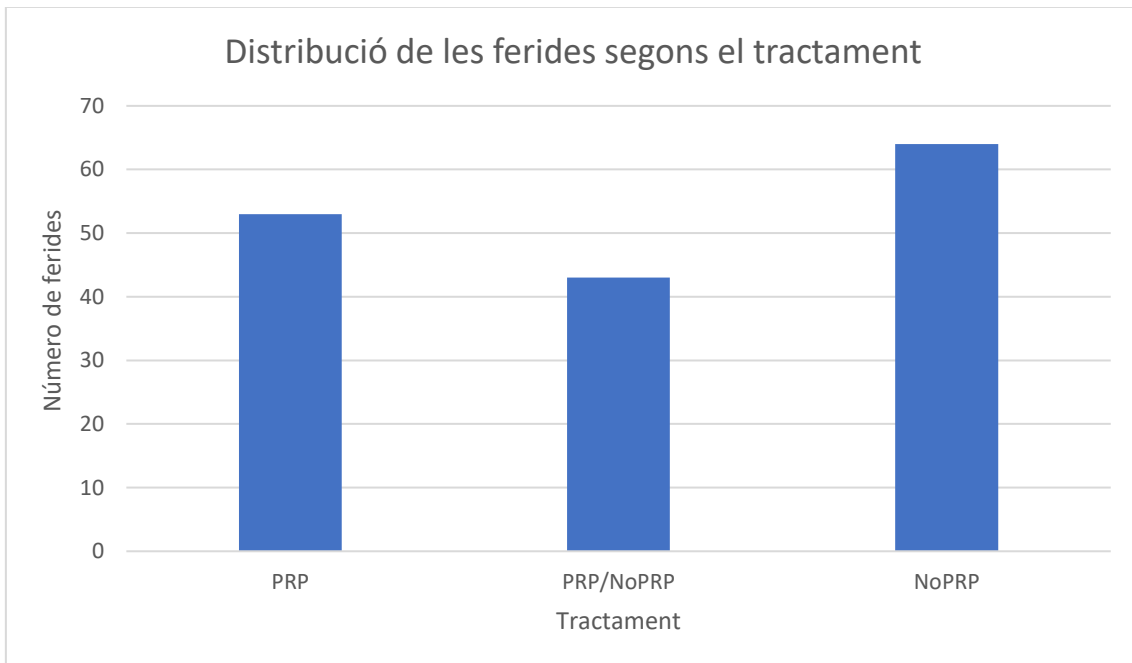


a. Anàlisi inicial de la població estudiada:

L'estudi recull 99 pacients, amb un 58.6% de dones i una edat mitjana de 78.9 anys per les dones i 66.7 anys pels homes, amb un total de 160 ferides (1.61 ferides per pacients). De les quals un cop aplicats els criteris d'exclusió inicials (numero mínim de cures =3) treballa amb 123, per tant, un 76.88% de les ferides inicials presenten suficients mesures per entrar dins els ajustos a models matemàtics.



Gràfica.3 Distribució del de les ferides segons les diferents etiologies presents a la Unitat de Ferides del HUSC (160 ferides en total).

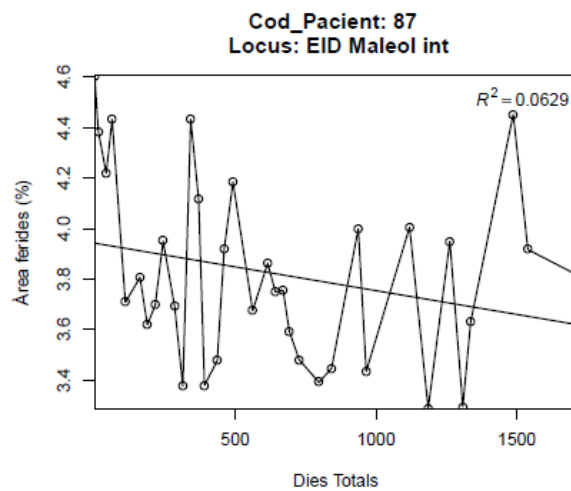


Gràfica.4 Distribució del de les ferides segons els diferents tractaments (160 ferides en total)(Nota: PRP = plasma ric en plaquetes, NoPRP = tractaments convencionals, NoPRP/PRP = sota la influència dels dos) .

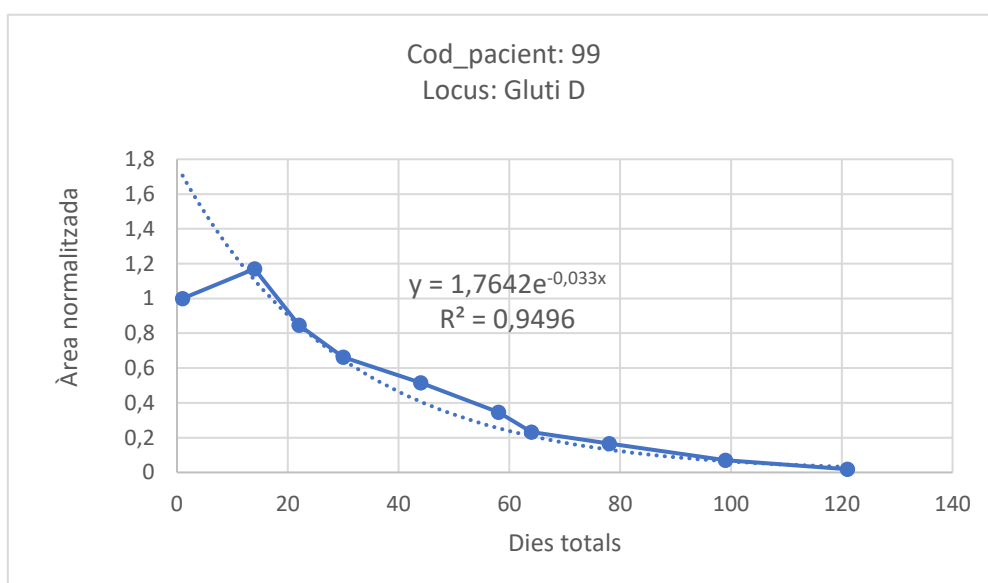
b. Anàlisi dels resultats dels ajustos a models matemàtics.

Un cop s'ha ajustat a les 123 ferides les equacions; a les que augmenten, l'equació lineal de creixement i a les que cicatritzen, l'equació exponencial negativa de cicatrització [51], obtenim el pendent que ens informa del coeficient de cicatrització o creixement (en %/dia), el terme independent, l'error de l'ajust o R² i un descriptor del comportament segons si tendeix a augmentar o disminuir el valor de l'àrea.

De les 123 ferides que han entrat en aquesta fase, 13 han quedat fora per tenir tendència creixent. Per tan, 110 ferides de les 123 han pogut ser ajustades a l'equació exponencial negativa, entre elles es troben: 74 ferides (67,3%) que presenten un R² > 0.8 i 36 que tenen R² inferior a 0.8 (32,7%), 15 presenten una tendència erràtica (Gràfica. 5) o piramidal. Aquest percentatge de ferides ajustades dona solidesa a la modelització del procés de cicatrització com a eina per obtenir un coeficient de cicatrització per poder fer estudis, plantejament ja comentat anteriorment i en la bibliografia [27, 28, 50, 51]. Dins el conjunt d'interès (R² > 0.8) tenim: 27 ferides tractades amb PRP, 42 ferides no tractades amb PRP i 5 sota la influència dels dos tractaments. Donades les característiques de l'estudi, s'acaba comparant l'efecte del PRP i dels altres factors (edat, sexe, ...) utilitzant les 69 ferides amb una R bona (Gràfica 6) i que han passat per un dels dos



Gràfica.5 Exemple real d'un mal ajust obtingut. Al intentar ajustar una de les dos equacions a una ferida amb evolució erràtica s'obté una R molt dolenta.



Gràfica.6 Exemple real d'una ferida ben ajustada al model exponencial negatiu utilitzat per determinar el coeficient de cicatrització.

tractaments. Això representa que de les 160 ferides inicials només són útils pel treball un 43.13%.

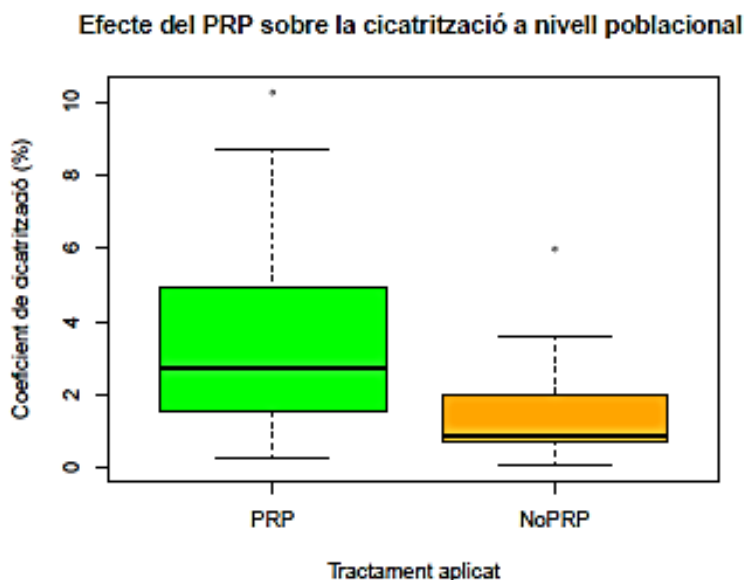
c. Comparacions mitjançant eines estadístiques entre diferents subconjunts.

Un cop s'han ajustat les tendències de cicatrització de totes les ferides al model exponencial negatiu, s'obté un coeficient de cicatrització (en %) i com s'ha dit abans, és aquest valor el que es compara entre subconjunts de ferides amb el test Mann-Whitney per dades no aparellades. Els resultats a nivell poblacional són els següents:

Coeficients X	Coeficients Y	p-valor	Mediana X (%/dia)	Mediana Y (%/dia)	Mitjana X (%/dia) ± SD	Mitjana Y (%/dia) ±SD
PRP (n=27)	NoPRP (n=42)	2,75E-05	2,76	0,90	3,50 ±0,03	1,46 ±0,01
HomesPRP (n=15)	DonesNoPRP (n=27)	0,20	1,32	0,86	1,59 ±0,01	1,39 ±0,01
<70 anys NoPRP (n=13)	>= 70 anys NoPRP (n=29)	0,42	0,88	0,92	1,52 ±0,01	1,43 ±0,01

Taula.4 Resultats de les comparacions dels coeficients de cicatrització a nivells poblacionals (tractament aplicat, sexe i edat del pacient). (Nota: condició N>=7)

Com mostra la taula 4, les ferides tractades amb PRP presenten un coeficient de cicatrització més alt que les que reben tractaments convencionals, per ser exactes, mentre els pacients PRP mostren un coeficient de cicatrització mitjà de 3.5% àrea/dia, les ferides no tractades amb PRP només presenten un coeficient de 1.46% àrea/dia (Gràfica. 7), l'efecte concorda amb les referències consultades [33,34]. Pels altres dos grups poblacionals estudiats els resultats no han estat tan clarificadors. Tan pel sexe com per l'edat (X<70anys<Y) en pacients no tractats amb PRP, les comparacions no presenten diferències significatives. Podem dir que, entre els majors i els menors de 70 anys, el procés de cicatrització no és significativament diferent i entre els homes i les dones tampoc, resultats que no concorda amb la bibliografia consultada ja que molts autors recullen que els homes cicatritzen més lentament [7]. Això es podria relacionar



Gràfica.7 Comparació del procés de cicatrització entre ferides tractades amb PRP i no tractats amb PRP. (p-valor=2,75e-05).

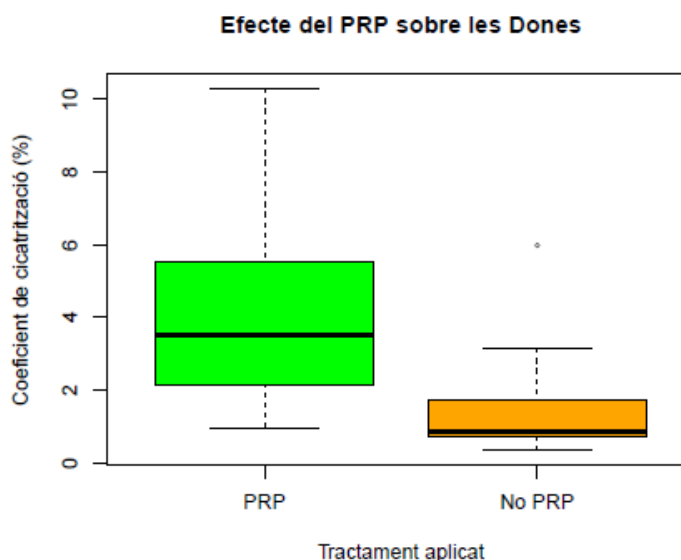
amb l'etiologia de la ferida més prevalent dins cada sexe, ja que les ferides d'etiologia arterial són més prevalent en els homes mentre que les dones en presenten més d'origen venós.

Tenint en com que ja s'ha vist una influència del tractament amb PRP es decideix testar si els efectes es magnifiquen en algun subconjunt. Es fan les comparacions de mitjanes dels coeficients mitjançant el test de Mann-Whitney pel diferents subgrups amb una mida de mostra suficient (etiologies, sexes i franges d'edat) per tal de veure si el PRP té efecte o no en el procés de cicatrització.

Coeficients X	Coeficients Y	p-valor	Mediana X (%/dia)	Mediana Y (%/dia)	Mitjana X (%/dia) ± SD	Mitjana Y (%/dia) ± SD
VenosaPRP (n=7)	VenosaNoPRP (n=15)	4,10E-05	3,50	0,97	4,60 ± 2,77	1,30 ± 0,77
HomesPRP (n=10)	HomesNoPRP (n=15)	0,21	1,60	1,32	2,64 ± 2,68	1,60 ± 1,08
DonesPRP (n=17)	DonesNoPRP (n=27)	9,53E-07	3,50	0,86	4,00 ± 2,37	1,39 ± 1,16
Menors70PRP (n=8)	Menors70NoPRP (n=14)	0,04	2,71	0,87	3,92 ± 3,55	1,47 ± 1,17
Majors70PRP (n=19)	Majors70NoPRP (n=29)	2,00E-04	2,76	0,92	3,32 ± 1,96	1,43 ± 1,07

Taula.5 Resultats de les comparacions dels coeficients de cicatrització a nivell de subgrups, tot comparant si el PRP accelera el procés de cicatrització, (subgrups: etiologies, sexes i menor o major de 70 anys). (Nota: condició N>=7)

Entre les ferides tractades amb PRP, les d'origen venós han mostrar un percentatge de cicatrització de 4.6%/dia respecte a 1.3%/dia obtingut en les ferides que no van rebre aquest tractament, una diferència significativament superior. En la bibliografia es troben coeficients per úlceres venoses de 2.53%/dia [50] i de 3,2%/dia [51] per úlceres per pressió (UPP) en tractaments convencionals (NoPRP), aquestes últimes no se'n presenten els resultats per falta de n. El resultat obtingut per les venoses podria justificar els resultats de les comparacions anteriors entre



Gràfica.8 Comparació de l'efecte del PRP sobre el procés de cicatrització dins del grup de les dones (p-valor=4,1e-05).

homes i dones, ja que la majoria de dones presenta ferides d'origen venós i aquestes responen positivament al PRP. La teràpia també mostra una major acceleració del procés de cicatrització en les ferides de dones (p=9.53e-07) (Gràfica. 8) i no s'observen diferències significatives en el

cas dels Homes ($p=0.214$). També s'observa diferència estadísticament significativa en el coeficient de cicatrització amb l'ús del PRP amb independència de l'edat dels pacients: pacients <70 anys, $p=0.04$; pacients >70 anys, $p=2.1e-04$ (Vegeu Taula 5). És important recordar la complexitat biològica dins de cada pacient i la medicació que reben pot tenir algun efecte sobre la cicatrització. Per aquest motiu també es presenten els resultats de les comparacions (amb la mateixa prova) dels conjunts de ferides no tractades amb PRP segons la medicació dels pacients (Vegeu pàgina 38), també tindrem en compte la insulina com a indicador de diabetis, tot associant l'efecte a les dues parts (medicament i malaltia). Els resultats són els següents:

Coeficients X	Coeficients Y	p-valor	Mediana X (%/dia)	Mediana Y (%/dia)	Mitjana X (%/dia) ± SD	Mitjana Y (%/dia) ± SD
Cap (n=23)	beta-blocants (n=10)	0,58	0,86	1,24	1,31 ± 0,88	1,68 ± 1,78
Cap (n=23)	insulina (n=7)	0,92	0,86	1,70	1,31 ± 0,88	1,92 ± 0,97

Taula.6 Resultats de les comparacions dels coeficients de cicatrització segons la mediació actual del pacient. (Nota: condició $N \geq 7$, SD=desviació estàndard de les dades)

Els resultats no presenten diferències significatives entre els que prenen beta-blocant (BT) o Insulina (I) contra els que no prenen res ($p=0.86$, per les dues). Si es parla dels coeficients, si que presenten una lleu diferència positiva envers els que no prenen res (Vegeu Taula. 6). Tot i que la prova diu que el conjunt BT no presenta diferències significatives; la bibliografia contradiu la diferència positiva ja que el seu efecte negatiu està molt estudiat [41]. Per la insulina, en aquest treball s'ha utilitzat com indicador de l'efecte de la diabetis i tot el seu tractament sobre el procés de cicatrització, però el resultat no és significatiu ni concorda amb la bibliografia, que mostra la diabetis com un factor important en el desenvolupament d'úlceres. Pel cas dels broncodilatadors i els anticoagulants no s'ha pogut comparar per falta de valors.

d. Limitacions de l'estudi:

Els resultats d'aquest estudi estan estretament lligats a la variabilitat biològica del procés a caracteritzar i a la quantitat de mesures que s'han pogut analitzar, per tant, els antecedents patològics del pacient influeixen amb menor o major rellevància sobre la cicatrització i la quantitat de planimetries que s'han pogut analitzar influeix directament sobre els resultats de les comparacions. Durant el període de recollida, i davant l'absència del Visitrak®, s'ha fet el seguiment de l'àrea d'algun pacients No tractat amb PRP i de tots els tractats amb PRP. Molts d'aquests presenten menys de tres mesures, fet que justifica que del 100% de ferides (160 ferides inicials), només un 43% s'hagin pogut utilitzar per les comparacions. A més, durant els mesos de més feina a la Unitat de ferides del HUSC, el nombre de planimetries recollides es veu greument afectat. Moltes comparacions no s'han dut a terme per la manca d'un nombre de coeficients suficient (mínim 7). De cara a futurs estudis és molt recomanable augmentar notablement el nombre de ferides analitzades per tal de tenir la certesa de seguir tenint un nombre homogèni i suficient de ferides al realitzar subconjunts dins una mateixa població.

Conclusions:

- El treball en la confecció de la BD, ha reunit més de 400 valors possibles en 70 variables d'interès dins el SICREU. Aquesta base de dades ja està essent utilitzada pel personal d'infermeria de la Unitat Clínica de Ferides per al seguiment diari de pacients. Tot i això caldran encara futurs canvis o evolucions degut a que gràcies a l'ús amb casos reals posen de manifest algunes mancances o canvis que n'agilitzarien l'ús. Esperem que en un futur sigui també d'utilitat amb finalitats de recerca del grup TR2Lab.
- Les validacions fetes als dos mètodes alternatius plantejats, ImageJ i Test2, han reafirmat al ImageJ com alternativa pel Visitrk® i han plantejat una nova alternativa potent, innovadora i automatitzada pel que fa al Test2. Les lleus desviacions observades en el cas del programa Test2 han de servir per fer-hi millores i ajustar-ne la precisió.
- El nostre estudi reafirma que en la majoria de ferides la reducció de l'àrea respecte al temps s'ajusta bé una equació exponencial negativa. L'ús del pendent o del coeficient de cicatrització pot ajudar a predir la evolució de les ferides i prendre decisions clíniques. Així doncs, aquest coeficient podria utilitzar-se com a variable predictiva de l'evolució de la ferida durant el tractament i del dia de cicatrització completa o com a variable per comparar l'eficàcia d'una teràpia entre diferents subgrups de ferides o de diferents teràpies dins un mateix subgrup.
- Els resultats aporten noves evidències de l'eficàcia de la teràpia amb plasma ric en plaquetes (PRP) pel tractament de ferides cròniques. Confirmen a la Unitat clínica de Ferides del HUSC que el seu procediment de preparació així com la periodicitat d'aplicació i els criteris clínics aplicats per a decidir quins pacients són bons candidats per rebre'l són adequats. S'ha determinat que aquesta teràpia millora la velocitat de cicatrització de les ferides dels pacients amb independència de l'edat, el sexe, l'etiologia de la ferida i la mediació actual. S'ha demostrat que les ferides d'origen venós i les ferides de les dones són les principals beneficiades de la teràpia amb PRP. No s'han vist resultats rellevants amb els fàrmacs i algunes etiologies per no disposar del número de ferides suficient per realitzar els tests amb garanties.

Bibliografía:

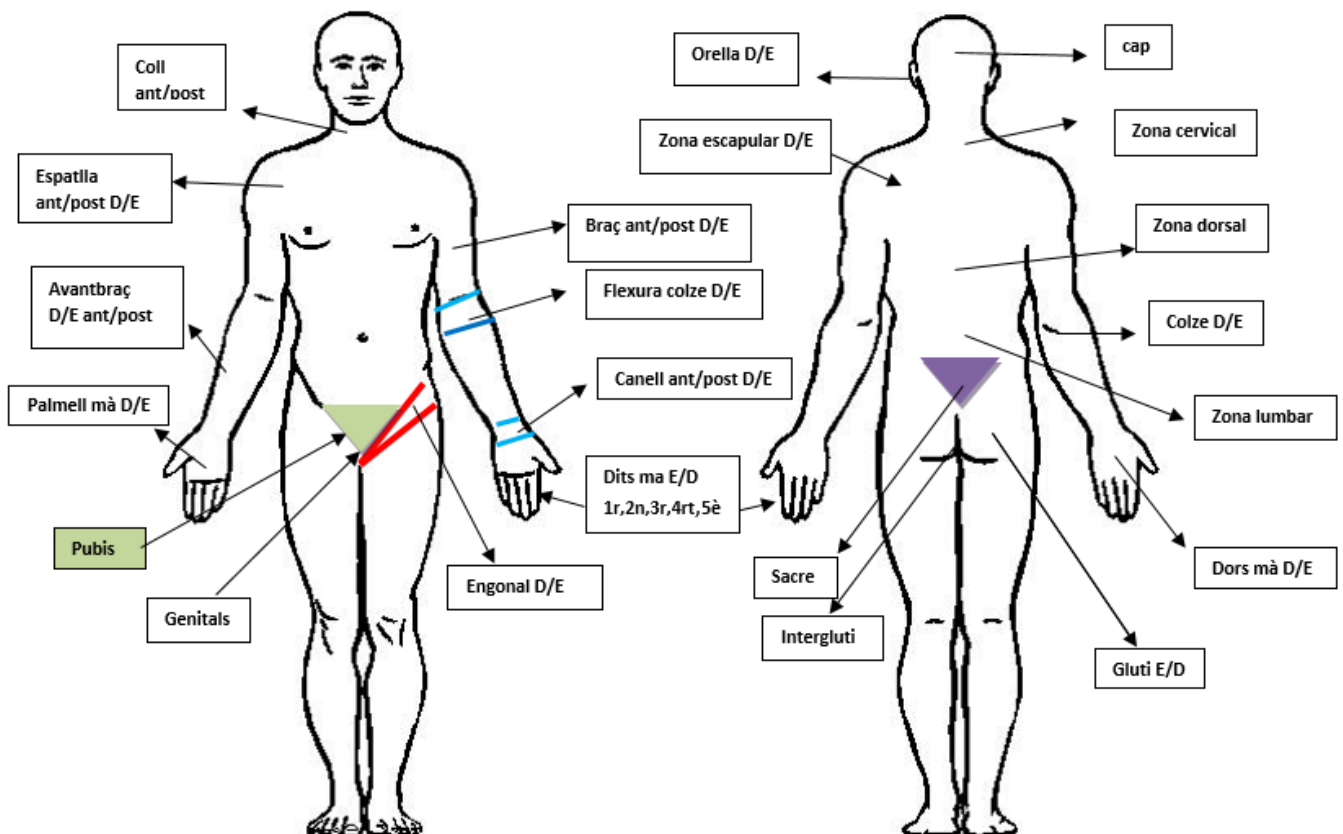
- 1 *Geriatrics essentials, a multidisciplinary analysis around the elderly patient* (In French), 2007 edition
- 2 Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J, Verdú Soriano J, López Casanova P. *3er Estudio Nacional de Prevalencia de Úlceras por Presión en España*, 2009: Epidemiología y variables definitorias de las lesiones y pacientes. *Gerokomos* 2011;22(2):77-90
- 3 Cacicedo GR, Castañeda RC, Cossío GF, Delgado UA, and col. *Manual de prevención y cuidados locales de heridas crónicas*. Servicio Cántabro de Salud 2011 Enero 2011
- 4 Grupo de Trabajo sobre Úlceras Vasculares de la AEEV. Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético de la AEEC. Marzo 2004.
- 5 Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. *Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study*. *Br J Med* 1994; 81: 182-7)
- 6 <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.108:RxywCGkA@6/Layers-of-the-Skin>
- 7 Thappa DM. *Clinical Pediatric Dermatology*. Toronto: Elsevier Health; 2012. p. 14.
- 8 Telofski LS, Morelle AP, Mack Correa MC, Stamatas GN. *The infant skin barrier: Can we preserve, protect and enhance the barrier?* *Dermatology Research and Practice*. 2012; article ID 19789
- 9 Kotter J. *Of youth and age: What are the differences regarding skin structure and function*. *European Wound Management Association (EWMA)*. 2015;15(2):11–13.
- 10 Jones, ML. *Treating vulnerable skin: The cornerstone of providing good care*. *Clinical Review: Nursing and Residential Care*. 2014;16(12):671–676.
- 11 Kane D. *Chronic wound healing and chronic wound management*. In: Krasner D, Rodeheaver GT, Sibbald RG, editors. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. 4th ed. Wayne: Health Management Publications; 2006. p. 11–24
- 12 Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. *Oxygen in acute and chronic wound healing*. *British Journal of Dermatology*. 2010;163:257–268.
- 13 Jones V, Harding K, Stechmiller J, Schultz G. *Acute and chronic wound healing*. In: Baranoski S, Ayello E, editors. *Wound care essentials: Practice principles*. 2nd ed. Ambler: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 47–63.
- 14 Beeckman D, Schoonhoven L, Fletcher J, Furtado K, Gunningberg L, Heyman H, et al. *EPUAP classification system for pressure ulcers: European reliability study*. *J Adv Nurs*. 2007;60(6):682-91.
- 15 Generalitat Valenciana. *Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlceras por presión o riesgo de padecerlas*. Conselleria de Sanitat 2012.
- 16 Marinello J. *Úlceras de la extremidad inferior. Concepto, clasificación y epidemiología de la úlcera de extremidad inferior*. Barcelona: Glosa, 2005; pp. 25-44
- 17 Rueda J, Torra JE, Arboix M, Moffatt K, Blanco J, Ballesté J. *Úlceras Arteriales. Atención al Paciente con úlceras arteriales*. En: Soldevilla JJ, Torra JJ (eds). *Atención integral a las heridas crónicas*. Madrid SPA, 2004; páginas 305-328
- 18 Bertranou E, Deger M, Osses R, Gonorazky S, Basso J, Otero A, *Úlcera mixta crónica de la pierna: resultados del tratamiento paliativo en 132 pacientes*.
- 19 Aragón FJ, Lázaro JL. *Atlas de manejo práctico del pie diabético*. CPG; 2004
- 20 Rueda J, Aragón FJ, Giralt E, Capillas R, Gago M, García F. *Pie diabético*. En: Soldevilla JJ, Torra JE (eds). *Atención Integral de las Heridas Crónicas*, 1ª Ed. Madrid: SPA 2004; 331-358

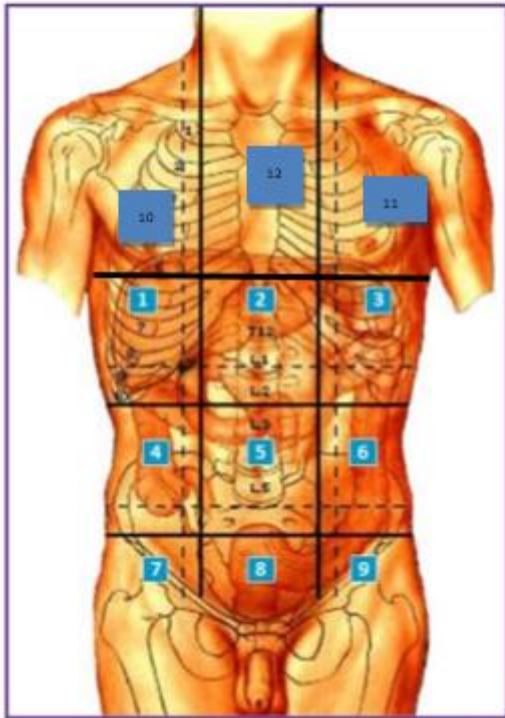
- 21 Hernández A, Rodríguez J, Navarro A, Ruiz J, Padilla F, Cordón J. *Herida traumática de difícil cicatrización, Traumatic difficult healing wound.*
- 22 Brem H, Balledux J, Bloom T, Kerstein MD, Hollier L. *Healing of diabetic foot ulcers and pressure ulcers with human skin equivalent: a new paradigm in wound healing.* Arch Surg 2000;135:627–634
- 23 Veves A, Falanga V, Armstrong DG, *A human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial.* Diabetes Care 2001;24:290–295.
- 24 Carel A, Hartmann A. *Cicatrization of wounds. I. The relation between size of a wound and the rate of its cicatrization.* J Exp Med 1916;24:429–450
- 25 Gorin DR, Cordts PR, LaMorte WW, Manzoian JO. *The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials.* J Vasc Surg 1996;23:524–528
- 26 Renner R, Teuwen I, Gebhardt C, Simon JC: *Mathematical model for wound healing following autologous keratinocyte transplantation.* Int Wound J 2008, 5:445-52.
- 27 L. Guttman, "Pressure sores," in *Handbook of Clinical Neurology; Injuries of the Spine and Spinal Cord*, P. 1. Vinken, G. W. Bruyn, and R. Braakman, Eds. New York: American Elsevier and North Holland Pub I. Co., 1960, pp. 463-476
- 28 Stefanovska A, Vodovnik L, Benko H, Malezic M, Turk R, Kolen A, Rebersek S, *Enhancement of ulcerated tissue healing by electrical stimulation in Proc. RESNA 10th Annu. Con!*, San Jose, pp. 585-587, 1987
- 29 N. Rashevsky, *Mathematical Biophysic.* New York: Dover Publ., 1960, pp. 299-306
- 30 Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H, et al. *Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in macaca fascicularis.* J Periodontal Res. 1996 07; 31(5): 301-12
- 31 Sodek J, McKee MD, *Molecular and cellular biology of alveolar bone.* Periodontal 2000. 2000 10; 24; 99-126
- 32 Sánchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. *Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review.* Int J Oral Maxillofac Implants. 2003 01; 18(1): 93-103
- 33 Martínez-Zapata MJ, et al. *Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds.* Cochrane Database Syst Rev. 2016.25;(5):CD006899
- 34 Otero-Viñas M, et al. *Autologous Platelet-Rich Plasma is a safe and efficient method to promote wound healing in a clinical wound unit.* Journal of Wound Care-WUWHS. 2016.Abstract Book.pp.187
- 35 Gemmel, CCE. *Comparative performance of two platelet-concentrating cell separators. A prospective, patient-controlled, clinical evaluation.* Hematology laboratories Toronto General Hospital. Marcj. 2001: 1-8.
- 36 M. A. ALLUÉ GRACIA. DUE, M. S. BALLABRIGA ESCUER. DUE, M. CLERENCIA SIERRA. MÉDICO GERIATRA, L. GÁLLEGO DOMEQUE. DUE, A. GARCÍA ESPOT. DUE, M.T. MOYA, PORTÉ. DUE, HERIDAS CRÓNICAS: UN ABORDAJE INTEGRAL. (2012)
- 37 Gerstein AD¹, Phillips TJ, Rogers GS, Gilchrest BA. *Wound healing and aging.* Dermatol Clin. 1993 Oct;11(4):749-57
- 38 Gillian S. Ashcroft. *Advances in Molecular and Cell Biology. Sex differences in wound healing*, Volume 34, 2004, Pages 321-328
- 39 Pullar CE, Grahn JC, Liu W, Isseroff RR. *β2-adrenergic receptor activation delays wound healing.* FASEB J. 2006 Jan;20(1):76-86
- 40 Shahed Y. Ghoghawala, Mark J. Mannis, Christine E. Pullar, Mark I. Rosenblatt, R. Rivkah Isseroff^{3,5}, *β2-Adrenergic Receptor Signaling Mediates Corneal Epithelial Wound Repair* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008 May; 49(5): 1857–1863
- 41 Peitzman ER¹, Zaidman NA², Maniak PJ¹, O'Grady SM³ (2015). *Agonist binding to β-adrenergic receptors on human airway epithelial cells inhibits migration and wound repair*; 309(12):C847-55

- 42 Isseroff RR, *Clinic essay of Timolol*.
- 43 Khalil H¹, Cullen M², Chambers H¹, McGrail M¹. *Medications affecting healing: an evidence-based analysis*. *Int Wound J*. 2017 Dec;14(6):1340-1345
- 44 Christine A, Dearman B, BSc (Hons), *A Comparison of Wound Area Measurement Techniques: Visitrak Versus Photography* AM, BSc (Hons), MBChB, MD, FRCS (Eng), FRCS (Plast), FRACSB (2011)
- 45 Schneider C, Rasband W & Eliceiri K (2012). *NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis*
- 46 Burger W, Burge M (2007). *Digital Image Processing: An Algorithmic Approach Using Java*. Springer,
- 47 Dougherty, G (2009). *Digital Image Processing for Medical Applications*. Cambridge University Press
- 48 Richard Goering, *Matlab edges closer to electronic design automation world*, *EE Times*, 2004
- 49 [https:// www.rstudio.com/products/rstudio/](https://www.rstudio.com/products/rstudio/)
- 50 Matthew Cardinal, Tania Phillips, David E Eisenbud, Keith Harding, Jonathan Mansbridge and David G Armstrong *Nonlinear modeling of venous leg ulcer healing rates*. 2009
- 51 Jerčinović A, Karba, R *Low frequency pulsed current and pressure ulver healing* *IEE transactions on rehabilitation engineering*. (1994);2(4)

Annex:

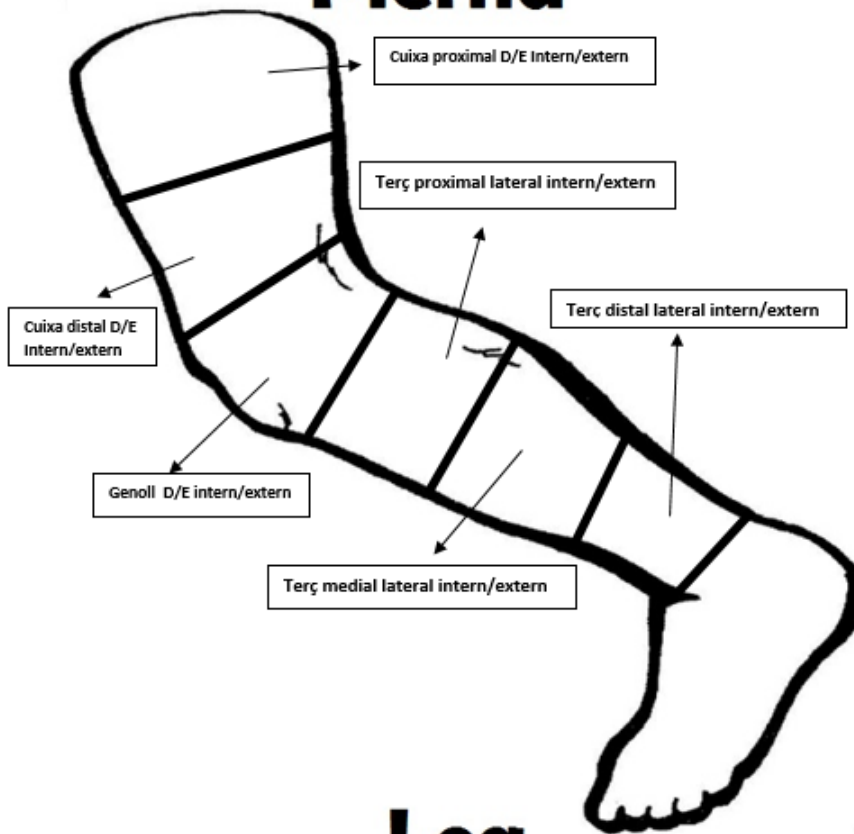
1.- Tots els valors possibles per la variable Locus un cop consensuades amb el personal d'infermeria de la Unitat Clínica de Ferides del HUSC.





- 1.Hipocondri dret
- 2.Epigastri
- 3.Hipocondri esquerra
- 4.Flanc dret
- 5.Mesogastri
- 6.Flanc esquerra
- 7.Fossa ilíaca dreta
- 8.Hipogastri
- 9.Fossa ilíaca esquerra
- 10.Mama dreta
- 11Mama esquerra
- 12.Esternum

Pierna



Leg

